

# 伊立替康在直肠癌新辅助放化疗中的应用

黄成溢<sup>1,2,3</sup>, 朱 骥<sup>1,2,3</sup>

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学和肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 浙江省放射肿瘤学重点实验室, 浙江 杭州 310022; 3. 温州医科大学, 浙江 温州 325035)

**摘要:**以氟尿嘧啶为基础的同步放化疗后手术为局部进展期直肠癌的标准治疗模式。虽然与单纯手术相比,其局部复发率有所降低,但约 1/3 的患者会发生远处转移,这成为该治疗模式最主要的失败原因。为了减少远处转移,提高患者的生存率,伊立替康因其能与放疗产生协同效应的作用机制越来越受到研究者的关注。近年有关伊立替康在局部晚期直肠癌新辅助治疗中的探索也越来越多。全文旨在回顾与展望伊立替康在局部进展期直肠癌新辅助放化疗中的应用。

**关键词:**伊立替康;局部进展期直肠癌;新辅助放化疗

中图分类号:R735.3+7 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2021)10-0791-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B001



朱骥 教授/主任医师

## Application of Irinotecan in Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer

HUANG Cheng-yi<sup>1,2,3</sup>, ZHU Ji<sup>1,2,3</sup>

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. Zhejiang Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China; 3. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

**Abstract:** Preoperative 5-FU based chemoradiotherapy(CRT) followed by surgery is the standard treatment for local advanced rectal cancer(LARC). Although this pattern has a lower local recurrence(LR) rate compared with surgery alone, about 1/3 patients will suffer from distant metastases, which is the main reason of treatment failure. In order to eliminate the distant metastases and prolong survival times, irinotecan has been paid more and more attention due to its potential synergistic effect with irradiation. Therefore, there are an increasing number of clinical and exploratory trials about irinotecan in neoadjuvant CRT in LARC recently. Here we aim to review the application of irinotecan in nCRT in patients with LARC.

**Subject words:** irinotecan; local advanced rectal cancer; neoadjuvant chemoradiotherapy

目前,局部晚期直肠癌的标准治疗模式为新辅助放化疗后根治性直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME)。与单纯的手术相比,这种联合模式的治疗方法可以降低局部复发率,提高生存率。与术后放化疗或术前单纯放疗相比,基于氟尿嘧啶的术前放化疗(chemoradiotherapy, CRT)有更好的肿瘤退缩和更低的局部复发风险,也增加了肛门括约肌保留的机会。然而,随着多学科综合治疗

理念的发展,这一治疗模式的不足也逐渐显现,主要表现在:①病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)不高,约 10%~15%<sup>[1]</sup>;②TME 年代局部复发不再是主要的失败原因(<10%),而约 1/3 的患者会发生远处转移<sup>[2]</sup>;③放疗本身带来的不良反应,如手术并发症增加、吻合口狭窄及性功能下降等。

为了提高肿瘤退缩,以及降低远处转移的风险,患者早期暴露在高强度系统治疗是理论上可行的一种方式。前期的探索主要聚焦于奥沙利铂联合同步放化疗,但结果令人失望,奥沙利铂的加入,增毒而不增效。伊立替康(Irinotecan)作为另一个肠癌的有效化疗药物,进入了研究者的视野。近年来有关伊

**通信作者:**朱骥,院长助理,主任医师,教授,博士研究生导师,博士;中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)腹部放射治疗科,浙江省杭州市拱墅区半山山东路1号(310022); E-mail: zhuj@zjcc.org.cn

收稿日期:2021-09-30

立替康在直肠癌新辅助治疗方面的研究也越来越多。本文就伊立替康近年来在直肠癌新辅助放化疗方面的应用作一综述。

## 1 伊立替康联合放疗的优势与阻碍

### 1.1 伊立替康与放疗的协同效应

伊立替康为半合成水溶性喜树碱类衍生物,其进入肝脏后代谢成为化学活性为其 1 000 倍的 SN-38,后者发挥了主要抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。伊立替康及其代谢产物 SN-38 均为 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,特异性抑制 S 期的细胞从而抑制 DNA 复制;其通过结合 DNA 单链断裂位点上的 DNA 拓扑异构酶 I 聚合物来增强电离辐射的致死效应,随后,稳定的伊立替康—拓扑异构酶 I-DNA 复合物在细胞周期的 S 期与复制叉相互作用,将单链断裂转化为不可逆转的 DNA 双链断裂<sup>[4-5]</sup>,这导致了 DNA 检查点信号受损、复制叉停止和细胞死亡<sup>[6]</sup>。而放射线主要杀灭的是 G<sub>2</sub> 期和 M 期的肿瘤细胞,当肿瘤受到照射后,选择性地杀伤处于较敏感时相的细胞,使最初非同步化的细胞群转变成相对同步化的对射线比较抗拒的 S 期细胞,导致 S 期阻滞<sup>[7-8]</sup>。因此,伊立替康与放疗理论上有时空上的协同效应。

