

替吉奥单药与 XELOX 方案一线治疗老年晚期胃癌的疗效比较

何广思, 蒋宗惠, 章 敢

[摘要] **目的:** 比较替吉奥单药与 XELOX 方案一线治疗老年晚期胃癌的疗效及不良反应。 **方法:** 将 41 例老年进展期胃癌患者随机分为单药组和联合化疗组。单药组 20 例, 替吉奥单药口服, 每次 40~60 mg (体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ 剂量为每次 40 mg; 体表面积为 $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$ 剂量为每次 50 mg; 体表面积 $> 1.5 \text{ m}^2$ 为每次 60 mg), 每天 2 次, 连用 14 d, 每 3 周重复; 联合化疗组 21 例, XELOX 方案化疗, 奥沙利铂 $130 \text{ mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注 3 h, 第 1 天; 卡培他滨 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$, 每天 2 次, 连服 14 d, 每 3 周重复。每用药 2 个周期后评价疗效。 **结果:** 单药组有效率 30.0%、疾病控制率 65.0%, 中位无进展生存时间为 5.6 个月; 联合化疗组有效率 42.9%、疾病控制率 66.7%, 中位无进展生存时间为 6.2 个月。2 组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合化疗组的周围神经毒性发生率高于单药组 ($P < 0.05$), 其他化疗不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论:** 替吉奥单药治疗老年进展期胃癌可取得不弱于联合化疗方案的近期疗效, 且有较低的不良反应。

[关键词] 胃肿瘤; 替吉奥; 奥沙利铂; 卡培他滨

[中图分类号] R 735.2 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.015

Comparison of the curative effect of tegafur with XELOX program in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer

HE Guang-si, JIANG Zong-hui, ZHANG Gan

(Department of Oncology, The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou Anhui 239000, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the curative effects and adverse reactions of Tijingiao with XELOX program in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer. **Methods:** Forty-one elderly patients with advanced gastric cancer were randomly divided into the single drug group (20 cases) and combined chemotherapy group (21 cases). The single drug group were treated with the Tijingiao by oral, twice a day for 14 days, repeated every 3 weeks (40 mg each time for the body surface area $< 1.25 \text{ m}^2$, 50 mg each time for the body surface area between 1.25 m^2 and 1.5 m^2 and 60 mg each time for the body surface area $> 1.5 \text{ m}^2$). The combined chemotherapy group were treated with XELOX program, which included the $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ of oxaliplatin by intravenous drip at first day for 3 hours combined with $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ of capecitabine by oral, twice a day for 14 days, repeated every 3 weeks. The curative effects in two groups were evaluated after 2 cycles of treatment. **Results:** The effective rate, disease control rate and median progression-free (PFS) time in single drug group were 30%, 65% and 5.6 months, respectively, the effective rate, disease control rate and median progression-free time in combined chemotherapy group were 42.9%, 66.7% and 6.2 months, respectively, and the difference of which between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The incidence rate of peripheral neurotoxicity in combined chemotherapy group was higher than that in single drug group ($P < 0.05$), and the incidence of other adverse reactions between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** The short-term curative effect of the Tijingiao in treating advanced gastric cancer elderly patients is not worse than that of combination chemotherapy, and which has less adverse reaction.

[Key words] gastric neoplasms; tegafur; oxaliplatin; capecitabine

我国每年新发胃癌的发病率占世界 40% 左右, 死亡率占全身恶性肿瘤的第三位^[1]。因早期胃癌无典型症状, 而且由于我国胃癌筛查力度不足导致部分中晚期胃癌比例较大, 其中部分是老年、高龄患者, 一般情况较年轻患者差, 且常伴有心脑血管、糖尿病等疾病, 不能耐受高强度的化疗方案, 而不良反应小的单药方案为老年晚期患者的治疗带来了新的

思路。我科采取单药替吉奥一线治疗老年晚期胃癌患者, 并与奥沙利铂联合卡培他滨方案比较, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2015 年 6 月就诊于我院 41 例老年晚期胃癌患者, 其中男 24 例, 女 17 例; 年龄 62~83 岁; 所有患者均由手术或胃镜活检病理证实。低分化腺癌 15 例, 中分化腺癌 14 例, 印戒细胞癌 8 例, 差分化腺癌 4 例; 肿瘤位于贲门 13 例, 胃体 16 例, 胃窦 12 例。所有转移部位均

由影像学或组织病理学确诊,部分患者合并有多器官转移。化疗前行基线 CT 检测,入组患者均有至少 1 个可测量病灶;化疗前进行血常规、肝肾功能等常规检测,无化疗禁忌;既往未接受过任何相关抗肿瘤治疗,Karnofsky (KPS) 功能状态评分标准 ≥ 60 分;每个疗程结束后复查血常规、肝肾功能,评价不良反应。

