临床研究 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.11.034

替吉奥胶囊联合奥沙利铂、伊立替康/亚叶酸钙治疗晚期胃癌疗效分析

陈　静[1]，潘兴国[2]，牛焕义[3]，林　源[1]，黄之杰[4]，张　汝[1]

（1. 成都军区总医院干部病房　成都　610083；2. 成都军区总医院放疗科　成都　610083；3. 成都军区总医院肿瘤科　成都　610083；4. 成都军区总医院核医学科　成都　610083）

【摘　要】目的：观察替吉奥(S1)胶囊联合奥沙利铂与伊立替康/亚叶酸钙治疗晚期胃癌的临床疗效及毒副反应。方法：48 例晚期胃癌患者，采用以下化疗方案：替吉奥胶囊 80 mg/m²，餐后口服，每天两次，连续服用 2 周，停药 1 周；奥沙利铂 130 mg/m²，静脉滴注 3 h，d1；伊立替康 80 mg/m²，d1、d15，5 周重复；亚叶酸钙 200 mg/m²，静脉滴注 d1、d15，28 d 为 1 个周期，至少进行 2 个周期。按 RECIST 1.1 标准评价联合治疗的效果和不良反应。结果：48 例患者均可以评价。完全缓解(CR)(complete remission)5 例(10.4%)，部分缓解(Partial remission，PR)23 例(47.9%)，病情稳定(Stable disease，SD)12 例(25.0%)，病情进展(Progression disease，PD)8 例(16.7%)，药物的有效治疗率(Response rate，RR)(58.3%)，统计疾病控制率(Disease control rate，DCR)(83.3%)。中位疾病进展时间(Median time to progression，TTP)为 8.9 个月，中位生存期(Median survival time，MST)为 12.3 个月。不良反应主要是外周神经毒性、白细胞减少、中性粒细胞下降、胃肠道反应。结论：替吉奥胶囊联合奥沙利铂、伊立替康/亚叶酸钙治疗晚期胃癌疗效显著，毒副反应能耐受，明显提高患者生活质量，值得临床推广应用。

【关键词】胃癌；替吉奥；奥沙利铂；伊立替康；亚叶酸钙

【中国图书分类法分类号】R735.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2011-5-29

Clinical study of S1, oxaliplatin, irinotecan and leucovorin combination chemotherapy in advanced gastric cancer

CHEN Jing[1], PAN Xing-guo[2], NIU Huan-yi[3], LIN Yuan[1], HUANG Zhi-jie[4], ZHANG Ru[1]

(1. Cadres Ward of General Hospital of Chengdu Military Command of PLA; 2. Department of Radiotherapy of General Hospital of Chengdu Military Region of PLA; 3. Department of Cancer of General Hospital of Chengdu Military Command of PLA; 4. Department of Nuclear Medicine of General Hospital of Chengdu Military Command of PLA)

【Abstract】*Objective*: To investigate the efficacy and safety of S1, oxaliplatin, irinotecan and leucovorin combination chemotherapy in advanced gastric carcinoma. *Methods*: 48 patients with advanced gastric cancer were enrolled. Patients receiving S1, at 80 mg/m², was orally administered twice daily for 2 weeks, fol-

作者介绍：陈　静(1964-)，女，副主任医师，研究方向：胃肠道肿瘤研究。

通信作者：张　汝，女，副主任医师，Email：chenjinglinyuan@126.com。

参　考　文　献

[1] 梁永钜，潘启超，麦伟源，等.鼻咽癌体外药物敏感试验方法的初步研究[J].癌症，1996，15(3)：216-218.

[2] Hoffman R M.Three dimlnsional histoculture criqins and applcation in cancer research[J].Cancer cells，1991，3(6)：86-92.

[3] Shin Wha Lee，Yong-Man Kim，Moon-Bo Kim，et al.Chemosensitivity of llterine lervical cancer demonstrated by the histoculture drug response ASSAY [J].Tokoku Journal expression Med，2009，219(2)：277-282.

[4] Singh B，Lir U L.Prediction of survival in patiens with hcad and neck cancer using the histoculture drug response assay[J].Head Neck，2002，24(5)：437-442.

[5] 张银霞，于　兰，吕同德，等.肿瘤药敏试验方法与临床应用[J].医学综述，2003，9(1)：34-35.

[6] 刘　敏，吕　鹏，于志红，等.消化道癌原代培养体外药敏实验的研究[J].中国微生态，2006，18(6)：468-470.

[7] 刘　敏，王朝晖，李　玲.癌细胞原代培养对化疗药物敏感性的探讨[J].中国微生态，2008，20(3)：241-245.

[8] Nishio K，Nakamura T.Conquering drug resistance in lung cancer [J].Nippon Rinsho，2000，58(1)：1011-1017.

