

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.07.019

替吉奥与卡培他滨联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效对比*

张伶俐, 谢学建, 高 茗, 王 锐, 宋海珠, 宋小骏, 王 楠[△]

(中国人民解放军东部战区总医院, 江苏 南京 210002)

摘要:目的 比较替吉奥与卡培他滨分别联合奥沙利铂治疗结直肠癌的疗效和安全性。方法 将76例结直肠癌患者随机分为A组(36例)和B组(40例),A组第1天静脉滴注奥沙利铂,同时口服替吉奥14 d;B组第1天静脉滴注奥沙利铂,同时口服卡培他滨14 d。2个化疗周期后计算客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)和不良反应发生率。结果 两组的ORR及DCR均无统计学差异(33.33%比40.00%, 69.44%比72.50%, $P>0.05$);但A组的血小板减少、肾功能异常、手足综合征的发生率明显低于B组($P<0.05$),其余不良反应发生率无明显差异($P>0.05$)。结论 两组方案均能有效治疗结肠癌,且疗效无明显差异,但替吉奥联合奥沙利铂安全性更高,为临床较优选择。

关键词:替吉奥;卡培他滨;结直肠癌;奥沙利铂;疗效;药品不良反应

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)07-0060-03

Effect of Oxaliplatin Combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium or Capecitabine in the Treatment of Colorectal Cancer:a Comparative Study

ZHANG Lingli, XIE Xuejian, GAO Ming, WANG Rui, SONG Haizhu, SONG Xiaojun, WANG Nan

(General Hospital of Eastern Theater Command of PLA, Nanjing, Jiangsu, China 210002)

Abstract: Objective To compare the clinical effect and safety of oxaliplatin combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium(S-1) or capecitabine in the treatment of colorectal cancer. **Methods** Totally 76 patients with colorectal cancer were randomly divided into group A(36 cases) and group B(40 cases). The patients in group A were given intravenous drip of oxaliplatin on the first day, and took S-1 orally for 14 days. The patients in group B were given intravenous drip of oxaliplatin on the first day, and took capecitabine orally for 14 days. After 2 cycles of chemotherapy, the objective remission rate(ORR), disease control rate(DCR) and the incidence rate of adverse reaction were calculated. **Results** There was no significant difference in ORR and DCR between the two groups(33.33% vs. 40.00%, 69.44% vs. 72.50%, $P>0.05$). The incidence rates of thrombocytopenia, renal dysfunction and hand-foot syndrome in group A were significantly lower than those in group B($P<0.05$), but there was no significant difference in the incidence rate of other adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Both of the two regimens can effectively treat colon cancer, and there is no significant difference in curative effect, but S-1 combined with oxaliplatin is safer, which is a better choice in clinic.

Key words: tegafur, gimeracil and oteracil potassium; capecitabine; colorectal cancer; oxaliplatin; curative effect; adverse drug reaction

*基金项目:南京药学会-常州四药医院药学科研基金项目[2015YX012]。

第一作者:张伶俐,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与药物经济学,(电子信箱)13701472036@163.com。

[△]通信作者:王楠,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)njpilicew@163.com。

- 杂志,2013,36(4):255-264.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 心血管病杂志, 2007,11(35):979-987.
- [10] 肖建,杜春玲. 慢性阻塞性肺疾病病因及发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志,2014,34(11):3191-3194.
- [11] 王红,陆月明. 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压发病机制及治疗进展[J]. 临床肺科杂志,2015,20(11):2101-2103.
- [12] 陈加宏,王海清,金冬梅. 辛伐他汀联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(10):133-135.
- [13] 刘洋,曲妮妮. 中医治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压研究进展[J]. 亚太传统医药,2017,13(24):72-74.
- [14] 张琼,樊长征,苗青,等. 慢性阻塞性肺疾病继发动脉高压的中医发病机制及治疗思路[J]. 中医杂志,2013,54(4):290-292.
- [15] 王德钦,邱光英,郭新军. 补肺活血胶囊辅助治疗慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014,24(5):1155-1157.
- [16] 周玉华,周翠华,曹跃刚,等. 穴位艾灸配合补肺活血胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压的临床观察[J]. 武汉大学学报(医学版),2018,39(3):440-442.
- [17] 薛华,李满祥,施大为. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并肺动脉高压患者呼出气一氧化氮浓度变化及其临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(6):158-160.

