

S-1 联合 DDP 腹腔恒温循环热灌注治疗胃癌合并腹水的临床疗效观察

毛丽伟 管静芝 廖国清 李仁德 彭孟岐 韩旭

【摘要】 目的 观察替吉奥(S-1)联合顺铂(DDP)腹腔循环热灌注化疗治疗胃癌合并腹水的临床疗效及不良反应。方法 134例患者随机分为试验组(循环热灌注组, $n=67$)和对照组(普通热灌注组, $n=67$)。S-1均按体表面积给药,服药2周,停药1周,DDP腹腔给药, d1 90 mg, d8 60 mg。试验组经恒温循环热灌注仪给药,对照组加入预热的41~43℃ 0.9%生理盐水100 ml直接腹腔注入。21 d为1周期,2周期后参照WHO标准评价客观疗效及不良反应。结果 实际可评价134例,试验组腹水有效控制率为67.16% (45/67),对照组为47.76% (32/67),差异有统计学意义($P<0.05$)。临床受益反应率为82.1% (55/67),对照组临床受益率为67.2% (45/67),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应主要为白细胞减少、贫血、恶心、呕吐等,组间无统计学差异($P>0.05$)。结论 与传统治疗方法相比,S-1联合DDP恒温循环热灌注治疗胃癌合并恶性腹水能取的更好的疗效且不增加毒副反应,值得进一步研究应用。

【关键词】 替吉奥; 顺铂; 恒温循环热灌注; 胃肿瘤; 腹水

Clinical observation of therapeutic effects of S-1 combined with DDP circulatory thermochemotherapy of intraperitoneal perfusion for advanced gastric carcinoma with ascites MAO Li-wei, GUAN Jing-zhi, LIAO Guo-qing, LI Ren-de, PENG Meng-qi, HAN Xu. Department of Oncology, the PLA 309th Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: GUAN Jing-zhi, Email: oncology309@sina.cn

【Abstract】 Objective To observe therapeutic effects and adverse effects of S-1 combined with DDP by circulatory thermochemotherapy of intraperitoneal perfusion for advanced gastric carcinoma with ascites. **Methods** 134 patients of advanced gastric carcinoma with malignant ascites were randomly divided into trial group(circulatory thermochemotherapy group, $n=67$) and control group(common thermochemotherapy group, $n=67$). All of patients in both groups were given with S-1 orally according to body surface area, twice daily for 2 weeks, drug withdrawal for 1 week. In trial group, 90 mg DDP was given on the first day and 60 mg DDP on the eighth day respectively by circulatory thermochemotherapy instrument. In control group, the same dosage of DDP was dissolved in 100 ml preheated 0.9% physiological saline(41-43℃) and injected into peritoneal cavity directly. Twenty one days makes a cycle, 2 cycles totally in both groups. The efficacy and adverse effects were evaluated according to the common toxicity criteria of WHO. **Results** 134 cases of patients could be given an objective evaluation of the efficacy and side effects. The response rate was 67.16% (45/67) in trial group and 47.76% (32/67) in control group ($P<0.05$). The clinical benefit response rate was 82.1%(55/67) in trial group and 67.2%(45/67) in control group($P<0.05$). The adverse effects were no statistically significant difference between both groups($P>0.05$), mainly as leucopenia, anemia, nausea, and vomiting. **Conclusion** Comparing with the traditional treatment methods, cycle thermochemotherapy of intraperitoneal perfusion for advanced gastric carcinoma with malignant ascites can take better efficacy without increasing toxicity. It is worthy of studying further in clinic.

【Key words】 S-1; Cisplatin; Circulatory thermochemotherapy of intraperitoneal perfusion; Stomach neoplasms; Ascites

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.22.024

作者单位: 100091 北京, 解放军第309医院肿瘤科(毛丽伟、管静芝、廖国清、李仁德、彭孟岐); 总政治部军事监狱医院内一科(韩旭)

