

伊立替康联合顺铂对比伊立替康单药对晚期胃癌患者二线化疗效果的回顾性研究

赵亚东¹, 张生军¹, 李建¹, 高会琦^{2*}

(1. 延安大学附属医院普外科三病区, 陕西 延安 716000; 2. 宝鸡市第三人民医院普外科, 陕西 宝鸡 721000)

【摘要】 目的: 观察伊立替康联合顺铂(CPT-11+CDDP)与伊立替康(CPT-11)单药对进展期胃癌患者化疗的临床疗效。**方法:** 回顾性分析2011年6月至2013年6月就诊于延安大学附属医院经替吉奥(S-1)单药化疗失败的进展期胃癌患者136例, 将其分为CPT-11+CDDP组(70例)和CPT-11(66例), 分析其近期疗效、远期疗效及不良反应发生的差异。**结果:** CPT-11+CDDP方案与CPT-11单药化疗方案相比, 虽不能改善患者的近期疗效($P>0.05$)和患者总生存期OS($\chi^2=0.688, P=0.407$), 但能提高患者无疾病进展时间($\chi^2=6.360, P=0.012$)。在不良反应发生方面, CPT-11+CDDP方案较CPT-11单药化疗方案较易出现中性粒细胞减少($\chi^2=2.748, P=0.006$)、血小板减少($\chi^2=2.269, P=0.023$)、恶心($\chi^2=5.457, P=0.001$)、乏力($\chi^2=2.134, P=0.033$), 但会减少腹泻的发生($\chi^2=0.383, P=0.001$)。**结论:** CPT-11+CDDP方案与CPT-11单药化疗相比, 可明显提高S-1单药化疗失败的进展期胃癌患者的PFS, 但不能改善该类患者的近期疗效、总生存期及不良反应的发生。

【关键词】 进展期胃癌; 伊立替康; 顺铂; 联合化疗

【中图分类号】 R772.21

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0037-005

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.008

Clinical study of Irinotecan plus ciplatin versus irinotecan monotherapy in the treatment of advanced gastric cancer

ZHAO Ya-dong¹, ZHANG Sheng-jun¹, LI Jian¹, GAO Hui-qi^{2*}

(1. Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Shanxi Yan'an 716000, China; 2. Department of Genral Surgery, The Third People's Hospital, Shanxi Baoji 721000, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the survival benefit of CPT-11/CDDP combination over CPT-11 monotherapy for the patients with advanced gastric cancer (AGC). **Methods:** AGC patients with tumor progression after S-1 monotherapy were randomly allocated to CPT-11/CDDP group (CPT-11, 60 mg·m⁻²; CDDP, 30 mg·m⁻², q2w) or CPT-11 group (150 mg·m⁻², q2w). A analysis the recent curative effect, long-term effect and adverse events were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 136 AGC patients were evaluated. There were no significant differences in the ORR ($\chi^2=0.19, P=0.663$), DCR ($\chi^2=0.569, P=0.451$), and OS ($\chi^2=0.688, P=0.407$) between CPT-11/CDDP group and CPT-11 group. However, compared with CPT-11 regimen, CPT-11/CDDP regimen was more significantly effective in PFS ($\chi^2=6.360, P=0.012$). The adverse reaction in two groups were compared. The incidence rate of neutropenia ($\chi^2=2.748, P=0.006$), thrombocytopenia ($\chi^2=2.269, P=0.023$), nausea ($\chi^2=5.457, P=0.001$) and fatigue ($\chi^2=0.383, P=0.001$) were lower in CPT-11/CDDP group than in CPT-11 group. The incidence of diarrhoea ($\chi^2=2.134, P=0.033$) were lower in CPT-11 group. **Conclusion:** Compared with CPT-11 regimen, CPT-11/CDDP regimen is more superior in the progression free survival for the patients with AGC. However, it can not improve the recent curative effect, OS and adverse events for these patients.

