

替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的疗效分析

冯志平, 沈丽达, 李云霞, 邓明佳, 谢琳

(云南省肿瘤医院 肿瘤内一科, 云南 昆明, 650118)

摘要:目的 观察替吉奥(S-1)胶囊联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的近期疗效及毒副反应。方法 将62例具有可测量病灶的晚期胃癌患者随机分为2组。S-1组($n=30$)根据体表面积确定S-1与奥沙利铂的初始剂量; FOLFOX7组($n=32$)使用5-氟尿嘧啶(5-Fu)、亚叶酸钙(CF)和奥沙利铂, 2组均于2个周期后评估疗效。结果 S-1组完全缓解(CR)1例, 部分缓解(PR)12例, 有效率为43.3%; FOLFOX7组CR1例, PR11例, 有效率为37.5%, 2组有效率比较无统计学意义。2组患者不良反应主要为恶心、呕吐、骨髓抑制、周围神经毒性及肝肾损害, 2组不良反应无显著差异。结论 S-1胶囊联合奥沙利铂治疗进展期胃癌与FOLFOX7疗效相当, 但不良反应较轻, 耐受性较好。

关键词: 晚期胃癌; 替吉奥; 奥沙利铂; 毒副反应

中图分类号: R 735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)07-041-03 DOI: 10.7619/jcmp.201307013

Analysis of therapeutic effects of S-1 capsules combined with oxaliplatin for advanced gastric cancer

FENG Zhiping, SHEN Lida, LI Yunxia, DENG Mingjia, XIE Lin

(Yunnan Tumor Hospital, Kunming, Yunnan, 650118)

ABSTRACT: Objective To observe the short-term effects and adverse reactions of S-1 capsules combined with oxaliplatin for advanced gastric cancer. **Methods** Sixty-two patients with measurable focus and advanced gastric cancer were randomly divided into two groups. The initial dosages of S-1 and oxaliplatin were confirmed in S-1 group ($n=30$) according to body surface areas. FOLFOX 7 group ($n=32$) was applied with 5-fluorouracil (5-Fu), calcium folinate (CF) and oxaliplatin. The therapeutic effects of both groups were evaluated after two cycles. **Results** In S-1 group, complete remission (CR) was found in 1 case, partial remission (PR) 12 cases and the effectiveness rate was 43.3%. Whereas in FOLFOX7, CR was found in 1 case, PR 11 cases and the effectiveness rate was 37.5%. There was no statistical significance compared with the effectiveness rates of both groups. The adverse reactions of patients in the two groups mainly included nausea, vomiting, bone marrow suppression, peripheral neurotoxicity, liver and kidney damage, but there was no significant difference between adverse reactions. **Conclusion** The therapeutic effects of S-1 capsules combined with oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer are similar to FOLFOX7, but its adverse reactions are less and tolerance is better.

KEY WORDS: advanced gastric cancer; S-1; oxaliplatin; adverse reactions

尽管全世界胃癌的发生率和死亡率均明显下降^[1], 但其仍然是中国主要恶性肿瘤之一, 且发病率和死亡率位居前列。目前研究^[2-3]表明, 以5-氟尿嘧啶(5-Fu)为基础的化疗与最佳支持治疗(BSC)相比, 可明显改善晚期胃癌患者的生活质量, 延长生存期。但迄今为止对晚期胃癌尚无标准化疗方案, 以往的一线治疗方案主要以芬太尼和丙泊酚(FP)二药联合为主, 有效率为35%~

50%^[4-6]。随着许多抗肿瘤新药的不断研发, 现在的三药联合方案中主要有DCF方案、ECF方案等, 但因其不良反应较大, 且对生存期改善不明显, 故疗效不能令人满意^[7]。因此, 探索疗效较好, 安全性更高, 更适合晚期胃癌患者的化疗方案具有积极意义。替吉奥(S-1)作为新一代氟尿嘧啶类化疗药物, 其临床疗效已经引起了国内为很多学者的关注。本研究选择S-1胶囊联合

收稿日期: 2012-11-24

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11320041)

