

## 奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗老年胃癌的疗效观察

李晓林<sup>1</sup>,徐华娥<sup>2</sup>,朱陵君<sup>3\*</sup>,殷海涛<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院老年消化科,<sup>2</sup>药剂科,<sup>3</sup>肿瘤科,江苏南京 210029;<sup>4</sup>徐州市中心医院放射治疗科,江苏徐州 221009)

**[摘要]** 目的:评价奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗老年胃癌患者的有效性及安全性。方法:62例老年胃癌患者,实验组应用奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗,对照组应用奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶(5-Fu)治疗。按照RECIST标准和WHO不良反应分级标准,评价疗效及不良反应。同时综合评估临床受益反应指标:疼痛、体力状况及体重变化。结果:奥沙利铂联合替吉奥胶囊组近期客观有效率为46.6%,奥沙利铂联合5-Fu组近期客观有效率为43.8%。奥沙利铂联合替吉奥胶囊组阳性+稳定率为86.6%,奥沙利铂联合5-Fu组阳性+稳定率为59.4%,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组化疗的不良反应主要有白细胞减少、消化道反应、口腔黏膜炎、周围神经炎以及手足综合征,不良反应程度多数在I~II级。奥沙利铂联合替吉奥胶囊组白细胞减少、恶心呕吐、周围神经炎的发生比例更低( $P < 0.05$ )。结论:对老年胃癌患者应用奥沙利铂联合替吉奥胶囊方案化疗安全有效,可以进一步改善患者生存质量、降低化疗不良反应。

**[关键词]** 老年胃癌;奥沙利铂;替吉奥胶囊

**[中图分类号]** R735.2

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)11-1556-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20131116

目前我国已经步入老年化社会,胃癌是危害老年人健康及生命的主要杀手之一,如何优化老年胃癌患者的综合治疗策略一直是研究的热点<sup>[1]</sup>。化疗是治疗老年胃癌的最重要手段之一,综合老年患者的生理特点、老年人健康综合评估等因素,本院采用了奥沙利铂(oxaliplatin, Oxa)联合替吉奥胶囊(S-1)治疗老年胃癌,取得了一定的临床疗效。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2009年1月~2013年1月在本院收治的进展期胃癌患者62例,所有患者均系病理组织学或细胞学证实的ⅢB、Ⅳ期初治患者,KPS评分 $\geq 60$ 分,预计生存期3个月以上,有可评价治疗疗效的客观肿瘤影像学病灶,血液学相关检查基本正常。实验组30例,其中男18例,女12例,年龄60~79岁,中位年龄73.7岁,ⅢB期11例,Ⅳ期19例;对照组32例,其中男22例,女10例,年龄67~77岁,中位年龄73.9岁,ⅢB期15例,Ⅳ期17例。

#### 1.2 方法

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助(81001077)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhulingjun@njmu.edu.cn

实验组采用奥沙利铂+替吉奥胶囊方案治疗:奥沙利铂 $130\text{ mg/m}^2$ ,静脉滴注2h,第1天;替吉奥胶囊 $80\text{ mg/m}^2$ 分2次餐后口服,第1~14天。对照组采用应用奥沙利铂+5-氟尿嘧啶(5-Fu)方案治疗:奥沙利铂 $130\text{ mg/m}^2$ ,静脉滴注2h,第1天;亚叶酸钙 $130\text{ mg/m}^2$ ,静脉滴注2h,第1~5天;5-Fu $550\text{ mg/m}^2$ ,静脉滴注8h,第1~5天。21d为1个化疗周期,每2~3个周期评价疗效。

#### 1.2.1 疗效评价

按照RECIST(response evaluation criteria in solid tumors)<sup>[2]</sup>标准评价疗效,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病灶稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。CR指所有靶病灶消失,PR靶病灶的最大直径总和减少30%,PD指靶病灶的最大直径总和增加20%或出现新病灶,SD指缩小未达PR或增加未达PD,均需维持4周以上。近期客观有效率 = CR + PR。

#### 1.2.2 临床受益反应(clinical benefit response, CBR)<sup>[3]</sup>

疼痛阳性:疼痛强度降低超过50%,止痛剂用量减少50%;阴性:疼痛程度加重,止痛剂用量增加;稳定:疼痛程度及止痛剂用量无变化。按数字疼痛分级标准(visual analogue scale, VAS)评判疼痛