通讯作者: 管静芝, Email: oncology309@sina.cn

恶性腹腔积液是晚期胃癌患者常见并发症，如无效治疗，平均生存期仅为6~9个月^[1-3]，且严重影响患者生活质量。传统治疗方法通常采用热疗加化疗药物腹腔灌注。即：化疗药物体外加热后灌注或化疗药腹腔灌注后以微波或射频等方式外部加热。腹腔恒温循环热灌注化疗是近年发展起来的治疗恶性腹水的新方法，可通过温度控制达到更佳的肿瘤杀伤效果。替吉奥胶囊(S-1)自1999年在日本被批准用来治疗晚期胃癌以来，临床研究显示疗效好，毒副反应小，已成为日本治疗中晚期胃癌的一线用药。既往我们采用S-1联合DDP腹腔热灌注的方法治疗胃癌合并恶性腹水取得的良好治疗效果。本试验采用腹腔恒温循环热灌注取代传统腹腔热灌注进行胃癌合并恶性腹水治疗，以期达到更佳治疗效果。现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

前瞻性将2008年1月至2012年10月间我科收治的134例胃癌合并恶性腹水患者随机分为对照组和试验组。所有患者均明确诊断并通过影像学证实大量腹腔积液，腹水肿瘤细胞学检测均为癌细胞阳性。距末次化疗时间均>6个月以上。预计生存期均≥3个月。血常规、肝肾功能、尿常规、心电图检查均正常。所有患者均自愿接受分组治疗并签署知情同意。患者一般资料参见表1，两组间无明显统计学差异。

二、治疗方法

患者在超声引导下行腹腔穿刺，一般选取左腋前上棘与脐连线中外1/3处(反麦氏点)为穿刺点，常规穿刺消毒铺巾，留置14G中心静脉导管，缓慢排尽腹水，期间观察患者一般情况及生命体征，必要时予以血浆、白蛋白等营养支持。

试验组和对照组均采用顺铂(DDP)注射液(江苏豪森药业股份有限公司，国药准字H20040813)，其中对照组将DDP加入预热至41~43℃的0.9%生理盐水100ml中，行腹腔内灌注，d1 90mg，d8 60mg。试验组将相同剂量DDP通过TRL2000型体外循环热灌注化疗机，以“入水管-腹腔-出水管-灌注机-入水管”密闭回路循环，设定温度45℃加热，入体温度42~44℃，出体温度41~43℃，通过实时测温、加温保证

腹腔灌注液恒定。灌注化疗结束后，腹腔内均注入地塞米松注射液10mg，利多卡因注射液0.3g，呋塞米注射液80mg。嘱患者每30min变换一次体位，促使药物与腹膜充分接触。每次灌注化疗前常规给予盐酸昂丹司琼止吐处理。两组均从DDP腹腔灌注化疗第1天开始口服替吉奥胶囊(山东新时代药业，国药准字国药准字H20080802)，根据体表面积来确定初始剂量，体表面积<1.25m²，S-1 40mg/次，2次/d；体表面积1.25~1.5m²，S-1 50mg/次，2次/d；体表面积>1.5m²，S-1 60mg/次，2次/d，早、晚饭后口服，连续服用14d，停药7d。21d为1周期，2周期后行疗效评价。所有患者每周检测2次血常规，1次血生化指标。

三、疗效评定标准

1. 客观疗效评价：疗效参照WHO标准评价：腹水消失并至少维持4周以上为完全缓解(CR)；腹水量减少50%并维持4周以上为部分缓解(PR)；未达上述指标，或虽有效，但治疗4周后仍需再次放腹水治疗为无效(NC)；腹水量增加为进展(PD)；有效率(RR)为CR+PR。

2. 临床受益反应(clinical benefit response, CBR)：对疼痛、身体状态及体重作出综合评估，疼痛强度降低超过50%或止痛剂用量减少50%为阳性，ECOG PS评分较治疗前提高1分为阳性，两项指标中有一项阳性超过4周并且其他指标没有持续恶化即为临床受益者。若CBR处于稳定状态，但体重增加超过7%，且持续4周，也视为阳性。

3. 毒性评价：不良反应按WHO抗癌药物毒性分度标准分为0~IV度。

四、统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析，采用χ²检验P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 客观疗效：经治疗后，试验组CR 3例，PR 42例，NC+PD 22例，有效(CR+PR) 45例(67.16%)；对照组CR 1例，PR 31例，NC+PD 35例，有效(CR+PR) 32例(47.76%)。两组间有效率有统计学差异(χ²=5.16, P<0.05)。

