

# 替吉奥与卡培他滨同步放疗用于结肠癌根治术后复发患者的效果比较

马杰\*,姚林果#,刘世君,丁西平,李永生(胜利油田中心医院胃肠外科,山东东营 257000)

中图分类号 R735.3\*7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3691-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.26

**摘要** 目的:比较卡培他滨与替吉奥同步三维适形放疗用于结肠癌根治术后复发患者的临床疗效及安全性。方法:选取我院2010年1月—2012年12月收治的结肠癌根治术后复发患者150例,按照随机数字表法分为A、B组,各75例。两组患者均行三维适形放疗,A组患者同步加服卡培他滨片2.5 g;而B组患者则同步加服替吉奥胶囊,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ 给予40 mg,bid,体表面积 $1.25\sim 1.50\text{ m}^2$ 给予50 mg,bid,体表面积 $>1.50\text{ m}^2$ 给予60 mg,bid。比较两组患者临床疗效,随访1、2、3年生生存情况及Ⅲ~Ⅳ级药物毒副作用发生率。结果:B组患者临床总有效率为86.67%,显著高于A组的66.67%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B组患者随访1、2、3年生生存率分别为93.33%、72.00%、58.67%,显著高于对照组的74.67%、53.33%、41.33%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A组患者中位疾病进展时间为8.0个月,显著短于B组的9.5个月,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者Ⅲ~Ⅳ级药物毒副作用发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:替吉奥同步辅助三维适形放疗用于结肠癌根治术后复发患者较卡培他滨疗效显著,可有效控制病情进展,延长生存时间,且未增加毒副作用发生风险。

**关键词** 卡培他滨;替吉奥;三维适形放疗;根治手术;结肠癌;复发

## Clinical Observation of Tegafur Gimeracil and Oteracil Potassium and Capecitabine Synchronous Radiotherapy in the Treatment of Recurrence after Radical Resection of Colon Cancer

MA Jie, YAO Linguo, LIU Shijun, DING Xiping, LI Yongsheng (Dept. of Gastrointestinal Surgery, Central Hospital of Shengli Oil Field, Shandong Dongying 257000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of capecitabine and tegafur gimeracil and oteracil potassium synchronous radiotherapy in the treatment of recurrence after radical resection of colon cancer. METHODS: A total of 150 patients with recurrent after radical resection of colon cancer in our hospital during Jan. 2012-Dec. 2012 were divided into group A and B according to random number table, with 75 cases in each group. Both groups received three-dimensional conformal radiotherapy. Group A was additionally given capecitabine 2.5 g. Group B was additionally given tegafur gimeracil and oteracil potassium, 40 mg, bid for body surface area  $<1.25\text{ m}^2$ , 50 mg, bid for body surface area ranged  $1.25\sim 1.50\text{ m}^2$  and 60 mg, bid for body surface area  $>1.50\text{ m}^2$ . Clinical efficacies of 2 groups were compared; 1-year, 2-year, 3-year survival and III-IV degree toxic effect were followed up. RESULTS: The total response rate of group B was 86.67%, which was significantly higher than 66.67% of group A, with statistical significance ( $P<0.05$ ). 1-year, 2-year, 3-year survival rates of group B were 93.33%, 72.00%, 58.67%, which was significantly higher than 74.67%, 53.33%, 41.33%, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The median disease progression time of group A was 8.0 months, which was significantly shorter than 9.5 months of group B, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in III-IV degree toxic effect between 2 groups ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Compared with capecitabine, tegafur gimeracil and oteracil potassium combined with three-dimensional conformal radiotherapy show significant therapeutic efficacy for recurrence after radical resection of colon cancer, can control disease progression, prolong the survival time and don't increase the risk of toxic effects.

**KEYWORDS** Capecitabine; Tegafur gimeracil and oteracil potassium; Three-dimensional conformal radiotherapy; Radical resection; Colon cancer; Reainence

[12] 刘欣红,李为路.三维适形放疗同步替吉奥化疗治疗术后复发直肠癌的疗效观察[J].中华肿瘤杂志,2011,33(4):299-301.

