

# 伊立替康与替吉奥联合治疗胃癌同时性肝转移临床疗效分析

张辉

(汉中市中心医院消化内科, 陕西 汉中 723000)

**摘要:**目的 回顾性分析伊立替康与替吉奥联合治疗胃癌同时性肝转移临床疗效。方法 入组胃癌同时性肝转移患者 65 例, 选用伊立替康联合替吉奥化疗方案: 伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup>, 静滴, d1; 替吉奥胶囊 60 mg/m<sup>2</sup>, 2 次/d, d1 ~ d14。每个周期 21 天, 经 4 个周期化疗后进行疗效评价分析。结果 此组 65 例患者中 3 例完全缓解, 18 例部分缓解, 25 例疾病稳定, 19 例疾病进展。临床有效率 32.3% (21/65), 疾病控制率 70.8% (46/65), 中位缓解期为 6.8 个月, 中位生存期为 9.7 个月。此组患者不良反应为: ①恶心、呕吐 I/II 度 (63.0%); ②严重中性粒细胞减少 III/IV 度 (38.2%); ③延迟性腹泻发生率为 74.5%, 其中严重 36.0% (III/IV 度); ④脱发 I/II 度 (58.7%); ⑤其他: 口腔黏膜炎、皮肤毒性等 (23.0%)。结论 立替康与替吉奥联合方案治疗胃癌同时性肝转移疗效确切, 不良反应基本可耐受, 对于胃癌同时性肝转移患者有一定的临床应用价值。

**关键词:** 伊立替康; 替吉奥; 胃肿瘤; 肝转移癌

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1000-2065(2016)10-0676-03

## An analysis on the efficacy of irinotecan combined with tegafur/gimeracil/oteracil in the treatment of gastric cancer with synchronous liver metastasis

ZHANG Hui

(Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Hanzhong, Hanzhong, Shannxi 723000, China)

**Abstract: Objective** To retrospectively analyze the efficacy of irinotecan combined with tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) in the treatment of gastric cancer with synchronous liver metastasis. **Methods** A total of 65 gastric cancer patients with synchronous liver metastasis were included and administrated with a combination of irinotecan (ivgtt, 180 mg/m<sup>2</sup>, D1) and S-1 (capsule, 60 mg/m<sup>2</sup>, twice per day, D1-14). The course of treatment was 21 days, and after 4 courses, the therapeutic efficacy was assessed. **Results** Among the patients were 3 CR cases, 18 PR cases, 25 NC or SD cases, and 19 PD cases. The clinical efficiency rate was 32.3% (21/65). The disease control rate was 70.8% (46/65). The time of median remission was 6.8 months and the median survival period was 9.7 months. During the study, reported adverse reactions included nausea and vomiting (I/II grade, 63.0%), severe neutropenia (III/IV grade, 38.2%), delayed diarrhea (with an incidence of 74.5%, and 36.0% for III/IV grade), hair loss (I/II grade, 58.7%) and other problems like oral mucositis and skin toxicity (23.0%). **Conclusions** Irinotecan and S-1 can be combined used for treatment of gastric cancer patients with synchronous liver metastasis. The reported adverse reactions can be tolerated. The combined therapy can be applied in clinical setting.

**Key words:** irinotecan; tegafur/gimeracil/oteracil; gastric neoplasm; liver metastasis

胃癌是具有高度侵袭性的消化道恶性肿瘤之一, 发病率居全球第 4 位、死亡率仅次于肺癌居第 2 位<sup>[1-2]</sup>。每年新发病例及死亡病例接近 70% 出现于经济欠发达的发展中国家, 有 4% ~ 11% 患者在初始诊断胃癌时出现肝转移。肝转移为胃癌患者预后的独立因素, 5 年生存率不到 10%, 患者生存率极低、预后极差。全身姑息性化疗为胃癌肝转移标准治疗方式之一, 但仍无统一的化疗方案, 探索一种更安全和有效的化疗方案已经成为目前临床研究的热

点。本研究对我院 2011 年 3 月—2014 年 9 月 65 例胃癌同时性肝转移患者应用伊立替康 (CPT-11) 与替吉奥 (S-1) 联合方案治疗的临床疗效报告如下。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 胃癌同时性肝转移初诊患者 65 例, 男 54 例, 女 11 例, 年龄 43 ~ 68 岁, 中位年龄 59 岁。入院后经胃镜、病理、肿瘤标志物、影像学检查联合确诊, 同时排除来自于其他部位的肝转移。病

