

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.04.011

# 伊立替康二线治疗晚期转移性胃癌临床观察

杜 芹 王军业

(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

**摘要** **目的** 观察伊立替康作为二线方案治疗晚期转移性胃癌患者的疗效和不良反应。**方法** 35例转移性胃腺癌患者,均接受过含多西他赛、氟尿嘧啶、顺铂的一线化疗。二线化疗时根据患者具体情况采用单药或联合的化疗方案。单药方案:第1天予以伊立替康  $210\text{ mg/m}^2$  静脉点滴 90min, 21d 为1周期。联合方案:第1天伊立替康  $180\text{ mg/m}^2$  静脉点滴 90 min, 氟尿嘧啶  $2000\text{ mg/m}^2$  持续静脉泵入 46 h, 第1、2天予以亚叶酸钙(LV)  $200\text{ mg/m}^2$  静脉点滴, 14d 为1周期。根据疗效评价标准评价疗效。**结果** 部分缓解6例(17.1%), 稳定8例(22.9%), 无进展生存期3.35个月, 总生存期8.69个月, 最常见的不良反应(3/4级)是中中性粒细胞减少, 但大多可耐受。**结论** 伊立替康二线治疗晚期转移性胃癌有较好的疗效和安全性。

**关键词** 伊立替康; 晚期转移性胃癌; 二线化疗

**中图分类号**: R730.53 **文献标识码**: B **文章编号**: 1000-9760(2014)08-268-03

胃癌是死亡率较高的恶性肿瘤之一, 完全切除的胃癌患者一半以上术后会出现复发<sup>[1-2]</sup>。对于不能手术切除或转移的胃癌患者, 化疗相对于最佳支持治疗明显提高了患者的生存率<sup>[3-4]</sup>, 对于晚期胃癌患者, 许多一线化疗细胞毒性药物治疗有效, 目前没有标准的二线化疗方案。我们回顾性分析伊立替康二线治疗转移性胃癌患者的疗效和不良反应, 报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

自2008年5月至2013年7月, 我院共收治35例晚期转移性胃癌患者, 均经病理学证实, 至少有一个可测量的病灶, 这些患者均接受顺铂、氟尿嘧啶和多西他赛的一线化疗, 影像学证实疾病进展后启用伊立替康二线治疗, 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分, 治疗前均有详细的病历资料、体格检查、血常规、肝肾功、CEA、CA199、CT检查。

### 1.2 方法

二线化疗时根据患者病情及耐受情况、身体状况采用单药或联合的化疗方案。单药方案时, 第1天静脉点滴伊立替康  $210\text{ mg/m}^2$ , 90min 滴完, 21d 为1个周期。联合用药时, 第1天静脉点滴伊立替康  $180\text{ mg/m}^2$ , 90min 滴完; 5-氟尿嘧啶  $2000\text{ mg/m}^2$ , 持续静脉泵入 46h; 亚叶酸钙  $200\text{ mg/m}^2$  静脉

点滴, 14d 为1个周期。如出现疾病进展或不能耐受时终止。每周化疗前均进行详细的体格检查, 复查血常规、肝肾功、CEA、CA199, 心电图, 每4周期复查CT, 化疗期间密切注意观察不良反应, 必要时调整剂量或停止治疗, 如出现3~4度骨髓抑制, 给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗。

### 1.3 疗效及不良反应评价

按照 Resist 标准评价疗效, 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD), CR+PR 患者在总患者中的比例为客观缓解率(ORR), 总生存期(OS)为用药到任何原因死亡的时间, 无进展生存期(PFS)为患者从用药到疾病进展或任何原因死亡的时间。根据 NCI 毒性分级标准进行不良反应评价。

### 1.4 统计学方法

统计分析采用 SPSS15.0 软件。

## 2 结果

### 2.1 患者资料统计

25例患者(71.4%)接受伊立替康单药化疗, 平均接受了4周期化疗(1~10周期)。10例患者(28.6%)接受含伊立替康的联合化疗方案, 平均接受6周期化疗(3~12周期)。伊立替康的平均耐受时间为3.2个月(0.70~9.13个月)。见表1。