Chen 等<sup>[9]</sup>和 Lamond 等<sup>[10]</sup>分别评估了使用喜树碱类衍生物与放疗联合治疗乳腺癌和黑色素瘤的放疗反应。实验结果均证明,只有当喜树碱类衍生物与放疗同时或近乎同时使用时,该药物与放疗才会有协同效应;且后者还证实了喜树碱类衍生物与放疗的协同效应与药物浓度有关。此外,Amorino 等<sup>[11]</sup>和 Omura 等<sup>[12]</sup>进一步证实了喜树碱类衍生物放射致敏的机制是抑制了潜在亚致死性损伤的修复。Tamura 等<sup>[13]</sup>对比了单独使用伊立替康、单独放疗,以及两者同时使用治疗人小细胞肺癌与非小细胞肺癌异种移植物的疗效。结果显示,两者同时使用使肿瘤有更明显的退缩。流式细胞分析显示,在使用伊立替康 1 小时后(此时 SN-38 使用剂量最低 0.5 ng/mL),G<sub>2</sub>/M 相的细胞比例明显增加。这表明伊立替康的放疗增敏性是通过细胞周期介导的。

### 1.2 与氟尿嘧啶类药物联合新辅助放化疗

早期的一些临床试验评估了在氟尿嘧啶为基础的放化疗中加入伊立替康的疗效与安全性。患者的

pCR 率从 13.7%到 26.0%不等<sup>[14-18]</sup>,但是急性毒性反应却较常发生。在 Mehta 等<sup>[19]</sup>开展的一项临床二期研究中,56%的患者由于急性毒性反应而降低剂量或推迟治疗。其中 1 例患者由于严重的腹泻和腹部痉挛退出了治疗。纳入的 32 例患者均接受术前伊立替康联合 5-FU 为基础同步放化疗(伊立替康的剂量为每周 50 mg/m<sup>2</sup>,4 周),手术安排在完成化疗后 6~10 周进行。虽然加入伊立替康后急性毒性反应较常发生,但 38%的患者达到了 pCR,71%的患者实现了肿瘤降期。虽然这些实验样本量较小,缺乏较强的循证医学的证据,但这些实验结果以及临床前研究的理论基础均提示将伊立替康与氟尿嘧啶类药物联合同步放化疗是一个很有前景的方案。

在另一项 Klautke 等<sup>[20]</sup>开展的研究中发现,在放化疗期间接受伊立替康总剂量达到 240 mg/m<sup>2</sup> 的患者中,pCR 率可达 16%~35%,而在伊立替康总剂量为 200 mg/m<sup>2</sup> 的患者中,pCR 率为 0。该研究提示了伊立替康的疗效可能与其剂量强度相关。此外,Mohiuddin 等<sup>[21]</sup>对比了以 5-FU 为基础同步放化疗和伊立替康联合 5-FU 同步放化疗治疗局部进展期直肠癌(local advanced rectal cancer,LARC)的疗效(伊立替康的剂量为每周 50 mg/m<sup>2</sup>,4 周)。结果显示,添加伊立替康后,pCR、局部复发、远处转移等均无明显差异,但 5 年总体生存率(overall survival,OS)增加了 14%(61% vs 75%),伊立替康组中报告了急性毒性发生率的增加(3~4 级毒性 42% vs 51%)。RTOG0247 研究<sup>[22]</sup>则对比了伊立替康和奥沙利铂联合以卡培他滨为基础同步放化疗的疗效。结果显示,伊立替康组的 pCR 率仅为 10%(每周 50 mg/m<sup>2</sup>,4 周),奥沙利铂组的 pCR 率为 21%。这进一步验证了伊立替康剂量不足似乎难以带来理想的肿瘤退缩。然而长期生存结果却显示伊立替康组较奥沙利铂组有更高的 OS 和 DFS。基于以上的一系列研究可以看出,联合伊立替康与氟尿嘧啶同步放化疗时,当伊立替康达到足够剂量,患者可以达到一个较高的 pCR 率,但与此同时药物相关毒性反应也明显增加。

