

链脲菌素联合氟尿嘧啶与联合多柔比星 治疗胰岛细胞癌的疗效比较

马计, 高凌, 肖娟, 杨颖, 邓晨昕

襄阳市中心医院 湖北文理学院附属医院内分泌科, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 比较链脲菌素联合氟尿嘧啶与链脲菌素联合多柔比星治疗胰岛细胞癌的疗效。**方法** 选取 2006 年 1 月至 2016 年 12 月就诊的 90 例胰岛细胞癌患者。采用随机数字法将患者分为链脲菌素 + 氟尿嘧啶组(采用链脲菌素 + 氟尿嘧啶静脉滴注, 每 6 周为 1 个治疗周期)和链脲菌素 + 多柔比星组(采用链脲菌素 + 多柔比星静脉滴注, 每 6 周为 1 个治疗周期)。治疗 6 个周期后, 分别进行观察和随访, 比较两组患者肿瘤大小变化、生存时间及药物治疗相关的不良反应。**结果** 经随访(22.96 ± 3.68)个月, 失访 10 例, 获随访的 80 例中链脲菌素 + 氟尿嘧啶组 42 例, 链脲菌素 + 多柔比星组 38 例。治疗后, 链脲菌素 + 氟尿嘧啶组 42 例中肿瘤增大者 12 例(28.57%)、缩小者 21 例(50.00%)、体积无变化者 9 例(21.43%); 链脲菌素 + 多柔比星组 38 例中肿瘤增大者 9 例(23.68%)、缩小者 25 例(65.79%)、体积无变化者 4 例(10.53%); 后者肿瘤缩小比例稍优于前者, 但差异无统计学意义($Z = 0.342, P = 0.732$)。获随访的 80 例患者总体中位生存期为 19.6 个月, 链脲菌素 + 多柔比星组生存期(25.3 ± 14.8)个月, 优于链脲菌素 + 氟尿嘧啶组(15.9 ± 11.6)个月($P < 0.05$)。链脲菌素 + 氟尿嘧啶组: 8 例患者出现重度血液系统并发症, 4 例致命性血液系统不良反应。链脲菌素 + 多柔比星组: 13 例患者出现重度血液系统并发症, 3 例致命性血液系统不良反应。**结论** 在胰岛细胞癌治疗中, 链脲菌素加多柔比星方案比链脲菌素加氟尿嘧啶的现行标准方案, 更利于提高患者生存期。

关键词: 链脲菌素; 氟尿嘧啶; 多柔比星; 胰岛细胞癌; 生存时间; 不良反应

中图分类号: R 735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0032-04

Efficacy of streptozocin combined with fluorouracil versus streptozocin combined with doxorubicin for the treatment of islet cell carcinoma

MA Ji, GAO Ling, XIAO Juan, YANG Ying, DENG Chen-xin

Department of Endocrinology, Xiangyang Central Hospital The Affiliated Hospital of
Hubei College of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441021, China

Corresponding author: GAO Ling, E-mail: Emily_83@sina.com

Abstract: Objective To compare the efficacy of streptozocin combined with fluorouracil and streptozocin combined with doxorubicin for the treatment of islet cell carcinoma. **Methods** A total of 90 patients with islet cell carcinoma who visited Xiangyang Central Hospital between January 2006 and December 2016 were selected. The patients were divided into streptozocin plus fluorouracil group (intravenous drip of streptozotocin and fluorouracil, one treatment cycle was 6 weeks) and streptozocin plus doxorubicin group (intravenous drip of streptozotocin and doxorubicin, one treatment cycle was 6 weeks) according to the method of random number table. After treatment for 6 cycles, observation and follow up were performed to compare tumor size changes, survival time of patients and the adverse reactions associated with drug therapy between two groups. **Results** After follow-up of (22.96 ± 3.68) months, 10 cases were lost. Out of 80 cases of followed-up, 42 cases were in streptozocin plus fluorouracil group, and 38 cases were in streptozocin plus doxorubicin group. There were 12 cases (28.57%) of tumor volume enlargement, 21 cases (50.00%) of tumor volume shrinking and 9 cases (21.43%) of tumor volume without change after treatment in streptozocin plus fluorouracil group. There were 9 cases (23.68%) of tumor volume enlargement, 25 cases (65.79%) of tumor volume shrinking and 4 cases (10.53%) of tumor

volume without change after treatment in streptozocin plus doxorubicin group. The tumor shrinking ratio in streptozocin plus doxorubicin group was slightly better than that in streptozocin plus fluorouracil group, but the difference had not statistical significance ($z = 0.342, P = 0.732$). The overall median survival time was 19.6 months in 80 cases of followed-up. The survival time in streptozocin plus doxorubicin group was better than that in streptozocin plus fluorouracil group [(25.3 ± 14.8) months vs (15.9 ± 11.6) months, $P < 0.05$]. In streptozocin plus fluorouracil group, there were severe complications of blood system in 8 cases and fatal adverse reactions of blood system in 4 cases. In streptozocin plus doxorubicin group, there were severe complications of blood system in 13 cases and fatal adverse reactions of blood system in 3 cases.

