

XELOX 方案和 SP 方案治疗晚期胃癌的比较研究

A Comparative Study of XELOX Regimen and SP Regimen in the Treatment of Advanced Gastric Cancer // LIANG Lin-chun, CHU Bin-bin, YUAN Yi

梁琳春, 褚斌斌, 袁 谊
(浙江大学明州医院, 浙江 宁波 315000)

摘要: [目的] 比较 XELOX 方案(奥沙利铂联合卡培他滨)与 SP 方案(替吉奥联合顺铂)治疗晚期胃癌的疗效及安全性。[方法] 对 36 例晚期胃癌患者采用 XELOX 方案治疗, 与 SP 方案(37 例)进行疗效比较。[结果] XELOX 方案组总有效率为 47.2%(17/36), SP 方案组总有效率为 51.4%(19/37), 两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$); 两组中位疾病进展时间和中位生存时间比较无差异($P>0.05$)。XELOX 组手足综合征、神经毒性发生率较 SP 组高, 但骨髓抑制发生率较 SP 组低, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论] XELOX 方案和 SP 方案对晚期胃癌的疗效相近, 不良反应可耐受, 临床中可根据患者年龄、一般状况及其他预后因素个体化选择化疗方案。
关键词: 胃肿瘤; 卡培他滨; 奥沙利铂; 替吉奥; 药物治疗
中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2015)03-0258-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.03.B020

由于早期胃癌无典型表现, 人群普查不易普及, 约有 2/3 患者确诊时已失去手术切除治愈机会, 因此, 化疗成为晚期胃癌主要治疗方法^[1]。但至今还没有标准的化疗方案。近年来, 新药的研究与新联合化疗方案已成为研究热点。我院从 2009 年 8 月至 2013 年 10 月, 应用 XELOX 方案和 SP 方案, 共治疗 73 例晚期胃癌患者, 现将两种方案治疗的疗效和不良反应进行比较和分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

浙江大学明州医院 2009 年 8 月至 2013 年 10 月收治晚期胃癌患者 73 例, 男性 40 例, 女性 33 例, 年龄 35~78 岁, 中位年龄 56 岁, 均为初治患者或辅助化疗半年后复发患者。其中 XELOX 方案组 36 例, SP 方案组 37 例, 所有病例均病理学确诊, 其中低分化腺癌 40 例, 中分化腺癌 6 例, 黏液腺癌 13 例, 印戒细胞癌 11 例, 未分化癌 3 例。治疗前经影像学证实有 1 个以上的可测量转移病灶, 其中肝转移 37 例, 腹腔淋巴结转移 30 例, 肺转移 7 例, 左锁骨上淋巴结转移 15 例, 卵巢转移 5 例, 骨转移 19 例。ECOG 评分 0~2 分, 血常规及肝肾功能、电解质基本正常, 心电图正常, 两组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$) (Table 1)。

通讯作者: 梁琳春, 主治医师, 学士; 浙江大学明州医院肿瘤科, 浙江省宁波市鄞州区泰康西路 168 号 (315000); E-mail: lianglinchun33@126.com
收稿日期: 2015-01-16; **修回日期:** 2015-02-06

1.2 治疗方法

XELOX 组: 奥沙利铂 130mg/m² d₁ 静滴 2~3h, 卡培他滨 (希罗达) 1000mg/m², Bid 早晚餐后口服 d₁₋₁₄, 每 3 周重复。SP 组: 替吉奥胶囊根据体表面积给药, 体表面积<1.25m², 40mg, Bid; 体表面积 1.25~1.50m², 50mg, Bid; 体表面积>1.50m², 60mg, Bid, 早晚餐后口服, d₁₋₁₄, 停药 7d; 顺铂 60 mg/m², d₁ 静脉滴注, 21d 为 1 个周期。每例患者至少化疗 2 个周期, 2 个周期后按照 WHO 标准进行疗效评价, 无效者更改方案或放弃化疗。

支持治疗均行中心静脉置管术; 对症应用止吐、保肝、营

Table 1 General data of the two groups

Features	XELOX group	SP group	P
Gender			
Male	23	24	0.931
Female	13	13	
Age(years old)			
≥60	23	25	0.741
<60	13	12	
ECOG score			
0~1	19	20	0.913
2	17	17	
Differentiation degree			
Low differentiation adenocarcinoma	19	21	0.982
Moderate differentiation adenocarcinoma	3	3	
Mucinous adenocarcinoma	6	7	
Signet ring cell carcinoma	6	5	
Undifferentiated carcinoma	2	1	
Metastatic sites			
Left supraclavicular lymph nodes	8	7	0.961
Liver	19	18	
Abdominal lymph nodes	15	15	
Lung	4	3	
Bone	9	10	
Ovary	2	3	