1.2 方法 41 例老年胃癌患者被随机分为:单药组 20 例,替吉奥(山东齐鲁制药有限公司)单药口服,每次 40~60 mg(体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$ 剂量为每次 40 mg;体表面积为 $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$ 剂量为每次 50 mg;体表面积 $> 1.5 \text{ m}^2$ 为每次 60 mg),每天 2 次,连用 14 d,每 3 周重复;联合化疗组 21 例,XELOX 方案化疗,奥沙利铂(江苏恒瑞医院股份有限公司) $130 \text{ mg}/\text{m}^2$,静脉滴注 3 h,第 1 天;卡培他滨(上海罗氏制药有限公司) $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$,每天 2 次,连服 14 d,每 3 周重复。化疗前给予激素、5-羟色胺 3 受体抑制剂、质子泵抑制剂、甲氧氯普胺止吐处理。如出现 IV 度化疗不良反应可下调药物剂量 25%。每用药 2 个周期后评价疗效,如疾病进展或 2 次调整药物剂量后仍出现 IV 度不良反应则终止化疗。

1.3 评价标准 患者每完成 2 个疗程化疗后行 CT 检查,参照 RECIST1.1 评价标准评估疗效,以完全缓解(CR) + 部分缓解(PR)统计有效率(RR),以 CR + PR + 稳定(SD)统计疾病控制率(DCR),进展(PD)为治疗失败。化疗不良反应评价按美国国立癌症研究院不良事件评价标准(NCI-CTCAE)4.0 版分为 0~IV 级。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验、秩和检验和 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 2 组患者近期疗效 单药组 20 例均接受 4~6 个周期化疗,其中 14 例接受 6 个周期,6 例接受 4 个周期,共化疗 108 个周期。联合化疗组 21 例均接受 2~6 个周期化疗,其中 12 例接受 6 个周期,7 例接受 4 个周期,2 例接受 2 个周期,共化疗 104 个周期。41 例可评价疗效患者中,单药组 RR 30.0%、DCR 65.0%,联合化疗组 RR 42.9%、DCR 66.7%。2 组 RR 及 DCR 差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

2.2 2 组患者随访结果比较 随访时间截至 2015 年 12 月,全部患者无失访。单药组的中位无进展生

存时间(PFS)为 5.6 个月,联合化疗组的中位 PFS 为 6.2 个月,联合化疗组的中位 PFS 长于单药组,总生存时间(OS)数据仍在随访中。Kaplan-Meier 法分析结果显示,联合化疗组中位 PFS 虽有延长趋势,但与单药组差异无统计学意义($P > 0.05$) (见图 1)。

表 1 2 组患者近期疗效比较(n)

分组	n	CR	PR	SD	PD	RR/%	DCR/%	u_c	P
单药组	20	0	6	7	7	30.0	65.0		
联合化疗组	21	1	8	5	7	42.9	66.7	0.62	>0.05
合计	41	1	14	12	14	36.6	65.9		

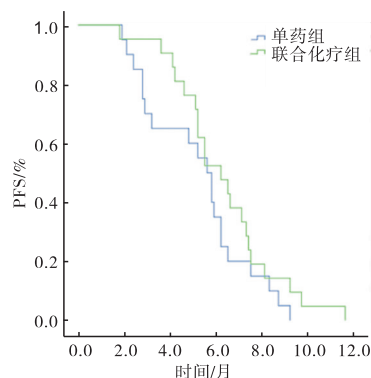


图 1 2 组患者 PFS 曲线比较

2.3 2 组患者不良反应比较 单药组仅有 1 例 III 级血红蛋白减少,而联合化疗组共有 7 例 III~IV 级不良反应出现,主要表现为白细胞、血红蛋白、血小板下降的血液学毒性和肝功能毒性、腹泻。2 组患者 III~IV 级不良反应发生率分别为 5.0% (1/20) 和 33.3% (7/21),差异无统计学意义($\chi^2 = 3.59, P > 0.05$)。I~II 级不良反应中,单药组与联合化疗组的周围神经毒性发生率分别为 0 (0/20) 和 28.6% (6/21),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.60, P < 0.05$);其他不良反应,如白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、便秘、恶心呕吐、腹泻、手足综合征和肝毒性等差异均无统计学意义($P > 0.05$),无治疗相关性病死患者(见表 2)。

3 讨论

晚期胃癌的治疗原则是以改善生活质量、姑息治疗为目的,化疗是晚期胃癌的主要治疗手段^[2-3],但目前对晚期胃癌化疗方案的选择尚无金标准^[4]。2015 年 NCCN 推荐的一线化疗方案主要有多西他赛联合铂类及氟尿嘧啶、奥沙利铂联合氟尿嘧啶或卡培他滨、伊立替康联合氟尿嘧啶或卡培他滨等,但

