

伊立替康联合替吉奥或5-氟尿嘧啶方案二线治疗晚期胃癌的疗效观察

崔勇霞, 罗执芬, 卢创新, 周建炜, 马 宁, 周 云

Clinical Observation of Irinotecan Combined with Tegafur or 5-Fluorouracil as Second-Line Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer

CUI Yongxia, LUO Zhifen, LU Chuangxin, ZHOU Jianwei, MA Ning, ZHOU Yun

Department of Oncology, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding Author: LUO Zhifen, E-mail: luozhifen123@126.com

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy and toxicity of irinotecan combined with Tegafur or 5-fluorouracil in the treatment for advanced rectal cancer patients. **Methods** Seventy-seven advanced gastric cancer patients, who received failed platiniferous regimen, were randomly divided into two groups, 36 patients in Group A were treated with irinotecan and Tegafur and 41 patients in Group B were treated with irinotecan and 5-fluorouracil. Curative effect and adverse reaction were evaluated according to WHO standard. **Results** The objective response rates in Group A and B were 41.7% and 39.2% individually. The major adverse reaction in Group A was tolerably hematologic toxicity, including thrombocytopenia leukopenia, anemia, diarrhea, etc. While main side effects in Group B were phlebitis, gastrointestinal reactions, etc. The median time to progression (TTP) in Group A and Group B were 4.8 and 3.1 months ($P=0.001$), respectively. **Conclusion** Both of two combined chemotherapy regimens have good curative effect, while Group A has longer TTP, milder adverse reaction and shorter hospitalization time. Irinotecan and tegafur could be a second-line chemotherapy for advanced gastric cancer patients who received failed platiniferous regimen.

Key words: Irinotecan; Tegafur; 5-fluorouracil; Gastric Cancer; Second-line chemotherapy

摘要: 目的 比较伊立替康联合替吉奥与伊立替康联合5-氟尿嘧啶二线治疗晚期胃癌的临床疗效及不良反应。**方法** 77例既往应用含铂方案治疗失败的晚期胃癌患者随机分为两组, A组: 36例患者接受伊立替康联合替吉奥胶囊的化疗方案, B组: 41例患者接受伊立替康联合5-氟尿嘧啶的化疗方案, 按照WHO标准评价客观疗效和不良反应。**结果** 患者经治疗后, A组总有效率为41.7%, 最主要的不良反应为血液学毒性, 表现为白细胞和血小板降低、贫血及腹泻等, 机体可以耐受这些不良反应。B组总有效率为39.2%, 主要的不良反应为静脉炎、腹泻等。A组和B组中位疾病进展时间(TTP)分别为4.8月和3.1月($P=0.001$)。**结论** 两种联合化疗方案都具有较好的疗效, 相对来说, A组具有中位疾病进展时间长和不良反应相对小的优点, 且住院时间短, 可作为既往应用含铂方案治疗失败的晚期胃癌患者的二线化疗方案之一。

关键词: 伊立替康; 替吉奥; 5-氟尿嘧啶; 晚期胃癌; 二线化疗

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

0 引言

胃癌是威胁我国人民健康的主要癌症之一, 大部分胃癌确诊时已处于中晚期, 往往失去手术机会, 5年生存率不到20%, 化疗是治疗晚期进展期胃癌的主要手段之一^[1]。对于一线治疗失败后进展期胃癌患者目前尚无标准方案, 如何选择相对

安全有效的治疗方案是临床研究的热点。本研究应用伊立替康联合替吉奥胶囊与接受伊立替康联合5-氟尿嘧啶化疗进行比较, 总结两种化疗方案的疗效和不良反应方面的差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象

77例患者均为河南省人民医院肿瘤科收治, 且均经病理明确诊断具有临床可评价病灶, 其中男40例, 女37例, 年龄27~70岁, 中位年龄为51岁, 34例患者接受过胃癌根治术, 9例行姑息性

收稿日期: 2013-11-11; 修回日期: 2014-03-19

作者单位: 450003 郑州, 河南省人民医院肿瘤科

通信作者: 罗执芬, E-mail: luozhifen123@126.com

作者简介: 崔勇霞(1978-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤的内科诊疗

全胃切除, 34例未行手术治疗。77例患者中, 低分化腺癌38例, 中分化腺癌20例, 黏液细胞癌14例, 印戒细胞癌5例。所有患者有明确的观察指标, 可经CT或MRI检测病灶大小结果; 既往接受过含铂类治疗方案, 化疗效果不满意至本次入组时间至少4周以上; 肝肾功能白细胞血小板均正常, 无化疗禁忌证; ECOG评分 ≥ 70 分; 没有第二原发肿瘤。病变侵及一个脏器或部位者29例, 侵及两个及以上脏器或部位者48例, 其中肝转移39例, 肺转移15例, 腹膜后淋巴结转移46例, 锁骨上淋巴结19例, 盆腔转移16例。

