

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.016

不同化疗药物分别与奥沙利铂联用对胃癌术后复发转移患者生存质量及血清相关肿瘤指标的影响*

王 怡^{1,2}, 顾康生¹, 王保龙³

(1. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤科, 合肥 230022; 2. 安徽省铜陵市人民医院肿瘤一科 244000;
3. 安徽医科大学附属省立医院肿瘤科, 合肥 230022)

[摘要] **目的** 研究卡培他滨和替吉奥分别与奥沙利铂联用对胃癌术后复发转移患者生存质量及血清相关肿瘤指标的影响。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在安徽省铜陵市人民医院接受治疗的胃癌术后复发转移患者 106 例。用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各 53 例, 对照组患者给予替吉奥联合奥沙利铂治疗, 观察组患者给予卡培他滨联合奥沙利铂治疗。比较两组患者的临床疗效、生活质量、血清相关肿瘤指标和不良反应。**结果** 对照组患者的有效率为 64.15%, 观察组患者的有效率为 69.81%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组患者生活质量改善率为 73.58%, 稳定率为 18.87%, 下降率为 26.42%, 总改善率为 73.58%, 观察组分别为 49.06%、20.75%、30.19% 和 69.81%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者的糖类抗原(CA)50、CA125、CA199 及癌胚抗原(CEA)水平较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$), 但是两组患者的血清相关肿瘤指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者常见的不良反应包括血红蛋白下降、白细胞下降、血小板减少和恶心呕吐, 两组患者均可耐受, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 卡培他滨或替吉奥与奥沙利铂联用治疗胃癌术后复发转移的疗效相当, 患者的生活质量及血清相关肿瘤指标改善情况相当, 不良反应均可耐受。

[关键词] 胃肿瘤; 卡培他滨; 替吉奥; 奥沙利铂; 生存质量

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)27-3795-03

Influence of different chemotherapeutic drugs combined with oxaliplatin on living quality and serum related tumor markers in gastric cancer patients with postoperative recurrence and metastasis*

Wang Yi^{1,2}, Gu Kangsheng¹, Wang Baolong³

(1. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Wuhu, Anhui 230022, China;
2. First Department of Oncology, Tongling Municipal People's Hospital, Tongling, Anhui 244000, China;
3. Department of Oncology, Affiliated Provincial Hospital, Anhui Medical University, Wuhu, Anhui 230022, China)

[Abstract] **Objective** To study the influence of capecitabine or S-1 combined with oxaliplatin on the quality of life and serum tumor marker in gastric cancer patients with postoperative recurrence and metastasis. **Methods** One hundred and six cases of postoperative recurrence and metastasis treated by gastric cancer radical operation in our hospital from January 2013 to December 2015 were selected and divided into the control group and observation group according to the random number table method, 53 cases in each group. The control group was given S-1 combined with oxaliplatin treatment, while the experimental group was given capecitabine combined with oxaliplatin treatment. The clinical efficacy, quality of life, serum related tumor markers and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The effective rate was 64.15% in the control group and 69.81% in the observation group, the difference was not statistically significant ($P < 0.05$). The improvement rate of the quality of life in the control group was 73.58%, the stability rate was 18.87% and decline rate was 26.42%, the total improvement rate was 73.58%, which in the observation group were 49.06%, 20.75%, 30.19% and 69.81% respectively, the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CA50, CA125, CA199 and CEA in the two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), but the serum related tumor markers had no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The common adverse reactions in the two groups included hemoglobin decrease, white blood cell decline, thrombocytopenia, nausea and vomiting, the two groups could be tolerated, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Capecitabine or S-1 combined with oxaliplatin has the same curative effect in treating postoperative recurrence and metastasis after gastric cancer operation, the improvement of quality of life and serum related tumor indicators is similar, and the adverse reactions could be tolerated.

