

文章编号:1005-6947(2007)05-0471-03

· 临床研究 ·

吉西他滨区域性动脉灌注联合全身化疗治疗晚期胰腺癌

黄洁, 田大广, 张捷, 李铁汉, 魏晓平, 李春满, 胡明道

(昆明医学院第二附属医院 肝胆胰外科, 云南 昆明 650101)

摘要:目的 评价吉西他滨区域性动脉灌注联合全身化疗对晚期胰腺癌的治疗效果。方法 对13例经手术病理或临床证实的晚期胰腺癌患者采用5-FU + MMC行静脉化疗,以介入方法用吉西他滨作区域性动脉灌注化疗。结果 13例可评价疗效者中部分缓解(PR)4例,病情进展(SD)6例,PD3例;临床受益反应评价有效率为76.9%;疼痛缓解率75.0%。中位生存时间为6.3个月,所有患者未出现严重毒副反应。结论 吉西他滨区域性动脉灌注联合全身化疗可缓解晚期胰腺癌患者癌性疼痛,改善患者一般状态,提高生存质量,延长生存期,且患者耐受良好。

[中国普通外科杂志,2007,16(5):471-473]

关键词: 胰腺肿瘤/药物疗法; 吉西他滨/治疗应用; 化学疗法; 灌注,局部

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

Therapeutic effects of gemcitabine regional artery perfusion combined with systemic chemotherapy for late-stage cancer of pancreas

HUANG Jie, TIAN Da-guang, ZHANG Jie, LI Tie-han, WEI Xiao-ping, LI Chun-man, HU Ming-dao

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming 650101, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effects of gemcitabine regional artery perfusion combined with systemic chemotherapy for late-stage cancer of pancreas. **Methods** Thirteen cases of late-stage cancer of pancreas proven by operation and pathology were treated with 5-FU + MMC as a combined system chemotherapy, and use of gemcitabine for regional artery perfusion chemotherapy. **Results** Among the 13 patients who could be evaluated for therapeutic effect, four cases had partial response (PR), six cases had (SD), three cases were PD, and the effective rate of the clinical beneficial-reflected evaluation was 76.9%, pain relieve rate 75.0% the median survival time was 6.3 months. None of the patients have had serious toxious side-effects. **Conclusions** The gemcitabine regional artery perfusion combined with systemic chemotherapy can relieve the cancer pain of patients with late-stage cancer of pancreas, improve their general condition, increase the survival quality of life, prolong the survival time. The drug tolerance of the patients is good.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(5):471-473]

Key words: Pancreatic Neoplasms/drug ther; Gemcitabine/ther uses; Chemotherapy; Perfusion, Regional

CLC number: R735.9

Document code: A

胰腺癌发病率有逐年增多的趋势。胰腺癌的

传统治疗以外科手术切除为主,由于其病变隐匿,迅速进展及早期诊断缺乏有效手段等,90%病例在诊断后1年内死亡^[1-2]。手术切除率仅为8%~30%,平均为15%;手术病死率与并发症发生率都很高,疗效差,且多难以缓解患者的剧烈疼

收稿日期:2007-03-05; 修订日期:2007-05-14。

作者简介:黄洁,女,云南昆明人,昆明医学院第二附属医院硕士研究生,主要从事普通外科及器官移植方面的研究。

通讯作者:田大广 E-mail:huangjietd@126.com

痛。本病的全身静脉化疗和放射治疗往往无效。由美国 Eli Lilly 研制的吉西他滨(健泽)于1998年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为一线药物用于治疗晚期胰腺癌。我科于2002年3月—2006年6月采用吉西他滨区域性动脉灌注联合全身化疗治疗晚期胰腺癌13例,效果尚满意,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组包括胰头癌9例,胰体癌2例,胰尾癌2例。男10例,女3例;年龄39~78(平均为64)岁。临床表现主要为黄疸(总胆红素为332.7~678.9mmol/L)伴腰背部持续性钝痛10例;进行性消瘦3例。根据CT及手术探查结果,按国际抗癌联盟(UICC)胰腺癌临床分期标准^[3]判断,Ⅲ期8例,Ⅳ期5例。13例中10例经手术病理诊断,另3例根据CT和/经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)结果及典型的病史作出临床诊断。13例均行联合化疗,其中7例胰腺癌于化疗前行胆总管空肠 Roux-en-Y 式吻合术。所有患者以往均无化疗史,化疗前心、肝、肾、骨髓功能大致正常,体力状况(PS)2~3级,无合并其他严重疾病或中枢神经系统有转移者,均符合知情同意原则。