### 1.3 伊立替康导致迟发型腹泻的机制以及其与放疗的联系

迟发型腹泻是伊立替康常见的毒性反应之一。伊立替康导致迟发型腹泻的机制是复杂多样的。主要可以概括为以下几个方面:①药物对肠上皮的直

接损伤;②炎症细胞的浸润以及炎症介质的释放;③肠道菌群的失调。药物引起保护肠黏膜的黏液层发生改变,细胞间紧密连接遭到破坏,使肠上皮细胞通透性增加,肠道菌群更容易移位,从而进一步激活炎症细胞,导致炎症介质的释放和肠上皮细胞死亡<sup>[23]</sup>。此外,肠道微环境的改变让肠道共生菌(如乳酸杆菌)减少,而产生β-葡萄糖醛酸酶的细菌增加<sup>[24]</sup>。β-葡萄糖醛酸酶可以使SN-38-G分子水解,在肠道内再次转变为具有活性的SN-38,导致肠道上皮进一步被破坏,这就是伊立替康引起迟发型腹泻的主要原因。其还会对肠道神经系统造成损害,导致肠道功能的紊乱,进而导致腹泻的发生<sup>[25-26]</sup>。有研究显示,放疗所致的放射性肠炎同样与肠道微生物紊乱有关。放射性肠炎患者肠道微生物α多样性明显减少,β多样性明显增加<sup>[27-28]</sup>。这也解释了为什么伊立替康联合放疗所致的恶性腹泻发生率高的原因。

## 2 UGT1A1 基因对伊立替康的价值

### 2.1 UGT1A1 基因预测伊立替康的毒性或疗效

UGT1A1 基因位于 2 号染色体上,它编码一种修饰肝胆红素以使其排泄的蛋白质——UGT1A1 葡萄糖醛酸脱氢酶。UGT1A1\*1[rs8175347,(TA)6TAA]是野生型等位基因,与正常的酶活性相关,该基因启动子区域的一个特殊变异被称为 UGT1A1\*28 变体[rs8175347,(TA)7TAA]。伊立替康进入人体后,转化为抗肿瘤能力是其 1 000 倍的活性代谢产物 SN-38<sup>[3]</sup>。SN-38 进入肝脏后,在 UGT1A1 葡萄糖醛酸脱氢酶的作用下灭活成 SN-38G,通过胆汁经肠道排泄。如果 UGT1A1 的一个基因位点发生突变,会导致 SN-38 灭活的速率下降,从而导致 SN-38 在体内蓄积,造成骨髓抑制和严重腹泻等严重不良反应<sup>[29-31]</sup>。除了 UGT1A1\*28 基因型外,UGT1A1\*6、UGT1A9\*22、UGT1A1\*93、UGT1A1\*60、UGT1A7\*2、UGT1A7\*4 等基因型也与 SN-38 代谢以及伊立替康毒性相关<sup>[32-34]</sup>。

UGT1A1 多态性在一些研究中被证实是对伊立替康毒性的预测因子<sup>[35-36]</sup>。有大量研究表明 UGT1A1\*28 纯合突变型发生严重腹泻的风险显著增加<sup>[36-38]</sup>。此外,Toffoli 等<sup>[30]</sup>在一项前瞻性研究中发现,在携带 TA7 等位基因的患者中发生严重血液毒性(主要是 3~4 级中性粒细胞减少症)的风险显著

增加。与 TA6/TA6 比,TA7/TA7 患者反应率更高(OR=0.32,95%CI:0.12~0.86),两者生存率无显著性差异。另有研究显示,UGT1A1\*6 对于亚洲人群中伊立替康毒性的预测同样重要。多项研究显示,UGT1A1\*6 基因多态性与伊立替康所致严重中性粒细胞减少有关<sup>[39-40]</sup>。并且有多因素 Logistic 回归分析显示,UGT1A1\*6 基因多态性是 3~4 级迟发型腹泻发生的独立影响因素,UGT1A1\*6 纯合突变型 AA 携带者发生 3~4 级迟发性腹泻的风险是野生型 GG 携带者的 3.79 倍(95%CI:1.35~10.67)<sup>[41]</sup>。