[Key words] capecitabine; tegafur; oxaliplatin; gastric cancer recurrence and metastasis; quality of life

我国是胃癌的高发地区, 胃癌的发病率和病死率较高, 严重威胁我国居民的生命健康和生活质量^[1]。胃癌患者主要采用手术进行治疗, 但是由于胃癌的早期症状并不明显, 因此 50% 左右的患者就诊时已为中晚期, 丧失了手术治疗的最佳时

机, 即便进行根治性手术治疗, 术后复发转移率仍然较高^[2]。对于术后复发转移的胃癌患者, 化疗是主要的治疗手段, 目前尚无胃癌化疗的金标准, 胃癌患者常用氟尿嘧啶联合铂类药物进行化疗^[3]。本文研究卡培他滨和替吉奥分别与奥沙利铂联

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81172172)。 作者简介: 王怡(1984—), 本科, 主要从事肿瘤内科诊治方面的研究。

用对胃癌术后复发转移患者生存质量及血清相关肿瘤指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在安徽省铜陵市人民医院接受治疗的胃癌术后复发转移患者 106 例。纳入标准:(1)患者均经病理确诊,系复发转移胃癌;(2)患者未经放化疗治疗;(3)患者意识清楚,无严重精神疾病;(4)患者无严重心、肾、肝等疾病;(5)患者无化疗方案禁忌;(6)患者家属签署知情同意书。本研究经铜陵市人民医院伦理委员会批准,共纳入符合标准的患者 106 例,用随机数字表法分为两组,对照组 53 例和观察组 53 例。对照组男 29 例,女 24 例,年龄 38~76 岁,平均年龄(56.29±12.58)岁,腺癌 34 例,印戒细胞癌 4 例,腺癌伴印戒细胞癌 7 例,其他 8 例;观察组男 30 例,女 23 例,年龄 37~78 岁,平均年龄(56.62±12.26)岁,腺癌 32 例,印戒细胞癌 5 例,腺癌伴印戒细胞癌 8 例,其他 8 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。

1.2 方法 对照组患者给予替吉奥联合奥沙利铂治疗,奥沙利铂(艾恒奥沙利铂注射液,批准文号:国药准字 H20050962,生产企业江苏恒瑞医药股份有限公司)130 mg/m² 静脉滴注;替吉奥(苏立替吉奥胶囊,批准文号:国药准字 H20100151,生产企业:齐鲁制药有限公司)口服,所用剂量根据体表面积计算,体表面积小于 1.25 m² 者每次 40 mg,体表面积 1.25~1.50 m² 者每次 50 mg,体表面积大于 1.50 m² 者每次 60 mg,每日 2 次,早晚餐后口服,连续给药 14 d,21 d 为 1 个治疗周期。观察组患者给予卡培他滨联合奥沙利铂治疗,奥沙利铂用量及用法同对照组,卡培他滨[卡培他滨片(希罗达),批准文号:国药准字 H20073024,生产企业:上海罗氏制药有限公司]每日 2.5 g/m²,分 2 次,早晚餐后口服,连续给药 14 d,21 d 为 1 个治疗周期。治疗 4 个周期后评价患者的疗效和观察指标。

1.3 疗效评价与观察指标 (1)按 WHO 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效(RR)=CR+PR。(2)用卡氏生活质量(KPS)进行评分,得分提高大于或等于 20 分的患者为改善,得分下降大

于或等于 20 分的患者为下降,其余患者为稳定,总改善=改善+稳定。(3)患者空腹抽取静脉血,分离获得血清 2 mL,置于-20℃冷冻保存,采用电化学发光仪和配套试剂盒检测糖类抗原(CA)50、CA125、CA199、癌胚抗原(CEA)。(4)不良反应按 WHO 标准分为 0~IV 级进行评价。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 对照组患者的有效率为 64.15%,观察组患者的有效率为 69.81%,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR
对照组	53	5(9.43)	29(54.72)	15(28.30)	4(7.55)	34(64.15)
观察组	53	6(11.32)	31(58.49)	12(22.64)	4(7.55)	37(69.81)

2.2 两组患者的生活质量比较 对照组患者生活质量改善率为 73.58%,稳定率为 18.87%,下降率为 26.42%,总改善率为 73.58%,观察组分别为 49.06%、20.75%、30.19%和 69.81%($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的生活质量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	改善	稳定	下降	总改善
对照组	53	29(73.58)	10(18.87)	14(26.42)	39(73.58)
观察组	53	26(49.06)	11(20.75)	16(30.19)	37(69.81)

