

GP 方案双路腹腔温热灌注化疗并全身化疗治疗晚期胰腺癌临床观察

王冰^{1*}, 于世英¹, 周珞华², 于丁³

Clinical Observation on GP Combined Intravenous with Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer

WANG Bing^{1*}, YU Shi-ying¹, ZHOU Luo-hua², YU Ding³

1. Cancer center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Department of Surgical Oncology, Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology; 3. Department of Medical Oncology, Hubei Cancer Hospital (* Present: Department of Medical Oncology, Peoples Hospital of Lishui, 323000)

Abstract: **Objective** To explore the effect of combined intravenous with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for the advanced pancreatic cancer. **Methods** Twenty-six patients with advanced pancreatic cancer diagnosed by pathology were chosen as our subjects. Every subject was treated with the following regimen, administered every 21 ~ 28 days. 2500 ~ 3500 ml normal saline of 40 °C mixed with cisplatin 80 ~ 100 mg/m² plus dexamethasone 10 mg plus furosemide 40mg were perfused by abdomen puncture, on d₁. Followed by Ringer 1500 ml plus STS 20 ~ 40 g by iv within 12 hours. And the next day, half dose of STS by iv within 12 hours also. Simultaneously gemcitabine 1.0 ~ 1.25 g/m² by iv on d₁, d₈. 21 ~ 28 days were 1 cycle, All the patients received 4 cycles. And effect and toxicity were observed. **Results** Twenty-six cases could be evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, the median survival time was 8 months. The total response rate was 38.5%, myelosuppression was the main toxicity. Non-hematological toxicity was mild and tolerable. **Conclusion** The GP combined intravenous with intraperitoneal hyperthermic perfusion treatment is an effective regimen in the treatment of advanced pancreatic cancer, and we should study it further.

Key words: Pancreatic cancer; Chemical Treatment; Intraperitoneal hyperthermic perfusion

摘要:目的 探讨晚期胰腺癌腹腔双路温热灌注化疗并全身化疗的效果。方法 选择经病理确诊的晚期胰腺癌患者 26 例,行腹腔单点穿刺灌注 40 °C 的 0.9% 的生理盐水 2500 ml ~ 3500 ml + 顺铂 80 ~ 100 mg/m² + 地塞米松 10 mg + 速尿 40 mg 的混合液 d₁。腹腔给药的同时,静脉滴注林格氏液 1500 ml + 硫代硫酸钠(STS) 20 ~ 40 g, 12 h 滴完,顺铂与 STS 的用量比例为 1:200。次日 STS 的剂量减半静脉滴注 12 h;吉西他滨 1.0 ~ 1.25 g/m² iv drip d₁, d₈。3 ~ 4 周为 1 周期,共 4 周期。并观察其疗效及毒副反应。结果 按 WHO 实体瘤近期疗效评价标准评价,26 例患者均可评价,其中位生存期 8 个月,总有效率为 38.5%,主要毒副反应为骨髓抑制。其他毒副反应较轻,一般可以耐受。结论 GP 方案行双路腹腔温热灌注化疗治疗晚期胰腺癌的临床疗效较好,值得进一步探讨。

关键词: 胰腺癌; 温热化疗; 全身化疗

中图分类号: R735.9; R730.53 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)08-0620-03

0 引言

胰腺癌的发病率占恶性肿瘤的 1% ~ 2%, 我国尽管该肿瘤的发病率低, 但近年来也在逐年增加。而且胰腺癌的早期症状隐匿, 临床发现较晚, 复发转

移多, 一般中位生存期为 6 个月^[1], 因此对于不能接受手术的晚期胰腺癌患者, 如何更有效的解决患者的疼痛, 提高生活质量, 延长生存时间, 越来越受到国内外临床医师的重视与关注。我们应用吉西他滨(GEM)联合顺铂(PDD)的化疗方案, 对 26 例晚期胰腺癌患者行双路腹腔温热灌注化疗, 效果较好, 现总结报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收稿日期: 2006-11-14; 修回日期: 2007-04-09

作者单位: 1. 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤治疗中心; 2. 武汉科技大学医学院肿瘤外科; 3. 湖北省肿瘤医院肿瘤内科 (* 现工作单位: 323000 浙江省丽水市人民医院肿瘤内科)

作者简介: 王冰(1965-), 男, 研究生在读, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科工作

选择 2002 年 10 月~2005 年 12 月我们收治的 26 例晚期胰腺癌患者为研究对象,所有患者均经 CT、MRI、B 超导引细针穿刺或剖腹探查取组织病检确诊,其中胰头导管细胞癌 18 例、胰头腺泡细胞癌 1 例、胰体导管细胞癌 4 例、胰体腺泡细胞癌 1 例、胰导管细胞癌 2 例。按 1997 年 UICC 分期标准分期, 期 12 例, 期 14 例,均不能接受手术。所有病例中男 17 例,女 9 例,年龄 45~65 岁,中位年龄 54 岁,KPS 计分 70~90 分。治疗前,经血常规、肝肾功能及心电图检查无化疗禁忌证,全部患者之前均未接受过抗癌药物的治疗。