1.2 介入治疗方法

患者仰卧于DSA造影检查台上,2%利多卡因5ml局麻下经右股动脉穿刺以改良Seldinger法行选择性腹腔干动脉或胃十二指肠动脉、肠系膜上动脉、脾动脉插管造影。确认无误后,根据胰腺的血供特点注药,胰头癌主要经胃十二指肠动脉联合肠系膜上动脉相关分支注药,胰体癌和胰尾癌主要行脾动脉的相关分支。介入化疗的药物选择为吉西他滨1000mg/m²,全身化疗药物为5-氟尿嘧啶(5-FU)静脉滴注600mg/m²+丝裂霉素(MMC)10mg/m²连续5d,每4周重复1次。本组行1次介入治疗者3例,2次者3例,3次者6例,4次者1例;行全身化疗1疗程者1例,2疗程9例,3疗程3例。

1.3 监测指标及反应评价

全部患者具有完整的临床记录,包括病史、全套实验室检查、心电图、胸部X光片、腹部B超、螺旋CT或磁共振显像(MRI)以及肿瘤标志物CA19-9。定期评价并详细记录患者对治疗的反应、临床受益反应(clinical benefit response, CBR)及毒副反应。

1.3.1 肿瘤治疗反应与生存 根据世界卫生组织(WHO)反应标准^[4]。分为:完全反应(CR),部分反应(PR),疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。其中CR和PR的时间标准为≥4周,SD的时间标准为≥12周。生存时间从开始接受化疗时计算;至疾病进展时间或无疾病进展时间。

1.3.2 CBR的界定 (1)疼痛(分7级)改善和/或镇痛药级别降低,和/或改善(至少≥20);或(2)上述3项指标稳定加上非体液滞留的体重较入组时增加≥7%。时间标准为≥4周。

1.3.3 毒副作用 毒副作用按照WHO推荐的标准^[5]分级。

1.4 统计分析

生存时间和至疾病进展时间分析采用Kaplan Meier方法;统计软件采用SPSS10.0。

2 结果

2.1 治疗反应与生存

本组无CR,整体反应率为76.9%。4例(30.8%)获PR,另6例(占46.2%)获SD;SD中位持续时间为5个月(3.0~8.2个月);PD3例(23.0%)中疾病进展的中位时间为4个月(0.5~10.8个月)。本组中位生存时间为6.3个月(1.0~12.3个月),6个月累积生存率为46.2%(6/13)。至2007年3月尚有6例存活(9~11个月),其中3例病情稳定。

2.2 CA19-9检测值

3例PD中1例缺化疗前基础CA19-9数值,其余患者CA19-9基础值均高于正常(987~1250U/L,平均为1049.4U/L)。10例(83.3%,10/12),包括4例PR、5例SD及1例PD患者治疗后的CA19-9值较化疗前的基础数值降低≥50%(547~716U/L,平均524.7U/L)。

2.3 CBR

共有6例获得CBR,占全部患者的46.1%,包括4例PR及2例SD患者。治疗后疼痛缓解率为69.2%(9/13)。介入治疗后1~5d疼痛减轻或消失,

2.4 毒副作用

以WHO血液系统毒副作用分级,为I~II级者6例,III级1例。非血液系统毒副作用均为I~II级。本组无化疗相关死亡者。

3 讨论

现时临床上仍以晚期胰腺癌多见。确诊时大

多已失去手术切除的机会^[6]。化疗是胰腺癌尤其是不能手术切除的晚期胰腺癌重要的姑息治疗手段,但目前临床疗效还不尽人意。包括5-FU在内的多种化疗药物治疗晚期胰腺癌,患者客观缓解率仅为0%~14%,中位生存期很少超过5个月^[7]。景钊等^[8]采用5-氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙(LV)+顺铂(DDP)方案治疗26例进展期或已有转移的胰腺癌患者有效率7.7%,6个月与1年生存率分别为33.74%与12.65%。分析原因表明^[9]实体肿瘤生长过程存在着一定的生理特征,如间质张力高,血液灌注不良等,常规的全身性系统化疗往往无法在肿瘤组织中达到有效的药物浓度,尤其是胰腺癌多为少血供性肿瘤,表达抗多药性基因,对大多数化疗药物具有异常的耐药性,全身静脉化疗对癌细胞很少或几乎没有细胞毒性作用,但提高肿瘤局部药物浓度可提高疗效。