（责任编辑：关蕴良）

lowed by a drug-free interval of 1 week(one cycle). Concurrently, Irinotecan (150 mg/m²) and leucovorin (200 mg/m²) were given on day 1, twice daily for two weeks, followed by oxaliplatin 130 mg/m². The chemotherapy was repeated every 4 weeks. All patients received 2 cycles at least. Efficacy and toxicities were evaluated according to the RECIST 1.1 standard. *Results*: All the 48 patients were assessable for response. There were 5(10.4%) complete remission (CR), 23(47.9%) partial remission(PR), 12(25.0%) stable disease (SD), and 8(16.7%) progression disease(PD). The overall response rate was 58.3%. The disease control rate(DCR) was 83.3%. Median time to progression (TTP) and median survival time (MST) were 8.9 and 12.3 months, respectively. The major toxicities were neurosensory abnormity, leukopenia, nausea, hematologic toxicity and vomiting. *Conclusion*: The combination of S1, oxaliplatin, irinotecan and leucovorin has good clinical activity with acceptable toxicity in patients with advanced gastric cancer.

【Key words】gastric cancer; S1; oxaliplatin; irinotecan; ieucovorin

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，占所有恶性肿瘤死亡人数的 23.24%，其发病率和死亡率均高居各种恶性肿瘤之首，每年全国新增病例超过 30 万，死亡大约 26 万，并且呈现年轻化趋向[1]。由于国内缺乏有效的筛查机制，早期诊断率低，化疗已成为晚期胃癌治疗中必不可少的组成部分。另外，由于早期胃癌的症状不典型，诊断较困难，故大多数患者待确诊时已多为中晚期，丧失了手术切除机会，而晚期胃癌治疗主要是全身化疗[2]。从 2010 年 1 月至 2010 年 9 月采用替吉奥（主要成分替加氟、奥替拉西钾、以及吉美拉西）联合奥沙利铂、伊立替康/亚叶酸钙治疗晚期胃癌，疗效较好，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

48 例进展期胃癌患者，其中男性 27 例，女性 21 例，年龄 45~68 岁，平均 51 岁。其中初治 23 例，复治 25 例，后者均在近四周内未进行任何化疗。组织病理学分类：低分化腺癌 28 例，中分化腺癌 11 例，黏液腺癌 6 例，乳头状腺癌 1 例，印戒细胞癌 2 例。肝转移 9 例，肺转移 7 例，腹腔淋巴结转移 15 例，盆腔转移 6 例，左锁骨上淋巴结转移 5 例，胰腺转移 3 例，骨转移 1 例。Kps 评分>60 分，预计生存时间≥3 个月。所有入选病例均有客观可评价的指标，可经 CT 或 MRI 检测病灶大小结果。化疗前查血常规、骨髓储备、肝肾功能、心电图基本正常。

1.2 治疗方法

替吉奥胶囊 80 mg/(m²·d)，每天 2 次，餐后口服，连续服用 2 周，停药 1 周，3 周为 1 个周期，至少完成 2 个周期；奥沙利铂 130 mg/m²，静脉滴注 3 h，d1；伊立替康 80 mg/m²，d1、d15，5 周重复；亚叶酸钙 200 mg/m²，静脉滴注 d1、d15，28 d 为 1 个周期，至少进行 2 个周期。化疗期间给予地塞米松止吐，同时用常规药物保护肝肾功能，应用奥沙利铂期间适当予以维生素 B6 预防患者的神经毒性，并注意保暖。

1.3 治疗效果及不良反应评价

治疗效果评价按 RECIST 1.1 标准进行，分为完全缓解（Complete remission，CR），部分缓解（Partial remission，PR），病情稳定（Stable disease，SD）和病情进展（Progression disease，PD）。用 CR+PR（Response rate，RR）表示药物的有效治疗率，用 CR+PR+SD（Disease control rate，DCR）统计疾病控制率。不良反应根据美国国立癌症研究所制定的评价标准 CTC（3.0 版）进行，毒性分级按 WHO 毒副反应分级标准，分为 0-Ⅳ度。疾病进展时间（Median time to progression，TTP）为从化疗开始起至患者出现疾病进展的时间。中位生存时间（Median survival time，MST）为从化疗开始直至死亡的时间为止。

2 结 果

2.1 疗效

48 例患者均可以进行评价，且都至少完成 2 个周期的治疗。结果CR 5例(10.4%)，PR 23例(47.9%)，SD 12例(25.0%)，PD 8 例(16.7%)，RR(58.3%)，DCR(83.3%)。TTP 为 8.9 个月，MST 为 12.3 个月。

2.2 不良反应

不良反应主要有外周神经毒性、血液学毒性、肝功能异常及胃肠道反应。其中外周神经毒性发生率为 43.75%（Ⅰ/Ⅱ度），均为可逆性副反应，停药后可恢复正常；血液学毒性主要表现为白细胞减少（58.33%，Ⅰ/Ⅱ度）和中性粒细胞减少（60.42%，Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ度），另外，还有患者出现血小板减少（27.08%，Ⅰ度）；肝功能异常的患者中转氨酶升高 8 例（29.17%，Ⅰ/Ⅱ度），血清胆红素升高 3 例（6.25%，Ⅰ度）；胃肠道不良反应，表现为恶心、呕吐（30 例）和腹泻（5 例），见表1。

