

卡培他滨联合顺铂治疗老年胆囊癌的临床疗效观察

刘传亮, 张天鹏, 刘明见

平顶山市第二人民医院, 河南 平顶山 467000

摘要: **目的** 观察卡培他滨联合顺铂治疗老年胆囊癌的临床疗效。**方法** 选取2009年1月—2014年10月平顶山市第二人民医院收治的老年胆囊癌患者80例, 随机分为对照组和治疗组, 每组40例。对照组分别于每个化疗疗程的第1、8天静脉输注注射用顺铂25 mg/m²。治疗组于每个化疗疗程的第1~14天口服卡培他滨片1.5 g/m², 2次/d, 注射用顺铂的用法用量同对照组。两组3周为1个疗程, 共治疗2个疗程。治疗结束后比较两组的临床疗效, 观察两组治疗前后部分临床症状改善和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为36.84%、65.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后, 恶心、呕吐均得到改善, 对照组和治疗组恶心的改善率分别为57.89%、95.00%, 两组患者呕吐的改善率分别为57.89%、95.00%, 治疗组症状改善率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗过程中两组均可发生白细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降、肝肾功能受损、恶心呕吐不良反应, 但是治疗组的不良反应发生率明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 卡培他滨联合顺铂治疗胆囊癌临床疗效确切, 患者症状改善明显, 不良反应较轻, 值得临床推广应用。

关键词: 卡培他滨片; 注射用顺铂; 胆囊癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)04-0421-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.016

Clinical observation of capecitabine combined with cisplatin in treatment of elderly gallbladder

LIU Chuan-liang, ZHANG Tian-peng, LIU Ming-jian

Pingdingshan the Second People's Hospital, Pingdingshan 467000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of capecitabine combined with cisplatin in treatment of elderly gallbladder. **Methods** The patients with elderly gallbladder (80 cases) of Pingdingshan the Second People's Hospital from January 2009 to October 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were iv administered with Cisplatin for injection 25 mg/m² on the first and eighth day of each chemotherapy cycle. The patients in the treatment group were *po* administered with Capecitabine Tablets, 1.5 g/m², twice daily, and the usage and dosage of Cisplatin for injection were the same as the control group. One course of treatment was 21 d, and two groups were treated for two courses of chemotherapy. After treatment, the efficacy was evaluated, and improved situation of clinical symptoms and adverse reactions in two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of control and treatment groups were 36.84% and 65.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, nausea and vomiting in two groups were improved, and improvement rates of nausea in control and treatment groups were 57.89% and 95.00%, respectively, while improvement rates of vomiting were 57.89% and 95.00%. The improvement rates of symptoms in treatment group were significantly higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Adverse reactions such as white blood cells, hemoglobin, and platelets reduced, liver and kidney function damaged, nausea, and vomiting could happen in the process of leucocyte in two groups, and the incidences of adverse reaction were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Capecitabine combined with cisplatin has clinical curative effect in treatment of elderly gallbladder, and symptoms of patients improved obviously with less adverse reaction, which is worth clinical popularization and application.

Key words: Capecitabine Tablets; Cisplatin for injection; gallbladder

收稿日期: 2015-02-14

作者简介: 刘传亮(1973—), 研究方向是胃肠肿瘤的诊断和治疗。Tel: (0375)4975270 E-mail: lc119730@163.com

胆囊癌是常见的消化系统恶性肿瘤,为消化系统难治性肿瘤之一,目前临床对胆囊癌的治疗仍然是手术切除为主,但相当多的患者在诊断明确时多已是晚期,失去手术机会。而老年胆囊癌患者,因全身状况差或合并高血压、糖尿病等慢性病难以接受手术治疗,如何延长这些患者的生存期,提高其生存质量,是困扰广大临床医务人员的难题之一。虽然胆囊癌一直被认为是化疗不敏感的肿瘤,传统化疗药物(5-FU、丝裂霉素C、甲氨蝶呤、多柔比星、顺铂等)的客观有效率总体偏低^[1]。但是近年来,临床研究发现化疗可以延长患者的生存期,目前文献报道临床使用的主要化疗方案首先是单药如顺铂、吉西他滨,还有联合用药如顺铂联合吉西他滨^[2-3],希罗达联合吉西他滨^[4-5]也有报道。本研究采用卡培他滨联合顺铂治疗胆囊癌,与单用顺铂治疗相比,临床疗效尚满意。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2009年1月—2014年10月平顶山市第二人民医院收治的胆囊癌患者80例,其中男26例,女54例,年龄58~75岁,平均年龄 (67.2 ± 7.68) 岁,临床分期II期10例、IIIa期15例、IIIb期19例、IV期36例。所有病例诊断均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范第六分册》诊断标准^[6]。所有患者均签署知情同意书。