理组织学分型:黏液腺癌 16 例、中分化腺癌 26 例、低分化腺癌 20 例、印戒细胞癌 3 例。肝转移病灶范围分类标准:(H1)转移病灶分布于 1 叶(22 例),(H2)转移病灶散在少量分布于 2 叶(29 例),(H3)转移病灶多发广泛分布于 2 叶(14 例)。见表 1。

表 1 胃癌同时性肝转移患者临床病理资料( $n=65$ )

临床病理因素	<i>n</i>	百分比(%)
肝转移灶的分布		
H1	22	33.8
H2	29	44.6
H3	14	21.6
病理分类		
黏液腺癌	16	24.6
中分化腺癌	26	40.0
低分化腺癌	20	30.8
印戒细胞癌	3	4.6
性别		
女性	11	16.9
男性	54	83.1

1.2 治疗方法 研究纳入标准:①患者 KPS 评分  $\geq 70$ ;②预测生存期  $\geq 4$  个月;③评估肝、肾、心、肺功能等均能耐受化疗;④患者及家属依从性好,同时签署知情同意书,自愿接受治疗及随访。

应用 CPT-11 与 S-1 联合化疗方案:CPT-11(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20020687)  $180 \text{ mg/m}^2$ ,静滴,d1;替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20113281)  $60 \text{ mg/m}^2$ ,口服,2 次/d,d1~d14。每个周期 21 天,每 2 周期化疗后进行影像学检查,4 周期化疗后进行疗效评价分析。

1.3 不良反应以及疗效评价 不良反应依据 WHO 分类:①急性毒性和亚急性毒性;②慢性毒性和后期毒性。分级标准:0、1、2、3、4 度。按照 RECIST 实体瘤疗效评价标准客观评价分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。CR+PR 计算为 ORR(疾病有效率或缓解率),CR+PR+SD 计算为 DCR(疾病控制率)。生存期指从化疗开始之日起至死亡或末次随诊之日为止的时间。疾病进展期指从化疗开始之日起至疾病客观进展时间。

## 2 结果

2.1 疗效评价 本组 65 例患者均可进行疗效评价。患者中 3 例 CR,18 例 PR,25 例 SD,19 例 PD。疾病有效率为 32.3% (21/65),疾病控制率为 70.8% (46/65),中位缓解期为 6.8 个月,中位生存期为 9.7 个月。

2.2 不良反应 此组患者不良反应为:①恶心、呕吐 I/II 度(63.0%);②严重中性粒细胞减少 III/IV 度(38.2%);③延迟性腹泻发生率为 74.5%,其中严重为 36.0% (III/IV 度);④脱发 I/II 度(58.7%);⑤其他:口腔黏膜炎、皮肤毒性等(23.0%)。无与化疗相关死亡病例。

2.3 随访情况 主要为门诊随访和电话随访。时间从患者确诊胃癌同时性肝转移之日起,截止至患者死亡之日或整体随访过程截止之日(2016 年 2 月 10 日)。将入院化疗后病情进展患者,出院时极度衰竭者记为患者死亡;65 例患者无 1 例失访。到随访截止日期仍有 3 例患者存活。

## 3 讨论

胃癌肝转移(gastric cancer with liver metastases, GCLM)主要是由于静脉回流和解剖特点,癌细胞常经门静脉系统血行转移。GCLM 主要分为同时性和异时性肝转移,相关报道提示同时性肝转移较异时性肝转移预后差。GCLM 的自然中位生存期约为 3~5 个月,经姑息性化疗等治疗后可明显提高生存期,但目前全球并无公认的 GCLM 标准化疗方案,韩国指南推荐顺铂加卡培他滨的联合方案,日本则推荐 S-1 加顺铂的联合方案作为 GCLM 一线标准方案,然而欧美国家多选择三药联合方案,如美国推荐的 DCF 治疗方案(多西紫杉醇、顺铂、5-氟尿嘧啶),欧洲指南推荐 EOX(表阿霉素、卡培他滨、奥沙利铂)和 ECF 方案(表阿霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶)等。近些年对于胃癌的治疗有多项临床研究提示 CPT-11 单药有效率可达 18%~23%,联合用药有效率可达 45%~70%<sup>[3]</sup>,目前建议 CPT-11 联合方案可以作为 GCLM 一线治疗方案。S-1 属于第 3 代口服氟尿嘧啶衍生物药物,1999 年日本批准 S-1 用于单药治疗晚期胃癌,通过多项临床研究提示 S-1 在晚期胃癌中有很好的治疗效果<sup>[4]</sup>。本研究应用 CPT-11 联合 S-1 化疗方案,入组 65 个病例,经过短期随访统计,疾病有效率 32.3%,疾病控制率 70.8%,中位缓解期为 6.8 个月,中位生存期为