强度<sup>[4]</sup>。KPS 评分阳性:较化疗前提高 20 分以上;阴性:较化疗前降低 20 分以上;稳定:化疗前后无明显变化。以上任一项阳性超过 4 周,其他指标没有持续恶化即被认为临床受益。若 CBR 主要评估指标即疼痛和 KPS 评分均处于稳定状态,则体重增加幅度超过 7%持续 4 周也视为阳性。

### 1.2.3 不良反应评价

不良反应按 WHO 抗癌药物不良反应评价标准进行评价<sup>[5]</sup>。手足综合征分级采用下述标准:Ⅰ度:麻木、针刺感、感觉异常、无痛性红斑;Ⅱ度:痛性红斑和(或)肿胀;Ⅲ度:脱屑、水泡、溃疡、疼痛严重;Ⅳ度:脱皮、脱指甲、疼痛剧烈。

### 1.3 统计学方法

本研究应用 SPSS17.0 统计软件包,采用  $\chi^2$  检

验和相关分析, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

两组患者均顺利完成化疗,平均化疗周期数为 4.2 个,均可评价近期疗效。奥沙利铂联合替吉奥胶囊组近期客观有效率为 46.6%,奥沙利铂联合 5-Fu 组近期客观有效率为 43.8%,两组近期客观有效率未见明显差异( $P > 0.05$ ,表 1)。

### 2.2 临床受益反应

根据临床受益反应评判体系,奥沙利铂联合替吉奥胶囊组阳性 + 稳定率为 86.6%,奥沙利铂联合 5-Fu 化疗组阳性 + 稳定率为 59.4%,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 1 两组近期疗效评价

[n(%)]

组别	病例数	CR	PR	SD	PD	CR+PR
实验组	30	1(3.3)	13(43.3)	11(36.7)	5(16.7)	14(46.6)*
对照组	32	0(0.0)	14(43.8)	11(34.4)	7(21.8)	15(43.8)

与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

表 2 两组临床受益反应评价

[n(%)]

组别	病例数	阳性	稳定	阴性	阳性+稳定
实验组	30	16(53.3)	10(33.3)	4(13.4)	26(86.6)*
对照组	32	11(34.4)	8(25.0)	13(40.6)	21(59.4)

与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.3 不良反应

化疗的不良反应主要有白细胞减少、消化道反应、口腔黏膜炎、周围神经炎以及手足综合征,不良反应程度多数在Ⅰ~Ⅱ级。奥沙利铂联合替吉奥胶囊组白细胞减少、恶心呕吐、周围神经炎的发生比例更低( $P < 0.05$ ,表 3)。

明显升高,且随着年龄的增加发病率逐渐增加。虽然老年胃癌患者占胃癌患者的 60%左右,但其诊治却是肿瘤界长期忽略的领域。从目前为数不多的研究来看,适度的抗肿瘤治疗是有益于老年胃癌人群的。化疗是老年胃癌患者必须面对的选择,老年患者各种脏器的储备功能越来越差,且很多老人合并多种内科基础疾病,需要合用多种药物。此外,药物在老年患者中的吸收、分布和代谢都有明显的改变<sup>[6]</sup>。从而,寻找高效低毒的综合治疗方案成为老年胃癌的

## 3 讨论

胃癌是我国高发肿瘤之一,发病率在 65 岁以后

表 3 两组间不良反应比较

不良反应	实验组(n=30)					对照组(n=32)					$\chi^2$ 值	P 值
	I	II	III	IV	%	I	II	III	IV	%		
白细胞减少	4	3	1	0	26.7	9	5	3	1	56.3	4.42	0.036
贫血	2	1	0	0	10.0	7	3	1	0	34.4	3.96	0.047
血小板减少	1	0	0	0	3.3	6	2	0	0	25.0	4.24	0.039
肝功能损伤	2	1	0	0	10.0	5	3	0	0	25.0	1.47	0.225
肾功能损伤	1	0	0	0	3.3	3	0	0	0	9.4	0.20	0.652
恶心、呕吐	11	3	0	0	46.7	19	5	0	0	75.0	4.11	0.043
腹泻	5	1	0	0	20.0	8	1	0	0	28.1	0.20	0.653
口腔黏膜炎	5	0	0	0	16.7	7	0	0	0	21.9	0.04	0.844
周围神经炎	6	2	0	0	26.7	12	6	0	0	56.3	4.42	0.036
手足综合征	7	2	0	0	30.0	12	6	0	0	56.3	3.34	0.068