Conclusion For the treatment of islet cell carcinoma, the regimen of streptozocin combined with doxorubicin is more conducive to improve patients' survival time compared with streptozocin plus fluorouracil.

Key words: Streptozocin; Fluorouracil; Doxorubicin; Islet cell carcinoma; Survival time; Adverse effect

链球菌素和氟尿嘧啶的组合已成为晚期胰岛细胞癌的标准治疗方法^[1-5]。多柔比星也已被证明对这类型的肿瘤具有活性,如同结构类似于链脲菌素但不常频繁引起呕吐的药物-氯脲菌素也是如此^[6-8]。本研究比较多柔比星联合链脲菌素,与氟尿嘧啶联合链脲菌素在胰岛细胞癌中的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2006 年 1 月至 2016 年 12 月来本院就诊的 90 例胰岛细胞癌患者。(1)入组标准:均患有胰岛细胞癌;有病理学检查证实诊断;影像学测量肿瘤直径至少 5 cm;恶性肝肿大,在剑突下至少 5 cm 或安静呼吸期间的肋缘有清晰可触及的肝脏边缘者;内分泌异常者[包括:胃泌素、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)、血钙、胰岛素等]。(2)排除标准:美国东部肿瘤合作组(Eastern Cooperative Group, ECOG)评分为 4 者;严重营养障碍者;3 周内曾行大手术者;以前用任何研究药物治疗者;任何化疗或放射治疗后患者;近 1 个月内有明确感染者;白细胞计数 $< 4 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$ 者;活动性心脏病患者;血肌酐 $> 133 \mu\text{mol/L}$ 或血尿素氮 $> 10.7 \text{ mmol/L}$, 或血清胆红素升高者;任何其他恶性肿瘤患者。(3)医学伦理学问题:受试者及其家属签署同意参与研究的同意书;依据临床指南的相关原则充分保障受试者的治疗安全;对患者诊疗记录进行保密,保护受试者的隐私权。(4)遵守临床试验的双盲原则:研究者分成 4 组:第 1 组筛选和分配受试者;第 2 组施行治疗;第 3 组观察和搜集指标数据;第 4 组统计数据并且撰写文章;试验对象的分组对受试者严格保密;4 组研究者的各自操作互相保密。

1.2 受试者的分组 采用随机数字表法将 90 例胰岛细胞癌患者分为两组,链脲菌素 + 氟尿嘧啶组和链脲菌素 + 多柔比星组。

1.3 试验设计 (1)链脲菌素 + 氟尿嘧啶组:连续 5 d 静脉注射链脲菌素,剂量为 500 mg/d,每 6 周重复

1 次;同期连续 5 d 静脉注射氟尿嘧啶,剂量为 400 mg/d,每 6 周重复 1 次。(2)链脲菌素 + 多柔比星组:连续 5 d 静脉注射链脲菌素,剂量为 500 mg/d,每 6 周重复 1 次;同期在每 6 周治疗周期的第 1 天和第 22 天,静脉注射剂量为 50 mg/m^2 的多柔比星,与链脲菌素一起给予,最大总剂量为 500 mg/m^2 。每周检测白细胞和血小板计数;每个治疗周期前进行血肌酐测定和尿液检查。如果患者出现严重恶心或呕吐、口腔炎、腹泻、白细胞减少或血小板减少症,则降低链脲菌素或者氟尿嘧啶的给药剂量。如果肌酐水平升高或持续性蛋白尿,则减少链脲菌素的剂量。如果这些异常持续存在,即停止药物的治疗。

1.4 观察指标 (1)比较两组患者一般临床资料(性别、年龄分组、民族、ECOG 评分、内分泌异常与否等)。(2)比较两组患者治疗后肿瘤大小变化、患者生存时间及药物治疗相关的不良反应。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件对研究数据进行统计分析和处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用 % 表示,组间比较行 χ^2 检验和校正 χ^2 检验;非参数资料比较行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗疗程和随访时间 链脲菌素 + 氟尿嘧啶组和链脲菌素 + 多柔比星组各治疗 6 周期。实际随访时间为 (22.96 ± 3.68) 个月;90 例患者获随访 80 例,失访 10 例,获访的 80 例中链脲菌素 + 氟尿嘧啶组 42 例,链脲菌素 + 多柔比星组 38 例。

2.2 两组患者一般临床资料 两组一般情况对比差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.3 两组治疗后疗效对比 链脲菌素 + 多柔比星组后者肿瘤缩小比例稍优于链脲菌素 + 氟尿嘧啶,但差异无统计学意义($Z = 0.342, P = 0.732$)。见表 2。

