

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2006.05.11

· 临床研究 ·

伊立替康联合顺铂方案与足叶乙甙联合顺铂方案治疗小细胞肺癌的随机对照临床研究

潘登 侯梅 李慧 余萍 刘建伟

【摘要】 背景与目的 足叶乙甙 + 顺铂 (EP) 方案是治疗小细胞肺癌 (SCLC) 的标准方案, 本试验拟比较伊立替康 + 顺铂 (IP) 方案与 EP 方案治疗 SCLC 的近期疗效和毒副作用。方法 61 例 SCLC 患者被随机分组, 接受 IP 或 EP 方案化疗 2 个周期以上, 评价疗效及毒副作用。结果 IP 组有效率为 66.7%, 完全缓解率为 23.3%; EP 组有效率为 61.3%, 完全缓解率为 16.1%。两组近期疗效比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。IP 组 ~ 度白细胞下降 2 例 (6.7%), EP 组 11 例 (35.5%), 两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$); IP 组 ~ 度中性粒细胞下降 2 例 (6.7%), EP 组 16 例 (51.6%), 两组比较有显著性差异 ($P < 0.001$); IP 组血小板减少 8 例 (26.7%), EP 组 25 例 (80.6%), 两组比较有显著性差异 ($P < 0.001$); IP 组腹泻 11 例 (36.7%), EP 组 2 例 (6.5%), 两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$); 两组 ~ 度恶心呕吐比较无显著性差异 ($P > 0.05$); 胆碱能综合征、肝功能异常、周围神经炎、脱发、静脉炎等均少见。结论 IP 和 EP 方案是治疗 SCLC 有效的方案。与 EP 方案相比, IP 方案疗效相似, 而血液学毒性较轻, IP 方案的腹泻毒性较明显, 可以通过对症治疗控制。

【关键词】 伊立替康 顺铂 足叶乙甙 小细胞肺癌 随机临床试验

【中图分类号】 R734.2; R730.53

Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for small cell lung cancer: a randomized clinical trial PAN Deng*, HOU Mei, LI Hui, YU Ping, LIU Jianwei. * Department of Medical Oncology, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

Corresponding author: HOU Mei, E-mail: houm118@msn.com

【Abstract】 **Background and objective** Etoposide plus cisplatin (EP) is a standard combination chemotherapy regimen for small cell lung cancer (SCLC). The objective of this randomized trial is to compare the efficacy and toxicity of combined chemotherapy regimen of irinotecan plus cisplatin (IP) with the EP regimen in the treatment of SCLC. **Methods** A randomized clinical trial was conducted in which the IP regimen was compared with EP regimen in the treatment of patients with SCLC. A total of 61 patients were randomly divided into IP group ($n=30$) and EP group ($n=31$). All patients were given more than two chemotherapy cycles. **Results** The overall response rate was 66.7% in IP group and 61.3% in EP group respectively. The complete response was 23.3% in IP group and 16.1% in EP group. There was no significant difference in the response rate between the two groups ($P > 0.05$). Severe or life-threatening myelosuppressions such as leucopenia, neutropenia and thrombocytopenia were more frequent in EP group than those in IP group ($P < 0.01$), and severe diarrhea was more frequent in IP group than that in EP group, and there was significant statistical difference ($P=0.008$). **Conclusion** IP regimen is an effective regimen for SCLC. Compared with EP regimen, IP regimen has less hematological toxicities but higher diarrhea incidence. The diarrhea of irinotecan can be controlled by appropriate treatment.