表1 134例胃癌合并恶性腹水患者一般资料

组别	年龄(岁) x̄ ± s	性别(例)		肿瘤组织类型(例)					消化道症状(例)			ECOG评分(例)		
		男	女	高分化腺癌	中分化腺癌	低分化腺癌	印戒细胞癌	黏液腺癌	腹痛	腹胀	消化不良	0	1	2
试验组	53 ± 5.8	41	26	3	8	46	8	2	30	54	57	2	50	52
对照组	51 ± 6.4	44	23	2	4	51	7	3	33	50	52	3	15	12

表2 两组患者治疗不良反应比较(例)

组别	分度	白细胞减少	血小板下降	贫血	恶心	呕吐	腹泻	乏力	肝功能损害	肾功能损害
试验组	I~II	55	11	37	45	33	9	36	8	6
	III~IV	10	2	17	9	6	1	4	0	0
对照组	I~II	57	10	35	41	29	8	39	10	5
	III~IV	9	1	16	8	6	1	5	0	0

2. 临床受益反应: 试验组临床受益反应率为 82.1% (55/67), 对照组临床受益率为 67.2% (45/67), 两组间临床受益反应率有显著差异 ($\chi^2=3.94, P<0.05$)。

3. 不良反应: 两组不良反应主要为 I/II 度不良反应, III/IV 度少见, 两组不良反应无显著差异 ($P>0.05$), 且均无治疗相关性死亡, 见表 2。

讨 论

胃癌发病率在世界常见恶性肿瘤中占第 4 位, 死亡率居第 2 位^[4]。晚期胃癌常出现腹膜转移, 继而导致腹水、肠梗阻、肾盂积水的形成, 严重影响患者总生存期及生活质量。针对胃癌合并恶性腹水目前国内外尚无标准的治疗方案, 既往 NCCN 指南推荐转移性胃癌和局部晚期胃癌可采用 DCF、ECF、FOLFOX4 等方案化疗, 疗效有限, 且毒副作用显著。因此, 积极寻找高效低毒的治疗方案和方法仍然是晚期胃癌合并恶性腹水治疗的主要临床研究方向。

替吉奥 (S-1) 是替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾以摩尔比为 1:0.4:1 组成的新型口服氟尿嘧啶类抗肿瘤药物。与氟尿嘧啶 (5-Fu) 相比, 更加高效低毒, 这是由其特殊药理机制所决定^[5-7]: 替加氟口服吸收后能在活体内转化为 5-Fu, 避免 5-FU 药物本身被机体产生的二氢嘧啶脱氢酶 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 降解; 吉美嘧啶为 DPD 的强效抑制剂, 可使机体获得有效的血浆药物浓度, 延长血液及肿瘤组织中该药的药效时间; 奥替拉西钾能阻断 5-Fu 磷酸化, 减轻 5-Fu 引起的胃肠道毒副作用。Koizumi 等^[8]报道的 SPIRITS 试验结果表明, S-1 联合 DDP 组总反应率显著优于 S-1 组 (54% vs. 31%, $P=0.001$), PFS 分别为 6.0 和 4.0 个月 ($P<0.0001$)。Jin 等^[9]在中国进行 SC-101 研究, S-1+DDP 和 5-FU+DDP 的 RR 分别为 37.8% 和 19.2% ($P=0.021$), 中位总生存期 12.9 个月和 9.2 个月 ($P=0.060$), S-1+DDP 组的疗效显著优于 5-FU+DDP 组。上述研究表明 S-1 与 DDP 联用可取得更好的临床疗效。

与静脉给药相比, DDP 腹腔灌注更加具有优势:

(1) 利用了血浆-屏障的保护作用, 使腹腔内保持较高的化疗药物浓度, 直接杀死种植转移的癌细胞^[10]。(2)

通过门静脉系统吸收, 提高门静脉的药物浓度, 从而有利于控制肝内转移肿瘤^[11]。(3) 腹腔灌注经腹膜淋巴管及静脉吸收入门静脉, 经过首关效应, 大部分化疗药物被代谢, 以非毒形式进入体循环所致, 因此毒性反应较低。