2.4 两组患者的生存分析 全部 80 例患者的总体中位生存期为 19.6 个月,链脲菌素 + 多柔比星组生

存期(25.3 ± 14.8)个月,优于链脲菌素 + 氟尿嘧啶组的(15.9 ± 11.6)个月,见图 1。两组患者的生存时间与其临床病理特征的关系分析结果表明: ECOG 0~1 分患者中位生存期长于 2~3 分患者($P < 0.05$); 80 例患者中不同性别、年龄、是否内分泌异常的生存时间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

2.5 治疗相关不良反应 链脲菌素 + 氟尿嘧啶组: 8 例患者出现重度血液系统并发症, 4 例出现致命性血液系统不良反应。链脲菌素 + 多柔比星组: 13 例患者出现重度血液系统并发症, 3 例出现致命性血液系统不良反应。见表 4。

表 1 两组患者一般临床资料比较 (例)

项目	链脲菌素 + 氟尿嘧啶组 ($n=42$)	链脲菌素 + 多柔比星组 ($n=38$)	χ^2 值	P 值
性别			0.538	0.463
男性	20	15		
女性	22	23		
年龄			0.054	0.973
<50 岁	12	11		
51~70 岁	18	17		
>70 岁	12	10		
民族			0.019	0.889
汉族	38	35		
少数民族	4	3		
ECOG 评分			0.246	0.619
0~1	30	29		
2~3	12	9		
内分泌异常			0.016	0.889
否	16	15		
是	26	23		

表 2 两组患者治疗效果比较 例 (%)

组别	例数	肿瘤体积		
		增大	缩小	无变化
链脲菌素 + 氟尿嘧啶组	42	12(28.57)	21(50.00)	9(21.43)
链脲菌素 + 多柔比星组	38	9(23.68)	25(65.79)	4(10.53)
Z 值		0.342		
P 值		0.732		

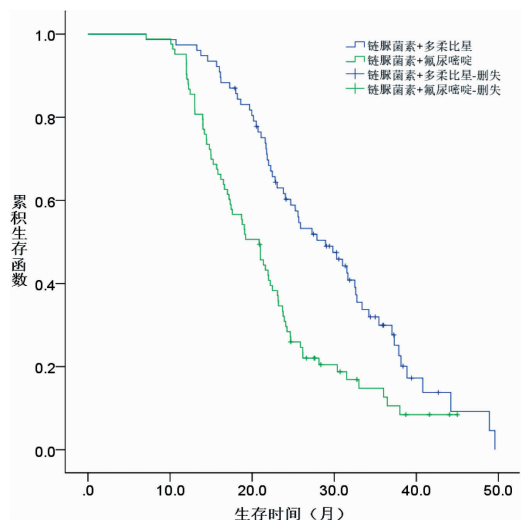


图 1 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线图

表 3 所有 80 例患者的中位生存时间与其临床病理特征的关系

项目	例数	中位生存时间(个月)	P 值
性别			
男性	36	25.2	> 0.05
女性	44	19.6	
年龄			
<50 岁	22	19.2	> 0.05
50~70 岁	35	26.9	
>70 岁	23	16.4	
ECOG 评分			
0~1	62	25.6	< 0.05
2~3	18	14.2	
内分泌异常者			
是	49	24.5	> 0.05
否	31	18.6	

表 4 两组治疗相关不良反应 (例)

不良反应	轻度	中度	重度	致命性
链脲菌素 + 氟尿嘧啶组 ($n=42$)				
呕吐	8	8	1	-
腹泻	9	7	1	-
其他胃肠道反应	3	1	1	-
感染	4	4	-	1
出血	1	-	2	-
皮肤黏膜	7	6	1	-
神经系统	4	3	1	-
呼吸系统	1	-	-	-
泌尿生殖系统	9	2	-	-
血液	8	10	8	4
肝脏	2	1	-	-
其他	7	17	4	-
链脲菌素 + 多柔比星组 ($n=38$)				
呕吐	7	9	6	-
腹泻	7	4	3	-
其他胃肠道反应	3	1	1	-
感染	2	1	1	-
出血	-	-	8	-
皮肤黏膜	5	3	5	-
神经系统	5	2	2	-
呼吸系统	2	-	1	-
泌尿生殖系统	11	-	1	1
血液	8	4	13	3
肝脏	2	1	1	-
其他	6	4	5	-

3 讨论

胰腺胰岛细胞癌分为功能性和非功能性两大类。据国外统计发病率为(3~4)/百万,临床诊治难度极大^[9-10]。除了与原发肿瘤和转移性肿瘤占位效应相关的常见问题外,胰岛细胞癌患者可能具有多种激素过度分泌的症状。部分胰岛细胞癌患者长期处于亚临床状态,可能危及生命。相比之下,胰岛细胞癌在许多重要的临床方面与胰腺导管癌不同。高分化的胰岛细胞癌通常预后较好^[11-12]。