【Key words】 Irinotecan Cisplatin Etoposide Small cell lung cancer Randomized clinical trial

为了比较伊立替康 (irinotecan, CPT-11) + 顺铂

(cisplatin, DDP) (IP) 方案与依托泊苷 (etoposide, VP-16) + DDP (EP) 方案治疗小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的疗效与毒副作用, 我科于 2004

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院肿瘤中心化疗科 (潘登、侯梅); 绵阳市中心医院 (李慧); 四川省肿瘤医院 (余萍); 成都市第七人民医院 (刘建伟) (通讯作者: 侯梅, E-mail: houm118@msn.com)

年 3 月至 2005 年 12 月, 对 61 例 SCLC 患者分别给予

IP 或 EP 方案化疗,现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料 61 例均为经病理学或细胞学确诊的广泛期 SCLC 患者,均有客观疗效观察指标, KPS 评分 70 分, PS 评分 0~1 分,心电图及血象、肝肾功能均在正常范围,预计生存期 > 3 个月。应用随机数字表法将患者随机分为 IP 组与 EP 组,采用双盲法试验,受试者本人和观察者均不知道观察对象所属组别。IP 组 30 例,男性 24 例,女性 6 例,年龄 31~70 岁,中位年龄 54 岁,均为初治病例; EP 组 31 例,男性 23 例,女性 8 例,均为初治病例,年龄 28~67 岁,中位年龄 51 岁,两组患者之间临床资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具备可比性。

1.2 治疗方法 IP 组: CPT-11 80 mg/m² 第 1、8、15 天,静脉滴注; DDP 80 mg/m², 在第 1~3 天共分 3 天使用,静脉滴注,每 4 周为 1 个周期; EP 组: VP-16 120 mg/m², 静脉滴注,第 1~3 天, DDP 80 mg/m² 在第 1~3 天共分 3 天使用,静脉滴注,每 3 周为 1 个周期。两组每日化疗前后静注格拉司琼 3 mg。每例至

少治疗 2 周期。化疗 2 周期后评价疗效,无效更换方案,有效则继续使用原方案至 4 周期再次评价疗效。一旦出现迟发性腹泻,立即予以口服洛哌丁胺 4 mg,随后每 2 h 口服 2 mg,持续至末次稀便结束后 12 h。

1.3 评价标准

1.3.1 近期疗效 按 WHO 实体瘤疗效评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR+PR 有效。

1.3.2 毒副反应 按照 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分 0~ 度进行评估。

1.4 统计学方法 采用 SPSS11.5 软件进行统计分析,组间率和构成比的比较采用 χ^2 检验, P 值 < 0.05 为有显著性差异。

2 结果

2.1 近期疗效 入组病例均可评价疗效。IP 组共治疗 100 个周期,平均 3.3 个周期,有效率为 66.7%, CR 为 23.3%; EP 组共治疗 100 个周期,平均 3.2 个周期,有效率为 61.3%, CR 为 16.1%。两组总有效率比较无显著性差异 ($\chi^2 = 0.191, P = 0.662$) (表 1)。

表 1 IP 组与 EP 组近期疗效比较

Tab 1 Comparison of chemotherapeutic response between IP group and EP group

| Group | N | CR | PR | SD | PD | CR + PR |
|-------|----|-----------|------------|-----------|-----------|------------|
| IP | 30 | 7 (23.3%) | 13 (43.3%) | 4 (13.3%) | 6 (20.0%) | 20 (66.7%) |
| EP | 31 | 5 (16.1%) | 14 (45.2%) | 7 (22.6%) | 5 (16.1%) | 19 (61.3%) |

2.2 毒副反应 两组主要毒副作用均为骨髓抑制和消化道反应。血液学毒性方面,两组 + 度白细胞下降率、中性粒细胞下降率、血小板减少率相比有显著性差异 ($P < 0.05$),但两组贫血发生率相比无显著性差异 ($\chi^2 = 2.934, P = 0.255$)。非血液学毒性方面,IP 组腹泻发生率明显高于 EP 组 ($P < 0.05$),但两组恶心呕吐、胆碱能综合征及肝肾功能异常发生率的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。周围神经炎、静脉炎和脱发均少见。两组均无治疗相关性死亡。