### 2.2 疗效评估

ORR40.0%(PR 6例, SD 8例), 其中 PFS 为

3.35 个月(95%CI 2.3~4.2),中位总生存期为 8.69 个月(95%CI 4.5~12.9),目前已有 16 例患者死亡。PFS 及 OS 分别见图 1 和图 2。

2.3 不良反应

8 例患者(22.9%)出现了治疗相关的 3/4 级不良反应,出现 3/4 级血液学及非血液学毒性反应的患者中中性粒细胞减少 4 例,贫血 1 例,血小板减少 1 例,中性粒细胞减少性发热 1 例,严重腹泻 1 例,非血液学毒性一般均可耐受,见表 2。

表 1 患者的临床资料(n,%)

患者特点		n	%
平均年龄(岁)		56	
性别	男性	24	68.6
	女性	11	31.4
转移部位	淋巴结	21	60
	肝脏	12	34.3
	胃/或局部复发	10	28.6
	骨	5	5.7
	腹膜	7	20
	肺	5	14.3
转移部位的数量	1	6	17.1
	2	19	54.3
	>2	10	28.6
一线化疗方案	奥沙利铂+氟尿嘧啶	18	51.4
	希罗达	12	34.3
	紫杉醇+氟尿嘧啶/希罗达	4	11.4
	其它	1	2.9

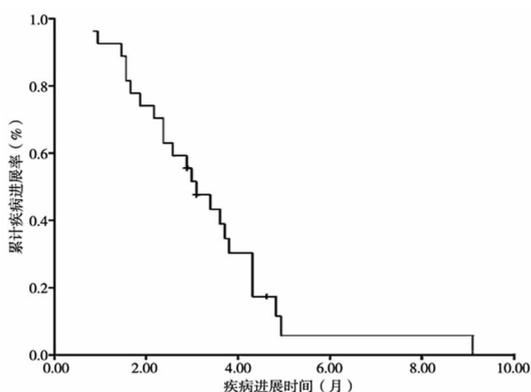


图 1 34 例胃癌患者疾病进展时间曲线

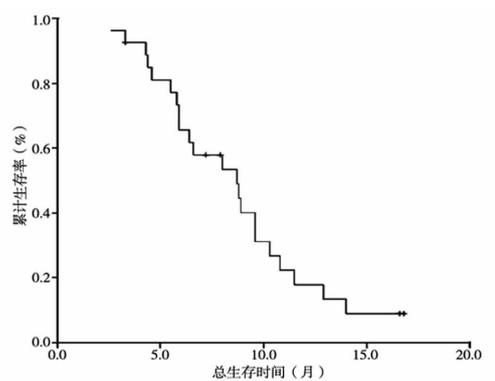


图 2 34 例胃癌患者总生存时间

表 2 伊立替康化疗的不良反应(n)

毒性	1/2 级	3/4 级
血液学毒性		
中性粒细胞减少	6	4
贫血	8	1
血小板减少	1	1
中性粒细胞减少性发热	1	0
非血液学毒性		
腹痛	1	0
腹泻	3	1
呕吐	4	1

3 讨论

目前对于晚期胃癌二线化疗方案的选择没有设立大量的对照研究。对于不能手术或出现复发转移的晚期胃癌,应以全身化疗为主,且胃癌为化疗相对敏感肿瘤,一线化疗失败后,无标准的二线治疗方案。许多小样本的二期临床试验研究了不同药物,这些研究报道的 PFS 在 2.2~4.5 个月,而 OS 在 3.5~8 个月,ORR 为 17%~48.6%。本文 PFS 为 3.35 个月,OS 为 8.69 个月,ORR 为 40%,(PR 6 例,SD 8 例,CR 0 例)与文献报道一致<sup>[5-9]</sup>。2011 年 10 月,AIO(Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie)机构报道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 个月延长至 4 个月,死亡风险降至 0.48%(95% CI: 0.22~0.82, P=0.012)<sup>[4]</sup>,这是首个比较二线化疗与最佳支持治疗治疗晚期胃癌的 II 期多中心临床试验,为晚期胃癌的二线化疗提供了确凿的证据。

对于既往曾接受过多西他赛为基础的化疗的患者,二线化疗可以选择伊立替康。但对于既往曾接受过氟尿嘧啶类及铂类为基础(下转第 272 页)