表 2 2 组患者不良反应比较

分组	n	不良反应				T	P
		I 级	II 级	III 级	IV 级		
白细胞减少							
单药组	20	4	2	0	0	37.0	>0.05
联合化疗组	21	3	4	2	0		
血红蛋白减少							
单药组	20	3	2	1	0	39.0	>0.05
联合化疗组	21	3	2	1	1		
血小板减少							
单药组	20	2	1	0	0	14.5	>0.05
联合化疗组	21	4	1	1	0		
便秘							
单药组	20	2	2	0	0	22.0	>0.05
联合化疗组	21	3	3	0	0		
恶心呕吐							
单药组	20	2	1	0	0	15.5	>0.05
联合化疗组	21	4	3	1	0		
腹泻							
单药组	20	3	0	0	0	9.0	>0.05
联合化疗组	21	2	2	1	0		
手足综合征							
单药组	20	2	0	0	0	5.0	>0.05
联合化疗组	21	2	1	0	0		
周围神经毒性							
单药组	20	0	0	0	0	0.0	<0.05
联合化疗组	21	4	2	0	0		
肝毒性							
单药组	20	4	0	0	0	16.0	>0.05
联合化疗组	21	3	1	1	0		

对于合并有其他多种基础疾病、免疫功能低下、身体机能下降明显的老年患者,高强度的化疗意味着较高的不良反应,影响生活质量及疗效,因此选择高效低毒的化疗方案更可能让患者获益。然而,目前针对老年人群的大型临床研究很少,老年晚期胃癌尚缺乏关于姑息化疗方案的循证医学证据。

替吉奥是氟尿嘧啶衍生物,由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成,替吉奥联合奥沙利铂药物一线治疗晚期胃癌的总有效率可达 41%,中位疾病进展时间为 6.8 个月,OS 为 11.8 个月^[5],单药治疗晚期胃癌也可取得 21.2% 的有效率,且单药替吉奥化疗不良反应小,患者耐受良好^[6]。替吉奥最常见的不良反应为消化道反应、骨髓抑制、手足综合征等,程度是患者基本可以耐受的 I ~ II 级。因此,单药替吉奥可成为老年胃癌患者一线治疗的推荐方案。

卡培他滨主要在肿瘤细胞内转化为 5-氟尿嘧

啶而发挥抗肿瘤作用,张洁等^[7]研究表明单药卡培他滨 RR 为 20.6%,OS 为 8.5 个月,中位疾病进展时间为 5.2 个月;而与铂类联合应用则更具有协同作用,据文献报道卡培他滨奥沙利铂一线治疗进展期或晚期胃癌有效率则达到了 50% 以上^[8-9]。

奥沙利铂属于第三代铂类抗肿瘤药物,相较于顺铂,抗瘤谱更广、不良反应更小,且与顺铂无交叉耐药,在临床中常与替吉奥与卡培他滨联合应用组成 XELOX 或 SOX 方案,成为晚期胃癌推荐的一线方案。KIM 等^[10]报道的关于奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗晚期胃癌随机临床研究结果表明,奥沙利铂与卡培他滨或替吉奥联合取得的疗效类似,不良反应均可耐受。

本组研究采取奥沙利铂联合卡培他滨联合化疗为对照组,观察单药替吉奥治疗老年晚期胃癌的疗效及安全性。结果显示,对于老年晚期胃癌患者,单药替吉奥组 RR 为 30.0%,DCR 为 65.0%,联合化疗组的 RR 为 42.9%,DCR 为 66.7%,2 组近期疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。单药组的中位 PFS 为 5.6 个月,联合化疗组的中位 PFS 为 6.2 个月,XELOX 方案的 PFS 虽有延长趋势,但 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。在不良反应方面,单药组仅有 1 例 III 级血红蛋白减少,而联合化疗组共有 7 例 III ~ IV 级不良反应出现,考虑患者属于晚期胃癌,血红蛋白减少不能排除肿瘤相关性贫血的可能。最后研究结果表明联合化疗组周围神经毒性反应的发生率高于单药组($P < 0.05$)。因此,2 组不良反应虽均可耐受,但联合化疗组的不良反应较高,是影响化疗获益的关键。

综上所述,对于老年患者,单药替吉奥在 RR 和 DCR 方面并不劣于联合化疗。但不良反应的结果更能说明单药组的患者不良反应更轻,更好地耐受化疗。但本研究属小样本回顾性分析,还需大样本数据进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] 邹小农,孙喜斌,陈万青,等. 2003-2007 年中国胃癌发病与死亡情况分析[J]. 肿瘤,2012,32(2):104.
- [2] 王会忠. 不同化疗方案在晚期胃癌治疗中的临床效果比较[J]. 实用癌症杂志,2014,29(2):183.
- [3] 张信强,徐燕,陈明祥. 替吉奥胶囊单药联合放疗治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(7):628.
- [4] TOUGERON D, HAMIDOU H, SCOTTÉ M, et al. Esophageal cancer in the elderly: analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 510.

