

EOF 与 XELOX 方案治疗晚期胃癌的疗效与不良反应比较

张红宇 吴昌平 吴 骏 周文杰 王 琦 孟 婕

[摘要]目的:观察奥沙利铂联合表阿霉素、氟尿嘧啶及亚叶酸钙与奥沙利铂联合卡培他滨治疗晚期胃癌的近期疗效和不良反应。方法:晚期胃癌患者 75 例,采用 EOF 方案(EOF 组)化疗 39 例,XELOX 方案(XELOX 组)化疗 36 例,每 3 周为 1 个疗程,均于化疗 2 个疗程后评价疗效,对比其疗效和不良反应。结果:EOF 组总有效率为 43.6%,XELOX 组总有效率为 41.7%,2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。XELOX 组手足综合征发生率明显高于 EOF 组($P < 0.01$),但都为 I、II 度。EOF 组恶心呕吐、骨髓抑制、脱发的发生率均高于 XELOX 组($P < 0.01$)。结论:EOF 方案和 XELOX 方案治疗晚期胃癌均有较好的疗效,不良反应均可耐受。XELOX 方案用药方便,适合年老体弱的患者,而 EOF 方案在复治患者中有一定的优势。

[关键词] 胃肿瘤;奥沙利铂;表阿霉素;亚叶酸钙;卡培他滨

[中国图书资料分类法分类号] R 735.2 [文献标识码] A

Comparison of EOF and XELOX treatment for advanced gastric cancer

ZHANG Hong-yu, WU Chang-ping, WU Jun, ZHOU Wen-jie, WANG Qi, MENG Jie

(Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital, Soochow University, Changzhou Jiangsu 213003, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the effects and side effects of EOF (oxaliplatin combined with epirubicin and 5-Fluorouracil/leucovorin) with XELOX (oxaliplatin combined with xeloda) in treatment of patients with advanced gastric cancer. **Methods:** Among 75 patients with advanced gastric cancer, 39 cases received EOF treatment and 36 cases received XELOX treatment. The efficacy and toxicity were evaluated after 2 therapy courses. Every therapy course included 3 weeks. **Results:** The overall effective rate was 43.6% in EOF group and 41.7% in XELOX group. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of hand-foot syndrome in XELOX group was higher than that in EOF group ($P < 0.01$), but that of myelosuppression, nausea, vomiting and alopecia in EOF group higher than that in XELOX group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The treatment of EOF and XELOX shows well-confirmed effects for advanced gastric cancer. XELOX is more convenient and suitable for the elder or weaker patients, but EOF is more suitable for the recurrent patients.

[Key words] advanced gastric cancer; oxaliplatin; epirubicin; leucovorin; capecitabine

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。在我国,胃癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤之首^[1]。由于早期胃癌无典型表现,人群普查不易普及,约有 2/3 的患者确诊时已经失去手术根治机会,化疗成为首选的治疗手段。胃癌对化疗相对敏感,有效药物主要为氟尿嘧啶及其衍生物。近年来,为了提高疗效并减少化疗不良反应,二药和三药联合方案逐渐成为化疗首选。2007 年 5 月至 2011 年 4 月,我院应用奥沙利铂联合表阿霉素、氟尿嘧啶及亚叶酸钙(EOF 方案)与奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX 方案)治疗晚期胃癌 75 例,现将二者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 IV 期胃癌 75 例,均经病理或组织

学证实,包括术后复发或首诊时即有远处转移,有可测量病灶。其中男 45 例,女 30 例;年龄 49~74 岁。患者化疗前血常规和肝肾功能检查均正常。KPS 评分 ≥ 70 分。随机分为 EOF 组 39 例和 XELOX 组 36 例。2 组性别、年龄等资料均具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 EOF 方案 表阿霉素 50 mg/m² 静脉注射,第 1 天;奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注 2 h,第 1 天。亚叶酸钙 200 mg/m² 静脉滴注 2 h,第 1~3 天;氟尿嘧啶 500 mg/m² 持续静脉泵入 22 h,第 1~3 天,每 3 周重复。

1.2.2 XELOX 方案 奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注 2 h,第 1 天;卡培他滨 1 000 mg/m²,第 1~14 天口服,每天 2 次,每 3 周重复。用药时注意保暖,冬天可以戴手套,洗漱时勿用冷水等。治疗 2 个疗程后评价疗效,于 1 个月后确认。

1.2.3 观察指标 疗效评价采用实体瘤的疗效评价标准。完全缓解(CR):病灶完全消退;部分缓解

[收稿日期] 2011-07-07

[作者单位] 苏州大学附属第三医院 肿瘤科 江苏 常州 213003

[作者简介] 张红宇(1972-),女,副主任医师。

(PR): 病灶最长径缩小 $\geq 30\%$; 稳定 (NC): 病灶最长径缩小 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$; 进展 (PD): 病灶最长径增大 $\geq 20\%$; CR + PR 为总有效率。可观测病灶均应用螺旋 CT 测量并比较。不良反应按美国国家癌症研究所不良事件常用术语标准进行分级。

