

# 伊立替康新辅助化疗在进展期胃癌的临床意义

王绥能, 梁贤文, 孙光, 侯开庆, 彭勃

(中南大学湘雅海口医院胃肠外科, 海南 海口 570208)

**摘要:**目的 探索以伊立替康为主导的化疗方案对进展期胃癌新辅助化疗的可行性及安全性。方法 选择我院 2008 年 6 月~2017 年 10 月收治的进展期胃癌患者 73 例,术前给予伊立替康、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合化疗两个周期后手术。记录患者化疗的有效率及毒副反应。结果 患者的毒副反应主要表现在血液系统及胃肠道系统,泌尿系统、心血管系统及神经系统未见明显不良反应。有 1 例因较为严重的骨髓抑制而提前结束化疗,其余均顺利完成。参照实体瘤疗效评估标准(RECIST),化疗有效率为 78.13%,无效率为 21.88%。结论 胃癌患者对伊立替康联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶的新辅助化疗方案有较好的耐受性,且该方法有较好的疗效。

**关键词:**进展期胃癌;新辅助化疗;伊立替康;亚叶酸钙;5-氟尿嘧啶

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.24.050

文章编号:1006-1959(2018)24-0164-03

## Clinical Significance of Irinotecan Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Gastric Carcinoma

WANG Sui-neng, LIANG Xian-wen, SUN Guang, HOU Kai-qing, PENG Bo

(Department of Gastroenterology, Xiangya Haikou Hospital, Central South University, Haikou 570208, Hainan, China)

**Abstract:** Objective To explore the feasibility and safety of irinotecan-based chemotherapy regimen for neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric carcinoma. Methods 73 patients with advanced gastric carcinoma admitted to our hospital from June 2008 to October 2017 were enrolled. Two cycles after irinotecan, leucovorin and 5-fluorouracil were given before surgery. The chemotherapy efficiency and toxicity of the patients were observed. side effects. Results The patient's toxic and side effects were mainly manifested in the blood system and gastrointestinal system. No obvious adverse reactions were found in the urinary system, cardiovascular system and nervous system. 1 patient had early termination of chemotherapy due to more severe myelosuppression, and the rest were successfully completed. According to the solid tumor evaluation criteria (RECIST), the effective rate of chemotherapy was 78.13%, and the ineffective rate was 21.88%. Conclusion Gastric carcinoma patients have better tolerance to irinotecan combined with calcium leucovorin and 5-fluorouracil, and this method has a good effect.

**Key words:** Advanced gastric carcinoma; Neoadjuvant chemotherapy; Irinotecan; Leucovorin; 5-fluorouracil

胃癌(gastric carcinoma)是最常见的消化道肿瘤,近年来,其发病率逐渐上升,且有年轻化的趋势<sup>[1]</sup>。胃癌恶性程度高,治疗效果差,年生存率仅为 30%~50%<sup>[2]</sup>。外科手术仍是最有效的治疗手段,但往往手术时已有亚转移灶存在,术后易复发、转移率较高,总体预后差<sup>[3]</sup>。目前,国内外学者已基本认同新辅助化疗能使胃癌患者获益,但化疗方案众多,其疗效亦有差别。我科自 2008 年开始开展新辅助化疗治疗手术治疗胃癌患者,取得了较好的疗效,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择中南大学湘雅海口医院胃肠外科 2008 年 6 月~2017 年 10 月收治的进展期胃癌患者 73 例。纳入标准:①经病理确诊为胃癌患者,经胃镜或 CT 检查,临床分期 $\geq$  III b 期,手术切除困难。

作者简介:王绥能(1964.7-),男,海南海口人,本科,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤的综合治疗

通讯作者:梁贤文(1986.1-),男,湖北孝感人,硕士,主治医师,研究方向:消化道肿瘤的综合治疗

②未任其他任何抗肿瘤治疗的初治患者;③一般情况可,肝肾功能、出凝血功能、白细胞、中性粒细胞正常者;④患者及家属同意并签署知情同意书。排除标准:①不耐受化疗者;②中途退出者。64 例患者按治疗计划完成治疗,其中男性 29 例,女性 35 例,年龄 31~77 岁,平均年龄(56.92 $\pm$ 5.41)岁。其中中分化腺癌 19 例,低分化腺癌 35 例,印戒细胞癌 10 例。