1.2 分组方法

用随机数字表进行简单随机化分配, 分为A组和B组。A组36例, B组41例, 两组间均衡性进行统计学分析。

1.3 治疗方法

A组: 伊立替康(CPT-11)180 mg/m², 于化疗第1天静脉滴注, 替吉奥胶囊, 每天60 mg/m², 分两次口服, 第1~14天, 餐后服用, 21天为1周期。B组: 伊立替康180 mg/m², 第1天; 亚叶酸钙200 mg/m²静脉滴入, 第1天; 5-氟尿嘧啶400 mg/m²静推, 第1天; 5-氟尿嘧啶2 400~3 000 mg/m², 持续46 h静脉滴注或泵入, 每14天为一周期。两组化疗前后常规予以止吐处理; 因腹泻为伊立替康的剂量限制性毒性, 一旦出现腹泻, 采用易蒙停每2小时口服对症处理腹泻症状。全部患者均接受2周期以上的全身静脉化疗, A组2个化疗周期结束后7天临床评价疗效, B组3周期化疗结束后12天评价疗效。复查影像学评价疗效, 治疗后每周行血常规、肝肾功能检查。

1.4 评价标准

1.4.1 疗效评价标准 按照RICIST1.1实体瘤客观疗效评定标准进行评价, 分为完全缓解(CR) 部分缓解(PR) 疾病稳定(SD)和疾病进展(PD), 以CR+PR计为客观缓解率(ORR), 以CR+PR+SD计为疾病控制率(DCR); 疾病进展时间(TTP)为治疗开始至疾病出现进展的时间。

1.4.2 不良反应评价标准 按照美国国家癌症研究所不良时间常用术语评定标准(CTCAE) 3.0版, 分为0~IV度。

1.5 统计学方法

应用SPSS13.0软件进行数据分析处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 等级资料比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存资料分析采用Log rank 检验。

2 结果

2.1 两组分组情况及均衡性比较

两组间性别、手术史、病理类型、ECOG评分及转移部位等的均衡性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 疗效评价

近期疗效按照WHO评价标准, 见表1。两组客观缓解率及疾病控制率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。A组TTP为4.8月, 95%CI(3.917~5.683), B组为3.1月, 95%CI(2.651~3.549)。经Log rank检验, A组的TTP明显长于对照组, 差异有统计学意义(TTP: $\chi^2 = 32.150$, $P = 0.001$)。

表1 两组患者化疗后疗效比较(例)

Table1 Comparison of chemotherapy efficacy between two groups(cases)

Group	Cases	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
A	36	1	14	14	7	41.7%	80.6%
B	41	0	16	19	6	39.2%	85.4%

Notes: CR:complete response;PR:partial response;SD:stable disease;PD:progression disease;ORR:overall response rate;DCR:disease control rate;Group A:treated with Irinotecan and Tegafur;Group B:treated with irinotecan and 5-fluorouracil

2.3 不良反应

两组常见的不良反应为骨髓抑制, 多表现为白细胞及血小板降低、腹泻等, 且A组Ⅲ~Ⅳ度的白细胞减少相对比B组发生率高, 考虑多为B组患者化疗后部分预防性给予粒细胞集落刺激因子有关, 而A组无预防性应用粒细胞集落刺激因子, A组患者有1例因Ⅳ度黏膜炎于服用10天后停药, 第二周期采用减量服用。但是B组患者表现为静脉炎发生率高, 但因化疗期间首选中心静脉置管, 后期静脉炎患者数明显降低, 两组均无治疗相关性死亡病例, 见表2。

表2 两组患者不良反应比较

Table2 Comparison of adverse reactions between two groups

Grades	Group A			Group B			P
	0	I - II	III - IV	0	I - II	III - IV	
Diarrhea	14	17	5	13	21	7	>0.05
Anemia	2	27	7	4	29	8	>0.05
Thrombocytopenia	4	25	7	6	28	7	>0.05
Leukopenia	1	19	16	2	25	14	>0.05
Nausea and vomiting	4	19	12	5	26	10	>0.05
Liver function damage	9	23	4	12	21	8	>0.05
Phlebitis	28	7	1	17	18	6	<0.01
Mucositis	13	17	6	19	15	7	<0.01