1.3 统计学方法 采用秩和检验和四格表确切概率法。

2 结果

2.1 近期疗效 EOF 组总有效率为 43.6% ,EOF 组 30 例初治患者中 ,CR 2 例 ,PR 12 例 ,NC 13 例 ,PD 3 例 ,有效率为 46.7% ; XELOX 组总有效率为 41.7% ,XELOX 组 28 例初治患者中 ,CR 1 例 ,PR 12 例 ,NC 13 例 ,PD 2 例 ,有效率为 46.4% 。2 组有效率差异无统计学意义 ($u_c = 0.00$, $P > 0.05$) 。复治患者 ,EOF 组 9 例中 3 例有效 ,XELOX 组 8 例中 2 例有效 ,差异无统计学意义 ($P = 0.000$) 。2 组总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 2 种方案治疗晚期胃癌疗效比较 (n)

分组	n	CR	PR	NC	PD	总有效率 (%)	u_c	P
EOF 组	39	2	15	15	7	43.6		
XELOX 组	36	1	14	17	4	41.7	0.10	>0.05
合计	75	3	29	32	11	42.7		

2.2 不良反应 最常见的不良反应为骨髓抑制、恶心呕吐、外周神经炎 ,其次为腹泻、黏膜炎和手足综合征。XELOX 组手足综合征明显高于 EOF 组 ($P < 0.01$) ,EOF 组恶心呕吐、血液学毒性和脱发发生率均高于 XELOX 组 ($P < 0.01$) ; EOF 组心电图异常的发生率为 7.7% ,心电图异常表现为一过性 ST-T 改变 ,合并高血压 3 例 ,考虑与患者的基础病变及表阿霉素的心脏毒性相关; 2 组心电图异常及其他不良反应的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

3 讨论

目前 ,我国胃癌发病率高 ,早期发现率低 ,手术切除率低 ,5 年生存率低。对晚期胃癌患者进行全身化疗 ,能延长寿命 ,改善生活质量。目前晚期胃癌主要采用联合化疗 ,奥沙利铂、紫杉醇类、伊利替康等新药最受关注 ,对胃癌联合化疗方案取得较好的疗效。两药联合化疗疗效达到 30% 以上 ,三药联合化疗疗效达到 40% ~ 70% [2] 。Al-Batran 等 [3] 对 41 例晚期胃癌患者应用含奥沙利铂联合化疗 ,总有效

表 2 2 种方案治疗晚期胃癌不良反应比较 (n)

分组	n	不良反应分级					发生率 %	u_c	P
		0	I	II	III	IV			
中性粒细胞减少									
EOF 组	39	16	11	7	4	1	59.0		
XELOX 组	36	27	5	2	1	1	25.0	2.88	<0.01
合计	75	43	16	9	5	2	42.7		
恶心呕吐									
EOF 组	39	16	10	10	2	1	59.0		
XELOX 组	36	27	7	2	0	0	25.0	3.29	<0.01
合计	75	43	17	12	2	1	42.7		
腹泻									
EOF 组	39	32	4	3	0	0	17.9		
XELOX 组	36	30	4	2	0	0	16.7	0.17	>0.05
合计	75	62	8	5	0	0	17.3		
黏膜炎									
EOF 组	39	31	4	4	0	0	20.5		
XELOX 组	36	29	5	2	0	0	19.4	0.20	>0.05
合计	75	60	9	6	0	0	20.0		
脱发									
EOF 组	39	14	15	10	0	0	64.1		
XELOX 组	36	35	1	0	0	0	2.7	5.48	<0.01
合计	75	49	16	10	0	0	34.7		
感觉神经毒性									
EOF 组	39	27	9	2	1	0	30.7		
XELOX 组	36	25	9	2	0	0	30.6	0.09	>0.05
合计	75	52	18	4	1	0	30.7		
手足综合征									
EOF 组	39	36	2	1	0	0	7.7		
XELOX 组	36	24	9	2	1	0	33.3	2.72	<0.01
合计	75	60	11	3	1	0	20.0		
肝功能异常									
EOF 组	39	38	1	0	0	0	2.6		
XELOX 组	36	35	1	0	0	0	2.7	0.04	>0.05
合计	75	73	2	0	0	0	2.7		
心电图异常									
EOF 组	39	36	2	1	0	0	7.7		
XELOX 组	36	35	1	0	0	0	2.7	0.94	>0.05
合计	75	71	3	1	0	0	5.3		

率为 43% 。胃癌的化疗仍以氟尿嘧啶及其衍生物为基本用药。联用铂类和蒽环类药物作为联合方案是胃癌化疗的主要选择之一。奥沙利铂是新一代铂类化疗药物 ,可阻断 DNA 的复制与转录 ,抑制 DNA 作用更强 ,与 DNA 结合速率比顺铂快 10 倍以上 ,而且结合牢固 ,与氟尿嘧啶有明显协同作用。奥沙利铂的不良反应轻 ,消化道毒性、肾毒性低 ,骨髓抑制轻微 ,主要不良反应为外周神经炎 ,具有可逆性 ,并