3 讨论

SCLC 占肺癌的 15%~20%,其恶性程度高,生长迅速,早期便易侵入淋巴道、血道,造成全身播散。目前 EP 方案仍被认为是 SCLC 联合化疗的标准方案。CPT-11 是一种 S 期特异性的半合成可溶性喜树碱类衍生物,在体内被羧酸酯酶转化为有活性的代谢产物 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)。CPT-11 及 SN-38 与拓扑异构酶 II-DNA 复合物结合,阻止 DNA 链重新组

装,引起 DNA 双链的断裂,通过干扰 DNA 复制和细胞分裂发挥其抗肿瘤作用。高浓度 CPT-11 可以破坏 DNA 转录,并引起其他周期细胞的死亡^[1]。CPT-11 在结肠癌、宫颈癌、非小细胞肺癌等中已经取得了较好的治疗效果,本试验旨在观察 CPT-11 对 SCLC 的疗效及毒副作用。CPT-11 的抗瘤活性强,在 SCLC 的治疗中作用十分突出,并且与 VP-16、卡铂没有交叉耐药,联合使用具有协同效应,这在 I 期临床研究中已得到了证实^[2]。2002 年 JCOG 的一项 I 期临床随机研究结果显示, CPT-11 联合 DDP 诱导治疗广泛期 SCLC 的疗效优于经典的 EP 方案,可以显著延长患者的生存期,而危及生命的骨髓抑制发生率低于 EP 方案^[3]。此外 CPT-11 也是一个有效的 SCLC 二线治疗的药物, Ichiki 等报道 CPT-11 对复发性 SCLC 治疗有效^[4]。本组观察结果显示了 IP 方案对 SCLC 的有效性,且有效率(66.7%)略高于 EP 组(61.3%),但统计学分析未证实有显著性差异。可能与本组样本量较小,观察的周期较少以及未区分初治和复发性病例有

表 2 IP 组与 EP 组间血液学及非血液学毒性反应比较
Tab 2 Comparison of hematological and nonhematological toxicities between IP group and EP group

| Toxicity | Group | | P value |
|-------------------------|-----------|------------|---------|
| | IP (n=30) | EP (n=31) | |
| Anemia | | | 0.255 |
| 0 | 21(70.0%) | 16(51.6%) | |
| + | 8(26.7%) | 11(35.5%) | |
| + | 1(3.3%) | 4(12.9%) | |
| Leucopenia | | | 0.005 |
| 0 | 7(23.3%) | 1(3.2%) | |
| + | 21(70.0%) | 19(61.3%) | |
| + | 2(6.7%) | 11(35.5%) | |
| Neutropenia | | | <0.001 |
| 0 | 13(43.3%) | 1(3.2%) | |
| + | 15(50.0%) | 14(45.2%) | |
| + | 2(6.7%) | 16(51.6%) | |
| Thrombocytopenia | | | <0.001 |
| 0 | 22(73.3%) | 6(19.4%) | |
| + | 8(26.7%) | 20(64.5%) | |
| + | 0(0) | 5(16.1%) | |
| Diarrhea | | | 0.008 |
| 0 | 19(63.3%) | 29(93.5%) | |
| + | 8(26.7%) | 1(3.2%) | |
| + | 3(10.0%) | 1(3.2%) | |
| Nausea and vomiting | | | 0.697 |
| 0 | 2(6.7%) | 4(12.9%) | |
| + | 26(86.7%) | 24(77.4%) | |
| + | 2(6.7%) | 3(9.7%) | |
| Cholinergic syndrome | | | 0.113 |
| 0 | 26(86.7%) | 31(100.0%) | |
| + | 4(13.3%) | 0(0) | |
| + | 0(0) | 0(0) | |
| Impaired liver function | | | 0.530 |
| 0 | 24(80.0%) | 23(74.2%) | |
| + | 5(16.7%) | 8(25.8%) | |
| + | 1(3.3%) | 0(0) | |
| Increased BUN and Cr | | | 0.581 |
| 0 | 27(90.0%) | 30(96.8%) | |
| + | 3(10.0%) | 1(3.2%) | |
| + | 0(0) | 0(0) | |