养心肌等药物。治疗过程中如出现Ⅱ度以上白细胞计数减少,给予粒细胞集落刺激因子,出现Ⅳ度不良反应时化疗药物减量25%。每个化疗周期至少复查1次肝、肾功能及血电解质,每周至少复查1次血常规。若期间自觉不适或发生骨髓抑制,行血常规等检查。

1.3 疗效评价

疗效评价按照WHO推荐的实体瘤疗效客观评价指标,分为完全缓解(CR):病灶完全消退;部分缓解(PR):病灶最长径缩小 $\geq 30\%$;稳定(SD):病灶最长径缩小 $<30\%$ 或增大 $<20\%$;进展(PD):病灶最长径增大 $\leq 20\%$,以CR+PR为总有效率,可观察病灶均应用螺旋CT测量并比较。不良反应按照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分级标准进行观察和判定,分为0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度。

1.4 统计学处理

所有患者接受电话回访,末次随访时间为2014年5月,随访率为94.5%,中位随访时间为9个月(2~30个月)。两组近期总有效率和不良反应比较使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。两组中位疾病进展时间(MDFS)和中位生存时间(MST)数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差别选用单因素方差分析, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

XELOX组36例患者共完成150个周期化疗,平均每个患者约4.2个周期,SP组37例患者共完成148个周期的化疗,平均每个患者完成4个周期,其中XELOX组总有效率为47.2%,SP组总有效率为51.4%。XELOX组30例初治患者中,CR1例,PR14例,SD12例,PD3例,有效率为50.0%。SP组中初治患者32例,其中CR2例,PR15例,SD11例,PD4例,有效率为53.1%,两组初治患者有效率差异无统计学意义($P=0.806, P>0.05$)。复治患者中,XELOX组6例中2例有效,SP组5例中2例有效,差异无统计学意义($P=0.819, P>0.05$)。两组总有效率差异无统计学意义($P=0.724, P>0.05$)(Table 2)。

2.2 两组中位疾病进展时间和中位生存时间比较

XELOX组中位疾病进展时间为(7.1 $\pm$ 1.5)个月,中位生存时间为(13.4 $\pm$ 2.9)个月;SP组中位疾病进展时间为(6.9 $\pm$ 1.8)个月,中位生存时间为(13.8 $\pm$ 3.1)个月,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 3)。

2.3 不良反应

两组不良反应主要表现为骨髓抑制(白细胞下降、血小板下降和贫血),胃肠道反应(恶心、呕吐及腹泻),手足综合征(hand-foot syndrome, HFS),口腔黏膜炎,末梢神经毒性及肝、肾功能损伤,多数出现在化疗3个周期后,主要

为Ⅰ~Ⅱ级,Ⅳ级少见。经对症治疗,患者不良反应症状好转,未出现治疗相关性死亡。XELOX组手足综合征发生率(50.0%)显著高于SP组(16.1%)($P<0.01$),神经毒性发生率(44.4%)高于SP组(8.1%)($P<0.01$),而白细胞减少Ⅲ~Ⅳ级发生率(11.1%)低于SP组(32.4%)($P<0.01$)(Table 4)。

2.4 两组患者治疗前后体重、白蛋白、总蛋白的变化

两组患者治疗后体重、白蛋白、总蛋白均较治疗前稍有降低,但两组治疗前后变化的差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 5)。

3 讨论

目前,我国胃癌发生率较高,早期发现率低,手术切除率低,5年生存率低。晚期胃癌应采用化疗为主的综合治疗,与最佳支持治疗相比,化疗可使中位生存期由3~5个月延长至7.5~12个月,并可显著改善患者生活质量^[2]。但目前尚无标准化疗方案。奥沙利铂、紫杉醇类、伊立替康等新药最受关注,对胃癌联合化疗方案取得了较好的疗效。两药联合化疗有效率达到30%以上,三药联合化疗疗效达到40%~70%^[3]。

