

依立替康 / 氟尿嘧啶 / 亚叶酸三药联用治疗晚期胃癌的临床疗效观察

孙德好, 邵 凌, 刘 胜, 陈森林, 曹晓冰 (中国人民解放军第 411 医院普外科, 上海 200081)

摘要 目的:以紫杉醇 / 顺铂 / 氟尿嘧啶 / 亚叶酸 (TAX/DDP/5-FU/LV)治疗方案为对照,探讨依立替康 / 氟尿嘧啶 / 亚叶酸 (CPT-11/5-FU/LV)联合用药治疗进展期胃癌的疗效和安全性。方法:63例不能手术切除或已有转移的胃癌患者随机分为 2 组,治疗组:CPT-11 200 mg/d,静脉滴注 2 h,第 1 天;LV 200 mg/d,静脉滴注 1 h,第 1~5 天;5-FU 500 mg/d,静脉滴注 2 h,第 1~5 天;对照组:TAX 180 mg/d,静脉滴注 2 h,第 1 天;DDP 60 mg/d,静脉滴注 1 h,第 3 天;LV 200 mg/d,静脉滴注 1 h,第 1~5 天;5-FU 500 mg/d,静脉滴注 2 h,第 1~5 天。两组均 3 周为 1 个周期,治疗至少 2 个周期,观察其有效率、生存期和毒副作用。结果:治疗组:可评价病例 31 例,其中 CR 0 例,PR 8 例 (25.8%),SD 12 例 (38.7%),PD 11 例 (35.5%),总有效率 25.8% (8/31);对照组:可评价病例 29 例,其中 CR 0 例,PR 8 例 (27.6%),SD 12 例 (41.4%),PD 9 例 (31.0%),总有效率 27.6% (8/29);两组有效率无显著性差异。治疗组和对照组中位生存期分别为 7.7 个月和 8.3 个月,1 年生存率分别为 34.4% 和 41.4%,两组比较无显著性差异。毒副作用主要为中性粒细胞下降、肝功能损伤、神经毒性、恶心、呕吐、腹泻等,多表现为 I、II 度,治疗组的腹泻发生率显著高于对照组;I、II 度反应主要为中性粒细胞下降及神经毒性,治疗组发生率显著低于对照组。没有出现治疗相关性死亡。结论:CPT-11/5-FU/LV 静滴给药是治疗进展期胃癌的有效化疗手段,毒性反应较低,但合理剂量和疗程还需进一步的大样本治疗观察。

关键词 依立替康;氟尿嘧啶;紫杉醇;顺铂;胃癌;化疗

中图分类号:R979.1 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2009)03-0189-04

Clinical study on combination chemotherapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced gastric carcinoma

SUN De-hao, SHAO Ling, LU Sheng, CHEN Seng-lin, CAO Xiao-bing (Department of General Surgery, 411th Hospital, PLA, Shanghai 200081, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and safety of irinotecan (CPT-11) plus fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with advanced gastric carcinoma, in reference to those of paclitaxel (TAX) and cisplatin (DDP) combined with 5-FU and LV. **Methods:** 63 Patients with untreated advanced gastric carcinoma were randomly enrolled into treatment group and control group. The treatment group were treated with CPT-11 200 mg on day 1, LV 200 mg and 5-FU 500 mg on day 1~5 while the control group were given TAX 180 mg on day 1, DDP 60mg on day 3, LV 200 mg and 5-FU 500 mg on day 1~5. Both regimens were repeated every 3 weeks. All the patients received at least two treatments and were evaluable for response rate, survival time, and adverse effect. **Results:** In 31 evaluable patients in treatment group, CR 0 case, PR 8 cases (25.8%), SD 12 cases (38.7%), and PD 11 cases (35.5%). The response rate was 25.8% (8/31). In 29 evaluable patients in control group, CR 0 case, PR 8 cases (27.6%), SD 12 cases (41.4%), and PD 9 cases (31.0%). The response rate was 27.6% (8/29). No significant difference was found in terms of response rate between two groups. The median survival and 1-year survival rates were 7.7 and 8.3 months, and 34.4% and 41.4% for both groups, respectively. There was no significant difference between two groups. The most common drug-related adverse effects, mainly grade I and II, included neutropenia, hepatic toxicity, neurotoxicity, diarrhea, nausea, and vomiting. The incidence rate of diarrhea in treatment group was significantly higher than that in control group. Adverse effects of grade I and II related to neutropenia and neurotoxicity, and the incidence rate in treatment group was significantly lower than that in control group. No treatment-related death occurred. **Conclusion:** Intravenous drip of CPT-11/5-FU/LV seems an active approach for untreated advanced gastric carcinoma with tolerated side effects. Further extensive investigations concerning the dose and course of treatment are demand. **KEY WORDS** irinotecan; fluorouracil; paclitaxel; cisplatin; gastric carcinoma; chemotherapy

