

SOX 与 CAPOX 方案在胃肠道肿瘤治疗中的血液毒副作用的回顾性研究

孙宇, 王小群, 陈景耀, 张华*

中山大学附属第七医院 消化医学中心, 广东 深圳 518000

【摘要】 **目的** 观察替吉奥+奥沙利铂(S-1 and oxaliplatin, SOX)方案及卡培他滨+奥沙利铂(capecitabine and oxaliplatin, CAPOX)方案在胃肠道肿瘤辅助化疗、新辅助化疗及姑息化疗中的血液毒副作用,为临床治疗提供依据。**方法** 回顾性分析中山大学附属第七医院消化医学中心2017年5月至2023年9月的胃肠道肿瘤患者共57例,其中患者予SOX或CAPOX行辅助、新辅助或一线姑息化疗,方案每3周重复,至辅助化疗结束或者转二线姑息化疗。观察严重血液毒副作用的发生率。**结果** SOX组和CAPOX组比较,3~4度白细胞减少和3~4度贫血的发生率无统计学差异($P=0.40, 0.11$)。与CAPOX组相比,SOX组3~4度血小板减少的发生率更高($P<0.01$),发生时间更早($P<0.01$)。**结论** SOX方案的3~4度血小板减少更常见,发生时间更早。建议在SOX方案中,对血小板减少进行积极的二级预防。

【关键词】 胃肠道肿瘤; 血液毒副作用; 卡培他滨; 替吉奥; 奥沙利铂

Retrospective study of hematological toxicity side effect induced by SOX and CAPOX regimen in the treatment for gastrointestinal tumors

Sun Yu, Wang Xiaoqun, Chen Jingyao, Zhang Hua*

Digestive Disease Center of the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518101, Guangdong, China

*Corresponding author: Zhang Hua, E-mail: zhangh699@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To observe the hematological toxicity side effects of the S-1 and oxaliplatin (SOX) regimen and capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) regimen in adjuvant, neoadjuvant or palliative chemotherapy for gastrointestinal tumors. **Method** A retrospective analysis was conducted on 57 patients diagnosed with gastrointestinal tumors at the Digestive Disease Center of the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from May 2017 to September 2023. These patients underwent treatment with the SOX or CAPOX regimens for adjuvant, neoadjuvant, or first-line palliative chemotherapy. The treatment cycles were repeated every 3 weeks until chemotherapy completion or transition to second-line palliative chemotherapy. The incidence of severe hematological toxicity side effects was observed. **Result** No statistical difference in grade 3-4 leukopenia or grade 3-4 anemia was noted between the SOX and CAPOX groups ($P=0.40$ and 0.11 , respectively). However, the SOX group had a notably higher incidence of grade 3-4 thrombocytopenia ($P<0.01$). Additionally, the onset of thrombocytopenia was earlier in the SOX group compared to the CAPOX group ($P<0.01$). **Conclusion** Grade 3-4 thrombocytopenia occurs more frequently and earlier in the SOX group than in the CAPOX group. Proactive secondary treatment for thrombocytopenia is strongly recommended during SOX therapy.

【Key words】 Gastrointestinal tumor; Hematological toxicity side effect; Capecitabine; S-1; Oxaliplatin

基金项目:广东省消化系统恶性肿瘤防治研究重点实验室(2021B1212040006);中山大学附属第七医院临床医学研究“735计划”(ZSQY202273513)

*通信作者:张华, E-mail: zhangh699@mail.sysu.edu.cn

胃肠道肿瘤是全球范围内的常见肿瘤^[1]。在我国,胃癌及结直肠癌等消化系统肿瘤尤为常见。目前,手术治疗仍是治愈胃肠道肿瘤最有效的手段。由于胃肠道肿瘤的早期诊断率偏低,多数的患者就诊时已为进展期甚至晚期。因此,大多数的胃肠道肿瘤患者需要进行辅助化疗或姑息化疗。在胃肠道肿瘤中,替吉奥+奥沙利铂(S-1 and oxaliplatin, SOX)方案及卡培他滨+奥沙利铂(capecitabine and oxaliplatin, CAPOX)方案是常用的化疗方案。多项临床指南及临床试验对于SOX及CAPOX方案在胃癌、结直肠癌的治疗价值均有详细的阐述。SOX与CAPOX方案常见的副作用包括消化系统、血液系统等方面的毒副作用,如白细胞减少、贫血、血小板减少、恶心呕吐、腹泻、手足综合征等^[2]。严重的毒副作用可能导致患者化疗延迟或者化疗终止,进而影响化疗效果,甚至最终影响患者的无疾病生存期及总生存期^[3]。因此,对化疗方案的毒副作用进行分析具有重要的临床意义,同时,对于严重的毒副作用早期进行必要的预防性治疗,可以避免化疗延期或暂停,从而达到化疗的最大效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取中山大学附属第七医院消化医学中心2017年5月至2023年9月的胃肠道肿瘤患者。纳入标准为:①病理诊断为胃癌、结直肠癌;②无化疗禁忌证;③入组前未接受过任何化疗;④首次使用CAPOX或者SOX方案进行化疗,包括辅助化疗、新辅助化疗、姑息化疗;⑤化疗周期 ≥ 4 期。