[13] 吕仙梅,郑坚,朱莹杰,等.中医药联合化疗对大肠癌Ⅱ、

\*主治医师,硕士。研究方向:胃肠外科。电话:0546-8770594。E-mail:13954609509@163.com

#通信作者:主任医师。研究方向:胃肠外科。电话:0546-8770594。E-mail:yaolinguo9022@sina.com

Ⅲ期患者生存期的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(9):1166-1170.

[14] 陈璇,东方.黄芪抗肿瘤机制研究进展及临床应用[J].黑龙江医药,2014,27(1):95-98.

[15] 陈书磊,高萍,王涛.黄芪抗肿瘤有效成分及其作用机制研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(5):151-152.

(收稿日期:2017-01-23 修回日期:2017-06-25)

(编辑:黄欢)

结肠癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一,目前其发病率及病死率位居全球第三位<sup>[1-2]</sup>。近年来,随着人们饮食习惯改变及体力劳动量下降,我国结肠癌发病率呈逐年增高趋势。临床对于早期结肠癌多推荐行根治术,但术后患者复发率达25%~30%,且T3~T4期复发率高达50%<sup>[3]</sup>。美国国立综合癌症网络(NCCN)制定的结直肠癌临床诊疗指南建议,对于根治术后复发结肠癌患者应给予同步放化疗方案治疗<sup>[4]</sup>,但在化疗药物选择方面尚存在一定争议。本次研究以我院收治的结肠癌根治术后复发患者为研究对象,在三维适形放疗(3DCRT)基础上分别加用卡培他滨与替吉奥治疗,比较两组患者的临床疗效及安全性,以期为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经术后病理活检确诊为结肠癌;(2)符合TNM分期Ⅱ~Ⅲ期<sup>[5]</sup>;(3)Karnofsky(KPS)评分>70分;(4)预计生存时间>3个月。

排除标准:(1)远处转移者;(2)放化疗禁忌者;(3)合并其他系统恶性肿瘤者;(4)严重脏器功能障碍者;(5)凝血功能障碍者;(6)精神系统疾病者;(7)临床资料不全者。

### 1.2 研究对象

选取我院2010年1月—2012年12月收治的结肠癌根治术后复发患者150例,按照随机数字表法分为A、B组,各75例。其中,A组患者男性51例,女性24例;年龄55~74岁,平均年龄(62.34±5.60)岁;分化程度:高分化型27例,中分化型38例,低分化型10例;浸润深度:T2期21例,T3期40例,T4期14例。B组患者男性53例,女性22例;年龄56~76岁,平均年龄(62.19±5.54)岁;分化程度:高分化型25例,中分化型39例,低分化型11例;浸润深度:T2期22例,T3期41例,T4期12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。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

两组患者术后均给予3DCRT治疗。采用德国西门子Primus V7医用直线加速器行6MV照射,1.8~2.0 Gy/次,每周5次,总照射剂量为54~66 Gy;临床靶体积包括肿瘤及周围淋巴结等亚临床组织;计划靶体积为临床靶体积外扩1 cm范围。A组患者在3DCRT基础上加用卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H20073024,规格:0.5 g)2.5 g;B组患者在3DCRT基础上加用替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20100150,规格:每粒含替加氟20 mg、吉美嘧啶5.8 mg与奥替拉西钾19.6 mg)辅助化疗,体表面积<1.25 m<sup>2</sup>给予40 mg,bid,体表面积1.25~1.50 m<sup>2</sup>给予50 mg/d,体表面积>1.50 m<sup>2</sup>给予60 mg,bid。连用14 d后停药7 d为1个周期,两组患者均治疗2个周期。