胰岛细胞癌对于各种细胞毒性药物表现出较高

的敏感性,这是其他神经内分泌癌所不具有的特征。链脲菌素对胰岛细胞癌具有一定特异性,链脲菌素加氟尿嘧啶以及链脲菌素加多柔比星治疗方案在控制肿瘤的同时改善了肿瘤伴发的内分泌综合征,改善患者的生存状态,中位缓解时间为 1.5 年,最长可达 8 年。晚期胰岛细胞癌治疗方案的选择受到肿瘤分布、肿瘤体积、疾病侵袭性以及相关内分泌综合征严重程度影响^[13-16]。链脲菌素已经专门用于治疗胰岛细胞癌,约 1/3 的患者中可以观察到肿瘤明显消退。较早的研究报道,与单独使用链脲菌素相比,氟尿嘧啶与链脲菌素的联合显著增强了肿瘤控制率和改善生存的几率^[17-18]。本研究将多柔比星和链脲菌素联合用于胰岛细胞癌的治疗显示,其治疗效果有优于链脲菌素加氟尿嘧啶现行标准方案的趋势,但差异无统计学意义。链脲菌素 + 多柔比星组中位生存期(25.3 ± 14.8)个月,优于链脲菌素 + 氟尿嘧啶组的(15.9 ± 11.6)个月。链脲菌素 + 氟尿嘧啶组:8 例(18.60%)患者出现重度血液系统并发症,4 例(9.3%)致命性血液系统不良反应。链脲菌素 + 多柔比星组:13 例(34.2%)患者出现重度血液系统并发症,3 例(7.9%)致命性血液系统不良反应。该结果与相关研究一致。

对于联合治疗效果的探索仍在进行。西南肿瘤研究组(SWOG)进行的 II 期研究评估了转移性类癌肿瘤患者链脲菌素、多柔比星、氟尿嘧啶和环磷酰胺联合用药治疗结果,显示出 31% 的有效率,对患者生存期延长无意义和不良反应较多。目前研究证实了链脲菌素、多柔比星、氟尿嘧啶组合在晚期类癌肿瘤患者中的活性,两组间有效率和生存质量无差异。

综上所述,在胰岛细胞癌治疗中,链脲菌素加多柔比星方案比链脲菌素加氟尿嘧啶现行标准方案,更利于提高患者生存期。

参考文献

[1] Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(3):487-507.

[2] 胡焯, 许小青, 王冰晶. MiR-142-5p 通过靶向 IGF2BP3 调控多柔比星诱导的肝癌细胞凋亡 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(6):581-587.

[3] Okusaka T, Ueno H, Morizane C, et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*,

2015, 22(8):628-633.

- [4] Prakash L, Bhosale P, Cloyd J, et al. Role of Fluorouracil, Doxorubicin, and Streptozocin Therapy in the Preoperative Treatment of Localized Pancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(1):155-163.
- [5] Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, et al. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity [J]. *Neuroendocrinology*, 2015, 103(3):345-353.
- [6] Berdelou A, Boige V, Arfi-Rouche J, et al. Not All Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumour Will Benefit from All Approved or Recommended Therapeutic Options: A Real-Life Retrospective Study [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(1):26-34.
- [7] Khaliq S, Meyer T. Streptozocin-Based Chemotherapy: Still a Standard of Care for Neuroendocrine Tumours? [M]// Raymond E, eds. *Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Digestive Tract*, Paris: Springer, 2014:65-75.
- [8] Aoki T, Kokudo N, Komoto I, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 50(7):769-775.
- [9] Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(10):1253-1262.
- [10] Krug S, Boch M, Daniel H, et al. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms-Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0143822.
- [11] 陈洛海, 陈洁, 周志伟. 胃肠道神经内分泌肿瘤治疗最新指南解读 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(11):1201-1204.
- [12] 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌学组. 胰腺神经内分泌肿瘤诊治专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(9):717-720.
- [13] 楼文晖. 胰腺神经内分泌肿瘤的综合治疗 [J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(9):745-748.
- [14] 陆明, 沈琳. 晚期胰腺神经内分泌肿瘤综合治疗 [J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(6):524-528.
- [15] 王刚, 马原, 曲凤智, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(24):3817-3823.
- [16] 张雨, 陈旻湖, 陈洁. 胰腺神经内分泌肿瘤的内科治疗进展 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22(2):65-69.
- [17] 李景南, 张红杰, 陈洁, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤内科诊治若干建议 [J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(6):361-367.
- [18] Beata Kos-Kudla. 胰腺神经内分泌肿瘤诊治原则 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6(11):9-15.

收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-08-02 编辑:王国品