5-FU+MMC+吉西他滨联合化疗的理论基础在于:(1)5-FU主要为S期特异性药物,通过影响DNA的生物合成,同时也能渗入RNA中干扰蛋白合成,而对各期肿瘤细胞均有作用。(2)MMC抑制DNA合成。(3)吉西他滨是一种人工合成的嘧啶核苷类似物,主要作用于DNA合成期,具有在细胞内浓度自增强作用及掩蔽链终止的两大作用。在细胞内经过核苷激酶的作用转化成具有活性的二磷酸(dFdCDP)及三磷酸核苷(dFdCTP),其细胞毒作用就是由于dFdCDP和dFdCTP抑制DNA的合成,而且,小部分的吉西他滨还可以掺入RNA分子中后引起细胞凋亡。3种药抗癌机制不同,联合用药效果增加。

本组采用介入化疗+全身化疗联合用药治疗13例胰腺癌患者,血管造影示77.5%为少血供,对其选择适宜肿瘤主要供血动脉进行灌注化疗,胰头癌主要选择胃十二指肠动脉分支,胰体癌主要选择肠系膜上动脉分支,胰尾癌主要选择脾动脉分支。本组病例从开始接受吉西他滨化疗到出现PR的中位时间为3.5个月(2.0~5.0个月),PR的中位持续时间为4.9个月(2.0~7.8个月)。本组患者至疾病进展的中位时间为4.0个月(0.5~10.8个月)。生存分析显示中位生存时间为6.3个月(1.1~12.3个月),6个月累积生存率为46.2%,有6例现仍存活(9~11个月),其中3例病情稳定。研究^[10]表明,初治的中位生存期长于复治患者。现有许多学者将CA19-9

作为胰腺癌反应的替代标志物,本研究可作此评价的12例患者中,10例(76.9%)CA19-9值较基础数值降低 $\geq 50\%$ 。

本组病例临床受益反应率为76.9%(10/13),高于国外所报道单用吉西他滨治疗胰腺癌的临床受益反应率(23.6%~48%)^[11-12],这可能与应用区域性动脉灌注及联合全身化疗方案的疗法有关。且区域性联合全身化疗对缓解疼痛十分有效。这可能与抑制肿瘤对后腹膜浸润有关。本组患者临床症状均明显改善,生活质量明显提高,无消化道溃疡、胰腺炎等严重并发症发生;结果满意。本组病例虽较少,但根据治疗结果笔者认为,吉西他滨区域性动脉灌注联合全身化疗治疗晚期胰腺癌效果较好,副作用小,此法不失为一种积极而有效的治疗方法,值得临床上推荐使用。

参考文献:

- [1] 吴在德. 外科学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2001. 655-658.
- [2] 邵永孚. 胰腺癌研究进展[J]. 中国肿瘤,1993,2(1):23-25.
- [3] Hermanek P. Staging of exocrine pancreatic carcinoma[J]. EurJ Surg Oncol, 1991,17(6):167-169.
- [4] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981,47(9):207-214.
- [5] World Health Organization. World Health Organization Handbook or Reporting Results of Cancer Treatment[M]. Geneva: World Health Organization,1979,16(10):21-27.
- [6] 张金山. 现代腹部介入放射学[M]. 北京:科学出版社,2000.115-117.
- [7] EL Rayes BF, Philp P. A Systemic therapy for advanced pancreatic cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2002,2(4):426-436.
- [8] 景钊,南克俊,张晓战,等. 晚期胰腺癌全身化疗的疗效观察[J]. 癌症,2004,23(4):439-442.
- [9] 杜卫东,袁祖荣,倪泉兴,等. 5-氟尿嘧啶缓释剂瘤内注射治疗胰腺癌的实验研究和临床研究[J]. 中国普通外科杂志,2005,14,(5)355-360.
- [10] Hilip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patient with advanced pancreatic carcinoma[J]. Cancer, 2001,92(6):569-577.
- [11] scinu S, Gasparin G. A phase I-III study of gimcitabine and docetaxel in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the study of digestive tract cancer[J]. Ann Oncol,1999,10(11):1377-1379.
- [12] 李佰君,史庆丰. 晚期胰腺癌的X线三维适形放射治疗[J]. 吉林医学,2004,25(12):35-38.