【Key words】 gastric cancer; combination chemotherapy; Irinotecan; Ciplatin

胃癌是全球第三大肿瘤相关致死疾病, 由于进展期胃癌患者术后复发率高达50%, 这为胃癌患者

提高长期预后提出了极大的挑战^[1-2]。目前, 在日本替吉奥(S-1)单药化疗已成为标准方案并被广泛应

〔收稿日期〕2016-04-19

〔作者简介〕赵亚东, 男, 硕士研究生, 主治医师; 研究方向: 肝胆胰外科, 乳腺外科; Tel:13891163229; E-mail:zhaoyadong1970@126.com

〔通讯作者〕*高会琦, 男, 主治医师; 研究方向: 普通外科; Tel:(0917)3412538; E-mail:93427856@qq.com

用于临床^[3],虽然术后S-1单药化疗可以显著提高患者的生存周期,但是也有一些患者在完成S-1辅助化疗后仍然会出现早期复发^[4]。由于S-1单药化疗方案能显著提高患者的总生存期,因此在日本其已是术后化疗失败或者身体虚弱患者主要选择方案^[5]。

然而,关于进展期胃癌一线化疗药物和方案较多,但胃癌一线化疗失败后(如S-1单药化疗)二线化疗方案较少,尤其是以铂类为基础的二线化疗方案的有效性和安全性还需进一步验证^[6]。在亚洲,伊立替康联合顺铂(CPT-11+CDDP)和伊立替康单药(CPT-11)是胃癌二线化疗的主要方案^[7],但这两种方案的有效性和毒副作用大小尚待进一步研究^[8]。本试验通过对S-1方案至少化疗一周期失败的患者通过CPT-11+CDDP和CPT-11单药两种不同方案的干预,从而进一步比较二者在患者生存周期及不良反应发生的不同,为临床进展期胃癌患者一线化疗失败后选择更优化疗方案提供理论依据和实践参考。

1 资料与方法

1.1 受试者纳入

本试验纳入2011年6月至2013年6月就诊于本科的经一线治疗方案S-1单药化疗失败的进展期胃癌患者共136例。患者的纳入标准为:①进展期胃癌患者,经组织病理学明确诊断,具体病例类型不限,影像学资料显示出现远处转移(TNM分期为IV期),无手术机会或手术失败(具体手术方式不限);②经S-1单药化疗肿瘤出现进展或者在完成S-1单药化疗6个月内肿瘤复发的患者;③纳入的患者未接受过该实验涉及的任何一种或几种化疗药物;④患者从未接受过放疗、分子靶向治疗及其他抗肿瘤治疗;⑤年龄超过20岁,患者及家属皆对本研究知情且同意并签署知情同意书者;⑥本研究获得医院伦理委员会批准。排除标准为:①患者具有严重的肝肾损害,化疗可能会进一步加重或不能耐受者;②患者不具备该两种方案化疗的适应证;③对该两种化疗方案中的任何一种药物过敏者;④患者一般情况差,不能耐受或者直接不能接受化疗者。

1.2 分组和各组患者一般资料

纳入伊立替康联合顺铂(CPT-11+CDDP)组70例和伊立替康单药(CPT-11)组66例,共136例。对两组患者在基线资料方面进行统计学分析,差异

未见明显统计学意义($P>0.05$),组间可比(见表1)。

1.3 化疗方案

CPT-11+CDDP组:CPT-11($60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)和CDDP($30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)在化疗第一天和以后每两周静脉注射1次,共行4周期化疗。CPT-11单药组:CPT-11($150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)在化疗首日和以后每两周静脉注射1次,共行4周期化疗。

如果发生如下情况将终止预定的化疗方案:①肿瘤进展或者患者出现新的疾病;②出现4级非血液学毒性反应^[9];③化疗不良反应导致患者出现终止化疗的临床症状或者患者拒绝继续化疗;④多次测量发现肿瘤标志物升高两倍或两倍以上;⑤症状持续进展。

1.4 结局指标的测量

本试验结局指标,包括近期疗效,按照实体瘤疗效评价标准(mRECIST标准)^[10],采用完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)进行评价,其中以CR+PR作为客观有效率(ORR),以CR+PR+SD作为疾病控制率(DCR)的衡量指标。患者每完成两个疗程化疗后通过X胸片、CT及胃镜等检查进行评估。远期疗效采用无疾病进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS)对远期疗效进行评估。无疾病进展生存时间(PFS)指化疗开始到患者全身任何某部位发现肿瘤进展所经历的时间;总生存时间(OS)指从化疗开始至患者因任何原因导致死亡的时间。所有患者的随访时间为24个月,每5个月门诊随