### 1.4 观察指标及疗效评价

(1)观察两组患者临床疗效。疗效判定标准<sup>[6]</sup>——完全缓解(CR):病灶完全消失,维持时间>4周;部分缓解(PR):病灶体积缩小至基础水平50%以下,维持时间>4周,且未发现新病灶;稳定(SD):病灶体积缩小但未达基础水平的50%,且未发现新病灶;进展(PD),病灶体积增大或发现新病灶。总有效=CR+PR。(2)术后随访3年,记录两组患者1、2、3年生存率及中位疾病进展时间。(3)药物毒副作用分级评价参照世界卫生组织(WHO)抗癌药物不良反应评估标准(CTCAE)<sup>[5]</sup>进行评价,包括消化道反应、骨髓抑制、手足综合征及放射性直肠炎。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计数资料和等级资料以例或百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料 $\bar{x}\pm s$ 表示,前者采用 $t$ 检验,后者采用秩和检验。生存时间比较采用Kaplan-Meier法分析,差异性检验采用Log-rank法分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

B组患者临床总有效率为86.67%,显著高于A组的66.67%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	总有效率,%
A组	75	18	32	17	8	66.67
B组	75	25	40	8	1	86.67*

注:与A组比较,\* $P<0.05$

Note:vs. group A,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者1、2、3年生存率比较

B组患者1、2、3年随访生存率分别为93.33%、72.00%、52.67%,显著高于A组的74.67%、53.33%、41.35%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者1、2、3年生存率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of 1, 2, 3 years survival rates between 2 groups[case(%)]

组别	n	1年	2年	3年
A组	75	56(74.67)	40(53.33)	31(41.33)
B组	75	70(93.33)*	54(72.00)*	44(58.67)*

注:与A组比较,\* $P<0.05$

Note:vs. group A,\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者中位疾病进展时间比较

A组患者中位疾病进展时间为8.0个月[95%CI(7.1~9.4)];显著短于B组的9.5个月[95%CI(7.8~12.2)],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.4 两组患者Ⅲ~Ⅳ级药物毒副作用发生率比较

两组患者Ⅲ~Ⅳ级消化道反应、骨髓抑制、手足综合征、放射性直肠炎等药物毒副作用发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

## 3 讨论

表3 两组患者Ⅲ~Ⅳ级药物毒副作用发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of Ⅲ~Ⅳ degree toxic effects between 2 groups[case(%)]

组别	n	消化道反应	骨髓抑制	手足综合征	放射性直肠炎
A组	75	4(5.33)	2(2.67)	1(1.33)	3(4.00)
B组	75	2(2.67)	3(4.00)	2(2.67)	1(1.33)

有研究显示,我国结肠癌发病人数约占恶性肿瘤总数的6%~8%,已成为主要致死性消化道恶性肿瘤之一<sup>[7]</sup>;目前结肠癌患者根治手术R0切除率仅为50%~60%,且随患者年龄增加而逐渐降低,单纯切除术后5年生存率不足30%<sup>[8]</sup>。如何有效提高结肠癌根治术后复发患者临床疗效,延长生存时间及改善远期预后越来越受到医学界的关注。

3DCRT技术是近年来被广泛应用于临床的一种新型放疗技术,相较于传统放疗技术可有效提高临床靶区放射剂量和照射均匀性,在避免正常组织和重要脏器照射方面优势明显。但部分研究显示,术后单纯辅助放疗并无法有效延长结肠癌特别是晚期患者生存时间<sup>[9]</sup>,这可能与术后患处周围血管损伤导致患者亚临床病灶处于缺血缺氧状态,从而放疗敏感性下降有关。