1.2 治疗方法

化疗方案:吉西他滨(GEM)+顺铂(PDD)腹腔温热化疗:行腹腔单点穿刺灌注 40 的 0.9% 的生理盐水 2 500~3 500 ml+顺铂 80~100 mg/m²+地塞米松 10 mg+速尿 40 mg 的混合液 d₁。腹腔给药的同时,静脉滴注林格氏液 1500 ml+硫代硫酸钠(STS)20~40 g,12 h 滴完,顺铂与 STS 的用量比例为 1 200。次日 STS 的剂量减半静脉滴注 12 h。腹腔注药后,给予高频热疗仪加热 42~43,维持 1 h。隔日 1 次,共 4 次。

全身化疗:吉西他滨 1.0~1.25 g/m² 静脉滴注 d_{1,8}。

3~4 周为 1 周期,共 4 周期。水化、利尿及止吐等治疗按常规进行。

观察:化疗前 3 天开始计记 24 h 尿量,查血常规,每周 2 次。腹部 B 超,肝肾功能及血肌酐,每 2 周 1 次。出现骨髓抑制时给予 G-CSF 或 G-MCSF 皮下注射;出现血肌酐异常时,予以保护肾功能治疗。

1.3 疗效与毒性评定

参照 WHO 实体瘤疗效评价统一标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD);有效率以 CR+PR 计算。按 WHO 毒性评

定标准评定不良反应。每周期化疗前后复查肝肾功能、电解质及心电图,3 周期化疗后行影像学(CT/MRI、B 超等)及肿瘤标志物检查,以评价疗效。

2 结果

26 例均接受了 4 个周期的治疗,其中 CR 2 例(7.7%)、PR 8 例(30.8%)、SD 13 例(50%)、PD 3 例(11.5%),有效率为 38.5%。临床受益率 88.46%。中位无进展生存期 5 个月,中位生存期 8 个月,1 年生存率 32.9%(9/26)。主要毒副反应为骨髓抑制,尤其以中性粒细胞减少为主,但在腹腔化疗当天,所有患者均有不同程度的腹胀,6~8 h 后基本自行缓解,未出现肠穿孔及腹膜炎等并发症,其他不良反应轻到中度,可以耐受。主要不良反应见表 1。

3 讨论

胰腺癌为消化系统较常见的恶性肿瘤,目前治疗以手术为主,由于胰腺解剖上的特殊性,胰腺癌易发生早期扩散转移,即使癌组织直径小于 2 cm,也有 40% 的淋巴道转移^[1],导致了胰腺癌手术切除概率很低,不易根治及疗效差。文献报道,该病 5 年生存率 < 4%,中位生存期 4~6 个月^[2]。进展期胰腺癌常伴有疼痛、黄疸、恶心、呕吐、恶病质等症状,给患者带来极大的痛苦,改善患者的生存质量、延长生存期是我们努力的目标^[3]。自美国 FDA 批准吉西他滨用于胰腺癌的治疗后,联合化疗多采用吉西他滨联合 5-Fu 或顺铂(PDD),疗效高于单药,在缓解疼痛、改善患者生活质量方面有明显优势,但到目前为止仍没有明显提高生存期的证据^[4-6]。吉西他滨化学结构与抗代谢药阿糖胞苷(Ara. c)相似,为核糖核苷还原酶的抑制剂。在细胞内通过脱氧胞嘧啶核苷激酶磷酸化,转变为活性形式二磷酸和三磷酸双氧胞苷。该药细胞膜的穿透能力强,与脱氧胞嘧啶核苷有很强的亲和力,这样药物在细胞内能较长

表 1 26 例晚期胰腺癌 GP 方案双路腹腔温热化疗并全身化疗的主要毒副作用 WHO 分级

不良反应				+	~
白细胞减少	8(30.7%)	2(7.7%)	1(3.8%)	0	1(3.8%) 11(42.3%)
中性粒细胞减少	9(34.6%)	3(11.5%)	2(7.7%)	1(3.8%)	3(11.5%) 15(57.7%)
血小板减少	2(7.7%)	3(11.5%)	2(7.7%)	1(3.8%)	3(11.5%) 8(30.7%)
血红蛋白减少	6(23.1%)	2(7.7%)	1(3.8%)	0(0.0%)	1(3.8%) 9(34.6%)
恶心呕吐	4(15.4%)	4(15.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%) 8(30.7%)
腹泻	2(7.7%)	1(3.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%) 3(11.5%)
便秘	7(26.9%)	3(11.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%) 10(38.5%)
乏力	6(23.1%)	2(7.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%) 8(30.7%)
肝功能异常	2(7.7%)	1(3.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%) 3(11.5%)
肾功能异常	2(7.7%)	1(3.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%) 3(11.5%)