奥沙利铂系第3代铂类药物,具有很强的抗肿瘤活性,

Table 2 Short-term response in two groups

Groups	N	CR	PR	SD	PD	RR(%)	χ^2	P
XELOX group	36	1	16	16	3	47.2	0.124	0.724
SP group	37	2	17	13	5	51.4		
Total	73	3	33	29	8	49.3		

Table 3 MDFS and MST in two groups(months)

Groups	MDFS	F	P	MST	F	P
XELOX group	7.1 $\pm$ 1.5	0.022	0.89	13.4 $\pm$ 2.9	0.027	0.878
SP group	6.9 $\pm$ 1.8			13.8 $\pm$ 3.1		

Table 4 Toxicities in two groups(%)

Toxicities	XELOX regimen		SP regimen		χ^2	P
	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ		
Leukocytopenia	14(38.9)	4(11.1)	21(56.7)	12(32.4)	10.377	0.001
Thrombocytopenia	7(19.4)	1(2.8)	9(24.3)	7(18.9)	3.654	0.056
Anemia	6(16.7)	1(2.8)	7(18.9)	2(5.4)	0.254	0.614
Nausea vomiting	13(36.1)	2(5.6)	17(45.9)	4(10.8)	1.662	0.197
Diarrhea	8(22.2)	1(2.8)	10(27.0)	2(5.4)	0.492	0.483
Neurotoxicity	15(41.7)	1(2.8)	3(8.1)	0(0.0)	12.513	0.000
Stomatitis	2(5.6)	1(2.8)	2(5.4)	2(5.4)	0.129	0.719
Hepatic dysfunction	6(16.7)	0(0.0)	7(18.9)	1(2.7)	0.289	0.591
HFS	13(36.1)	5(13.9)	6(16.2)	0(0.0)	9.437	0.002

Table 5 Weight, albumin and total protein in two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	Weight(kg)		Albumin(g/L)		Total protein(g/L)	
	Pretreatment	Posttreatment	Pretreatment	Posttreatment	Pretreatment	Posttreatment
XELOX group	58.4 $\pm$ 8.2	56.7 $\pm$ 8.1	38.9 $\pm$ 3.1	38.3 $\pm$ 2.7	60.5 $\pm$ 9.2	60.1 $\pm$ 8.8
SP group	59.2 $\pm$ 8.5	56.8 $\pm$ 8.7	39.2 $\pm$ 2.6	38.1 $\pm$ 2.8	62.8 $\pm$ 7.5	61.1 $\pm$ 5.9

通过产生烷化结合作用于 DNA, 形成链内和链间交联, 阻断 DNA 的复制与转录, 可在 15min 内完成全部 DNA 的结合^[4]。卡培他滨(希罗达)是新一代的氟尿嘧啶类药物, 可以在肠道内原型吸收, 肿瘤选择性高, 特异性强, 癌细胞内药物浓度提高, 可达到高效靶向治疗作用, 全身不良反应减轻, 用于治疗胃肠道肿瘤效果较好^[5], 在晚期乳腺癌及结直肠癌治疗中疗效确定^[6]。奥沙利铂可以上调 TP 酶, 与卡培他滨联合治疗有协同作用。崔玉忠等^[7]统计分析 XELOX 方案用于进展期胃癌化疗 RR 为 47.1%, 王鹏远^[8]的研究中 RR 为 48.1%。

替吉奥胶囊是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西 3 种物质以 1:0.4:1 的摩尔比组成的。替吉奥中所含的吉美嘧啶是一种强力的 DPD 抑制剂, 能通过有效减少氟尿嘧啶的分解, 延长药物暴露时间而提高替加氟的抗肿瘤作用, 同时还能降低用药者对替加氟治疗效果的个体差异程度。奥替拉西能预防氟尿嘧啶磷酸化引起的胃肠道毒性, 从而减轻了替加氟的胃肠道反应^[9,10]。刘坤^[11]等统计分析 SP 方案治疗晚期胃癌有效率及中位生存时间分别为 50.0% 及 11 个月。