然而,UGT1A1 多态性在预测伊立替康疗效方面目前并没有确切的证据。有一项针对亚洲人的研究<sup>[42]</sup>指出 UGT1A1 多态性可以预测伊立替康新辅助治疗的毒性,但能否预测疗效与种族有关,其研究结果显示,UGT1A1\*28 多态性与维吾尔族患者的客观缓解率(objective response rate,ORR)和疾病控制率(disease control rate,DCR)有关( $P<0.05$ ),而与汉族患者无明显联系。目前国际上没有公认的伊立替康疗效预测指标,仍处于不断探索中。

### 2.2 基于 UGT1A1 基因的伊立替康用药指导

伊立替康联合 5-FU 同步放化疗时,由于患者不能耐受,其最大耐受剂量(maximum tolerated dose,MTD)每周仅为 40~60 mg/m<sup>2</sup><sup>[43-44]</sup>。在单纯化疗领域,Innocenti 等<sup>[45]</sup>开展了一项确定不同基因型的最大耐受剂量和剂量限制性毒性(dose limiting toxicity,DLT)的研究。结果显示随着 UGT1A1\*28 突变位点的增加,毒性反应依次递增,耐受性依次递减,根据 UGT1A1\*28 基因型可使伊立替康剂量个体化。与此同时,一些剂量爬坡实验也同样证实伊立替康的剂量可以由 UGT1A1 基因型引导<sup>[46-48]</sup>。Toffoli 和 Marcuello 等的研究均证实 UGT1A1 \*1/\*1 和 \*1/\*28 基因型病例的可耐受剂量显著高于 FOLFIRI 方案中伊立替康的推荐剂量(180 mg/m<sup>2</sup>),而 \*28/\*28 基因型病例的 MTD 较推荐剂量低。

复旦肿瘤研究团队为了进一步验证在长程新辅助放化疗中加入由 UGT1A1 基因引导的伊立替康的有效性与安全性,开展了一项开放、多中心、随机的临床三期研究——CinClare 研究<sup>[49]</sup>。纳入的 360 例患者随机分为两组,分别予以治疗,对照组:50 Gy/25 f,单药同步化疗剂量卡培他滨 825 mg/m<sup>2</sup>,口服,2 次/d,放疗日;实验组:50 Gy/25 f,伊立替康联合卡



培他滨双药化疗, 卡培他滨 625 mg/m<sup>2</sup> 口服, 2 次/d, 放疗日同步, 伊立替康 UGT1A1\*28 野生型每周 80 mg/m<sup>2</sup>, 杂合子突变每周 65 mg/m<sup>2</sup>。放疗结束后给予 1 个周期 XELOX 或 XELIRI 方案化疗。对照组和实验组的 pCR 率分别为 15% 和 30% (mITT 人群), 3~4 级毒性反应发生率分别为 6% 和 38%。值得注意的是, 虽然实验组毒性反应显著提升, 但 pCR 率提高近一倍, 这也改变了 CSCO 直肠癌治疗指南。对于有保肛需要的低位直肠癌或肿瘤负荷较大者, 可以推荐该方案以获取更好的肿瘤退缩。但该实验没有考虑其他等位基因如 UGT1A1\*6 等。未来, 应该将更多合适的标志物纳入来指导伊立替康用药, 以达到更加精准的治疗。此外, pCR 的提高也可能和伊立替康用药剂量有关, CinClare 的事后分析<sup>[50]</sup>也证实伊立替康化疗周期在 4 次及以上时, 患者的 pCR 率才有显著的提升。

除了 CinClare 研究外, 另一项多中心三期研究——ARISTOTLE 研究也旨在探索伊立替康在直肠癌新辅助放化疗中的疗效。与 CinClare 研究不同的是, 该研究实验组的所有患者给予伊立替康剂量均为每周 60 mg/m<sup>2</sup>, 共 4 个周期。然而实验组 pCR 率没有明显增加 (17% vs 20%,  $P=0.45$ ), 且 3~4 级毒性达到 76%, 明显高于单药组的 50%。这其中的原因值得细究, 有可能是 ARISTOTLE 研究不检测 UGT1A1 基因, 而西方人 \*28 位点的突变概率显著高于东方人。另外一个原因可能是伊立替康的用量不足, 没有根据 UGT1A1 基因型多态性针对不同风险人群给予足够的剂量强度, 而采用统一的 60 mg/m<sup>2</sup>。我们期待在后续的数据挖掘和进一步真实世界探索中, 能否寻找更多的证据。