上海市闵行区巨大儿流行状况调查

章敏姬¹,王双燕¹,卞咏梅¹,徐秋玲²

[摘要] **目的:**调查上海市闵行区巨大儿流行现状,分析其影响因素。**方法:**抽取上海市闵行区2家医院2013-2015年分娩的活产新生儿,以其中1 963例巨大儿为观察组;采用投掷硬币法随机选取同时段非巨大儿5 889例为对照组。比较2组孕妇产前一般情况、分娩方式以及并发症发生情况。**结果:**母亲妊娠期糖尿病、孕期体重质量过增、孕前体重质量指数过高、孕期饮食超量均是导致巨大儿的高危因素($P < 0.01$),观察组患儿的剖宫产率、产时窒息率和新生儿黄疸、先天性心脏病发生率亦均明显高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**临床应重视巨大儿的产前诊断和管理,采取针对性的干预措施,以改善妊娠结局。

[关键词] 巨大儿;妊娠;流行病学特征

[中图分类号] R 714.5

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.016

Epidemiology survey of the macrosomia in Minhang area of Shanghai

ZHANG Min-ji¹, WANG Shuang-yan¹, BIAN Yong-mei¹, XU Qiu-ling²

(1. Department of Neonatology, Shanghai Minhang Area Maternal and Child Health Care Hospital, Shanghai 201102; 2. Department of Neonatology, Shanghai Minhang Area Central Hospital 201102, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the epidemic situation of the macrosomia in Minhang area of Shanghai, and analyze its influencing factors. **Methods:** The neonates from two hospitals in Minhang area of Shanghai were investigated from 2013 to 2015, and the 1 963 macrosomias and 5 889 nonmacrosomias selected by casting coin at the same time were divided into the obseravtion group and control group, respectively. The prenatal general situation, mode of delivery and complications between two groups were compared. **Results:** The mother with gestational diabetes mellitus, gestational overweight, prepregnancy BMI overhigh and diet control during pregnancy were the high risk factors of macrosomia ($P < 0.01$). The rates of cesarean section, intrapartum asphyxia, and the incidence rates of neonatal jaundice and congenital heart disease of macrosomias in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The prenatal diagnosis and management of macrosomia should be paid attention to. Selecting the appropriate mode of delivery can improve the pregnancy outcome.

[Key words] macrosomia; pregnancy; epidemiological characteristics

随着我国经济发展和人民物质生活水平提高,近年新生儿出生体质量明显增加,巨大儿的发生率不断上升,可达7%~8%,东部沿海地区更是达到10%。巨大儿增加了难产的可能性,如不能及时处

理,对母婴都会造成不良影响。为降低巨大儿发生率、围生儿死亡率和孕产妇死亡率,我们抽取上海市闵行区具代表性的2家分娩医院,调查其近3年的巨大儿发生情况,分析巨大儿发生与人口学特征的相关性,以期科学决策干预提供依据。现作报道。

[收稿日期] 2016-03-22

[基金项目] 上海市闵行区自然科学研究课题(2014MHZ029)

[作者单位] 1. 上海市闵行区妇幼保健院 新生儿科,201102; 2. 上海市闵行区中心医院 新生儿科,201102

[作者简介] 章敏姬(1977-),女,副主任医师。

1 对象与方法

1.1 研究对象 抽取2013-2015年上海市闵行区妇幼保健院和闵行区中心医院分娩的活产新生儿

[5] LIU B, YING J, LUO C, *et al.* S-1 combined with oxaliplatin as first line chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(114):649.

[6] KOIZUMI W, AKIYA T, SATO A, *et al.* Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer the Tokyo Cooperative Oncology Group study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(6):1093.

[7] 张洁,肖雅,陆明,等. 卡培他滨单药或联合方案治疗晚期胃癌的临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(4):312.

[8] 杨武,喻永龙,朱西平,等. 替吉奥和卡培他滨分别联合奥沙

利铂化疗对晚期胃癌疗效观察[J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39(11):1512.

[9] 朱益平,盛莉莉,王璐,等. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗进展期胃癌的临床观察[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(7):815.

[10] KIM GM, JEUNG HC, RHA SY, *et al.* A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):518.

(本文编辑 刘璐)