通信作者: 沈丽达, Email: Shenlida2560@qq.com

奥沙利铂治疗晚期胃癌患者,并与FOLFOX7方案进行对比,旨在探讨最佳治疗方案,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2009年3月—2011年6月本院收治的晚期胃癌患者62例,均经病理组织学和细胞学检查确诊,且为无手术指征或手术后复发转移,均具有客观可评价指标,Karnofsky评分 >60 分,预计生存时间 >3 个月。治疗前血常规、肝肾功能检测均符合化疗标准,排除严重肝肾功能损伤、怀孕和哺乳期患者及进食有障碍者。将患者随机分为S-1组($n=30$)和FOLFOX7组($n=32$),其中S-1组中男17例,女13例,年龄37~71岁,中位年龄56岁;东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~1分16例,2分14例;未分化腺癌4例,低分化腺癌14例,乳头状腺癌4例,管状腺癌4例,黏液腺2例,印戒细胞癌2例。FOLFOX7组中男18例,女14例,年龄33~68岁,中位年龄51岁;ECOG评分0~1分18例,2分14例;未分化腺癌6例,低分化腺癌11例,乳头状腺癌2例,管状腺癌6例,黏液腺4例,印戒细胞癌3例。2组年龄、性别、病理分型等一般资料比较差异无统计学意义(P

>0.05),具有可比性。

1.2 方法

S-1组:根据体表面积确定初始剂量,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$, S-1胶囊40 mg/次,2次/d;体表面积 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$, S-1胶囊50 mg/次,2次/d;体表面积 $>1.5\text{ m}^2$, S-1胶囊60 mg/次,2次/d,早、晚饭后分别口服1次,连续服用28d,停药14d;奥沙利铂 130 mg/m^2 ,第1天静脉滴注。FOLFOX7组:5-氟尿嘧啶(5-Fu) 2400 mg/m^2 ,持续泵入46h;亚叶酸钙(CF)200 mg,第1天静脉滴注;奥沙利铂 130 mg/m^2 ,第1天静脉滴注。2组均于2个周期后评估疗效,且每周期化疗前后检查血常规、心电图及肝肾功能。

1.3 疗效标准

近期疗效按实体瘤的疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),以(CR+PR)计算有效率(RR)。毒副反应按抗癌药物急性与亚急性毒性表现及分级标准分为0~IV。

2 结果

2.1 近期疗效比较

S-1组近期疗效略高于FOLFOX7组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 2组患者近期效率比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率/%
S-1组	30	1(3.3)	12(40.0)	8(26.7)	9(30.0)	43.3
FOLFOX7组	32	1(3.1)	11(34.4)	9(28.1)	11(34.4)	37.5

2.2 不良反应比较

2组不良反应以I~II度为主,且S-1组不良反应发生率低于FOLFOX7组,但2组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 2组患者不良反应比较[n(%)]

不良反应	S-1组($n=30$)		FOLFOX7组($n=32$)	
	I~II度	III~IV度	I~II度	III~IV度
恶心、呕吐	15(50.0)	5(16.6)	20(62.5)	9(28.1)
白细胞减少	6(20.0)	1(3.3)	14(43.7)	3(9.4)
血小板减少	7(23.3)	3(10.0)	10(31.2)	8(25.0)
血红蛋白减少	6(20.0)	2(6.7)	11(34.3)	7(21.8)
口腔黏膜炎	6(10.0)	2(6.7)	9(28.1)	7(21.8)
腹泻	6(6.7)	0(0.0)	13(40.6)	2(6.0)
肝肾功能损害	5(16.6)	1(3.3)	11(40.6)	6(18.7)
皮疹	3(10.0)	0(0.0)	7(21.8)	3(9.4)
周围神经毒性	7(23.3)	4(13.3)	10(31.2)	2(6.0)

3 讨论

随着手术方式的改进及化疗、放疗水平的不断提高,晚期胃癌患者的生存期得到了一定提高,但是对比其他一些实体瘤的治疗效果,晚期胃癌患者的预后仍处于劣势。多项临床研究^[4-8]已经表明,目前对晚期胃癌的一线治疗方案,仍以5-Fu及其衍生物联合含铂方案为主,RR通常在35%~50%之间,无进展生存期为2.9~7个月,中位生存期为8.6~13个月,其疗效并不令人满意。

