

替吉奥单药对比奥沙利铂、5-Fu / 亚叶酸钙在大肠癌患者姑息手术后化疗的临床研究

吴雪松¹⁾, 王华¹⁾, 孙锋¹⁾, 路明亮²⁾, 和海玉²⁾, 魏东³⁾, 施智甜³⁾, 马俊¹⁾, 舒杰¹⁾
(1) 昆明医科大学第二附属医院胃肠外科; 2) 消化内科; 3) 肝胆胰外科三病区, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 观察替吉奥(S-1)胶囊单药在大肠癌患者姑息手术后化疗的临床疗效及不良反应. **方法** 将昆明医科大学第二附属医院行姑息手术后化疗的大肠癌患者42例随机分为观察组和对照组, 观察组21例应用替吉奥(S-1) 80 mg/m², 每日2次早晚餐后口服 d1~14, 21 d为1个周期; 对照组21例用亚叶酸钙 200 mg/m², d1~2, 静脉输注 2 h, 5-Fu 500 mg/m², d1~5, 静脉输注, 奥沙利铂 85 mg/m², d1, 静脉输注, 每14 d重复, 28 d为1个周期. **结果** 观察组和对照组的药物有效治疗率(Response rate, RR)分别为28.6%和33.3%, 2组差异无统计学意义(P>0.05). 观察组腹泻发生率9.5%, 对照组42.8%; 观察组口腔黏膜炎发生率4.8%, 对照组38.1%. 观察组的不良反应发生率明显低于对照组(P<0.05). **结论** 替吉奥(S-1)单药对大肠癌患者姑息手术后的治疗效果确切, 毒副作用能耐受, 胃肠道反应较轻, 明显提高患者生活质量, 值得临床推广应用.

[关键词] 替吉奥胶囊; 结肠直肠癌; 化疗

[中图分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2014)09-0088-03

Clinical Comparison of S-1 versus Oxaliplatin Plus 5-Fu and Leucovorin in the Treatment of Colorectal Cancer after Palliative Operation

WU Xue-song¹⁾, WANG Hua¹⁾, SUN Feng¹⁾, LU Ming-liang²⁾, HE Hai-yu²⁾, WEI Dong³⁾, SHI Zhi-tian³⁾, MA Jun¹⁾, SHU Jie¹⁾

(1) Dept. of Gastrointestinal surgery; 2) Dept. of Digestion Internal Medicine; 3) The Third Ward of Dept. of Hepatopancreatobiliary Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of S-1 capsule in the treatment of colorectal cancer after palliative operation. **Methods** Forty-two patients with colorectal cancer after palliative operation were divided equally into the test group and the control group according to the method of chemotherapy. The test group was treated only with S-1 capsule 80 mg/m², orally administered twice daily for 2 weeks, 21 days as a chemotherapy cycle. The control group was treated with combination chemotherapy of leucovorin 200 mg/m², vein drops 2 h, d1-2; 5-Fu 500 mg/m², vein drops, d1-5; and oxaliplatin 85 mg/m², vein drops, d1, repeated every 14 days, 28d as a cycle. **Results** The response rate (RR) was 28.6% and 33.3% in the test group and the control group, respectively. However, there was no significant difference between the two groups. In the test group and control group, the diarrhea rate was 9.5% and 42.8%, and the oral mucositis rate was 4.8% and 38.1%, respectively. **Conclusion** S-1 single-agent is effective and tolerable in the treatment of patients with colorectal cancer after palliative operation.

[Key words] S1 capsule; Colorectal cancer; Chemotherapy

[基金项目] 云南省卫生科技基金资助项目(2010N5066)

[作者简介] 吴雪松(1973~), 男, 云南永胜县人, 医学硕士, 讲师, 主要从事普通外科临床及教学工作.