**1.2 化疗方案** 伊立替康 180 mg/(m<sup>2</sup>·d) 静脉滴注,第 1 天;亚叶酸钙 200 mg/(m<sup>2</sup>·d),静脉滴注 2 h;5-氟尿嘧啶 400 mg/(m<sup>2</sup>·d),静脉注射,随后 5-氟尿嘧啶 600 mg/(m<sup>2</sup>·d),静脉泵入,维持 22 h,第 1 天,第 2 天;间隔 2 周行第 2 个周期,化疗结束后 2 周手术治疗。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 化疗毒副反应** 按 WHO 化疗毒副反应分级标准,根据血液系统、胃肠道系统、泌尿系统、心血管系统、神经系统等相关指标,综合评价患者化疗后的毒

副作用。

**1.3.2 临床疗效** 评价患者的临床效果,包括对实体肿瘤的评估及对病理组织学改变的评估。采用胃镜和 256 排 CT 薄层扫描,参照实体瘤疗效评估标准 (RECIST)<sup>[4]</sup> 对实体肿瘤评估:疗效分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无变化 (NC)、和进展 (FD), CR+PR 为有效。化疗前后应用胃镜测量肿瘤的面积、CT 测量癌肿的厚度,按 WHO 标准评定疗效(每化疗 2~3 个周期检查):CR:病灶完全消失,超过 1 个月;PR:肿块缩小 50%以上,时间不少于 4 周;NC:病灶无变化或增大不到 25%,减少不到 50%;PD:病灶增大超过 25%或出现新病灶。病理组织学改变参照胃癌化疗组织学疗效评定:①显效:标本镜检无肿瘤组织,仅有变性坏死细胞及纤维组织增生;②中度有效:镜下仅见小灶性肿瘤细胞残留,或见大范围的肿瘤细胞变性坏死,原发灶肿瘤组织大部分为纤维组织替代;③轻度有效:原发灶部分消失伴纤维组织大量增生,肿瘤坏死变形且一般较小,可伴淋巴转移;④无明显变化:镜下见大范围的肿瘤细胞存在且增生活跃,可伴有小灶性肿瘤细胞变性坏死,一般无纤维化及炎症等治疗反应,可以有广泛的扩散和转移<sup>[5]</sup>。

**1.4 统计学方法** 运用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用 (%) 表示,比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准为  $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 化疗毒副反应** 73 例患者中,有 1 例因较为严重的骨髓抑制而提前结束化疗,8 例转他院治疗,64 例按计划完成治疗。患者的毒副反应主要表现在血液系统及胃肠道系统,而泌尿系统、心血管系统、神经系统未见明显不良反应。血液系统主要现为骨髓抑制而导致的三系减少,胃肠系统则主要表现为腹泻及恶心、呕吐。按照 WHO 化疗毒副反应分级标准,血液系统不良反应中Ⅲ级 7 例,Ⅳ级 1 例,发生Ⅳ级不良反应患者因不能耐受而停止化疗,其余均经对症处理后缓解。胃肠系统见 19 例Ⅲ级不良反应,未见Ⅳ级不良反应。可见本化疗方案存一定风险,但在可控范围内,见表 1。

**2.2 临床疗效** CR4 例,PR44 例,NC10 例,FD3 例,见表 1。64 例按计划完成治疗的患者中,按照胃癌化疗组织学疗效评定,其中显效 4 例,中度有效 42 例,轻度有效 14 例,无明为变化 4 例。

表 1 化疗毒副反应

毒副反应	0	I	II	III	IV	合计
血液系统	白细胞	49	15	0	0	64
	粒细胞	55	9	0	0	64
	血小板	51	9	4	0	64
	血红蛋白	20	23	13	7	64
胃肠道系统	腹泻	31	17	13	3	64
	恶心、呕吐	24	11	13	16	64
	胆红素	55	9	0	0	64
	谷丙转氨酶	59	5	0	0	64

表 2 临床疗效(n,%)

临床疗效	n	占比	合计
有效	CR	4	6.25
	PR	46	71.88
无效	NC	11	17.19
	FD	3	4.69

## 3 讨论

胃癌是消化道中恶性程度最高的肿瘤,手术仍然是唯一可能将其治愈的方法,但由于其早期通常无明显症状,且进展快,发现时往往已属晚期,即使行 R0 根治术,其复发率仍然居高不下,5 年生存率较低。临床医务人员及科研人员均做了大量工作,以期探索出改善其治疗效果的新方法。

术前新辅助化疗近年来越来越受到医疗工作者的重视。2009 年《NCCN 胃癌临床实践指南》已将其纳入对 T<sub>2</sub> 及更高分期胃癌的治疗建议中。手术前肿瘤血供好,药物到达靶向部位浓度高,化疗敏感度高,与术后化疗相比,可以起到事半功倍的效果。因此,术前化疗可以减轻肿瘤负荷,使肿瘤降期,从而增加手术切除率,同时,可以杀灭部分亚转移灶及已经入血的肿瘤细胞,降低术后复发、转移率。