纳入标准 所有患者均因为黄疸或上腹痛或上腹部包块等临床表现前来就诊;所有患者均经腹部彩超、腹部CT客观检查确诊。

排除标准 患者合并严重心脑血管等并发症,或一般情况较差不能耐受化疗者;对研究用药过敏者;不愿参加研究或临床资料不全者。

1.2 药物

注射用顺铂由齐鲁制药有限公司生产,规格30 mg/支,产品批号4060241DD;卡培他滨片(商品名希罗达)由上海罗氏制药有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号SH1430。

1.3 分组和治疗方法

80例患者按照随机原则分为治疗组和对照组,每组各40例。其中治疗组男15例,女25例,平均年龄 (66.80 ± 8.54) 岁,临床分期II期5例、IIIa期7例、IIIb期10例、IV期18例;对照组男11例,女29例,平均年龄 (67.90 ± 7.12) 岁,临床分期II期5例、IIIa期8例、IIIb期9例、IV期18例。两

组患者统计性别、年龄、临床分期、卡氏评分情况比较差异均无统计学意义,具有可比性。研究过程中,在治疗第1个疗程第9天对照组有2例退出研究,故统计治疗组完成率100%,对照组95%,因此本研究最终按实际完成78例计算。对照组分别于每个化疗疗程的第1、8天静脉输注注射用顺铂25 mg/m²。治疗组于每个化疗疗程的第1~14天口服卡培他滨片1.5 g/m²,2次/d,注射用顺铂的用法用量同对照组。3周为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.4 临床疗效判定标准

根据国际抗癌联盟等组织普遍推荐的实体瘤临床疗效评定RECIST标准对临床疗效进行评价^[7],将疗效分为完全缓解(CR,所有目标病灶消失)、部分缓解(PR,基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$)、稳定(SD,基线病灶长径总和缩小但未达PR或有增加但未达PD)和进展性恶化(PD,基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶)。

总有效率(RR) = (CR + PR) / 总例数

1.5 症状改善判定标准

胆囊癌作为消化道肿瘤之一,主要症状是腹痛、消化不良,主要临床表现如恶心、呕吐,而胆囊癌腹痛主要是合并胆囊炎结石所致,且多数随病情进展逐渐出现,且老年人疼痛反应较差,因此本研究仅观察治疗前后恶心、呕吐2个症状的改善情况,具体症状分级评分及疗效评定标准的制定参照《中药新药临床研究指导原则(2002版)》^[8]。若症状体征积分减少 $\geq 70\%$ 则为显著改善;症状体征积分减少 $\geq 30\%$ 则为部分改善;症状体征积分减少 $< 30\%$ 则为无改善。

改善率 = (显著改善 + 部分改善) / 总例数

1.6 不良反应

观察两组患者治疗过程中白细胞、血红蛋白、血小板、肝功能、肾功能的变化情况,观察有无恶心呕吐,血白细胞、血红蛋白、血小板减少,肝酶升高,血肌酐升高等不良反应。具体评价标准参照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准^[9]。

1.7 统计学方法

运用SPSS 13.0统计软件进行统计数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组CR 6例,PR 8例,总有效率

为 36.84%；治疗组 CR 12 例，PR 14 例，总有效率为 65.00%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状改善情况比较

两组患者治疗后，恶心、呕吐均得到改善，对照组和治疗组恶心的改善率分别为 57.89%、95.00%，呕吐的改善率分别为 57.89%、95.00%，治疗组症状改善率显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.3 两组不良反应比较

治疗中两组均可发生白细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降、肝肾功能受损、恶心呕吐不良反

应，但是治疗组的不良反应发生率明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

3 讨论

胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤之一，目前国内资料报道显示，其发生率约占全部癌症的 0.75%~1.2%，近年来发病率有上升趋势^[10]。目前胆囊癌的病因及发病机制尚未明确。胆囊癌可通过胆囊壁丰富的淋巴管转移到肝脏、肝内外胆管，晚期多发生远处转移，可转移到骨等组织器官^[11]。汤钊猷在《现代肿瘤学》中提到本病 80%以上的患者经确诊后死于 1 年以内^[12]，可见本病预后较差。目前现代医学对胆囊癌的治疗仍采取以外科手术根治

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%
对照	38	6	8	11	13	36.84
治疗	40	12	14	9	5	65.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善情况比较