表1 受试患者的一般资料比较

项目	特征	CPT-11+CDDP (n%)	CPT-11 (n%)	t/χ^2 值	P值
例数/n		70	66	-	-
性别	男(n%)	36(51.43)	32(48.48)	0	0.992
	女(n%)	34(48.57)	34(51.52)		
年龄(岁)		65.51±6.12	64.37±7.46	0.33	0.746
BMI ¹⁾ ($\text{Kg}\cdot\text{m}^{-2}$)		23.25±2.49	23.51±2.45	0.202	0.843
组织病理学分型	肠型	62(88.57)	61(92.42)	2.996	0.224
	弥漫型	5(7.14)	4(6.06)		
	其他类型	3(4.29)	1(1.52)		
分化程度	高分化	32(45.71)	36(54.55)	1.963	0.375
	中度分化	27(38.57)	18(27.27)		
	低分化	11(15.71)	12(18.18)		

注:1) BMI- 体重指数

访1次,根据患者的病情及基本状况行电子胃镜及血清学相关指标评价,并记录其随访结果,随访期间无患者出现脱落和失访。不良反应包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、恶心、呕吐、食欲减退、腹泻、便秘、乏力等。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验进行假设检验分析;计数资料采用例数或率来表示,使用 χ^2 检验或“行 \times 列”表资料比较的 χ^2 ;生存资料采用生存数据表示,使用生存函数比较的log-rank检验进行假设检验分析。检验水准均为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效的比较

纳入的136例患者均按照预定的化疗方案完成了所有化疗周期,对两组患者近期疗效进行分析:CR($\chi^2=0.414$, $P=0.52$)、PR($\chi^2=0.014$, $P=0.906$)、SD($\chi^2=0.001$, $P=0.978$)、PD($\chi^2=0.569$, $P=0.451$)、ORR($\chi^2=0.19$, $P=0.663$)、DCR($\chi^2=0.569$, $P=0.451$),两组间

差异无明显统计学意义($P>0.05$,见表2)。

2.2 远期疗效的比较

两组患者随访时间均为24个月,随访患者中均无失访病例。数据分析显示,CPT-11+CDDP和CPT-11单药两种化疗方案的总生存期OS分别为15.8个月和14.0个月,两组差异无明显统计学意义($\chi^2=0.688$, $P=0.407$)(见图1)。CPT-11+CDDP和CPT-11单药两种化疗方案的无疾病进展时间分别为7.94个月和6.25个月,两组差异有统计学意义($\chi^2=6.360$, $P=0.012$)(见图2)。

2.3 不良反应的比较

测量两组不良反应的指标包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、恶心、呕吐、食欲减退、腹泻、便秘、乏力。两组不良反应的比较见表3。数据分析结果显示,在中性粒细胞减少($\chi^2=2.748$, $P=0.006$)、血小板减少($\chi^2=2.269$, $P=0.023$)、恶心($\chi^2=5.457$, $P=0.001$)、腹泻($\chi^2=0.383$, $P=0.001$)、乏力($\chi^2=2.134$, $P=0.033$)方面两组差异有统计学意义($P<0.05$),其他方面差异无明显统计学意义($P>0.05$,见表3)。

表2 两组化疗方案近期疗效的比较

化疗方案	CPT-11+CDDP	CPT-11	χ^2 值	P 值
例数/n	70	66	-	-
CR	5 (7.14%)	3 (4.55%)	0.414	0.52
PR	41 (58.57%)	38 (57.58%)	0.014	0.906
SD	20 (28.57%)	19 (28.79%)	0.001	0.978
PD	4 (5.71%)	6 (9.09%)	0.569	0.451
ORR	46 (65.71%)	41 (62.12%)	0.19	0.663
DCR	66 (94.29%)	60 (90.91%)	0.569	0.451

表3 两组不良反应的比较

不良反应	CPT-11+CDDP/%	CPT-11/%	χ^2 值	P 值
白细胞减少	54 (77.14)	43 (65.15)	1.54	0.124
中性粒细胞减少	43 (61.43)	36 (54.55)	2.748	0.006
贫血	63 (90)	51 (77.27)	1.328	0.184
血小板减少	31 (44.29)	12 (18.18)	2.269	0.023
恶心	34 (48.57)	31 (46.97)	5.457	0.001
呕吐	14 (20.0)	13 (19.70)	0.268	0.788
厌食	4 (5.71)	6 (9.09)	0.751	0.453
腹泻	14 (20.0)	34 (51.51)	0.383	0.001
便秘	7 (10.0)	13 (19.70)	1.59	0.112
乏力	11 (15.71)	3 (4.55)	2.134	0.033