排除标准为:①同步放化疗的患者;②具有严重合并症,如肝肾功能障碍、脓毒症、消化道出血等;③临床资料不全者;④非化疗药物引起血小板减少(如同时使用抗血小板药物或肝素等具有血小板减少副作用的药物);⑤化疗前进行预防性升白细胞治疗或预防性升血小板治疗。

1.2 化疗方案 化疗前及化疗期间均对患者进行血常规、肝功能、肝酶、生化、出凝血常规、心电图、计算机断层扫描(computed tomography, CT)的定期监测。依据患者的不良反应,给予对症治疗,必要时调整化疗药物的剂量。化疗方案剂量:SOX(奥沙利铂 130 mg/m^2 ;替吉奥胶囊早晚餐后给药,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ 者 40 mg/次 ,体表面积为 $1.25\sim$

1.5 m^2 者 50 mg/次 ,体表面积 $\geq 1.5\text{ m}^2$ 者 60 mg/次 ,第1~14天,每3周重复),CAPOX(奥沙利铂 130 mg/m^2 ,卡培他滨 1000 mg/m^2 ,第1~14天,每3周重复)。研究时间从化疗开始至辅助化疗结束或者转二线姑息化疗。

1.3 血液毒副作用指标 对病例资料的血液学检验结果进行统计。对白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少进行统计分析。血液毒副作用的分级按照国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统《不良事件通用术语标准4.0版(CTCAE)》进行。3~4度白细胞减少标准为 $<2.0\times 10^9/\text{L}$,3~4度贫血标准为血红蛋白 $<80\text{ g/L}$,1~2度血小板减少标准为 $<100\times 10^9/\text{L}$,3~4度血小板减少标准为 $<50\times 10^9/\text{L}$ 。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计数资料以例(%)表示,组间比较运用卡方检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较运用 t 检验;在GraphPad Prism 8.0软件上,用Kaplan-Meier法对血小板减少的发生时间进行数据统计分析,并绘制Kaplan-Meier曲线。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征 符合纳入排除标准的病例共57例,SOX组24例,CAPOX组33例。将SOX组与CAPOX组的临床资料进行整理分析,记录患者的年龄、性别、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、肿瘤分化程度、肿瘤分期、糖尿病、体质指数(body mass index, BMI)、奥沙利铂化疗周期、血小板基线水平,两组基线资料差异无统计学意义。患者的基线特征见表1。

2.2 血液毒副作用 SOX组奥沙利铂化疗周期为 (7.21 ± 1.79) 期,CAPOX组奥沙利铂化疗周期为 (7.55 ± 1.52) 期。SOX组的3~4度白细胞减少发生率为83.33%,CAPOX组的3~4度白细胞减少发生率为16.67%($P=0.40$)。SOX组的3~4度贫血发生率为70.83%,CAPOX组的3~4度贫血发生率为29.17%($P=0.11$)。两组的3~4度白细胞减少、贫血发生率的差异无统计学意义。SOX组的3~4度血小板减少发生率为50.00%,CAPOX组的3~4度血小板减少发生率为12.12%($P<0.01$),差异有统计学意义,具体见表2。

表1 两组患者基线资料比较

临床特征	SOX 组 (n=24)	CAPOX 组 (n=33)	χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.54 \pm 9.69	52.88 \pm 9.82	1.02	0.31
性别(例)			0.46	0.50
男	18	22		
女	6	11		
ECOG 评分(例)			0.03	0.86
0分	10	13		
1分	14	20		
肿瘤分化程度(例)			1.60	0.21
中分化	12	22		
低分化	12	11		
肿瘤分期(例)			0.02	0.88
1~2期	4	5		
3~4期	20	28		
糖尿病(例)			0.81	0.37
无	23	28		
有	1	5		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.3 \pm 3.80	22.53 \pm 3.55	0.52	0.61
奥沙利铂化疗周期 ($\bar{x} \pm s$, 期)	7.21 \pm 1.79	7.55 \pm 1.52	0.77	0.45
血小板水平($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	291.04 \pm 96.91	309.06 \pm 121.70	0.60	0.55