### 3 伊立替康毒副反应或疗效的新预测指标

除了 UGT1A1 基因多态性外, 其他可以有效预测肠癌的毒性反应或疗效的生物标志物正处于不断探索中。伊立替康是人羧酸酯酶 2 (hCE2) 的底物, 主要分布于小肠、肝脏和结肠中。有研究显示, 口腔内 hCE2 的激活可以促进伊立替康治疗结直肠癌的疗效。并且相关数据表明 hCE2 的高表达与伊立替康治疗转移性结直肠癌的疗效呈正相关<sup>[51]</sup>。因此, 评估

hCE2 的表达水平可能有助于预测基于伊立替康治疗结直肠癌病例的疗效。此外, 与伊立替康相关的转运体和代谢的酶类同样与伊立替康的治疗相关毒性有关。一些 ATP 结合式转运体 (ABC 转运体) 对伊立替康的排泄和转运起着关键作用。其中, ABCB1 中单核苷酸多态性 (SNPs) 的基因分型可能有助于预测伊立替康治疗结直肠癌相关的毒性<sup>[52]</sup>。最近, 伊立替康的活性代谢产物 SN-38 的最大血浆浓度<sup>[53]</sup>以及血清总胆红素水平<sup>[54]</sup>也被证实与中性粒细胞减少有关。

肿瘤细胞对伊立替康的耐药性也是影响其疗效的原因之一。ABCG2 的过度表达与许多人类癌细胞的多药物耐药性有关。但在结直肠癌方面, ABCG2 的生物状态能否作为伊立替康疗效的预测指标目前还不清楚<sup>[55]</sup>。此外, 拓扑异构酶 I 的表达水平<sup>[56]</sup>、抗凋亡切丝蛋白 1 的过度表达<sup>[57]</sup>以及 p38 的激活 (磷酸化状态)<sup>[58]</sup>均可能与伊立替康/SN-38 的耐药性有关。

## 4 总结与展望

由于伊立替康联合放疗的协同效应, 该联合放化疗方案可使肿瘤达到更大的退缩, 并且肿瘤退缩的效果与伊立替康剂量强度有关。但提升剂量强度的同时, 其严重的毒副作用也让患者难以耐受。然而, 基于 CinClare 研究, 伊立替康在 UGT1A1 基因型引导下, 个体化给药剂量使治疗有较好的耐受性, 并且在中国人群中的同步放化疗明显增加了放疗疗效, 这也改变了直肠癌的 CSCO 治疗指南。在下一步的方案优化中, 应考虑聚焦于人群的精准分层、毒性反应的减少等。

### 参考文献:

- [1] Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921 [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5620–5627.
- [2] Aklilu M, Eng C. The current landscape of locally advanced rectal cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(11): 649–659.
- [3] Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, et al. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11 [J]. Cancer Res, 1991, 51(16): 4187–4191.
- [4] Burris HA, Rothenberg ML, Kuhn JG, et al. Clinical trials

