

## 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的疗效观察

李安民<sup>1</sup>, 盛 蓉<sup>2</sup>, 辛建锋<sup>1\*</sup>

1. 商洛市第二人民医院内三科, 陕西 商洛 726000

2. 陕西省人民医院肿瘤科, 陕西 西安 710068

**摘要:** **目的** 分析奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的疗效。**方法** 以2013年1月—2015年8月陕西省商洛市第二人民医院收治的90例结肠、直肠癌患者为研究对象, 根据住院病历顺序号分为观察组和对照组, 每组45例。对照组采用奥沙利铂联合氟尿嘧啶的化疗方案, 4周为1个治疗周期; 观察组采用奥沙利铂联合替吉奥的化疗方案, 21d为1个治疗周期。比较两组的疗效、不良反应、生活质量及1年生存率。**结果** 治疗后, 观察组的总缓解率高于对照组, 疾病控制率低于对照组, 但两组间比较, 差异均无统计学意义。治疗期间, 两组I度和II度不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义; III度和IV度的不良反应中, 观察组的胃肠道反应、肝功能受损、白细胞减少的发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 其他各项间比较, 差异均无统计学意义。两组间SF-36量表中各项评分差值间无统计学意义。观察组治疗后1年生存率为46.67% (21/45), 对照组治疗后1年生存率为42.22% (19/45), 两组1年生存率比较, 差异无统计学意义。**结论** 奥沙利铂联合替吉奥与奥沙利铂联合氟尿嘧啶化疗方案治疗晚期结直肠癌的疗效以及对患者生活质量的影响效果相当, 但奥沙利铂联合替吉奥的胃肠道、肝及骨髓抑制的不良反应情况优于奥沙利铂联合氟尿嘧啶化疗方案。

**关键词:** 晚期结直肠癌; 奥沙利铂; 替吉奥; 氟尿嘧啶

**中图分类号:** R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)03-0385-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.020

## Curative effect of oxaliplatin combined with S-1 in treatment of advanced colorectal cancer

LI An-min<sup>1</sup>, SHENG Rong<sup>2</sup>, XIN Jian-feng<sup>1</sup>

1. The Third Internal Medicine Department, Shangluo No.2 Provincial People's Hospital, Shangluo 726000, China

2. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

**Abstract: Objective** To analyze the curative effect of oxaliplatin combined with S-1 in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Totally 90 cases of patients with advanced colorectal cancer in Shangluo No.2 Provincial People's Hospital from January 2013 to August 2015 were divided into observation group and control group, 45 cases in each group. Patients in control group were treated with oxaliplatin combined with fluorouracil, 4 weeks for one cycle of treatment, and patients in observation group were treated with oxaliplatin combined with S-1, 21 d for one cycle. The curative effects, adverse reactions, life quality, and one year survival rate were compared between two groups. **Results** After treatment, the total remission rate of observation group was higher than that of control group, and the disease control rate was lower than that of the control group, but there was no significant difference between the two groups. During the treatment, there were no significant differences in I degree and II degree adverse reactions between two groups; But the adverse reactions of level III and level IV of gastrointestinal reaction, liver function damage, reduce the incidence of white blood cells in observation group were significantly lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in the SF-36 scale scores. The one year survival rate of observation group was (21/45), and the survival rate of the control group after treatment was 42.22% (19/45) in the control group, and there was no significant difference between the two groups in the one year survival rate. **Conclusion** Compared with oxaliplatin combined with fluorouracil, oxaliplatin combined with S-1 has equivalent efficacy and life quality, but the adverse reactions in gastrointestinal tract, liver, and marrow were better.

**Keywords:** advanced colorectal cancer; oxaliplatin; S-1; fluorouracil

收稿日期: 2016-09-13

作者简介: 李安民(1963—), 男, 副主任医师, 研究方向为肿瘤化疗、肿瘤生物治疗。Tel: 13629141353 E-mail: lianmin\_196302@medicinepaper.cn

\*通信作者 辛建锋(1964—), 男, 本科, 主任医师, 研究方向为消化内科方向。E-mail: xinjianfeng\_196401@medicinepaper.cn