恒温循环热灌注化疗是近年热疗领域新兴的一种治疗体腔积液的有效方法, 与传统热灌注化疗相比具有显著优势: (1) 恒定温热直接杀伤肿瘤细胞: 肿瘤组织对热敏感, 42℃ 癌细胞可变性、凋亡, 43℃ 癌细胞凝固、坏死。正常组织细胞能耐受 45~47℃ 而不受损伤^[12-13]。该方法避免了普通热疗因不能适时监控和调节作用温度, 从而无法保持有效致癌细胞凋亡/致死温度, 使热能不能均匀分布于体腔及脏器间, 无法达到疗效的弊端。(2) 增强化疗与热疗的协同作用: 恒定的热疗温度, 能更好地扩张血管、淋巴管, 增加肿瘤细胞膜通透性, 提高细胞内药物浓度, 增加肿瘤细胞对化疗药物敏感性, 降低化疗剂量, 更加有效刺激了机体免疫应答。(3) 物理廓清作用: 可通过仪器本身动力学装置, 完成循环置换、机械冲刷, 促进化疗药物在体腔脏器间隙与组织间隙内流动, 使恒温加热后药物与肿瘤组织和细胞充分接触, 抵达无效腔, 从而减少腹腔内癌细胞, 减轻肿瘤负荷。(4) 生物修补作用: 热盐水的循环灌注, 较好地清洁了浆膜面、清除了纤维素及坏死组织, 利于化疗药物的渗透。同时, 湿热又利于浆膜面的修复, 减少渗出, 减少了化学性腹膜炎等并发症的发生。Yang 等^[14]研究结果显示, 不同肿瘤导致的恶性腹腔积液用该方法治疗后, 总有效控制率达到 93.1%。

本试验中我们以恒温腹腔循环热灌注的给药方式取代传统腹腔灌注, 进一步加强了热疗效应, 使有效控制率提高到 67.16%, 明显改善患者腹痛、腹胀及食欲低下等临床症状, 临床受益反应率提高到 82.1%, 提高了患者生活质量; 另外与普通热灌注方法相比, 恒温循环热灌注化疗这一治疗手段并未增加药物毒副作用; 上述结果提示 S-1 联合 DDP 腹腔循环热灌注安全、有效, 是胃癌合并恶性腹水的较佳治疗手段。考虑 DDP 药物耐药性存在个体差异等问题, 上述结果需进一步多中心研究及进一步试验证实。

参 考 文 献

- [1] Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, et al. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32: 602-606.
- [2] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Annals of Surgical Oncology*, 2011, 18: 1575-1581.
- [3] Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 2010, 17: 2370-2377.
- [4] Rosati G, Ferrara D, Manzione L. New perspectives in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 2689-2692.
- [5] Beck A, Etienne MC, Cheradame S, et al. A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumor sensitivity to fluorouracil. *Eur J Cancer*, 1994, 30A: 1517-1522.
- [6] Fukushima M, Shimamoto Y, Kato T, et al. Anticancer activity and toxicity of S-1, an oral combination of tegafur and two biochemical modulators, compared with continuous i. v. of 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs*, 1998, 9: 817-823.
- [7] Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical moderators. *Anticancer Drugs*, 1996, 7: 548-557.
- [8] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer(SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 215-221.
- [9] Jin M, Lu H, Li J, et al. Randomized 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/CDDP(SP) versus 5-FU/CD-DP(FP) in patients(pts) with advanced gastric cancer(AGC): SC-101 study. *J Clin Oncol*, 2008, 25: a4533.
- [10] Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res*, 1996, 81: 149-168.
- [11] 张刚庆, 卿三华, 齐德林, 等. 腹腔或盆腔热灌注化疗的胃肠癌临床研究 50 例. *中华普通外科杂志*, 2001, 16: 737.
- [12] Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, et al. Whole-body hyperthermia (41.8 °C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Ann Oncol*, 2002, 13: 1197-1204.
- [13] Zhao C, Dai C, Chen X. Whole-body hyperthermia combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of stage IV advanced gastric cancer. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28: 735-741.
- [14] 杨纪华, 闵婕, 张贺龙, 等. 循环热灌注化疗治疗恶性腹腔积液疗效观察. *现代肿瘤医学*, 2009, 11: 2185-2187.

(收稿日期: 2013-08-29)

(本文编辑: 马超)

毛丽伟, 管静芝, 廖国清, 等. S-1 联合 DDP 腹腔恒温循环热灌注治疗胃癌合并腹水的临床疗效观察 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(22): 9920-9923.

中 华 临 床 医 生 杂 志