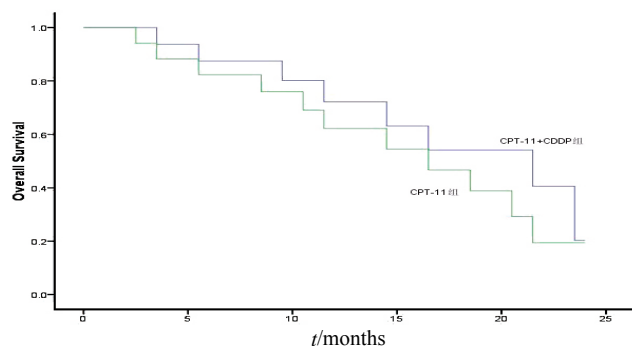


图1 两种化疗方案总生存时间的比较

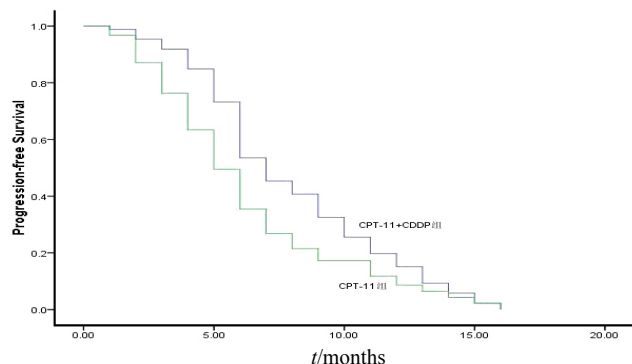


图2 两组患者 PFS 的比较

3 讨论

当下,关于进展期胃癌一线化疗药物的研究较多,但关于胃癌一线化疗失败后(如S-1单药化疗)二线化疗方案相关研究较少^[11],尤其是以铂类为基础的二线化疗方案的有效性和安全性还需进一步验证^[12]。伊立替康是半合成喜树碱的衍生物,能特异性抑制DNA拓扑异构酶I^[13]。它在大多数组织中被羧酸酯酶代谢为SN-38,而后者作用于提纯的拓扑异构酶I的活性比伊立替康更强,且对几种鼠和人肿瘤细胞系的细胞毒性也强于伊立替康^[14]。SN-38或伊立替康可诱导单链DNA损伤,从而阻断DNA复制叉,由此产生细胞毒性^[15]。这种细胞毒性是时间依赖性的,并特异性作用于S期。在体外实验中,并未发现伊立替康和SN-38可被P-糖蛋白MDR有效识别,且显示出对阿霉素和长春花碱耐药的细胞系仍有细胞毒作用^[16]。另外,在体内实验中,伊立替康对鼠肿瘤模型显示了广谱的抗癌活性(PO₃胰导管腺癌,MA-16/C乳腺癌,C₃₈和C₅₁结肠腺癌),并有抗人异种移植肿瘤的活性(Co-4结肠腺癌,MX-1乳腺癌,St-5和SC-6胃腺癌)^[17]。伊立替康对表达P-糖蛋白MDR的肿瘤(长春新碱和阿霉素耐药的P388白血病)也有抗癌活性^[18]。

本试验结果提示,CPT-11+CDDP方案与CPT-11单药化疗方案相比,虽不能改善患者的近期疗效($P>0.05$)和患者总生存期OS($\chi^2=0.688$, $P=0.407$),但能提高患者无疾病进展时间($\chi^2=6.360$, $P=0.012$)。在不良反应发生方面,CPT-11+CDDP方案较CPT-11单药化疗方案较易出现中性粒细胞减少($\chi^2=2.748$, $P=0.006$)、血小板减少($\chi^2=2.269$, $P=0.023$)、恶心($\chi^2=5.457$, $P=0.001$)、乏力($\chi^2=2.134$, $P=0.033$),但会减少腹泻的发生($\chi^2=0.383$, $P=0.001$)。杨子长等^[19]对8个RCT中1910例晚期胃癌患者进行meta分析,研究结果显示,伊立替康组患者的PFS($HR=0.82$,95%CI:0.69~0.98, $P=0.03$)和OS($HR=0.88$,95%CI:0.80~0.97, $P=0.007$)均较非伊立替康组明显延长,同时ORR($RR=1.56$,95%CI:1.18~2.06, $P=0.002$)获得明显的提高。而在不良反应方面,伊立替康主要增加了患者腹泻事件的发生率($RR=3.57$,95%CI:1.97~6.46,