时间保持较高浓度,更好地发挥抗肿瘤作用。

Palmer 等认为吉西他滨联合顺铂用于胰腺癌术前新辅助化疗在手术切除率和 1 年生存率方面均优于吉西他滨单药^[7],Lima 等报道了一项随机对照开放的多中心 Ⅲ 期临床研究吉西他滨联合伊立替康与吉西他滨单药相比能提高肿瘤治疗的有效率,但不能提高总生存期,且 Ⅲ 度骨髓抑制发生率较高^[8]。Gnant 报告,不可切除的胰腺癌,临床分期为 T₂₋₄N_xM₀ 的患者应用吉西他滨 + 泰素帝化疗,手术切除率为 75%,1 年生存率 85%,3 年生存率 69%,提示吉西他滨 + 泰素帝作为新辅助化疗有一定优势^[9]。

Kouloulis 等^[10]探索了热疗在胰腺癌综合治疗中的作用,结果显示加用热疗的综合治疗组较对照组平均生存期显著延长,生活质量评分、疼痛评分显著改善。现有大量研究结果显示热疗与化疗有协同作用,其机制可能是^[11]:(1)热疗促进药物进入肿瘤细胞。(2)热疗促进药物诱发肿瘤细胞凋亡。(3)热疗易在肿瘤组织中心部位达到较高的温度,中心部位酸性环境下热疗更易诱发肿瘤细胞凋亡。

我们采用 GP 方案行腹腔温热化疗并全身化疗治疗晚期胰腺癌 26 例,其有效率 38.5%,中位无进展生存期 5 个月,中位生存期 8 个月,1 年生存率 32.9%,明显优于 Philp 等报道。说明局部热疗可以加强化疗的作用。

也有作者认为腹腔温热灌注化疗加高频其温度的恒定不如全身热疗等其他热疗,但我们发现只要很好的掌握技巧,同样可以达到并保持较好的温度。综上所述,采用静脉、腹腔双路化疗同时腹腔局部温热疗法能充分发挥其各自的抗肿瘤作用,相互协调,使其达到最佳的作用。另外,该方法,设备要求较低,成本低,减轻患者负担,有利于在基层推广。

我们还发现 GP 方案行腹腔温热灌注化疗并全身化疗的骨髓抑制及胃肠道反应明显低于 Heinemann 报告,这可能是由于我们在腹腔给药的同时,静脉滴注了顺铂的解毒剂 STS,虽然腹腔内顺铂的剂量较大,但副反应仍较低,说明双路温热灌注化疗并全身化疗可以减轻顺铂的毒副作用。此外,我们还注意到本组治疗的 26 例患者中 60 岁以上的 5 例患者有 3 例出现血肌酐轻度异常,均经治疗后一周内恢复正常,因此要根据骨髓、肝肾功能决定治疗方案,用药个体化。作者体会到 GP 方案行腹腔温热

灌注化疗对晚期胰腺癌具有较好的治疗效果,及耐受性和安全性,对晚期胰腺癌可起到提高生存质量,延缓病情发展,延长生存期的目的。不过由于本次研究样本例数有限,是否在统计学上优于其他治疗方法,还有待我们进一步探讨。

参考文献:

- [1] 王奇璐. 胰腺癌[A]. 见:孙燕. 内科肿瘤学[M]. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,2003. 630.
- [2] Shankar A, Russell RC. Recent advances in the surgical treatment of pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(5):622-626.
- [3] Yu Jo Chua, David Cunningham. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2006, 20(2):327.
- [4] F Viret, M Ychou, D Lepille. Gemcitabine in combination with cisplatin(GP) versus gemcitabine (G) alone in the treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Final result of a multicenter randomized phase study [J]. Proc ASCO, 2004, 23:4118A.
- [5] CP Li. A prospective randomized trail of gemcitabine alone or gemcitabine + cisplatin in the treatment of metastatic pancreatic cancer[J]. Proc ASCO, 2004, 23:4144A.
- [6] Di Costanzo F, Carlini P, Massidda B, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II trial of Italian oncology group for clinical research[J]. Br J Cancer, 2005, 93(2):185-189.
- [7] DH Palmer, DD Stocken, JAC Buckels, et al. A randomized phase trail of neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable pancreatic cancer: Gemcitabine alone vs. gemcitabine combined with cisplatin [J]. Proc ASCO, 2004, 23:4215A.
- [8] Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(18):3776.
- [9] Gnant M, Kuehrer I, Teleky B, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and docetaxel on 3-year survival and resection rate in previously unresectable locally advanced pancreatic[J]. Proc ASCO, 2004, 23:4234A.
- [10] Kouloulis VE, Kouvaris JR, Nikita KS, et al. Intropertive hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra- and post-operative), by pass surgery, and postoperative radiotherapy for the managment of unresectable pancreatic adenocarcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2002, 18(3):233-252.
- [11] Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, et al. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors[J]. Sugery, 2002, 131(1 Suppl):78-84.

[编辑:周永红;校对:马福元]