[通讯作者] 魏东. E-mail: kmykdwxsl39@163.com

大肠癌是临床常见的消化道恶性肿瘤,早期常无特异症状,致使部分患者出现便血或肠梗阻症状才来就医,在确诊时多已发生局部侵犯或转移,部分患者失去了根治手术机会而只能行姑息手术,配合术后化疗,此类患者生存质量差.如何正确应用化疗药物,最大程度提高临床疗效并降低毒副反应发生率,提高患者的生存质量是临床医生所要解决的问题.笔者在临床实践中对结直肠癌姑息手术后患者以替吉奥(S-1)单药口服,发现该疗法毒副反应较轻,患者耐受性好,现报道如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取昆明医科大学第二附属医院2009年7月至2014年3月结直肠癌姑息手术后患者42例,其中男26例,女16例,年龄33~67岁,平均56.8岁.所有患者均有术后病理结果,病理类型中腺癌35例,黏液癌6例,未分化癌1例.结肠癌18例,直肠癌23例,乙状结肠癌并直肠癌1例.原发局部病灶17例,合并有肝转移8例、腹盆腔淋巴结转移12例、肺转移2例,腹膜腹腔多处转移2,骨转移1例.所有患者均为初次化疗,预计生存期 ≥ 3 个月,入选病例分为观察组和对照组各21例,观察组和对照组在年龄、性别、病理类型、原发病灶及转移情况无明显差异($P > 0.05$).观察组21例为替吉奥(S-1)组,对照组21例即奥沙利铂、5-Fu、亚叶酸钙组.化疗前检查血常规、肝肾功能、心电图均正常,无化疗禁忌证.

1.2 化疗方法

观察组应用替吉奥(S-1)胶囊(商品名为维康达,山东新时代药业有限公司出品)80 mg/m²,每日2次早晚餐后口服d1~14,21 d为1个周期,连用2个周期后评价疗效.对照组用亚叶酸钙200 mg/m²,d1~2,静脉输注2 h,5-Fu 500 mg/m²,d1~5,静脉输注,奥沙利铂85 mg/m²,d1,静脉输

注,每14 d重复,28 d为1个周期,2个周期后评价疗效.

1.3 疗效观察及不良反应评价

按照实体瘤疗效评估标准(RECIST)评价疗效:根据病灶最长径总和变化分为完全缓解(所有病灶消失维持4周,CR),部分缓解(所有病灶缩小30%,维持4周,PR),病情稳定(非PR/PD,SD)和病情进展(增加20%,PD),用CR+PR(RR)表示药物的有效治疗率.不良反应按照WHO化疗药物不良反应分级分为0~IV级.

1.4 统计学处理

采用SPSS统计软件进行分析,计数资料采用fisher's检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 化疗不良反应

2组主要化疗不良反应为厌食、白细胞减少、腹泻、口腔黏膜炎和肝功能异常.观察组21例厌食11例(52.4%),白细胞减少8例(38.1%),腹泻2例(9.5%),与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),口腔黏膜炎1例(4.8%),与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$).肝功能异常6例(28.6%),贫血4例(19.0%),血小板减少3例(14.3%);对照组21例厌食13例(61.9%),白细胞减少10例(47.6%),腹泻9例(42.8%),口腔黏膜炎8例(38.1%),肝功能异常7例(33.3%),贫血5例(23.9%),血小板减少4例(19.0%),见表1.

2.2 疗效

观察组21例,部分缓解(PR)6例,稳定(SD)8例,进展(PD)7例,总有效率(RR)为28.6%.对照组21例,部分缓解(PR)7例,稳定(SD)10例,进展(PD)4例,总有效率(RR)为33.3%,2组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2.

表1 2组不良反应比较 [n (%)]

Tab. 1 Comparison of the adverse reactions between the two groups [n (%)]

组别	厌食	白细胞减少	腹泻	口腔黏膜炎	肝功能异常	贫血	血小板减少
实验组	11 (52.4)	8 (38.1)	2 (9.5)*	1 (4.8)*	6 (28.6)	4 (19.0)	3 (14.3)
对照组	13 (61.9)	10 (47.6)	9 (42.8)	8 (38.1)	7 (33.3)	5 (23.9)	4 (19.0)

与对照组比较,* $P < 0.05$.