胃癌发病率约为 18 0/10万人。世界范围内每年因患胃癌而死亡的人数占全部恶性肿瘤病因死亡人数的 23%。手术治疗胃癌至今已有一百多年的历史,并且是目前惟一有效且有可能治愈早期胃癌的方法。但是大多数患者确诊时已处于进展期,因此寻求手术以外的途径治疗胃癌的转移、复发同样具有重要意义。

临床上对进展期胃癌的治疗以氟尿嘧啶、亚叶酸与铂类药物、紫杉醇或蒽环类药物联合用药较为常见^[1,2]。但迄今为止,晚期胃癌的化疗仍然没有获得国际上广泛接受的标准治疗方案。研究表明,依立替康/氟尿嘧啶/亚叶酸(CPT-11/5-FU/LV)联合应用对转移性胃癌具有治疗作用^[3,4],但作为一线治疗中国患者的给药方案仍处于探索中。为探讨 CPT-11/5-FU/LV 治疗进展期胃癌的疗效和安全性,我们以本院通常使用的紫杉醇/顺铂/氟尿嘧啶/亚叶酸(TAX/DDP/5-FU/LV)经典联合用药方案为对照,对 2006至 2007年间来我院就诊的 63例患者进行了分组对比治疗,现将治疗情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006年 6月至 2007年 10月在中国人民解放军四一医院普外科就诊的进展期或转移性胃癌患者,男性 46例,女性 17例,年龄为 38~72岁,中位年龄 54岁,体力状况 0~2级。所有患者均经胃镜和病理学诊断证实,其中管状腺癌 37例,粘液腺癌 26例(高分化癌 13例,中分化癌 23例,低分化癌 27例)。肝转移 43例,肺转移 15例,淋巴转移 55例,腹腔转移 33例。预计生存期 3个月以上,化疗前未接受任何抗肿瘤治疗,心、肝、肾及造血功能正常。采用随机分组法分为治疗组和对照组,两组患者的临床资料无显著性差异。

1.2 治疗方案 给药组,CTP-11 200 mg/d,静滴 2 h,第 1天;LV 200 mg/d,静滴 1 h,第 1~5天;5-FU 500 mg/d,静滴 2 h,第 1~5天。对照组,TA ×180 mg/d,静滴 2 h,第 1天;DDP 60mg/d,静滴 1 h,第 3天;LV 200 mg/d,静滴 1 h,第 1~5天;5-FU 500 mg/d,静滴 2 h,第 1~5天。化疗时昂丹司琼常规止吐,3周重复,治疗 2个周期以上。有效者可继续使用原化疗方案 1~2周期。

1.3 疗效评价 疗效评价采用 WHO 实体瘤的疗效评价标准。分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)^[5]。以 CR和 PR为有效;已取得 CR和 PR的患者应在相距至少 4周后再作胃镜/X线影像学检查,测量肿瘤