结直肠癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤,近年来随着我国经济的发展以及人们饮食结构的变化,结直肠癌的发病率呈逐年上升的趋势<sup>[1-2]</sup>。早期结直肠癌的治疗以手术切除为主,但早期结直肠癌的临床症状多不明显,部分患者确诊时病灶已经转移或发展至晚期,失去手术治疗的时机,化疗是目前晚期结直肠癌的主要治疗方法<sup>[3]</sup>。FOLFOX4 是以奥沙利铂联合氟尿嘧啶为主体的长期应用于结直肠癌的化疗方案,而奥沙利铂联合替吉奥的化疗方案是新近发现的可显著提高治疗效果、改善患者生存质量的新化疗方案<sup>[3]</sup>。目前临床已多见奥沙利铂联合替吉奥治疗结直肠癌的相关报道<sup>[4-5]</sup>,但对于奥沙利铂联合替吉奥的化疗方案和 FOLFOX4 治疗结直肠癌的疗效比较,以及对患者生活质量的影响较少见。因此本研究拟对比分析奥沙利铂联合替吉奥与奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌的疗效,以为临床结直肠癌化疗方案的选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以 2013 年 1 月—2015 年 8 月商洛市第二人民医院收治的 90 例结肠、直肠癌患者为研究对象,所有患者均经镜检和病理检查确诊,知情同意本研究,年龄大于 18 岁,有一个或以上可测量病灶,可口服用药,预计生存期大于 3 个月,TNM 病情分期为 III 和 IV 期,血常规、尿常规、肝肾功能、心功能等均无明显异常,无药物过敏史,无合并泌尿系统、呼吸系统、循环系统等其他系统疾病,无其他恶性肿瘤史,所有患者均未接受过其他化疗和放疗。将 90 例患者根据住院病历顺序号分为观察组和对照组,每组 45 例,观察组中,男 25 例,女 20 例,年龄 19~75 岁,平均(53.2±5.5)岁;病情分期 III 期 16 例,IV 期 29 例;管状腺癌 35 例,黏液腺癌 10 例;转移部位:肝 16 例,肺 8 例,骨 6 例,盆腔 5 例,淋巴 10 例;对照组中男 26 例,女 19 例,年龄 20~75 岁,平均(52.2±5.8)岁;病情分期 III 期 18 例,IV 期 27 例;管状腺癌 34 例,黏液腺癌 11 例;转移部位:肝 17 例,肺 7 例,骨 6 例,盆腔 5 例,淋巴 10 例,两组患者的年龄、性别、病情、转移情况等一般资料比较,差异无统计学意义,可进行组间对照研究。

### 1.2 治疗方法

对照组采用 FOLFOX4 化疗方案:第 1 天,静脉滴注奥沙利铂注射液(齐鲁制药有限公司,批号

121210,规格 0.1 g) 85 mg/m<sup>2</sup>,2 h 滴注结束;第 1 天和第 2 天,静脉滴注亚叶酸钙注射液(山西普德药业股份有限公司,批号 121115,规格 0.3 g) 200 mg/m<sup>2</sup>,持续滴注 2 h,同时静脉注射氟尿嘧啶注射液(沈阳药大药业有限责任公司,批号 121221,规格 10 mL:0.25 g) 400 mg/m<sup>2</sup>;之后,微量泵持续静脉滴注氟尿嘧啶 600 mg/m<sup>2</sup>,持续滴注 22 h,上述用药每 2 周重复 1 次,4 周为 1 个治疗周期。

观察组采用奥沙利铂联合替吉奥的化疗方案:

第 1 天,静脉滴注奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>,2 h 滴注结束;第 1~14 天,口服替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 121220,规格 20 mg),每天 2 次,早晚饭后服用,给药剂量按体表面积计算,体表面积小于 1.25 m<sup>2</sup> 时,替吉奥 40 mg/次,体表面积在 1.25~1.50 m<sup>2</sup> 者,替吉奥 50 mg/次,体表面积大于 1.50 m<sup>2</sup> 时,替吉奥 60 mg/次,21 d 为 1 个治疗周期。

### 1.3 观察指标

(1) 两组患者化疗 2 个周期后采用实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST)<sup>[6]</sup>评价疗效:完全缓解(CR)为全部肿瘤病灶消失并维持 4 周;部分缓解(PR)为病灶缩小 30%或以上并维持 4 周;无变化(SD)为非 PR 或 PD;病情进展(PD)为病灶增加 20%,病灶增加前非 CR/PR/SD。总缓解率=(CR+PR)/总例数,疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数。(2) 治疗期间根据 WHO 的抗癌药物不良反应分度标准<sup>[7]</sup>,判定两组在治疗期间出现的 I~IV 度不良反应发生情况。(3) 采用 SF-36 生活质量评价量表评估两组患者治疗前后的生活质量,该量表包括 8 个维度:生理功能,生理职能,身体疼痛,活力,社会功能,情感职能,精神健康,健康总体变化<sup>[8]</sup>。每个维度的最终计算分值为 0~100 分,分值越高表示健康状况越好,计算所有患者治疗前和治疗后的各维度评分差值,比较生活质量改善情况。(4) 治疗后每月,患者来院复诊,未复诊者,采用电话随访的方式获得患者的生存情况,统计两组的 1 年生存率。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 进行统计分析,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗后疗效比较