S-1是第3代氟尿嘧啶衍生物,是由替加氟、吉美嘧啶(CDHP)和奥替拉西钾(OXO)组成的复方制剂,其组成摩尔比为1:0.4:1。其中替加氟为5-Fu的衍生物,口服吸收后能在体内转化为5-

Fu, 这既保留了 5-Fu 对消化道肿瘤的疗效, 又避免其被机体产生的二氢嘧啶脱氢酶所降解; 吉美嘧啶为二氢嘧啶脱氢酶的强效抑制剂, 可延长血液和肿瘤组织中 5-Fu 的药效时间; 奥替拉西钾能特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶, 阻断 5-Fu 磷酸化, 减轻 5-Fu 引起的胃肠道毒副作用^[9]。因此, 与传统抗癌药物 5-Fu 相比, S-1 不仅能延长血液和肿瘤组织中 5-Fu 的药效时间, 增加抗癌作用, 同时还能降低胃肠道等毒副作用。

在日本, S-1 联合顺铂已经被作为晚期胃癌的标准方案, 这一结论的得出主要基于二项意义深远的 III 期临床试验。N. Boku 等^[10]的研究比较了 5-Fu 单药、伊立替康联合顺铂和 S-1 单药 3 种方案作为一线方案治疗晚期胃癌的疗效, 结果显示, 3 组中位生存时间分别为 10.8 个月、12.3 个月和 11.5 个月, 表明 S-1 与 5-Fu 疗效相当, 而伊立替康联合顺铂的疗效并未优于 5-Fu。另一项研究^[11]则表明, S-1 联合顺铂较 S-1 单药治疗晚期胃癌有明显优势, 但其毒副反应却明显高于 S-1 单药组。

奥沙利铂是第三代铂类抗肿瘤药物, 主要由铂原子与 DNA 链形成交联来阻断 DNA 的复制与转录, 其与 DNA 结合较顺铂迅速, 且不需要水化^[12], 现已广泛应用于胃癌、结直肠癌的术后辅助及晚期治疗。目前, 关于 S-1 联合奥沙利铂治疗胃癌尚无大型的 III 期临床研究。

本研究结果显示, S-1 组有效率略高于 FOLFOX7 组; 2 组不良反应主要为恶心、呕吐、骨髓抑制、周围神经毒性、肝肾损害等, 以 I ~ II 度为主, 但 S-1 组不良反应发生率有低于 FOLFOX7 组的趋势, 提示 S-1 联合奥沙利铂与 FOLFOX7 治疗晚期胃癌疗效相当, 但不良反应较轻, 耐受性较好^[13-14]。2 组近期疗效和不良反应比较差异不显著, 可能与本研究样本量偏小及 S-1 组患者既往多有化疗史有关。S-1 联合奥沙利铂对于治疗晚期胃癌是否具有良好疗效还有待于今后大规模的随机对照研究证实^[15]。

参考文献

- [1] Kelley J R, Duggan J M. Gastric cancer epidemiology and risk factors[J]. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56(1): 1.
- [2] Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(2): 163.
- [3] Pyrhnen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxo-rubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 1995, 71(3): 587.
- [4] Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8): 1450.
- [5] Ajani J A, Moiseyenko V M, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3205.
- [6] Ajani J A, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1547.
- [7] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36.
- [8] Al-Batran S E, Hartmann J T, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1435.
- [9] 孙燕, 石元凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 846.
- [10] N. Boku, S. Yamamoto, K. Shirao, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912) [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): LBA4513.
- [11] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215.
- [12] 廖子君, 南克俊, 韩军. 现代肿瘤治疗药理学[M]. 西安: 世界图书出版西安公司, 2002: 290.
- [13] 方雷, 吴海滨, 陈晓岗. Survivin 基因沉默抑制胃癌 MGC-803 细胞增殖并增强其对塞来昔布的敏感性[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(11): 1944.
- [14] 赵成, 李秀翠, 陈丽, 等. 可手术胃癌血清 HER-2/neu EOD 水平与临床特征及疗效的研究[J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(11): 1457.
- [15] 孙杰, 潘赛英, 陈倩琪, 等. 曲妥珠单抗联合 FOLFIRI 治疗 HER2 阳性晚期胃癌的疗效观察[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(8): 1458.