病灶,如仍达 CR和 PR标准,则 CR和 PR被证实;治疗后达 PD标准者,退出考虑其他治疗。对于生活质量(QoL)的评价,主要参考体力状况评分(KPS)变化,化疗后 KPS评分增加 10分为 QoL改善, KPS评分减少 10分为 QoL降低, KPS评分无明显变化为稳定。毒副反应评估按 WHO 抗癌药物常见毒副反应及分级标准分为 0~ 度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件包进行统计学处理,组间有效率比较采用²检验,生存分析采用 Kaplanmerier法,两组间比较采用 Log-rank test。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗组:32名患者中有 1名随访走失,对剩下的 31名患者进行了疗效评价,共治疗了 83个周期,平均每位患者 2.7周期,CR 0例,PR 8例,SD 12例,PD 11例。总有效率(CR + PR)25.8%。对照组:31名患者中 1例为疾病迅速进展家属要求放弃治疗,1例因出现 度中心粒细胞降低及神经毒性反应,没有按时完成治疗退出试验,对 29名患者进行了疗效评价,共治疗了 82个周期,平均每位患者 2.8个周期,其中 CR 0例,PR 8例,SD 12例,PD 10例,总有效率(CR + PR)27.6%;两组有效率无显著性差异($P > 0.05$)。治疗组和对照组的中位生存期分别为 7.7个月和 8.3个月,无显著性差异($P > 0.05$)。治疗组和对照组的 1年生存率分别为 34.4%和 41.4%,无显著性差异。治疗组可评价的 31例患者中 QoL改善有 17例, QoL降低 9例,所以 QoL稳定率达到 71.0%(22/31),对照组可评价的 29例患者中 QoL改善有 14例, QoL降低 10例,所以 QoL稳定率达到 65.5%(19/29),无显著性差异。

2.2 毒副反应 56例患者均按时顺利完成化疗,全组毒副反应不严重,常见的不良反应主要为骨髓抑制、中性粒细胞下降、恶心、呕吐、肝损害、迟发性腹泻、脱发等,主要为 I II度毒副反应,治疗组的腹泻发生率显著高于对照组; 度反应主要为中性粒细胞下降及神经毒性,治疗组发生率显著低于对照组。恶心、呕吐反应在使用止吐药后均能控制。没有出现治疗相关性死亡。结果参见表 1。

3 讨论

目前对于无法手术的晚期胃癌的化疗国际上仍然没有获得广泛接受的标准治疗,文献报道的多种药物治疗方案均处于探索之中;其中,以顺铂/氟尿嘧啶(DDP / 5-FU)两药联合及表柔比星/顺铂/氟尿嘧啶(EPI / DDP / 5-FU)三药联合方案最为常用。研究表明,在 DDP / 5-FU 治疗方案的基础上加入紫

杉醇 (TAX),能够改善对晚期胃癌的治疗效果。A.jani等研究发现,TAX / DDP/ 5-FU 临床疗效较 DDP / 5-FU 显著提高,可由 25% 提高到 37%^[6]。近年来我院在临床治疗中一直采用这一改进的治疗方案。文献报道的有效率 (37%) 高于本次实验中对对照组的实验结果 (27.6%),可能与样本选取、不同种族、不同的样本量等因素有关。上述 TAX / DDP / 5-FU 治疗方案中,由于紫杉醇的存在,其临床血液学毒性反应相对严重,达到 82%^[6],不利于长期多疗程重复给药治疗。

表 1 治疗晚期胃癌的两组方案毒副反应比较 (例 (%))

毒副作用	治疗组		对照组	
	~	~	~	~
恶心	12 (29.0)	0	11 (37.9)	0
呕吐	11 (35.5)	0	9 (31.0)	0
腹泻	21 (67.7) ¹⁾	0	10 (34.5)	0
口腔炎	1 (3.2) ¹⁾	0	5 (17.2)	0
脱发	23 (74.2)	0	25 (86.2)	0
神经毒性	11 (35.4) ¹⁾	2 (6.4) ¹⁾	17 (58.6)	4 (13.7)
粒细胞下降	16 (51.6)	3 (9.7) ¹⁾	14 (48.3)	7 (24.1)
肝功能损伤	15 (48.4)	0	16 (55.2)	0