治疗后,观察组的总缓解率为 48.89%,对照组为 42.22%;观察组疾病控制率为 84.40%,对照组为 88.89%,两组间比较,差异均无统计学意义。见表 1。

### 2.2 两组不良反应发生情况比较

治疗期间,两组 I 度和 II 度不良反应发生率比较,差异均无统计学意义;III 度和 IV 度的不良反应中,观察组的胃肠道反应、肝功能受损、白细胞减

少的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其他各项间比价,差异均无统计学意义。见表 2。

### 2.3 两组治疗前后生活质量改善情况比较

计算两组患者治疗前和治疗后 SF-36 量表中各项的得分差值,对差值进行比较分析,结果显示,两组间 SF-36 量表中各项评分差值间无统计学意义。见表 3。

表 1 两组治疗后疗效比较

Table 1 Comparison on curative effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总缓解率/%	疾病控制率/%
对照	45	4	15	21	5	42.22	88.89
观察	45	5	17	16	7	48.89	84.40

表 2 两组不良反应发生情况比较

Table 2 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	例数	级别	胃肠道反 应/%	口腔黏膜 病变/%	肝功能受 损/%	白细胞减 少/%	血小板减 少/%	血红蛋白 减少/%	手足综合 征/%	外周神经 毒性/%
对照	45	I + II	64.44	15.55	24.44	46.67	33.33	55.55	40.00	62.22
		III+IV	28.89	2.22	20.00	26.67	4.44	20.00	8.89	4.44
观察	45	I + II	75.55	17.78	31.11	55.55	28.89	51.11	35.55	57.78
		III+IV	11.11*	2.22	4.44*	8.89*	6.67	17.78	6.67	4.44

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组治疗前后生活质量评分差值比较 ( $\bar{x} \pm s, n=45$ )

Table 3 Comparison on quality of life scores between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n=45$ )

组别	生理功能/分	生理职能/分	身体疼痛/分	活力/分	社会功能/分	情感职能/分	精神健康/分	总体健康/分
观察	6.52±2.23	6.01±1.06	6.01±1.06	9.36±1.12	4.99±1.05	8.99±1.10	5.57±1.03	2.97±1.16
对照	6.71±1.99	6.20±1.13	5.48±1.03	9.13±1.22	4.62±0.99	8.66±0.98	5.11±1.42	2.67±1.15

### 2.4 两组 1 年生存率比较

观察组治疗后 1 年生存率为 46.67% (21/45),对照组治疗后 1 年生存率为 42.22% (19/45),两组 1 年生存率比较,差异无统计学意义。

### 3 讨论

结直肠癌包括结肠癌和直肠癌,是临床常见的消化系统肿瘤,其发病率在全球范围内排第 3 位,死亡率排第 4 位,据统计,2012 年全球全世界结直肠癌新发 136 万左右,因结直肠癌死亡病例近 70 万例<sup>[9]</sup>。在我国每年结直肠癌新发约 10 万,死亡率位居第 5,5 年生存率不到 10%<sup>[2]</sup>,晚期结直肠癌的治疗目标为延长生存期,提高生活质量。化疗是晚

期结直肠癌治疗的基石,尤其是以氟尿嘧啶和亚叶酸钙为主的常用化疗方法,如 FOLFOX4 化疗方案<sup>[3]</sup>。

FOLFOX4 化疗方案中,氟尿嘧啶为抗代谢的细胞毒性药物,主要通过抑制胸苷酸合成酶而阻碍细胞 DNA 的合成发挥抗癌活性,因其在体内半衰期较短,会被迅速代谢为无活性的代谢产物,因此采用静脉注射和静脉滴注两种给药方式,维持有效体内药物浓度;亚叶酸钙通过与胸苷酸合成酶结合形成更稳定的结构而延长对酶的抑制作用,与氟尿嘧啶发挥协同作用;奥沙利铂为具有二氨基环己烷结构的第三代铂类抗癌药物,通过阻断 DNA 的复