(收稿日期:2018-07-26)

结直肠癌是常见的恶性肿瘤,发病非常隐匿,大多数人发现时已接近晚期,失去了手术机会。早期的直肠癌治疗方法以手术为主,中晚期的直肠癌治疗方式包括化学治疗(简称化疗)、放射治疗(简称放疗)、生物治疗等,其中化疗是主要方式,系统化疗能显著延长结直肠癌患者的生存时间,提高生活质量^[1]。国外有研究报道称,替吉奥联合奥沙利铂治疗转移性结直肠癌疗效不亚于卡培他滨联合奥沙利铂方案^[2],但国内相关报道较少。本研究中对分析分别应用替吉奥联合奥沙利铂和卡培他滨联合奥沙利铂方案治疗晚期结直肠癌的疗效和不良反应。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:组织细胞学检查确诊为结肠癌,临床

肿瘤(TNM)分期为Ⅲb期和Ⅳ期;既往未经治疗;有明确的观察指标,至少有1个影像学(CT或MRI)可测量的客观病灶;身体状况评分(KPS) > 160分或美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≤ 2分;血常规、肝肾功能、凝血四项均正常,心电图正常;预计生存期大于3个月。

排除标准:治疗期间有放疗及生物治疗史;有第2种原发肿瘤。

病例选择与分组:选取医院2013年7月至2017年6月经病理学确诊的结肠癌患者76例,随机分为A组(36例)和B组(40例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病理分型(例)			病理分期(例)		转移部位(例)			
			中分化腺癌	低分化腺癌	黏液癌	Ⅲb期	Ⅳ期	淋巴结	肝	肺	其他
A组($n=36$)	24/12	56.58 ± 12.76	13	22	1	11	25	27	25	3	3
B组($n=40$)	27/13	51.45 ± 15.83	13	25	2	15	25	33	24	8	4
P值	0.938	0.127		0.854			0.524			0.552	

1.2 方法

两组均常规给予保肝、止吐、抑酸等常规支持治疗。A组患者予注射用奥沙利铂(连云港杰瑞药业有限公司,国药准字H20103049,规格为每瓶50 mg)130 mg/m²加入葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,第1天;替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20100135,规格为每片20 mg)40 mg/m²,每日2次,连续服用14 d后停药1周。B组患者予注射用奥沙利铂,方法同A组;卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024,规格为每片0.5 g),1250 mg/m²,每日2次,连续服用14 d后停药1周。两组患者均化疗2个周期。之后根据对化疗效果和不良反应评估,如果有效则继续相同化疗方案,进展则更换其他化疗方案,出现严重不良反应时给予相应治疗。

1.3 观察指标与疗效判定标准

按照实体瘤疗效评价标准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、疾病进展(PD),客观缓解率(ORR) = CR + PR,疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD。按世界卫生组织(WHO)制订的抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准,包括肝功能异常、胃肠道反应、周围神经毒性、血液学毒性、疲劳、手足综合征。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件处理。计量数据以 $\bar{X} \pm s$

表示,行t检验;计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
A组($n=36$)	3(8.33)	9(25.00)	13(36.11)	11(30.56)	12(33.33)	25(69.44)
B组($n=40$)	1(2.50)	15(37.50)	13(32.50)	11(27.50)	16(40.00)	29(72.50)
P值					0.547	0.769

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

项目	A组($n=36$)		B组($n=40$)		P值
	I级+II级	III级+IV级	I级+II级	III级+IV级	
白细胞减少	17(47.22)	0(0)	18(45.00)	2(5.00)	0.809
贫血	19(52.78)	0(0)	16(40.00)	0(0)	0.264
血小板减少	8(22.22)	0(0)	19(47.50)	1(2.50)	0.012
肝功能异常	15(41.67)	0(0)	17(42.50)	0(0)	0.941
肾功能异常	1(2.78)	0(0)	7(17.50)	0(0)	0.037
恶心、呕吐	13(36.11)	1(2.78)	10(25.00)	1(2.50)	0.291
腹泻	2(5.56)	0(0)	3(7.50)	0(0)	0.733
手足综合征	3(8.33)	0(0)	9(22.50)	2(5.00)	0.031