本研究中 XELOX 组有效率为 47.2%, SP 组有效率为 51.4%, SP 组有效率略高于 XELOX 组, 但差异无统计学意义。中位疾病进展时间及中位生存时间 XELOX 组分别为 7.1 个月及 13.4 个月, SP 组分别为 6.9 个月及 13.8 个月, 两组差异无统计学意义。从不良反应分析, XELOX 组外周神经炎及手足综合征发生率则显著高于 SP 组, 差异有统计学意义, 但程度多较轻, 停药后逐渐恢复。SP 方案主要表现为白细胞严重下降。本研究中 III~IV 级白细胞下降率 SP 组明显高于 XELOX 组, 且 SP 组中有 4 例(10.8%)患者出现粒细胞减少性发热, 5 例(13.5%)患者因骨髓抑制致化疗减量。由此可知, 对于年老体弱或多次化疗后骨髓耐受较差的患者可能更适合 XELOX 方案; 相反年轻、需要近期有效率较高的初治或不能耐受卡培他滨引起的手足综合征的患者, 建议选用 SP 方案。对比两组患者治疗前后体重、白蛋白、总蛋白水平, 治疗后较治疗前稍有下降, 但差异无统计学意义, 提示这 2 种化疗方案均未对患者的营养状况造成较大的影响, 与其他报道相符^[12]。

综上所述, XELOX 方案与 SP 方案治疗晚期胃癌疗效较好, 无明显差异, 中位生存时间无统计学差异, 不良反应可耐受, 治疗期间患者生活质量可。在今后的临床工作中, 我们可根据患者年龄、一般状况及其他预后因素个体化选择化疗方案。

参考文献:

- [1] Tsuburaya A, Sakamoto J, Morita S, et al. A randomized phase III trial of post-operative adjuvant oral fluoropyrimidine versus sequential paclitaxel/oral fluoropyrimidine; and UFT versus S1 for T3/T4 gastric carcinoma: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (Samit) trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(11): 672-675.
- [2] Takiuchi H, Coto M, Kawabes, et al. Second-line chemotherapy in gastric cancer[J]. Jpn J Cancer Chemother, 2005, 32(1): 19-23.
- [3] Jin ML. The new progress in chemotherapy of advanced gastric cancer chemotherapy[J]. Oncology Progress, 2007, 5(1): 18-24. [金懋林. 进展期胃癌全身化疗治疗新进展[J]. 癌症进展, 2007, 5(1): 18-24].
- [4] Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(4): 658-663.
- [5] Cen P, Tetzlaff ED, Ajani JA. Contribution of capecitabine for therapy of patients with gastroesophageal cancer: an update of recent phase III results [J]. Ther Clin Risk Manag, 2008, 4(1): 137-140.
- [6] Fang LP, Jiang K, Wu ZQ, et al. Clinical observation of capecitabine monotherapy in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer [J]. Chinese Journal of General Practice, 2012, 10(9): 1348-1349. [方立萍, 蒋葵, 吴紫权, 等. 卡培他滨单药治疗老年晚期乳腺癌的临床观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(9): 1348-1349].
- [7] Cui YZ, Wang HM. An analysis of Xelox regimen in 62 cases with advanced gastric cancer [J]. Practical Journal of Cancer, 2011, 26(6): 659-660. [崔玉忠, 王洪敏. Xelox 方案治疗晚期胃癌 62 例分析 [J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(6): 659-660.]
- [8] Wang PY. Observation of therapeutic effect of XELOX regimen in treatment of advanced stage gastric cancer[J]. Chinese Practical Journal of Medicine, 2010, 37(5): 74-75. [王鹏远. XELOX 方案治疗进展期胃癌近期疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2010, 37(5): 74-75.]
- [9] Blum M, Suzuki A, Ajani JA, et al. A comprehensive review of S-1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma[J]. Future Oncol, 2011, 7(6): 715-726.
- [10] Zhang XB, Shi B, Xu J, et al. Clinical study of S-1 combined with oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2011, 15(9): 62-63. [张秀兵, 施兵, 徐健, 等. 替吉奥联合草酸铂治疗晚期胃癌临床研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(9): 62-63.]
- [11] Liu K, Wang YF, Jiang B, et al. Clinical observation on the therapeutic effect of SP and XELOX regimen in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Practical Journal of Cancer, 2013, 28(2): 155-157. [刘坤, 王羽丰, 江波, 等. SP 和 XELOX 方案治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(2): 155-157.]
- [12] Li GL, Fan CG, Bao Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy of FLEEOX regimen for advanced gastric cancer with lymph nodes metastasis [J]. Chinese Journal of Surgery, 2009, 47(15): 1171-1174. [李国立, 范朝刚, 鲍扬, 等. 动静脉结合给药的 FLEEOX 方案对以淋巴结转移为主晚期胃癌的新辅助化疗[J]. 中华外科杂志, 2009, 47(15): 1171-1174.]