目前国内外专家基本已达成共识,认为新辅助化疗可以使胃癌患者获益,延长生存期。但是,对于具体的化疗方案,以及新辅助化疗效果的评价,仍然缺乏统一的标准。从最早的小剂量 FP 方案,到现在的铂类、紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶以及卡培他滨、替吉奥等口服药物,化疗方案选择较多,均显示出了较好的临床效果<sup>[6-8]</sup>。

目前国内关于胃癌新辅助化疗研究最多的是以奥沙利铂、氟尿嘧啶为基础的化疗方案,而对伊立替康化疗方案研究较少。伊立替康对进展期胃癌治疗有较为肯定的疗效,如此同时,亦表现出了毒副反应,最常见的为胃肠道反应及骨髓抑制,并可能出现不可预见的严重腹泻<sup>[9]</sup>。本研究使用伊立替康、氟尿嘧啶、亚叶酸钙联合化疗,观察患者的化疗毒副反

应,以评价该化疗方案的耐受性,通过临床效果及病理改变情况评价有效率。结果显示:仅有 1 例因严重腹泻而停止化疗,其余患者均顺利完成治疗。其临床有效率为 78.13%,无效率为 21.87%,且其差异有统计学意义。笔者认为,经过新辅助化疗的患者,术中所见肿瘤大体标本有明显软化趋势,且周围淋巴结肿大不明显,手术难度有所降低。

胃癌恶性程度高,目前的治疗理念仍然是以手术为主导的综合治疗,仅行手术切除,其治疗效果十分有限,且其对化疗敏感性低,治疗效果差,生存率低,有必要探索更为有效的治疗手段。术前行新辅助化疗提出较早,但发展较为缓慢,尚未得到常规的推广使用,目前仅在少数医院应用于较为晚期手术切除困难的患者。目前已有较多文献证明新辅助化疗可明显改善胃患者的总体疗效,增加手术切除率,延长患者生存期。但在术前化疗适应证、化疗药物及方案的选择、效果的评估等方面,仍然缺乏统一标准,有待进一步的探索与完善。另外,术前使用靶向药物治疗胃癌的报道较少,可作为今后的研究方向加以探索。

目前尚有部分医务人员对胃癌患者行新辅助化疗持反对意见,本研究中有 8 例患者转其他医院治疗,未按计划方案完成治疗,未完成率高达 10.96%。据随访得知,主要原因为外院医生告知患者新辅助化疗效果不明显,会耽误病情,应尽快手术。导致患者的流失,可能也是阻碍新辅助化疗发展的原因之一。

#### 参考文献:

- [1]Torre LA,Bray F,Siegel RL,et al.Global cancer statistics,2012 [J].CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.
- [2]Patel SH,Kooby DA.Gastric adenocarcinoma surgery and adjuvant therapy[J].Surg Clin North Am,2011,91(5):1039-1077.
- [3]刘怡,张珂诚.胃癌新辅助化疗疗效及影响因素分析[J].解放军医学院学报,2018,39(2):117-121.
- [4]Therasse P,Arbuck SG,Eisenhauer EA,et al.New guide lines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J].J Natl Cancer Inst,2000,92(3):205-216.
- [5]杨喆,王国治.多西他赛联合顺铂、氟尿嘧啶和亚叶酸的新辅助化疗方案治疗不能切除进展期胃癌的疗效观察[J].中国癌症杂志,2016,16(5):346-350.
- [6]Kim YW,Kim MJ,Ryu KW,et al.A phase II study of peri-operative S1 combined with weekly docetaxel in patients with locally advanced gastric carcinoma:clinical outcomes and clinicopathological and pharmacogenetic predictors for survival [J].Gastric Cancer,2016,9(2):58-596.
- [7]Kumagai K,Rouvelas I,Tsai JA,et al.Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer:A direct and adjusted indirect comparison meta-analysis [J].Eur J Surg Oncol,2015,41(3):282-294.
- [8]谢宝良,高凌.卡培他滨联合奥沙利铂术前新辅助化疗对进展期胃癌手术患者临床疗效的影响[J].现代肿瘤医学,2018,26(13):2076-2079.
- [9]郭佳栋,张雪梅.8 种治疗胃癌常用抗肿瘤药物致不良反应病例报告分析[J].中国药房,2016,27(33):4627-4630.

收稿日期:2018-9-5;修回日期:2018-9-20

编辑/成森