2.3 两组患者的血清相关肿瘤指标比较 治疗后两组患者的 CA50、CA125、CA199 及 CEA 水平较治疗前均明显下降($P<0.05$),但是两组患者的血清相关肿瘤指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者的血清相关肿瘤指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CA50($\mu\text{g/mL}$)	CA125($\mu\text{g/mL}$)	CA199($\mu\text{g/mL}$)	CEA(ng/mL)
对照组	治疗前	30.46±3.95	70.16±3.75	98.42±5.84	32.75±4.17
	治疗后	16.14±2.31*	54.27±2.51*	77.25±3.62*	20.41±3.04*
观察组	治疗前	30.38±3.73	70.22±3.79	98.10±5.62	32.81±4.19
	治疗后	16.74±2.35*	55.20±2.47*	76.83±3.83*	20.63±3.09*

*: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.4 两组患者的不良反应发生情况比较 两组患者常见的不良反应包括血红蛋白下降、白细胞下降、血小板减少和恶心呕吐,两组患者均可耐受,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较[n(%)]

不良反应	对照组(n=53)		观察组(n=53)	
	0+I+II	III+IV	0+I+II	III+IV
血红蛋白下降	41(77.36)	12(22.64)	42(79.25)	11(20.75)
白细胞下降	46(86.79)	7(13.21)	47(88.68)	6(11.32)
血小板减少	41(77.36)	12(22.64)	43(81.13)	10(18.87)

续表 4 两组患者的不良反应发生情况比较[n(%)]

不良反应	对照组(n=53)		观察组(n=53)	
	0+I+II	III+IV	0+I+II	III+IV
恶心呕吐	46(86.79)	7(13.21)	45(84.91)	8(15.09)
腹泻	53(100.00)	0(0.00)	53(100.00)	0(0.00)
手足综合征	53(100.00)	0(0.00)	53(100.00)	0(0.00)
外周神经炎	48(90.57)	5(9.43)	46(86.79)	7(13.21)
肝脏损害	53(100.00)	0(0.00)	53(100.00)	0(0.00)
黏膜炎	48(90.57)	5(9.43)	49(92.45)	4(7.55)

3 讨 论

随着我国人民生活水平的提高,人们的饮食结构发生改变,胃癌的发病率逐年升高,胃癌的发病与地理位置、遗传、饮食不规律、摄入营养失调等多种因素有关^[4]。胃癌的早期症状并不明显,因此易被患者忽略,大部分患者确诊时已为中晚期,手术后的复发转移率较高^[5]。氟尿嘧啶类药物在进展期胃癌及术后复发转移胃癌中应用广泛,以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为基础的化疗可以有效提高患者疗效,延长生存期。但是 5-Fu 属于细胞 S 期特异性药物,时间依赖性较强,需持续静脉滴注以维持有效血药浓度,因此应用不便,且易出现静脉炎、静脉血栓等并发症^[6]。

本研究结果显示,对照组患者的有效率为 64.15%,观察组患者的有效率为 69.81%,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者生活质量改善率为 73.58%,稳定率为 18.87%,下降率为 26.42%,总改善率为 73.58%,观察组分别为 49.06%、20.75%、30.19%和 69.81%,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 CA50、CA125、CA199 及 CEA 水平较治疗前均明显下降($P<0.05$),但是两组患者的血清相关肿瘤指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者常见的不良反应包括血红蛋白下降、白细胞下降、血小板减少和恶心呕吐,两组患者均可耐受,差异无统计学意义($P>0.05$)。