关,因此有必要进一步扩大样本,增加化疗的周期数,并将初发和复发病例分层分析。

本组 IP 方案的血液学毒性小于 EP 方案,在白细胞、中性粒细胞和血小板减少方面的比较均显示了显著性差异,这与国外的研究结果^[3]一致。IP 组和 EP 组、血小板减少发生率为 0 与 16.1%,而 JCOG 的报道为 5.3%与 18.2%^[3]。使用中药参附注射液可能是本组血小板减少发生率较低的原因。

CPT-11 的非血液学毒性主要为腹泻,为剂量限制性毒性。有研究表明 CPT-11 及其活性代谢产物 SN-38 诱发的腹泻有两个高发期。早期腹泻发生在输注后的 24 小时内,一般认为与 CPT-11 抑制胆碱酯酶活性引起的胆碱能神经兴奋有关,并可伴随其他症状

如缩瞳、多涎、流泪、出汗、面红和肠痉挛等。这些反应均为一过性的,偶尔较严重,给予莨菪碱类药物如阿托品可以预防和治疗。更严重的副作用在于迟发性腹泻,中位发生时间为用药后第 5 天,平均持续 4 天^[5]。一般认为迟发性腹泻是由于肠粘膜损害引起的离子转运异常,导致向肠腔内分泌水和电解质过多所致。有研究认为是 CPT-11 的活性代谢产物 SN-38 引发肠结构和功能的损害,出现肠壁变薄,伴有空洞形成、血管扩张、炎症细胞浸润以及回肠细胞凋亡^[6]。还有研究揭示了肠道细菌-葡萄糖醛酸酶在 SN-38 肠毒性中的关键作用,小肠菌丛能在肠道中把葡萄糖醛酸化的 SN-38(SN-38G)转化成 SN-38,其结构中都有一个易变的-羟基-内酯环,不同 pH 值下会发生可逆性水解,酸性条件下易形成内酯型,此与肠粘膜损伤直接相关。细菌-葡萄糖醛酸酶活性强的肠段如结肠、盲肠段损伤往往更严重,也证实了这一点^[7]。因此,抑制肠道菌丛,降低肠道细菌-葡萄糖醛酸酶活性可能是合理的选择^[8]。本试验采用的方法主要为减轻肠道运动,减少水份和电解质向肠腔移动,具体为一旦出现迟发性腹泻立即应用洛哌丁胺,先口服 4 mg,随后每 2 小时口服 2 mg,持续至末次稀便结束后 12 小时。在第一次口服洛哌丁胺的同时可以皮下注射生长抑素(善得定)0.11 mg,每 6 小时一次,持续到腹泻停止后 8 小时以上,同时补充电解质及液体,加强支持治疗,因此本组出现 ~ 度腹泻者极少,更没有腹泻相关性死亡发生。