9.7个月。此结果与相关研究结果一致,初步证实了CPT-11联合S-1治疗同时性GCLM有明确的近期疗效,并且给药途径方便、不良反应可耐受。

CPT-11与S-1主要的药理作用机制:CPT-11是半合成喜树碱衍生物、Topo-I抑制剂,CPT-11是细胞周期特异性药物,其主要作用于S期,阻止DNA的复制和转录,也可引起其他周期癌细胞死亡。CPT-11在体内转化为活性代谢产物SN-38,CPT-11及SN-38特异性地与Topo-I、DNA复合物相结合,使得松解的DNA单链无法重新组装,引起DNA双链不可逆断裂,导致癌细胞最终死亡<sup>[5]</sup>。S-1是一种新型的口服FU类化疗药物,由替加氟(tegafur,FT)与生化修饰剂吉美嘧啶(gimeracil,CDHP)、奥替拉西(oteracil potassium,OXO)按1:0.4:1的摩尔比配制而成的复方制剂,FT为5-氟尿嘧啶(5-FU)前体物质、细胞周期特异性药物。FT通过肝脏P450酶转化成5-FU后进入血液;CDHP同时可特异性抑制二氢嘧啶脱氢酶的活性,使5-FU的分解代谢减缓,能长时间维持血药浓度,获得与5-FU持续泵入相似的疗效;OXO同步可特异性抑制肠道乳清酸核糖转移酶活性,阻止5-FU在肠组织内发生磷酸化,降低了胃肠道毒性反应<sup>[6]</sup>。

CPT-11主要不良反应是迟发性腹泻和中性粒细胞减少症,其他还有胃肠道反应、胆碱能综合征和脱发等。Futatsuki等<sup>[7]</sup>应用CPT-11两周方案治疗晚期胃癌,不良反应(Ⅲ~Ⅳ度)主要为中性粒细胞减少症(41%)、贫血(29%)、迟发性腹泻(22%)和食欲下降(20%)等。S-1主要不良反应是血细胞减少:中性粒细胞及血小板减少,消化道反应,色素沉着等皮肤反应等。此研究患者无化疗相关死亡病例,不良反应主要为:①恶心、呕吐Ⅰ/Ⅱ度(63.0%);②严重中性粒细胞减少Ⅲ/Ⅳ度(38.2%);③延迟性腹泻发生率为74.5%,其中严

重Ⅲ/Ⅳ度(36.0%);④脱发Ⅰ/Ⅱ度(58.7%);⑤其他:口腔黏膜炎、皮肤毒性等(23.0%)。迟发性腹泻的对症治疗主要是应用洛哌丁胺(易蒙停)、奥曲肽等药物,补液纠正水电解质平衡;中性粒细胞减少患者每周至少2次血常规检查,必要时采取注射粒细胞集落刺激因子等治疗,其他的不良反应经过及时对症处理,患者基本能很好耐受。

总之,胃癌同时性肝转移患者应用CPT-11联合S-1方案治疗具有较高的近期有效率,不良反应小,患者耐受较好,且给药方便,有一定的临床推广价值。

#### 参考文献:

- [1] Kamangar F, Dores 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):2137-2150.
- [2] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:476,809-836.
- [3] Farhat FS. A general review of the role of irinotecan (CPT11) in the treatment of gastric cancer [J]. *Med Oncol*, 2007,24(2):137-146.
- [4] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2008,58(2):71-96.
- [5] Sena K, Morotome Y, Baba O, et al. Gene expression of growth differentiation factors in the developing periodontium of rat molars [J]. *J Dent Res*, 2003,82(3):166-171.
- [6] Sakata K, Someya M, Matsumoto Y, et al. Gimeracil, an inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase, inhibits the early step in homologous recombination [J]. *Cancer Sci*, 2011,102(9):1712-1716.
- [7] Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, et al. Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994,21(7):1033-1038.

收稿日期:2016-05-10 修回日期:2016-10-02

本文编辑:王卿