Table 2 Comparison on improvement of symptoms between two groups

组别	n/例	恶心				呕吐			
		显著改善/例	部分改善/例	无改善/例	改善率/%	显著改善/例	部分改善/例	无改善/例	改善率/%
对照	38	12	10	16	57.89	12	10	16	57.89
治疗	40	24	14	2	95.00*	24	14	2	95.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者化疗后毒副作用比较

Table 3 Comparison on side effects between two groups after chemotherapy

组别	n/例	白细胞下降						血红蛋白下降					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	38	18	10	8	2	0	52.63	16	8	10	2	2	57.89
治疗	40	28	12	0	0	0	30.00*	24	14	2	0	0	40.00*
组别	n/例	血小板下降						肝功能损伤					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	38	18	4	10	6	0	52.63	14	8	8	4	4	63.16
治疗	40	32	8	0	0	0	20.00*	28	8	4	0	0	30.00*
组别	n/例	肾功能损伤						恶心、呕吐					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	38	18	10	6	4	0	52.63	8	12	10	6	2	78.95
治疗	40	36	4	0	0	0	10.00*	36	4	0	0	0	10.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

切除为主,术后采用化疗、放疗及新方法如基因治疗和靶向药物联合化疗。

卡培他滨是新一代的口服化疗药物,能抑制细胞分裂,干扰RNA的加工处理和蛋白质的合成。卡培他滨在肿瘤组织中转化成5-FU的活性显著高于正常组织,因此卡培他滨最大限度降低了化疗药物对正常人体组织细胞的损害,使得卡培他滨相对更加安全^[12]。卡培他滨自问世以来,多被推荐用于治疗乳腺癌、转移性结肠癌、肾细胞癌、胃癌,目前的文献报道少见卡培他滨用于治疗胆囊癌^[13]。顺铂属于铂类抗肿瘤药物,是细胞周期非特异性药物,可以抑制细胞DNA复制和转录,从而达到杀死肿瘤细胞的作用^[14]。目前的胆囊癌化疗方案中缺乏敏感的化疗药物,单药化疗易发生耐药,多药联合也只是在一定程度上改善其预后,因此有待寻找安全高效的化疗方案^[15-16]。

笔者采用卡培他滨联合顺铂治疗老年胆囊癌病例,临床观察显示,治疗组临床总有效率高于对照组,而治疗后患者不良反应如血小板降低、肾功能损害、恶心呕吐症状发生例数,治疗组低于对照组($P<0.05$)。综上所述,卡培他滨联合顺铂治疗胆囊癌临床疗效确切,症状改善明显,不良反应较轻,希望为延长老年胆囊癌患者生存期开拓思路。

参考文献

- [1] 姜凤娥,孙 萍. 晚期胆道癌药物治疗研究进展 [J]. 齐鲁医学杂志, 2014, 29(3): 281-282.
- [2] Weigt J, Malfertheiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4(4): 395-397.
- [3] Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, *et al.* Improvement of prognosis for unresectable biliary tract cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(1): 72-77.
- [4] 林秀欣,邓文静,陈秋连. 卡培他滨治疗晚期恶性肿瘤28例的临床观察 [J]. 吉林医学, 2010, 31(15): 2178.
- [5] Santini D, Virzi V, Vasile E, *et al.* A Phase II trial of fixeddose rate gemcitabine in metastatic/advanced biliary tract cancer patients [J]. *Oncology*, 2012, 82(2): 75-79.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 第2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 16-19.
- [7] Schwartr L H, Bogaerts J, Ford R, *et al.* Evaluation of lymph nodes with RECIST1.1 [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 261-267.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 6-36.
- [9] 孙 燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994-995.
- [10] 汤朝晖,刘颖斌,全志伟. 肿瘤分期对胆囊癌术式选择及预后判断临床意义研究 [J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(3): 224-227.
- [11] 张永杰. 胆囊癌外科治疗中值得注意的问题 [J]. 外科理论与实践, 2007, 12: 317-319.
- [12] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 第2版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 1125-1128.
- [13] 张亚密. 自拟清胆化瘀汤治疗老年胆囊癌的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1880-1882.
- [14] Doval D C, Gupta S K, Awasthy B S, *et al.* Survival and treatment trends in gall blsdder cancer –a retrospective study of 117 cases of gall bladder cancer from 2 centers in India [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003(22): 1237-1242.
- [15] 胡学文. 顺铂联合吉西他滨治疗胆囊癌的临床效果 [J]. 中国药物经济学, 2014, 10: 26-27.
- [16] 黄大兵,王 伟,胡 冰,等. 原发性胆囊癌诊治进展 [J]. 肝胆外科杂志, 2013, 21(6): 473-474.