总之,IP 方案对广泛期 SCLC 疗效确切,血液学毒性较小,肠毒性反应如迟发性腹泻等可以有效地治疗,故 IP 方案可以作为 SCLC 的首选化疗方案之一。

参 考 文 献

- 1 Zhou Y, Gwadry FG, Reinhold WC, et al. Transcriptional regulation of mitotic genes by camptothecin-induced DNA damage: microarray analysis of dose- and time-dependent effects. *Cancer Res*, 2002, 62(6) 1688-1695.
- 2 Hirose T, Horichi N, Ohmori T, et al. Phase study of irinotecan and carboplatin in patients with the refractory or relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003, 40(3) 333-338.
- 3 Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346(2) 85-91. Comment in: *N Engl J Med*, 2002, 346(2) 126-128; *N Engl J Med*, 2002, 346(18) 1414-1415; author reply, 1414-1415.
- 4 Ichiki M, Gohara R, Rikimaru T, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and ifosfamide as second-line treatment of refractory or sensitive relapsed small cell lung cancer: a phase study. *Chemotherapy*, 2003, 49(4) 200-205.
- 5 Sun Y, Zhou JC. *Manual of Medical Oncology*. 4th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004. 577-581. [孙燕, 周际昌主编. 临床肿瘤内科手册. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 577-581.]
- 6 Ikuno N, Soda H, Watanabe M, et al. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(24) 1876-1883. Comment in: *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(17) 1240-1241.

7 Takasuna K, Hagiwara T, Hirohashi M, et al. Inhibition of intestinal microflora beta-glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998, 42(4) 280-286.

8 Kehrer DF, Sparreboom A, Verweij J, et al. Modulation of irinote-

can-induced diarrhea by cotreatment with neomycin in cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(5) 1136-1141.

(收稿:2006-02-24 修回:2006-06-27)
(本文编辑 张世雯)

· 短篇报道 ·

体外循环下气管肿瘤手术一例

李琪 周荣华 王力红 刘斌

【中图分类号】 R614.2;R614.2⁺7

气管肿瘤手术总是给麻醉带来挑战,如何在手术过程中保证足够的气体交换成为麻醉需要解决的问题。近年来,体外循环(CPB)的开展不仅促进心脏手术的发展,同时也为其他非心脏手术提供有利条件。现报道一例 CPB 下行气管内肿瘤切除手术的麻醉管理。

患者 男,54 岁,体重 62 kg。因左鼻腔恶性黑色素瘤术后,放化疗后 5⁺年复发,咳嗽气紧 1⁺月入院。诊断:“左鼻腔恶性黑色素瘤术后放化疗后复发,再次手术,放化疗后;高血压病;Ⅱ型糖尿病;气管肿瘤。”查体:患者呼吸稍费力,平卧时显气促,呛咳。CT 示胸骨柄平面上方气管内见一 2.0 cm × 1.5 cm 软组织肿块影,稍有强化。纤维支气管镜示距声门下约 2 cm 见气管内新生物,占据管腔约 3/4。手术拟行“CPB 下行气管肿瘤切除并胸锁乳突肌锁骨膜瓣气管重建术”。

患者入手术室常规监测并穿刺桡动脉测压。氧饱和度 95%,血压 178/88 mmHg,心率 84 次/分,面罩吸氧 6 L/min,血氧饱和度可达 100%。在局麻下行右股动静脉穿刺置管。给予芬太尼 25 μg 后行 CPB。转流使用心肺转流机和鼓泡肺,肝素用量 180 mg(约 3 mg/kg)以维持 CPB 中 ACT > 450 s。使用非搏动性灌注,CPB 中流速为 55 ~ 70 mL/kg,引流量为 2.0 ~ 2.4 L/(min · m²),鼻咽温维持在 35.8 ~ 37.0。转流后血氧饱和度和氧分压都达到正常水平。转流 5min 后麻醉诱导:芬太尼 0.3 mg,咪唑安定 5 mg,异丙酚 80 mg,维库溴铵 8 mg。经口插入 ID 6 mm 气管导管,置入声门下方。手术开始暴露气管肿瘤后,另经肿瘤下方置入 ID 8 mm 气管导管维持通气,停 CPB,以鱼精蛋白 230 mg 中和肝素。手术切除肿瘤