呈剂量依赖性。氟尿嘧啶是治疗胃癌的常用药物,为抗代谢类,作用于细胞分裂 S 期的特异药物,但半衰期短,仅 16~20 min,所以多采用持续静脉输注以提高疗效。卡培他滨为新近用于临床的氟尿嘧啶前体药物,口服后经胃肠道吸收而不被破坏,在体内经 3 种酶代谢缓慢转化为氟尿嘧啶后发挥抗肿瘤作用。其代谢最后一步所需要的胸苷磷酸化酶,在肿瘤组织中的浓度远高于正常组织,所以口服卡培他滨后肿瘤组织内的氟尿嘧啶浓度远高于正常组织^[4]。卡培他滨在体内经酶激活是使之成为具有靶向作用而不良反应显著降低的药物^[5]。

本研究不良反应以外周神经炎、骨髓抑制最为常见,前者为奥沙利铂的主要毒性,多为 I、II 度,停药后逐渐恢复;其次为恶心、呕吐、腹泻和黏膜炎。2 组间 3、4 级毒性发生率都不高,可能与患者接受治疗周期数较少、药物累积剂量较低有关。XELOX 组手足综合征发生率明显高于 EOF 组,但多为 I、II 度,患者可以耐受。绝大多数不良反应为 I、II 度,对症治疗后恢复较快,停药后可缓解或消失。卡培他滨为口服药物,较之氟尿嘧啶持续静脉滴注更方便,易为年老体弱患者所接受。EOF 组脱发、胃肠道反应及白细胞减少发生率高于 XELOX 组,但两方案的不良反应都在可耐受的范围之内。因此,我们认为 XELOX 方案与 EOF 方案治疗晚期胃癌均显示较好的抗肿瘤效果,均可作为安全有效的临床方案应用。本研究复治病例 EOF 组有效率为 3/9

高于 XELOX 组的 2/8,但差异无统计学意义。卡培他滨口服使用方便,中重度胃肠道反应及骨髓抑制较少发生,部分患者对 XELOX 方案更易耐受,尤其是一些年老体弱或骨髓耐受差的患者;而年轻、心功能良好,需要近期有效率较高的复治病例或不能耐受卡培他滨引起的手足综合征的患者,可选用 EOF 方案。本研究由于样本量少,仅观察近期疗效,未能有疾病进展时间和生存时间的总结,尚待扩大样本量、加强随访,进一步观察比较 2 组方案在晚期胃癌治疗方案远期疗效和不良反应。

[参 考 文 献]

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 589.
- [2] 金懋林. 胃癌化学治疗的发展与运用[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(10): 792-798.
- [3] 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.
- [4] 李瑞超, 郑丽君, 胡广原. 奥沙利铂联合甲酰四氢叶酸钙、氟尿嘧啶和联合希罗达两周方案治疗晚期胃癌的研究[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(12): 821-823.
- [5] Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(8): 2282-2292.

(本文编辑 马启)

(上接第 1324 页)

患者的转归没有决定性的影响,治疗的基础仍是抗感染等。但是在呼吸机使用时间、ICU 治疗时间和费用三方面,干预组比对照组有优势,2 组差异有统计学意义($P < 0.01$),提示我们使用 $\omega-3$ PUFAs 后,能使患者恢复更快,减少在 ICU 治疗时间和花费,对患者更有利。

综上所述,重度颅脑外伤并发肺部感染的患者,在应用 $\omega-3$ PUFAs 后能够调节全身炎症反应,一定程度上能够减少患者住院时间和花费,但是由于临床工作中的存在各种问题,比如科室协调合作、患者家庭经济等,都对预后的评价产生一定的影响,仍需大样本进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Zamaria N. Alteration of polyunsaturated fatty acid status and metabolism in health and disease[J]. Reprod Nutr Dev, 2004, 44(3): 273-282.
- [2] Baumann F, Bjeljac M, Kollias SS, et al. Combined thalidomide and

temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiforme[J]. J Neurooncol, 2004, 67(1/2): 191-200.

- [3] Ait-Said F, Elalamy L, Werts C, et al. Inhibition by eicosapentaenoic acid of IL-1 beta-induced PGHS-2 expression in human microvascular endothelial cells: Involvement of lipoxygenase-derived metabolites and P38MARK Pathway[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1631(1): 77-84.
- [4] Nano JL, Nobili C, Girard-Pipau F, et al. Effects of fatty acids on the growth of Caco-2 cells[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2003, 69(4): 207-215.
- [5] 王新颖, 黎介寿. $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸影响炎症和免疫功能的基础研究[J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14(1): 54-58.
- [6] 芦灵军, 陈晓理. $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸与炎症反应[J]. 国外医学: 外科学分册, 2002, 29(6): 340-343.
- [7] 汪颀, 黎介寿. $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸对免疫细胞功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(5): 304-308.
- [8] Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(9): 1580-1592.

(本文编辑 姚仁斌)