3 讨论

胃癌是全球最常见恶性肿瘤之一, 发病率居恶性肿瘤第4位, 病死率居恶性肿瘤死亡原因第2位^[2], 胃癌是化疗相对敏感的肿瘤, 一直以来缺乏Ⅲ期临床研究数据证实二线化疗能使晚期胃癌患者生存获益。近年研究显示很多新药对胃癌有很好的抗癌活性, 包括奥沙利铂、伊立替康、紫杉醇、卡培他滨、替吉奥胶囊等这些药物一线治疗胃癌有效率为17%~30%, 可使生存期有所延长, 同时与传统药物联合应用可进一步提高有效率^[3]。

CPT-11是特异性的DNA拓扑异构酶 I (Topo-I) 抑制剂, 通过与Topo-I 和DNA形成的复合物牢固结合, 造成DNA不可逆断裂, 最终使肿瘤细胞死亡。2011年的一项临床试验显示与最佳支持治疗相比伊立替康单药二线化疗能将晚期胃癌患者的中位总生存期从2.4月延长至4.0月, 死亡风险降至0.48月 (95%CI: 0.22~0.82, $P=0.012$)^[4]。替吉奥胶囊为抗癌药物替加氟与其他两种生化修饰剂吉美嘧啶(CDHP) 及奥替拉西(OXO) 按1:0.4:1 (摩尔比) 组成的复方制剂, 替吉奥胶囊进入体内后通过肝脏P450酶转化变成5-Fu后进入血液循环; 吉美嘧啶(CDHP) 特异性抑制肝脏二氢嘧啶脱氢酶(DPD) 的活性, 减缓5-Fu的降解, 能较长时间维持血药浓度, 提高疗效; 奥替拉西(OXO) 特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶(ORTC), 降低5-Fu在肠组织内产生磷酸化(磷酸化的结果是导致胃肠道不良反应的主要原因), 从而降低了替加氟的毒性^[5]。1999年替吉奥胶囊首先在日本被批准用于治疗进展期胃癌, 多项研究显示替吉奥在晚期胃癌中展示了极好的疗效^[5-7]。

本随机试验比较了伊立替康联合替吉奥胶囊与接受伊立替康联合5-氟尿嘧啶方案作为晚期转移性胃癌二线化疗效果。两组中的疾病控制率和严重不良反应无显著差别, 但静脉炎方面替吉奥组明显较低。从服用方便和生活质量考虑, 患者对于口服氟尿嘧啶类药物有着潜在的需求; 含替吉奥方案与对照组相比具有不需要长时间静脉输注氟尿嘧啶, 且有利于提高晚期肿瘤患者的生活质量的优点。在我们的实验中替吉奥组的腹泻率发

生率高, 可能与连续两周口服氟尿嘧啶类药物有关, 且本组患者无预防性予以粒细胞集落刺激因子, 多在化疗的10天左右出现腹泻, 与血白细胞偏低有关。但总的来说两组患者的严重不良反应无显著差异, 这可能和本次实验的样本量偏小有关, 这些不良反应几乎都可以通过支持治疗、暂停药物或者降低剂量得以解决, 不会对治疗效果造成明显影响。总的来说, 本研究提示我们对于晚期胃癌二线使用伊立替康+替吉奥方案是不错的选择, 但还需要多中心随机对照的Ⅲ期临床研究来进一步证实。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008[J]. *Cancer J Clin*, 2008, 58 (2): 71-96.
- [2] Kamangar F, Dorsey GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (14): 2137-50.
- [3] Pozzo C, Barone C. Is there an optimal chemotherapy regimen for the treatment of advanced gastric cancer that will provide a platform for the introduction of new biological agents?[J]. *Oncologist*, 2008, 13 (7): 794-806.
- [4] Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, *et al.* Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie(AIO)[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(15): 2306-14.
- [5] Numata M, Oshima T, Amano S, *et al.* Three cases of advanced gastric cancer successfully treated by combination therapy of biweekly S-1 and docetaxel[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(3): 443-8.
- [6] Asaumi Y, Miyanaga T, Ito H, *et al.* Type 4 advanced gastric cancer responding to histological complete response after neoadjuvant S-1 combined with CDDP therapy—report of a case[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(8): 1325-8.
- [7] Takeyoshi I, Hirai K, Miyamae Y, *et al.* Pathological complete remission using low-dose cisplatin plus S-1 for gastric cancer patient with liver metastases[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(1): 91-3.

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]