重建气管后,气管导管经 T 型管远端通气。术毕患者清醒,拔出气管导管,带 T 型管入 ICU。

手术共 5 h,转流 75 min。术中输入 6% 羟乙基淀粉 1000 mL、乳酸林格液 1000 mL、血浆 200 mL、生理盐水 100 mL,生命体征较平稳,血压波动在 89 ~ 158/50 ~ 100 mmHg,尿量 1550 mL。术中见肿瘤位于第 4 气管环下缘至第九气管环内右侧,未穿出管壁,占据管腔容积 4/5。肿瘤病检结果:气管肿瘤系转移性恶性黑色素瘤。术后 5 小时 T 型管堵塞。次日早晨转出 ICU,患者生命体征平稳,颈部及口腔见少量渗血。术后 1 天经口进流食不呛咳。2 周后转肿瘤化疗科继续治疗,2 月后带 T 形管出院。

讨论 CPB 早在 20 世纪 60 ~ 70 年代就应用于气管手术^[1],随着技术的发展成熟,CPB 越来越多地用于非心脏手术,尤其是有急性呼吸窘迫的患者。气管手术的 CPB 不同于心血管手术的完全 CPB,而是通过股一股转流实现部分 CPB,患者心脏不停跳,依然保留其循环功能。

本例气管肿瘤位于低位气管切开部位及下方,气管切开术中新生物易出血并可能坠入下呼吸道;当气管肿瘤患者出现呼吸窘迫时,通常表示气管已经严重阻塞,麻醉诱导及气管插管都可能引起意外。为避免以上情况,我们选择局麻 CPB 下手术,经股动静脉穿刺置管建立部分 CPB,保证患者重要生命器官获得足够灌注和氧供^[2-5]。

完成股动静脉插管,接通心肺机各种管道后,快速从静脉通道给芬太尼 25 μg,再启动转流。若无任何药物保护下开始灌注,强大的血流刺激股动脉可能引起强烈反射,导致循环系统出现不良反应。

气管外科手术分麻醉诱导期、气管病变显露期、病变解除期、气道重建期。部

分 CPB 使前二期顺利进行,待手术进入病变区后,再向梗阻远端插管,恢复肺部气体交换功能。在控制气道和保证良好通气之前不可给肌松药。

适当控制温度以减少机体氧耗,保护重要生命器官。通常认为在保证患者自主心律的情况下,33℃ 以上的浅低温比较理想^[6]。

CPB 应用于非心脏手术的一大障碍是肝素化后引起的凝血功能紊乱。防范措施:半量肝素化,预充液中加入抑肽酶,ACT 值(300 ± 50) s;术中充分中和肝素;尽量缩短 CPB 时间^[6]。

总之,部分 CPB 降低麻醉手术风险,提供清晰术野和手术空间等有利条件,是解决气管肿瘤切除及气道重建的有效方式,值得推广。

参 考 文 献

- 1 Adkins PC, Izawa EM. Resection of tracheal cylindroma using cardiopulmonary bypass. *Arch Surg*, 1964, 88 405-409.
- 2 Pinsonneault C, Fortier J, Donati F. Tracheal resection and reconstruction. *Can J Anaesth*, 1999, 46(5 Pt 1) 439-455.
- 3 DeWitt RC, Hallman CH. Use of cardiopulmonary bypass for tracheal resection: a case report. *Tex Heart Inst J*, 2004, 31(2) 188-190.
- 4 Byrne JG, Leacche M, Agnihotri A K, et al. The use of cardiopulmonary bypass during resection of locally advanced thoracic malignancies: a 10-year two-center experience. *Chest*, 2004, 125(4) 1581-1586.
- 5 Belmont MJ, Wax MK, DeSouza FN. The difficult airway: cardiopulmonary bypass—the ultimate solution. *Head Neck*, 1998, 20(3) 266-269.
- 6 Xu YZ, Chen XF, Cheng BC, et al. Surgical management of severe cases with tracheal and mediastinal lesion using cardiopulmonary bypass. *J Chin Prac Med(Chin)*, 2003, 19 476-477.

(收稿:2006-06-29 修回:2006-07-20)
(本文编辑 李蓓兰)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院麻醉科(李琪、周荣华、刘斌),耳鼻喉科(王力红)(通讯作者:刘斌)