- with the topoisomerase I inhibitors [J]. *Semin Oncol*, 1993, 19(6):663–669.
- [5] Slichenmyer WJ, Rowinsky EK, Donehower RC, et al. The current status of camptothecin analogues as antitumor agents[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(4):271–291.
  - [6] Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(12):1841–1851.
  - [7] Boscia RE, Korbut T, Holden SA, et al. Interaction of topoisomerase I inhibitors with radiation in cis-diamminedichloroplatinum(II)-sensitive and -resistant cells in vitro and in the FSAHIC fibrosarcoma in vivo [J]. *Int J Cancer*, 1993, 53(1):118–123.
  - [8] Szumiel I, Buraczewska I, Gradzka I, et al. Effects of topoisomerase I-targeted drugs on radiation response of L5178Y sublines differentially radiation and drug sensitive[J]. *Int J Radiat Biol*, 1995, 67(4):441–448.
  - [9] Chen AY, Okunieff P, Pommier Y, et al. Mammalian DNA topoisomerase I mediates the enhancement of radiation cytotoxicity by camptothecin derivatives[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(8):1529–1536.
  - [10] Lamond JP, Wang M, Kinsella TJ, et al. Radiation lethality enhancement with 9-aminocamptothecin: comparison to other topoisomerase I inhibitors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(2):369–376.
  - [11] Amorino GP, Hercules SK, Mohr PJ, et al. Preclinical evaluation of the orally active camptothecin analog, RFS-2000(9-nitro-20(S)-camptothecin) as a radiation enhancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(2): 503–509.
  - [12] Omura M, Torigoe S, Kubota N. SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, potentiates the cytotoxic effect of radiation in human colon adenocarcinoma cells grown as spheroids[J]. *Radiother Oncol*, 1997, 43(2):197–201.
  - [13] Tamura K, Takada M, Kawase I, et al. Enhancement of tumor radio-response by irinotecan in human lung tumor xenografts[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88(2):218–223.
  - [14] Glynne-Jones R, Falk S, Maughan TS, et al. A phase I/II study of irinotecan when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a Colorectal Clinical Oncology Group Study[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(4):551–558.
  - [15] Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy(CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(6):912–917.
  - [16] Navarro M, Dotor E, Rivera F, et al. A phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1):201–205.
  - [17] Iles S, Gollins S, Susnerwala S, et al. Irinotecan + 5-fluorouracil with concomitant pre-operative radiotherapy in locally advanced non-resectable rectal cancer: a phase I/II study[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(7):1210–1216.
  - [18] Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: radiation therapy oncology group trial 0012 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 650–655.
  - [19] Mehta VK, Cho C, Ford JM, et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1):132–137.
  - [20] Klautke G, Küchenmeister U, Foitzik T, et al. Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: four consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response[J]. *Radiother Oncol*, 2007, 85(3): 379–384.
  - [21] Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3):523–528.
  - [22] Wong SJ, Jennifer M, Meropol NJ, et al. Efficacy endpoints of radiation therapy group protocol 0247: a randomized, phase 2 study of neoadjuvant radiation therapy plus concurrent capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(1):116–123.
  - [23] Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104398.
  - [24] Stringer AM. Interaction between host cells and microbes in chemotherapy-induced mucositis [J]. *Nutrients*, 2013, 5(5):1488–1499.
  - [25] Thorpe D, Sultani M, Stringer A. Irinotecan induces enterocyte cell death and changes to MUC2 and MUC4 composition during mucositis in a tumour-bearing DA rat model[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(5):893–904.
  - [26] Thorpe D, Butler R, Sultani M, et al. Irinotecan-induced

- mucositis is associated with goblet cell dysregulation and neural cell damage in a tumour bearing DA rat model[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2):955–965.
- [27] Wang Z, Wang Q, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5):3747–3756.
- [28] Oh B, Eade T, Lamoury G, et al. The gut microbiome and gastrointestinal toxicities in pelvic radiation therapy: a clinical review[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(10):2353.
- [29] Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of Irinotecan [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(8):1382–1388.
- [30] Toffoli G, Cecchin E, Corona G, et al. The role of UGT1A1\*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19):3061–3068.
- [31] Biason P, Masier S, Toffoli G. UGT1A1\*28 and other UGT1A polymorphisms as determinants of irinotecan toxicity[J]. *J Chemother*, 2008, 20(2):158–165.
- [32] Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, et al. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15):2457–2465.
- [33] Fukui T, Mitsufuji H, Kubota M, et al. Prevalence of topoisomerase I genetic mutations and UGT1A1 polymorphisms associated with irinotecan in individuals of Asian descent[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(5):923–928.
- [34] Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT, et al. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyl transferase 1 gene(UGT1A1): hematologic and evolutionary implications[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2003, 31(1):98–101.
- [35] Miyata Y, Touyama T, Kusumi T, et al. UDP-glucuronosyltransferase 1A1\*6 and \*28 polymorphisms as indicators of initial dose level of irinotecan to reduce risk of neutropenia in patients receiving FOLFIRI for colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(4):704.
- [36] Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(17):1290–1295.
- [37] Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, et al. UGT1A1\*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 112(9):1932–1940.
- [38] Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy [J]. *Cancer*, 2006, 106(5):1007–1016.
- [39] Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1\*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients [J]. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14(2):136–142.
- [40] Cheng L, Li M, Hu J, et al. UGT1A1\*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3):551–560.
- [41] 王晓飞, 马超, 龚芬芬, 等. 恶性肿瘤患者 UGT1A1 基因多态性与伊立替康所致严重不良反应的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018(8):594–599.
- Wang XF, Ma C, Gong FF, et al. Relationship between UGT1A1 gene polymorphisms and irinotecan-induced adverse events[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(8):594–599.
- [42] Xu C, Tang X, Qu Y, et al. UGT1A1 gene polymorphism is associated with toxicity and clinical efficacy of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(1):119–130.
- [43] Hofheinz RD, von Gerstenberg-Helldorf B, Wenz F, et al. Phase I trial of capecitabine and weekly irinotecan in combination with radiotherapy for neoadjuvant therapy of rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7):1350–1357.
- [44] Gollins S, Sun Myint A, Haylock B, et al. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent capecitabine and irinotecan in magnetic resonance imaging-defined locally advanced rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(8):1042–1049.
- [45] Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(22):2328–2334.
- [46] Marcuello E, Páez D, Paré L, et al. A genotype-directed phase I–IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1):53–57.
- [47] Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, et al. Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic

- colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5):866–871.
- [48] Toffoli G, Sharma MR, Marangon E, et al. Genotype-guided dosing study of folfiri plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4):918–924.
- [49] Zhu J, Liu A, Sun X, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36):4231–4239.
- [50] Wang J, Fan J, Li C, et al. The Impact of chemotherapy completion on the efficacy of irinotecan in the preoperative chemoradiotherapy of locally advanced rectal cancer: an expanded analysis of the CinClare phase III trial[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2020, 19(2):e58–e69.
- [51] Chen S, Hua L, Huang H, et al. Expression of Topoisomerase 1 and carboxylesterase 2 correlates with irinotecan treatment response in metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(3):153–159.
- [52] Salvador-Martín S, García-González X, García MI, et al. Clinical utility of ABCB1 genotyping for preventing toxicity in treatment with irinotecan[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136:133–139.
- [53] Sy SK, Sweeney TD, Ji C, et al. Eirinotecan pegol administration is associated with lower incidences of neutropenia compared to irinotecan administration[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(1):57–67.
- [54] Yamada Y, Fujii H, Ohata K, et al. High total bilirubin level is a significant risk factor for severe neutropenia in patients receiving irinotecan-based chemotherapy[J]. *Med Oncol*, 2019, 36(7):63.
- [55] Nielsen DL, Palshof JA, Brünner N, et al. Implications of ABCG2 expression on irinotecan treatment of colorectal cancer patients: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1926.
- [56] Braun MS, Richman SD, Quirke P, et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC focus trial[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):2690–2698.
- [57] Peng XC, Gong FM, Wei M, et al. Proteomic analysis of cell lines to identify the irinotecan resistance proteins[J]. *J Biosci*, 2010, 35(4):557–564.
- [58] Paillas S, Boissière F, Bibeau F, et al. Targeting the p38 MAPK pathway inhibits irinotecan resistance in colon adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3):1041–1049.

## 通信作者简介

朱骥, 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)院长助理, 科研部主任, 浙江省肿瘤诊疗质控中心副主任, 腹部肿瘤放疗科主任医师, 教授, 博士研究生导师, 肿瘤学博士, 流行病学与卫生统计学硕士。

CSCO 生物统计专委会副主任委员, CSCO 青年专家委员会常委, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会委员、放疗学组副组长, 中国抗癌协会支持治疗专业委员会常委、放疗学组副组长, 中国外科医师协会 MDT 专委会青委会副主任委员, 中国中西医结合学会普外专委会直肠癌防治专家委员会常委, 浙江省抗癌协会放射治疗专委会候任主任委员, 上海市抗癌协会放射治疗专委会秘书长/青委会副主任委员, 上海市医学会放射治疗专委会青委会副主任委员。

发表学术论文 100 余篇, 其中 SCI 论文近 80 篇, 第一或通信作者发表 SCI 论文 25 篇, 包括 *J Clin Oncol*, *Ann Oncol* 等, 研究成果已改变 2021 版 CSCO 直肠癌治疗指南 (CinClare 研究)。发起成立“医统江湖”、“腹部放疗青年沙龙(CARTONg)”协作平台。