制和转录发挥作用<sup>[10]</sup>。以上3种药物因产生细胞毒性的作用机制不同,因此联合药物治疗结直肠癌可提高疗效,降低不良反应发生率<sup>[11]</sup>。

替吉奥属于复方制剂,由替加氟和吉美嘧啶及奥替拉西钾两类调节剂组成,替加氟为氟尿嘧啶的前体药物,在体内被代谢为氟尿嘧啶发挥抗癌作用;吉美嘧啶为二氢嘧啶脱氢酶抑制剂,主要分布于肝脏,抑制氟尿嘧啶的体内代谢,奥替拉西钾为肠道乳清酸磷酸核糖基转移酶,抑制肠道组织中氟尿嘧啶的磷酸化,因口服吸收后主要分布于胃肠组织,因此可降低氟尿嘧啶的不良反应。吉美嘧啶及奥替拉西钾联合调节,最终使从替加氟代谢而来的氟尿嘧啶维持有效的药物浓度,产生与持续静脉滴注氟尿嘧啶相同的抗癌效果,且可降低持续静脉注射发生静脉炎的风险<sup>[12]</sup>。最初替吉奥主要用于胃癌的治疗,近几年研究发现,其与奥沙利铂合用治疗结直肠癌效果亦较显著<sup>[13]</sup>。

本研究中,治疗后,观察组的总缓解率高于对照组,疾病控制率低于对照组,但两组间比较,差异均无统计学意义,提示两种治疗方案的临床疗效相当,说明了奥沙利铂联合替吉奥的化疗方案治疗晚期结直肠癌的可行性,以上结果与张宏伟等<sup>[14]</sup>研究结果一致;治疗后两组间SF-36量表中各项评分差值间无统计学意义;两组1年生存率比较,差异无统计学意义,进一步佐证了奥沙利铂联合替吉奥的化疗方案的可行性。本研究还显示,治疗期间,两组I度和II度不良反应发生率比较,差异均无统计学意义,III度和IV度的不良反应中,观察组的胃肠道反应、肝功能受损、白细胞减少的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示与FOLFOX4化疗方案相比,奥沙利铂联合替吉奥可显著降低胃肠道、肝及骨髓方面的不良反应,从而有利于提高患者的生活质量。

综上所述,奥沙利铂联合替吉奥与FOLFOX4治疗晚期结直肠癌的疗效以及对患者生活质量的影响效果相当,但奥沙利铂联合替吉奥的胃肠道、肝及骨髓抑制的不良反应情况优于FOLFOX4化疗方案。

#### 参考文献

- [1] 张 梁, 罗桂飞, 元辉雄, 等. 结直肠癌患者血清中可溶性P-选择素和L-选择素水平及临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(8): 599-603.
- [2] 李道娟, 李 倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势 [J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 305-310.
- [3] 李文彬. 晚期结直肠癌的化疗进展 [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(11): 378-382.
- [4] 郑晓川. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的近期疗效观察 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(6): 642-644.
- [5] 许 伦. 奥沙利铂联合替吉奥方案与XELOX方案在晚期结直肠癌治疗中的疗效及毒副作用对比[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(1): 99-102.
- [6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [7] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准) [J]. 癌症, 1992, (3): 254.
- [8] 万崇华, 方积乾, 汤学良, 等. SF-36量表用于肝癌患者生活质量测定的效果评价 [J]. 肿瘤, 2005, 25(5): 492-494.
- [9] 潘志忠, 王志强. 结直肠癌肝转移的多学科综合治疗 [J]. 广东医学, 2015(16): 2449-2452.
- [10] Douillard J Y, Zemelka T, Fountzilias G, et al. FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: The randomized phase II FUTURE study [J]. Clin Col Cancer, 2014, 13(1): 14-26.e1.
- [11] 杨 兰, 邓 颖, 胡洪林, 等. XELOX方案与FOLFOX4方案治疗晚期结直肠癌疗效比较 [J]. 武警医学, 2014, 25(3): 221-223.
- [12] Liu H, Wang Y, Li G, et al. Clinical study of tegafur-gimeracil-oteracil potassium capsule (s-1) and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced colorectal cancer [J]. J Cancer Res Therap, 2015, 11(2):331-335.
- [13] 毕延智, 曾冬香, 盛桂凤. 替吉奥在胃癌治疗中的研究进展 [J]. 癌症进展, 2012, 10(5): 477-480.
- [14] 张宏伟. 替吉奥联合奥沙利铂对比FOLFOX4方案治疗晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(8): 584-586.