¹⁾ P < 0.05,与治疗组相比。

CPT-11是近年应用于临床的喜树碱类的衍生物,作用于拓扑异构酶- β ;CPT-11的活性代谢物 SN38可与拓扑异构酶 I-DNA 稳固结合,特异性地抑制拓扑异构酶- β 对断裂 DNA 链的修复,阻止 DNA 的复制和转录,最终导致肿瘤细胞的死亡。CTP-11对于晚期结直肠癌和肺癌有较好的治疗作用,单药 CTP-11 治疗晚期结肠癌的有效率为 13%~22%^[7-9];与顺铂、卡铂、奥沙利铂等铂类药物,Cetuximab、Bevacizumab、Erbtux 等表皮生长因子抑制剂单克隆抗体,以及紫杉醇、氟尿嘧啶、亚叶酸、依托泊苷等经典抗肿瘤药物联合应用在晚期实体瘤的一线治疗中显示良好疗效,可延长患者的生存时间、改善无疾病进展时间、提高疗效;对二线治疗也有一定疗效,可显著改善生存。广泛用于大肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的治疗^[10-14]。

CPT-11对于晚期胃癌的治疗研究还处于探索阶段。研究报道,CPT-11对不能手术切除或已有转移的胃癌患者具有良好疗效,其应答率可达 14%,中位生存期 6.4个月^[3]。CPT-11与 5-FU 及 LV 合用可使 11% 患者的长期生活质量得到改善^[4]。CPT-11联合顺铂一线治疗晚期胃癌的有效率国外有报道为 32.1%^[15]。国内学者应用依立替康联合顺铂的方案治疗紫杉类失败的患者 26例,有效率达 36%^[16]。

本研究结果显示,CPT-11 / 5-FU /LV 静滴给药治疗进展期胃癌的总体有效率、中位生存期、1年生存率及生活质量与 TAX / DDP / 5-FU / LV 对照组比较均无显著性差异,但毒副反应较对照组轻。常见的不良反应主要为中性粒细胞下降、肝功能损伤、神经毒性、恶心、呕吐、迟发性腹泻、脱发等,主要为 I-II 度毒副反应。I、II 度反应主要为中性粒细胞下降及神经毒性,发生率较 TAX / DDP / 5-FU / LV 对照组显著降低,无治疗相关死亡,是晚期胃癌化疗的又一有效手段,但其作为一线给药的剂量和疗程还需进一步的大样本治疗观察。

参考文献:

- [1] 范南峰,林榕波,郭增清,等. 氟尿嘧啶和亚叶酸钙联合紫杉醇和奥沙利铂双周方案治疗晚期胃癌 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13: 821.
- [2] 何友兼,董秋美. 晚期胃癌的化疗:来自集合资料的荟萃分析 [J]. 循证医学, 2008, 8: 67.
- [3] Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma [J]. Dig Dis Sci, 2005, 50: 2218.
- [4] Bonnetain F, Bouche O, Conroy T, et al. Longitudinal quality of life study in patients with metastatic gastric cancer: Analysis modalities and clinical applicability of QoL in randomized phase trial in a digestive oncology [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2005, 29: 1113.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版,北京:人民卫生出版社, 2003: 29.
- [6] Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Oncologist, 2005, 10 (Suppl 3): 49.
- [7] Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al. Irinotecan (CPT-11) is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 1996, 14: 709.
- [8] Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer [J]. Lancet, 1998, 352: 1413.
- [9] Garcia-Carbonero R, Supko JG. Current perspectives on the clinical experience, pharmacology and continued development of the camptothecins [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8: 641.
- [10] 卢红阳,马胜林,张沂平. 依立替康在肺癌中的应用 [J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21: 276.
- [11] Ahn J, Jung KH, Park YS, et al. Phase II trial of irinotecan and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 3714.
- [12] Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors [J]. Arch Dermatol, 2002, 138: 129.
- [13] 罗洁,徐瑛,周松雯,等. 依立替康联合顺铂二线治疗小细胞癌 [J]. 中国癌症杂志, 2007, 17: 887.
- [14] 黄诚,黄韵坚,许凌,等. 依立替康顺铂与吉西他滨顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌随机对照临床研究 [J]. 中国

癌症杂志, 2007, 17: 770

2004, 15: 1773.

[15] Pozzo C, Barone C, Szanto J, *et al* Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric cancer or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase study [J]. *Ann Oncol*,

[16] 汪竹, 童建东, 袁昕, 等. 伊立替康联合顺铂治疗紫杉类失败的晚期胃癌 [J]. *实用临床医药杂志*, 2008, 12: 74.