注: BMI, 体质指数; ECOG 评分, 美国东部肿瘤协作组评分。

表2 两组化疗方案毒副作用发生情况比较 [例 (%)]

项目	SOX 组 (n=24)	CAPOX 组 (n=33)	χ^2 值	P 值
3~4度白细胞减少			0.72	0.40
无	20 (83.33)	31 (93.94)		
有	4 (16.67)	2 (6.06)		
3~4度贫血			2.61	0.11
无	7 (29.17)	30 (90.91)		
有	17 (70.83)	3 (9.09)		
3~4度血小板减少			8.09	<0.01
无	12 (50.00)	29 (87.88)		
有	12 (50.00)	4 (12.12)		

2.3 血小板减少的分析 3~4度血小板减少是SOX及CAPOX方案的常见毒副作用。对血小板减少的发生时间进行分析,发现SOX组及CAPOX组血小板减少时间差异有统计学意义,SOX组的3~4度血小板减少发生时间比CAPOX组更早($P < 0.01$, $HR = 5.20$)。具体见图1。

3 讨论

奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物的两药方案常用于胃肠道肿瘤的化疗。奥沙利铂是第三代的铂类药物,毒性较低,无需水化。替吉奥及卡培他滨属氟尿嘧啶类药物,是新型的口服药。替吉奥胶囊成分复杂,包括替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾,

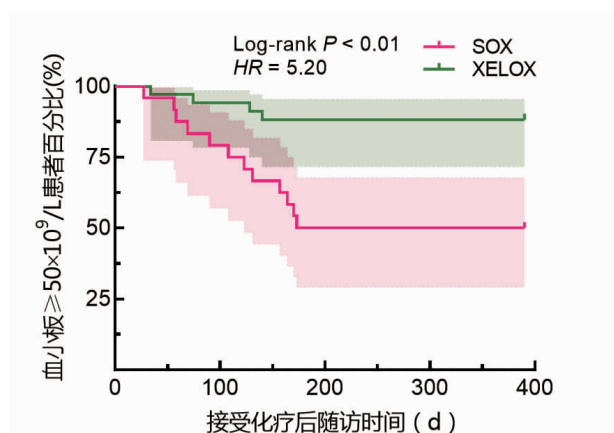


图1 SOX组及CAPOX组3~4度血小板减少发生时间差异

机制为体内转化为5-氟尿嘧啶,发挥抗肿瘤效应。而卡培他滨成分较单一,在细胞内代谢发挥抗肿瘤效应。在胃肠道肿瘤中,对SOX及CAPOX方案的推荐各有详实的临床研究及临床指南支撑。对于SOX方案,ACTS-GC^[4]和CLASSIC研究^[5]表明,D2根治术后进行辅助化疗,患者取得明显的生存获益;RESOLVE研究^[6]表明围手术期SOX方案能有效提高无疾病生存及R0切除率,故而受到许多外科医生的青睐^[7-8]。而CAPOX方案,亦常用于胃癌的辅助化疗及姑息化疗。NCCN指南推荐CAPOX用于胃癌术后的辅助化疗及晚期胃癌的治疗,Checkmate-649^[9]及Attraction-4研究^[10]推荐CAPOX联合纳武利尤单抗用于晚期胃癌一线治疗,Keynote-811^[11]推荐CAPOX联合帕博利珠单抗及曲妥珠单抗用于人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性晚期胃癌一线治疗。CAPOX与SOX方案的选择,既要兼顾患者体力评分、肿瘤分期,又要结合肿瘤分子病理特征、联合用药,方可制定个体化的治疗策略。对进展期胃癌辅助化疗使用CAPOX或者SOX方案的患者分别统计分析,结果显示患者的疗效、生活质量、肿瘤标志物情况的比较无明显差异^[12]。更多的证据需要进行大型的临床试验才能获得。在结直肠癌中,辅助化疗及姑息化疗通常推荐CAPOX方案。事实上,日本学术界推荐替吉奥胶囊用于结直肠癌。然而,SOX方案用于结直肠癌需要更多的临床证据。

骨髓抑制是化疗中常见的副作用。笔者在临床管理患者时发现化疗患者血小板减少的发生率较以前增加,因此对CAPOX及SOX方案的临床资料进行整理分析。结果显示SOX组和CAPOX