临床报道显示,同步放化疗方案用于大肠癌根治术后复发患者具有显著协同增敏效应,相较于单纯放疗,可有效提高肿瘤细胞抑杀效果和延长生存时间<sup>[10]</sup>。其中,卡培他滨和替吉奥是术后辅助化疗最为常用两种药物,但两者应用的临床治疗优势尚无明确定论。卡培他滨是一种抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物,其原型成分无细胞毒性,口服进入人体肿瘤细胞后,可被胸腺嘧啶磷酸化酶代谢形成活性成分5-氟尿嘧啶(5-Fu),而5-Fu则能够结合进入肿瘤细胞脱氧核糖核酸(DNA)内,干扰增殖复制进程,进而达到抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。已有研究显示,肿瘤细胞内胸腺嘧啶磷酸化酶含量及活性均较正常组织明显增加,故卡培他滨应用具有明显肿瘤组织靶向治疗优势<sup>[12]</sup>。而替吉奥则属于第二代5-FU类化疗药物,主要成分包括替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾,该复合制剂具有生物利用度高、药效持续时间长及毒副作用低等优势<sup>[13]</sup>。其中,替加氟口服后经肝药酶作用可转化为5-Fu发挥肿瘤抑杀作用;吉美嘧啶可于肝脏内降低双氢嘧啶脱氢酶(DPD酶)活性,提高血浆5-Fu浓度;而奥替拉西钾则可与乳清酸磷酸核糖基转移酶结合,阻断5-Fu转变为5-氟脲糖苷磷酸盐(FUMP)缓解,在提高机体5-Fu浓度和延长药物作用时间方面效果确切<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,B组患者临床疗效和中位疾病进展时间均显著优于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示替吉奥单药同步放疗用于结肠癌根治术后复发患者,在提高肿瘤病灶清除效果和延缓病情进展方面优势明显。B组患者随访1、2、3年生存率显著高于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示替吉奥与3DCRT同步应用于结肠癌根治术后复发患者,有助于延长术后生存

时间,改善远期预后。两组患者Ⅲ~Ⅳ级消化道反应、骨髓抑制、手足综合征、放射性直肠炎级药物毒副作用发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明两种方案安全性一致。

综上所述,替吉奥同步辅助3DCRT用于结肠癌根治术后复发患者较卡培他滨疗效显著,可有效控制病情进展,延长生存时间,且未增加毒副作用发生风险。但本研究随访时间较短,由于样本量不足及单中心等因素制约,所得结论还有待更大规模随机对照研究验证。

### 参考文献

- [1] 代珍,郑荣寿,邹小农,等.中国结直肠癌发病趋势分析和预测[J].中华预防医学杂志,2012,46(7):598-603.
- [2] Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(5): 523-527.
- [3] Aguero F, Murta-Nascimento C, Gallen M, et al. Colorectal cancer survival: results from a hospital-based cancer registry[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012, 104(11): 572-577.
- [4] 方喜生,刘国龙,关明媚,等.雷替曲塞联合奥沙利铂及局部放射治疗晚期直肠癌22例疗效观察[J].广东医学,2013,34(19): 3024-3027.
- [5] Ciria JP. Could preoperative short-course radiotherapy be the treatment of choice for localized advanced rectal carcinoma[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2014, 20(1): 1-11.
- [6] 刘慧龙,王莉,贾佳,等.奥沙利铂治疗结直肠癌相关神经毒性的临床观察及随访[J].中国肿瘤临床,2013,40(12): 725-729.
- [7] Zhang YY, Chen B, Ding YQ. Metastasis-associated factors facilitating the progression of colorectal cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2437-2444.
- [8] 赵钦,曲雅勤,姜新,等.三维适形放疗同步卡培他滨化疗治疗直肠癌局部复发患者37例[J].中国老年学杂志,2012,32(8): 1737-1739.
- [9] 宋法云,徐勤朴.奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(12): 934-935.
- [10] 张彤,马晓,张蕊,等.替吉奥治疗老年或功能状态评分差晚期结直肠癌患者的疗效观察[J].中国全科医学,2013,16(3): 305-307.
- [11] Tanaka H. Effect of capecitabine therapy on the blood levels of antiepileptic drugs: report of two cases[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(4): 527-530.
- [12] 朱庆超,金志明.奥沙利铂联合替吉奥治疗结直肠癌的临床观察[J].中华肿瘤杂志,2011,33(5): 388-390.
- [13] 田彬.替吉奥化疗同步三维适形放疗治疗复发性结直肠癌的疗效与安全性的回顾性分析[J].中国临床药理学杂志,2013,29(11): 812-814.
- [14] Takeda A, Sanuki N, Kunieda E. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15): 4220-4229.

(收稿日期:2016-10-20 修回日期:2017-05-18)

(编辑:黄欢)