研究热点。

根据循证医学的证据,胃癌目前常用的联合化疗方案有 ECF、FP、DCF、TCF、FLO 等。但形成这些循证医学证据的诸多临床研究并不包括老年胃癌患者,所以目前国际上通用的这些化疗方案仅适用于一般人群,是否适用于老年患者尚有待进一步大样本临床试验<sup>[6]</sup>。本研究中,对两组患者均采用了奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物的化疗方案。替吉奥胶囊属于口服的二代 5-氟尿嘧啶类药物,是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾按比例组成的复方制剂,其安全性好,且避免了静脉持续静滴 5-Fu 所需的深静脉置管出现的血栓风险。替吉奥胶囊进入体内后,经肝药酶作用持续转化为 5-Fu,吉美嘧啶可以阻断二氢嘧啶脱氢酶,使替加氟生成的 5-Fu 不被降解,从而使得血液与肿瘤内 5-Fu 保持高浓度,日本早在 1999 年就批准该药用于治疗胃癌。奥沙利铂属于第三代铂类化疗药物,可以阻断 5-Fu 在胃肠道中磷酸化,从而减少胃肠毒性<sup>[7]</sup>。本院应用奥沙利铂联合替吉奥胶囊或 5-Fu 方案化疗也同样取得了不错的疗效,近期客观有效率可达 43.8%~46.6%。化疗的不良反应主要有白细胞减少、消化道反应、口腔黏膜炎、周围神经炎以及手足综合征,不良反应程度多数在 I~II 级,经对症处理后均恢复。

考虑到晚期胃癌是一种逐渐衰竭的疾病,大部分患者存在疼痛、消瘦、厌食及恶心呕吐等症状。因此,基于改善这些症状的治疗尤为重要。尽管化疗药物不断推陈出新,但总的化疗客观缓解率仍然难以令人满意,基本维持在 50%左右,但有效的姑息化疗却能改善患者的相关症状,这也是很多患者愿意接受化疗的重要原因之一。在这种背景下,国外学者提出了临床受益反应的概念,并已在胰腺癌的疗效评估中得到美国 FDA 的认可。临床受益反应是指与肿瘤相关的症状,包括疼痛、体力状况和体重等在治疗后得到改善,其中将疼痛和体力状况作为首要评估指标,而体重变化作为次要评估指标<sup>[3]</sup>。本文

应用奥沙利铂联合替吉奥胶囊方案姑息性化疗后发现,尽管客观有效率为 46.6%,但可以改善 86.6%患者的临床症状,提高了这部分患者的生活质量,这也许与口服化疗方便易行、不良反应相对较低相关。在进一步的不良反应观察中发现,应用奥沙利铂联合替吉奥胶囊组可以相对减少化疗的不良反应,主要表现为实验组的白细胞减少、恶心呕吐、周围神经炎的发生比例更低。

总之,对老年胃癌患者应用奥沙利铂联合替吉奥胶囊方案化疗安全有效,可以进一步改善老年胃癌患者生存质量,降低化疗不良反应。

#### [参考文献]

- [1] 殷海涛,张皓,李晓林. 老年肿瘤患者的特点与药物治疗新趋势[J]. 实用老年医学,2013,27(1):8-11
- [2] Therasse P,Arbuck SG,Eisenhauer EA,et al. New response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and Impact on assessment of tumor response to targeted therapy [J]. Am J Roentgenol. 2010,195(3):W221-W228
- [3] Garnett GA,Martin M,Jerusalem G,et al. Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013,138(1):149-155
- [4] Gkotsi A,Petsas D,Sakalis V,et al. Pain point system scale (PPSS):a method for postoperative pain estimation in retrospective studies[J]. J Pain Res,2012,5:503-510
- [5] 刘宝瑞,钱晓萍. 临床肿瘤学—基本理论与诊疗路径[M]. 北京:科学出版社,2007:121-124
- [6] 唐映,陈浩军,邝杰思. 青年人与老年人胃癌临床病理及预后对比分析[J]. 现代消化及介入诊疗,2013,18(4):220-223
- [7] 尹良伟,马海英,张春妹,等. 替吉奥分别联合奥沙利铂、多西他赛与顺铂治疗进展期胃癌的比较研究[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(24):2628-2630

[收稿日期] 2013-05-29