3 讨论

化疗能延长癌症患者的生存期,但伴随的不良反应会影响其生活质量,严重者会导致停药,终止其化疗方

案^[4],因此在评价化疗方案有效性的同时,应重视化疗的不良反应。由奥沙利铂、氟尿嘧啶及亚叶酸钙组成的FOLFOX方案是目前治疗结直肠癌的一线治疗方案^[5],但进展后尚无标准的二线化疗方案^[6]。由于氟尿嘧啶半衰期短、疗效不佳^[7],新型的口服氟尿嘧啶类药物如卡培他滨和替吉奥应用逐渐广泛。卡培他滨是氟尿嘧啶的前体药物,可在胸苷磷酸化酶作用下代谢为氟尿嘧啶,而肿瘤组织中的胸苷磷酸化酶高于正常组织,这种药物对肿瘤组织的特异选择性可提高抗肿瘤活性,同时降低对正常组织的影响^[8]。替吉奥胶囊是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾3种成分组方的复方制剂^[9]。替加氟是氟尿嘧啶的前体药物,在体内转化为氟尿嘧啶,但毒性仅为氟尿嘧啶的1/7~1/4^[10]。吉美嘧啶抑制分解氟尿嘧啶的DPD分解酶,可使氟尿嘧啶的作用时间延长^[11]。奥替拉西钾作用于分布在胃肠道的乳清酸磷酸核糖基转移酶,阻止氟尿嘧啶的磷酸化,而氟尿嘧啶的磷酸化产物是造成胃肠道不适的主要原因^[12-13]。三者联合可提高疗效,且能降低不良反应。

本研究中出现的不良反应有白细胞减少、贫血、血小板减少、肝功能异常、肾功能异常、恶心、呕吐、腹泻及手足综合征,多为I~II级不良反应,对患者的生活质量几乎无影响。这与卡培他滨对肿瘤细胞的靶向性和替吉奥三药联合降低不良反应的机制相符。两组患者的大部分不良反应发生率均无明显差异,但A组血小板减少、肾功能异常、手足综合征的发生率明显低于B组,这与在替吉奥与卡培他滨分别联合奥沙利铂治疗结直肠癌的文献[7-8,10-11]报道的结果基本类似,提示在使用卡培他滨联合奥沙利铂时应监测相关指标。其中手足综合征易被忽略,表现为肢体麻木、感觉迟钝及手足红斑肿胀疼痛^[14],患者应保持手足滋润,涂凡士林软膏或绵羊油^[15]。

本研究结果显示,替吉奥与卡培他滨分别联合奥沙利铂治疗结直肠癌均有良好疗效,但无明显差异。替吉奥联合奥沙利铂的血小板减少、肾功能异常、手足综合征的不良反应发生率明显低于卡培他滨联合奥沙利铂,此化疗方案有助于减轻患者的痛苦,促进化疗继续进行。但由于本研究纳入研究样本量较少,周期较短,可能

会使研究结果存在一定偏差,尚需大样本、多中心的临床对照试验加以证实。

参考文献:

- [1] MEYERHARDT JA, MAYER RJ. Systemic Therapy for Colorectal Cancer[J]. N Eng J Med, 2005, 35(5): 476-487.
- [2] HONG YS, LIM HY, LEE J, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a randomised, non-inferiority phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(11): 1125-1132.
- [3] 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.
- [4] 李娜. 阿瓦斯汀与替吉奥联合治疗老年晚期大肠癌不良反应的观察及护理[J]. 东南国防医药, 2015, 17(3): 317-318.
- [5] HOFF PM, HOCHHAUS A, PESTALOZZI BC, et al. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(29): 3596-3603.
- [6] 李丙军, 丁江华, 洪建明. 卡培他滨节拍化疗治疗转移性结直肠癌22例[J]. 东南国防医药, 2010, 12(3): 247-248.
- [7] 杨晓利, 王峰, 夏金, 等. 替吉奥或卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗晚期结直肠癌效果对比分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(5): 687-690.
- [8] 林丹丹, 张一桥, 陈能, 等. 替吉奥与卡培他滨治疗结直肠癌疗效与安全性的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(21): 3414-3417.
- [9] 丁旭, 李怀奇, 宋晓萌, 等. 替吉奥联合多西他赛和顺铂诱导化疗晚期口腔鳞状细胞癌的临床观察[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(10): 1067-1070.
- [10] 严海, 黄丹, 胡清林, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥对晚期结肠癌患者血浆miR-21表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3291-3294.
- [11] 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.
- [12] TSUCHIYA T, SADAHIRO S, SASAKI K, et al. Safety analysis of two different regimens of uracil-tegafur plus leucovorin as adjuvant chemotherapy for high-risk stage II and III colon cancer in a phase III trial comparing 6 with 18 months of treatment: JFMC33-0502 trial[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(6): 1253-1261.
- [13] OKAMOTO K, KOBAYASHI M, MAEDA H, et al. A case of stage IV colon cancer effectively treated with tegafur uracil/calcium folinate in a patient on hemodialysis[J]. Gan to Kagaku Ryoho, 2012, 39(7): 1151-1153.
- [14] 周勇, 杨勇. 两种同步放化疗方案对复发性结直肠癌患者生存时间及不良反应的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(11): 1565-1567.
- [15] 高永红, 李柳英. 结直肠癌患者应用奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗的护理[J]. 广东医学, 2012, 33(10): 1521-1522.

(收稿日期:2018-07-23)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办