奥沙利铂属于铂类抗肿瘤药物,可与 DNA 发生反应,形成铂链加合物,DNA 内部相邻的腺嘌呤和鸟嘌呤或两个鸟嘌呤之间可嵌入铂原子,使 DNA 链出现断裂,无法进行复制和转录,从而起到抗肿瘤的作用^[7]。奥沙利铂的半衰期较短,50%左右的药物可以在服药 2 d 后排出体外,因此患者的耐受性较好。奥沙利铂还能诱导肿瘤组织表达胸苷酸磷酸化酶,与卡培他滨具有较好的协同作用,促进其在肿瘤组织内的转化率。卡培他滨是新型口服氟尿嘧啶氨甲酸酯类抗肿瘤药物,在体内经酶的催化转化后可变为 5-Fu,干扰 RNA 和蛋白质的合成,抑制细胞分裂^[8]。卡培他滨在体内不需经过肝脏药物代谢酶的作用即可释放氟尿嘧啶,生物利用度较高^[9]。胸苷酸磷酸化酶可以催化卡培他滨的代谢产物转化为 5-Fu,卡培他滨及其代谢产物没有细胞杀伤性,肿瘤组织内的胸苷酸磷酸化酶活性较高,因此肿瘤部位的 5-Fu 水平升高,降低 5-Fu 的全身暴露程度的同时也降低了其毒性^[10-12]。替吉奥胶囊是由替加氟、奥替拉西甲和吉美嘧啶组成的复方抗肿瘤药物,主体为 5-Fu 衍生物^[13-15]。替加氟在口服吸收后,可以在肝脏线粒体的细胞色素 P-450 酶作用下转化为 5-Fu,从而起到抗肿瘤的作用。吉美嘧啶可以抑制 5-Fu 的降解,从而维持 5-Fu 的较高浓度。奥替拉西甲服用后主要分布在小肠和大肠,可以保护肠黏膜,抑制 5-Fu 磷酸化,从而降低胃肠道不良反应的发生率。

综上所述,卡培他滨或替吉奥与奥沙利铂联用治疗胃癌术后复发转移的疗效相当,患者的生活质量及血清相关肿瘤指标改善情况相当,不良反应均可耐受。

参考文献

[1] 文成,彭永红.奥沙利铂联合卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效观察[J].实用癌症杂志,2015,30(4):512-514.

- [2] 孔曼,裴文仲,杨建东.替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的临床疗效观察[J].首都医科大学学报,2013,34(3):446-449.
- [3] 沈冬,宋宇.卡培他滨维持化疗治疗晚期胃癌和术后复发转移胃癌的安全性及预后分析[J].现代肿瘤医学,2015,23(18):2646-2649.
- [4] 何贵省,吴焯福,韩华.晚期胃癌与术后复发转移胃癌患者应用卡培他滨不同方案治疗的临床效果[J].临床和实验医学杂志,2016,15(8):774-777.
- [5] 万一元,惠红霞,王晓炜,等.卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂方案治疗进展期胃癌的疗效及安全性[J].中华肿瘤杂志,2016,38(1):28-34.
- [6] 吕慧芳,张延新,韩黎丽,等.奥沙利铂联合替吉奥或卡培他滨治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].中国医药导报,2012,9(23):61-63.
- [7] 吴福道,张小静,蔡辉,等.替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J].重庆医学,2015,44(13):1835-1837.
- [8] 朱培江.卡培他滨联合奥沙利铂与替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的效果比较[J].中国基层医药,2016,23(15):2354-2357.
- [9] 辛海莉,梁锦涓,覃兴贵.卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂对进展期胃癌的疗效及安全性比较[J].中国药业,2015,24(19):86-87.
- [10] Yao KH, Ma YL, Ma WL, et al. Shenqifuzheng injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer; a systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(5):70-74.
- [11] Collins A, Hatzaras I, Schmidt C, et al. Gastrectomy in advanced gastric cancer effectively palliates symptoms and may improve survival in select patients[J]. J Gastrointestinal Surg, 2014, 18(3):491-496.
- [12] Ning ZL, Chen D, Liu AG, et al. Efficacy of chemotherapy combined with targeted arterial infusion of verapamil in patients with advanced gastric cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 68(1):195-200.
- [13] 魏光敏.奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗进展期胃癌的疗效比较[J].中国老年学杂志,2012,32(2):369-370.
- [14] Choi ES, Lee H, Lee CH, et al. Overexpression of KLHL23 protein from read-through transcription of PHOSPHO2-KLHL23 in gastric cancer increases cell proliferation[J]. FEBS Open Bio, 2016, 6(11):1155-1164.
- [15] Togo K, Ueo T, Yonemasu H, et al. Two cases of adenocarcinoma occurring in sporadic fundic gland polyps observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(40):9028-9034.