组的3~4度白细胞减少、3~4度贫血的发生率无统计学差异,SOX方案的3~4度血小板减少发生率较CAPOX方案高。国内曾有报道CAPOX方案在结直肠癌患者中的血小板减少发生率为36%,3~4度血小板减少发生率为26%^[13]。本研究结果显示SOX组3~4度血小板发生率为50%,CAPOX的3~4度血小板发生率为12.12%,两组数据的差异具有统计学意义,与以往文献报道存在差异。原因可能为:①以往文献未将血小板减少进行分层分析,本文单独对3~4度血小板减少的发生率进行对比,因此本文的数据与以往文献报道的数据存在差异;②替吉奥联合奥沙利铂对比卡培他滨联合奥沙利铂对血小板减少的促进作用可能更明显。血小板的变化不仅受化疗影响,与肿瘤的发生发展也具有相关性,是胃肠道肿瘤的一个独立危险因素^[14]。血小板的变化与化疗效果具有相关性。一项新的临床试验结果表明,血小板降低组比血小板未降低组的化疗疗效更佳^[15]。因本院建院时间较短,病例资料缺乏患者5年生存数据,后续研究可纳入生存资料,分析血小板减少与远期生存的相关性。

本研究结果提示,SOX组3~4度血小板减少的发生率为50%,容易导致化疗延期。既往的专家共识推荐,对于发生过血小板减少的患者,即血小板曾低于 $100 \times 10^9/L$,推荐进行升血小板的二级预防治疗^[16]。结合本研究结果,推荐对于SOX方案的患者采取积极的策略。如果患者在治疗期间发生过血小板减少,建议积极的预防性升血小板治疗。二级预防治疗应与患者沟通好升血小板治疗的获益与风险,与患者进行共同决策。医患决策时需纳入患者体力评分、肿瘤分期和分子病理特征综合评估,制定个体化的治疗策略。对于分化程度差、淋巴结转移个数多、肿瘤分期偏晚的患者,建议按专家共识进行预防性升血小板治疗,与化疗同时进行或在下一疗程开始前进行,以保证化疗按期进行。如患者在化疗的前3个周期内发生过中重度血小板减少事件,预示患者在后续化疗中容易发展为难以恢复的血小板减少症,建议适当减少化疗疗程。

研究具有两个不足之处:第一,研究设计未排除靶向治疗及免疫治疗。靶向治疗的血液毒副作用少见,免疫治疗可能具有血小板减少的毒副作用。研究中的57例患者,化疗联用免疫药物的病

例仅3例,对总体研究的影响较小;第二,研究的样本量较小,且为回顾性研究,结论的证实需设计前瞻性对照研究、加大临床样本量。

参考文献

- [1] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, et al. Gastric cancer. *Lancet* [J], 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] 张路.奥沙利铂联合卡培他滨治疗胃癌55例临床分析[D].北京:中国协和医科大学,2011.
- [3] 吴勇金,薛天慧,颜兵.术后辅助化疗总延迟对合并高危因素II期或III期结直肠癌生存的影响[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022,14(2):169-174.
- [4] SASAKO M, SAKURAMOTO S, KATAI H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): 4387-4393.
- [5] NOH SH, PARK SR, YANG H, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1389-1396.
- [6] ZHANG X, LIANG H, LI Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1081-1092.
- [7] 冯允,何裕隆.奥沙利铂联合替吉奥的新辅助化疗方案治疗进展期胃癌的临床研究 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2020, 12(4):279-282.
- [8] 宋庆志,颜畅,李粤,等.新辅助化疗对进展期胃癌手术的安全性分析[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022,14(1):71-79.
- [9] JANGJIGIAN YY, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40.
- [10] KANG Y, CHEN T, RYU M, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 234-247.
- [11] HINDSON J. KEYNOTE -811: pembrolizumab in advanced HER2 (+) gastric cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(2): 79.
- [12] 董超男.XELOX或SOX方案治疗不可手术切除进展期胃癌疗效及安全性分析[D].长春:长春中医药大学,2022.
- [13] 贝宴屏,张欢乐,陆妙珍.不同辅助化疗方案治疗结肠癌的疗

- 效比较[J].中国现代医生,2017,55(6):82-84,88.
- [14] 徐焯.血小板计数变化与SOX方案治疗胃腺癌的相关性探索[D].济南:山东大学,2022.
- [15] OVERMAN MJ, FERRAROTTO R, RAGHAV K, et al. The Addition of Bevacizumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy: Impact Upon Hepatic Sinusoidal Injury and Thrombocytopenia [J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(8): 888-894.
- [16] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J].肿瘤,2021,41(12):812-827.