$P<0.001$),而中性粒细胞减少、血小板数减少、贫血、恶心及口腔黏膜炎事件的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。同时,Higuchi等^[20]的研究也表明,CPT-11+CDDP方案与CPT-11单药化疗可以有效延长患者无疾病进展时间(PFS, $HR:0.68$),与本研究结论相一致。

本次纳入患者的数量较少,样本含量少,不能很好的推及总体;由于以铂类为基础的化疗方案仍然是标准的一线化疗方案,因此该化疗方案的应用仍具有局限性;该研究结果还待进一步多中心、大样本的随机对照试验来验证。

总之,本试验结果显示,CPT-11+CDDP方案与CPT-11单药化疗相比,可明显提高S-1单药化疗失败的进展期胃癌患者的PFS,但不能改善该类患者的近期疗效、总生存期及不良反应的发生。

【参考文献】

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):1-4.
- [2] 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.
- [3] 朱侃恺,于吉人,高原,等.围手术期化疗治疗进展期胃癌的临床研究[J].肿瘤学杂志,2015,6(2):93-96.
- [4] Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study [J]. Lancet oncol, 2009, 10(11): 1063-1069.
- [5] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. Lancet oncology, 2008, 9(3): 215-221.
- [6] 卢丽琴,赵同伟.胃癌术后辅助治疗的研究进展[J].肿瘤学杂志,2015,4(2):90-92.
- [7] Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(35): 4438-4444.
- [8] 董金珪,杜志杰,肖帅帅,等.多种化疗药物对胃癌细胞杀伤效应的研究[J].中国普通外科杂志,2014,23(4):488-493.
- [9] Bang Y J, Kim Y W, Yang H K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a

- phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315-321.
- [10] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST [J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90.
- [11] 陈敬华, 申维玺, 夏俊贤, 等. 多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥与DCF 方案一线治疗晚期胃癌的对比研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 8(2): 15.
- [12] Kanda M, Murotani K, Kobayashi D, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 alters recurrence patterns and prognostic factors among patients with stage II/III gastric cancer: A propensity score matching analysis[J]. *Surgery*, 2015, 158(6): 1573-1580.
- [13] Kanagavel D, Fedyanin M, Tryakin A, et al. Second-line treatment of metastatic gastric cancer: Current options and future directions[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(41): 11621.
- [14] Sudo K, Yamada Y. Advancing pharmacological treatment options for advanced gastric cancer[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2015, 16(15): 2293-2305.
- [15] Sha H, Li R, Bian X, et al. A tumor-penetrating recombinant protein anti-EGFR-iRGD enhance efficacy of paclitaxel in 3D multicellular spheroids and gastric cancer in vivo [J]. *Europ J Pharm Sci*, 2015, 4(2):34-68.
- [16] Miura J T, Xiu J, Thomas J, et al. Tumor profiling of gastric and esophageal carcinoma reveal different treatment options [J]. *Cancer biol & therapy*, 2015, 3 (5): 1-6.
- [17] Hultman B, Mahteme H, Sundbom M, et al. Benchmarking of gastric cancer sensitivity to anti-cancer drugs ex vivo as a basis for drug selection in systemic and intraperitoneal therapy[J]. *J Experimental & Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 110.
- [18] Satoh T, Lee K H, Rha S Y, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 12 (3): 1-9.
- [19] 杨子长, 王峰, 何炜, 等. 含伊立替康方案一线治疗晚期胃癌的Meta 分析 [J]. *肿瘤*, 2015, 02(3):205-213.
- [20] Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial) [J]. *Europ J Cancer*, 2014, 50(8): 1437-1445.