表 2 2 组患者化疗近期疗效比较 (n)

Tab. 2 Comparison of the chemotherapeutic effects between the two groups (n)

组 别	n	CR	PR	SD	PD	RR (%)
实验组	21	0	6	8	7	28.6
对照组	21	0	7	10	4	33.3

3 讨论

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,大部分结直肠癌患者确诊时已为晚期,有的患者在急腹症剖腹探查时才发现肿瘤,外科无法行根治切除术,只能行姑息手术. 在治疗晚期结直肠癌方法中以全身化疗为主的综合治疗在改善病人的生活质量、延长生存期等方面的作用已被临床证实^[1]. FOLFOX 方案作为晚期大肠癌的一线治疗已取得了肯定的疗效,其化疗有效率在 30%~50%^[2]. 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂静脉给药也为常用方案,但上述方案治疗中有的患者往往因药物不良反应重而无法耐受而中断治疗^[3,4]. 替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司出品)由替加氟(FT)和吉美嘧啶(CDHP)、奥替拉西钾(OXO)两类调节剂按照 1:0.4:1 组成,其被广泛用于晚期胃癌、结肠直肠癌的治疗^[5-7]. 替加氟是 5-FU 的前体药物,口服给药后替加氟在肝脏经细胞色素 p450 转变为 5-FU 而发挥抗肿瘤作用;吉美嘧啶通过强效抑制二氢嘧啶脱氢酶来延长血液和肿瘤组织中的氟尿嘧啶的药效时间^[8]. 奥替拉西钾经口服吸收后可在胃肠道内选择性地作用于乳清酸磷酸核糖转移酶,阻断 5-FU 磷酸化,而 5-FU 的磷酸化产物是造成 5-FU 胃肠道毒副作用的主要原因,所以奥替拉西钾能减轻 5-FU 引起的胃肠道毒副作用^[9-11].

本研究应用替吉奥单药对比奥沙利铂、5-Fu/亚叶酸钙治疗结直肠癌患者姑息手术后治疗效果和不良反应,结果显示观察组和对照组治疗有效率(CR+PR)RR 分别为 28.6%和 33.3%,差异无统计学意义($P>0.05$),说明 2 组近期疗效相近,替吉奥(S-1)单药使用治疗效果确切. 而观察组在腹泻、口腔黏膜炎的不良反应该比对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),说明替吉奥(S-1)单药使用在腹泻、口腔黏膜炎的不良反应该发生率较对照组低. 2 组在厌食、白细胞减少、肝功能异常、贫血、血小板减少方面无明显差异. 替吉奥胶囊单药化疗方案住院时间短而且可出院后用药,既方便又安全,其不良反应患者一般都能耐受,笔者认为适合于结直肠癌患者姑息手术后的化疗,但替吉奥胶囊单药化疗方案的远期疗效有待进一

步的大宗病例研究.

[参考文献]

- [1] 欧传活,吴建语,黄伶俐,等. XELOX 方案与 FOLFOX 方案治疗 101 例晚期大肠癌的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(2):166-167.
- [2] 林万隆. 奥沙利铂的药理作用及临床应用[J]. 中国肿瘤临床,2000,27(11):873-874.
- [3] 衣玉丽,熊建萍,孙哲,等. 低剂量 5-Fu 静脉泵入治疗老年晚期胃癌疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志,2011,15(3):94.
- [4] 杨震,李薇,黄忠连,等. 替吉奥单药治疗老年转移性结直肠癌的临床观察[J]. 安徽医药,2011,15(10):1293-1294.
- [5] 陈戎,伍尚标,苏榕,等. 胰腺癌根治术后应用吉西他滨联合替吉奥(S-1)胶囊的疗效观察[J]. 中国普通外科杂志,2011,20(3):217-219.
- [6] SHIRASAKA T. Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1): Its clinical usefulness and future vistas[J]. Jpn J Clin Oncol,2009,39(1):2-15.
- [7] MURO K, BOKU N, SHIMADA Y, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study) [J]. Lancet Oncol, 2010,11(9):853-860.
- [8] HORIO T, TSUJIMOTO H, AKASE T, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following adjuvant CDDP and 5-FU administration in a patient with esophageal carcinoma [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010,37(10):1945.
- [9] 刘伟先,赵靓,刘晶,等. 替吉奥(S-1)胶囊联合奥沙利铂治疗晚期大肠癌的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志,2010,24(14):54-55.
- [10] RUDHOLM T, WALLIN B, THEODORSSON E, et al. Release of regulatory gut peptides somatostatin, neurotensin and vasoactive intestinal peptide by acid and hyperosmolar solutions in the intestine in conscious rats[J]. Regul Pept, 2009,152(1-3):8.
- [11] 方伟达,陈昌南,张呈,等. 低剂量替吉奥口服治疗放弃静脉化疗的晚期结直肠癌 [J]. 现代肿瘤医学,2011,19(9):1823-1825.

(2014-05-20 收稿)