主要与淋巴管的生成有关<sup>[6]</sup>。在成人 VEGFR-3 几乎仅在淋巴内皮细胞表达<sup>[7]</sup>,而胚胎发育早期则表达于血管内皮细胞。用 VEGFR-3 抗体标记淋巴管,正是利用了 VEGFR-3 这个特性。LMVD 与肿瘤的生物特性、肿瘤不同的病理分期相关。有研究表明 LMVD 与结直肠癌病人的预后密切相关,在 224 例结直肠癌病人中,LMVD 高的病人,其无病生存期明显减低<sup>[8]</sup>。

本文发现癌周区有较多开放状态的功能性微淋巴管,癌周组织 LMVD 较正常组织增加,与相关研究结果一致。5-LOX 阳性组 LMVD 显著高于阴性组,表明 5-LOX 可能与结直肠癌新生淋巴管形成有关。提示 5-LOX 抑制剂可能会通过抑制肿瘤淋巴管的形成而产生抗肿瘤作用,确切机制待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Yoshimura R, Matsuyama M, Mitsuhashi M, et al. Relationship between lipoxygenase and human testicular cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2009, 13(3):389-393.
- [2] Steele VE, Holmes CA, Hawk ET, et al. Lipoxygenase inhibitors as potential cancer chemopreventives[J]. *Cancer Epide-*

(上接第 269 页)的化疗患者,二线化疗方案还不清楚。Thuss-Patience 等的三期临床试验证实,一线化疗中没有应用多西他赛,二线化疗时可以选择多西他赛或者伊立替康<sup>[4]</sup>,本文伊立替康作为晚期胃癌的二线治疗方案显示出良好的疗效及耐受性,为一线应用顺铂、氟尿嘧啶和多西他赛化疗失败的患者提供了治疗选择。但本文仅为临床观察,伊立替康作为晚期胃癌的二线治疗仍需要多中心、随机对照的 III 期临床研究来进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000[J]. *CA Cancer J Clin*, 2000, 50(1):7-33.
- [2] Gunderson LL, Hoskins RB, Cohen AC, et al. Combined modality treatment of gastric cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983, 9(7):965-975.
- [3] Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 54(3):209-241.
- [4] Thuss-Patience PC, Kretzschmar 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):2306-2314.

*miol Biomarkers Prev*, 2012, 8(5):467-483.

- [3] Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84(24):1875-1887.
- [4] Hong SH, Avis I, Vos MD, et al. Relationship of arachidonic acid metabolizing enzyme expression in epithelial cancer cell lines to the growth effect of selective biochemical inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2010, 59(9):2223-2228.
- [5] Gunning WT, Kramer PM, Steele VE, et al. Chemoprevention by lipoxygenase and leukotriene pathway inhibitors of vinyl carbamate-induced lung tumors in mice [J]. *Cancer Res*, 2008, 62(15):4199-4201.
- [6] Brown LF, Detmar M, Claffey K, et al. Vasculature permeability factor, vascular endothelial growth factor: A multifunctional angiogenic cytokine[J]. *Exs*, 2007, 79:233.
- [7] Kaipainen A, Korhonen J, Muttonen T, et al. Expression of the *fms*-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelial during development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 92:3566-3570.
- [8] Chen Y, Yan J, Wang Z, et al. A meta-analysis of the relationship between lymphatic microvessel density and the survival of patient with colorectal cancer[J]. *Lymphology*, 2013, 46(1):42-51.

(收稿日期 2014-05-11)

- [5] Kim SH, Lee GW, Go SI, et al. A phase II study of irinotecan, continuous 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) combination chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer previously treated with a fluoropyrimidine-based regimen[J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(6):572-576.
- [6] Seo HY, Kim DS, Choi YS, et al. Treatment outcomes of oxaliplatin, 5-FU, and leucovorin as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer: a retrospective analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(3):433-439.
- [7] Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane[J]. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(2):151-156.
- [8] Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study) [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C):2667-2671.
- [9] Chun JH, Kim HK, Lee JS, et al. Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34(1):8-13.

(收稿日期 2014-06-15)