收稿日期: 2009-03-18

曲美他嗪联合参松养心胶囊治疗老年人室性早搏的临床疗效观察

李政¹, 丁家崇² (1. 湖南省澧县人民医院, 湖南 澧县 415500; 2. 湖南省马王堆医院, 湖南 长沙 410016)

中图分类号: R972 文献标识码: A 文章编号: 1006 - 0111 (2009) 03 - 0192 - 02

功能性早搏可见于正常人及心脏病患者, 尤其是室性早搏在老年人中很普遍, 其发生率随年龄而增加, 严重者可危及生命引起猝死, 因此高度重视并正确处理室性早搏具有重要的临床意义。寻求疗效好且副作用少, 可长期应用的抗心律失常药物是临床研究的重要课题。参松养心胶囊是以络病理论为指导, 应用整合调节策略进行抗心律失常的中成药, 已在临床广泛应用^[1]。曲美他嗪是优化心肌能量代谢药物, 适用于冠心病患者。本研究应用曲美他嗪联合参松养心胶囊治疗老年人室性早搏, 旨在探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 1 月至 2008 年 12 月我院心内科专家门诊及住院冠心病患者 50 例, 随机分为治疗组与对照组。治疗组 30 例, 男 17 例, 女 13 例, 年龄 60 ~ 82 岁。对照组 20 例, 男 12 例, 女 8 例, 年龄 60 ~ 78 岁。入选依据为第 7 版内科学冠心病诊断标准, 室性早搏通过心电图和动态心电图确诊; 排除依据为: 由洋地黄、电解质紊乱及酸碱平衡失调, 急性心肌梗死引起的室性早搏, 危重病人及多器官衰竭者并发的心律失常, 肝肾功能损害者。

1.2 治疗方法 治疗组口服参松养心胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司生产), 每次 4 粒, 3 次 /d。曲美他嗪 (法国施维雅公司生产), 每次 20 mg, 3 次 /d, 对照组用口服参松养心胶囊, 每次 4 粒, 3 次 /d。两组基础疾病治疗用药不变, 4 周为一疗程, 治疗前后均进行心电图、动态心电图检查, 以及血常规、肝肾功能、电解质等检查。

1.3 评价方法 根据卫生部心血管系统药物临床药理基础制定的《心血管系统药物临床研究指导原则》及中西医结合会议制定的疗效标准判定效果^[2], 心电图的疗效判定标准: 室性早搏消失或减少 90% 以上为显效, 减少 50% ~ 89% 为有效, 减少 50% 以下或增多为无效, 显效和有效之和为总有效。心悸、胸闷、气短等临床症状消失为显效; 以上症状有所改善为有效; 症状无改善或加重为无效。

1.4 统计学方法 SPSS10.0 软件处理, 计数资料以率表示, 比较用 ² 检验, 以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

表 1 曲美他嗪联合参松养心胶囊对参松养心胶囊治疗老年人室性早搏的疗效比较

疗效指标	显效率 (%)		总有效率 (%)	
	对照	治疗	对照	治疗
动态心电图疗效	50	86.7 ¹⁾	85	96.7
心悸、胸闷改善	40	70 ¹⁾	80	100 ¹⁾
气短、乏力改善	45	50	90	96.7
失眠改善	50	80 ¹⁾	90	93.3

¹⁾ $P < 0.05$, 与对照组相比。

从表 1 可以看出, 在动态心电图疗效、心悸、胸闷改善情况和失眠改善情况上, 治疗组的显效率明显高于对照组, 经统计学处理有显著性差异; 在气短、乏力症状改善方面, 两组的显效率无明显差别。应用曲美他嗪联合参松养心胶囊治疗老年人室性早搏可明显提高治疗效果, 改善了患者症状, 未出现不良反应。

3 讨论

室性早搏是老年冠心病患者的常见表现, 且发病率和死亡率均呈逐年上升趋势。参松养心胶囊选

(下转第 227 页)

作者简介: 李政 (1965-), 男, 副主任医师. Tel: (0736) 3225617.
 通讯作者: 丁家崇. Tel: (0731) 4762680, E-mail: dingjiachong@yahoo.com.cn