3 讨 论

在世界范围内，胃癌是死亡率高居第二位的恶性肿瘤疾病，每年与其相关的死亡人数达到 70 万左右。目前胃癌的治疗以手术为主，但是有 50%以上的患者确诊时已出现疾病的转移，无法进行根治切除手术，而在能进行根治术的患者中也有超过一半的人在 5 年内出现复发或转移，因此，晚期胃

表 1 患者不良反应情况（例）

不良反应	0度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ	总体发生率（%）	≥Ⅲ度（%）
外周神经毒性	27	18	3	0	0	43.75	0.00
白细胞减少	20	25	2	1	0	58.33	2.08
中性粒细胞减少	19	13	3	2	1	60.42	6.25
血小板减少	35	9	4	0	0	27.08	0.00
转氨酶升高	40	6	2	0	0	16.67	0.00
血清胆红素升高	45	3	0	0	0	6.25	0.00
恶心、呕吐	18	21	8	1	0	62.50	2.08
腹泻	43	2	1	2	0	10.42	4.17

癌的治疗主要以化疗为主[3]。过去常用的化疗方法不但有效率低，而且毒副反应多，中位生存期很短。长期以来铂类和5-Fu类药物是消化道肿瘤化疗的基础，但是由于5-Fu的半衰期短，其抗癌活性受到影响。替吉奥胶囊是第三代口服氟脲嘧啶衍生物，于1999年在日本被批准用于治疗晚期胃癌，其包含替加氟和两种调节剂：吉美嘧啶和奥替拉西，与5-Fu相比它不但能维持较高的血药浓度从而提高抗癌活性，而且明显降低药物不良反应发生率，同时可口服，用药方便[4]。2001年替吉奥被批准用来治疗头颈部癌症，2003年被批准用来治疗结直肠癌，2004年被批准用来治疗非小细胞肺癌。多年的临床应用证明，替吉奥是安全有效的抗癌药物[5]。奥沙利铂是一种新的铂类抗癌药已经广泛应用于消化道肿瘤的治疗，体内、外试验均证实对顺铂耐药的肿瘤模型中，其仍然有效。有研究表明，奥沙利铂通过产生水化衍生物作用于DNA，形成链内和链间交联，从而抑制DNA的合成，产生细胞毒作用和抗肿瘤活性，另外，有报道称奥沙利铂与5-氟尿嘧啶联合应用具有协同细胞毒作用[6]。

Al Batran等进行了FLO（OXA/LV/5-FU）方案的Ⅲ期临床研究，结果显示，FLO方案的客观有效率为34%，中位TTP为5.7个月，严重不良反应8.9%[7]，Peeters等应用FOLFIRI方案治疗对PDD耐药的进展期胃癌，结果疾病控制率为30.3%，中位TTP为3.7个月，主要不良反应包括恶心呕吐（10%）、迟发性腹泻（22%）、乏力（10%）、急性胆碱能综合征（9%）和中性粒细胞减少（14%~31%）等[8]。本研究中，我们应用替吉奥胶囊联合奥沙利铂、伊立替康和亚叶酸钙治疗48例晚期胃癌患者。结果显示，治疗有效率（CR+PR）可达58.3%，TTP为8.9个月，MST为12.3个月。不良反应主要有外周神经毒性、血液学毒性、肝功能异常及胃肠道反应。其中血液学毒性发生率较高，表现为白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少，肝功能异常表现为转氨酶升高和血清胆红素升高，而胃肠道不良反应主要是患者出现恶心、呕吐和腹泻。综上可见，联合用药不但能够从多个途径抑制和杀灭肿瘤细胞，而且毒副反应较轻，可以明显提高患者生活质量，值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] Alberts S R, Cervantes A, van de Velde C J, et al. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment[J]. Ann Oncol, 2003, 14(2): 31-33.

[2] Mizoshita T, Kataoka H, Kubota E, et al. Gastric phenotype sintering cell carcinoma of the stomach with multiple bone metastases effectively treated with sequent methotrexate and 5-fluorouracil[J]. Int J Clin Oncol, 2008, 13(4): 373-376.

[3] 储大同. 当代肿瘤内科治疗方案评价[M]. 北京大学医学出版社, 2004.83-90.

[4] Chollet P, Sehoffski P, Weigang-Kohler K, et al. Phase Ⅱ trial with S-1 in chemotherapy-naive patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC early clinical studies group (ECSG)[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(11): 1264-1266.

[5] Koizumi W, Kurhara M, Nakano S, et al. Phase Ⅱ study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer[J]. Oncology, 2000, 58(9): 191-194.

[6] De Vita F, Orditura M, Matano E, et al. A phase Ⅱ study of bi weekly oxaliplatin plus ilfusional 5-fluorouracil and folinicacid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients[J]. Br J Cancer, 2005, 92(9): 1644-1647.

[7] Al-Batran S E, Hartmann J T, Probst S, et al. Phase Ⅲ trial in metastatic gastro esophageal Aden carcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Oncologic[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(9): 1435-1442.

[8] Peeters M, Price T J, Cervantes A, et al. Randomized phase Ⅲ study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(31): 4706-4713.

（责任编辑：关蕴良）