文章编号:1000-5404(2006)11-1243-03

论著

健择联合腹腔灌注顺铂治疗胆系恶性肿瘤的临床研究

刘都户,刘文超,范 黎,盛 蓉,薛 妍,王 微,王 锦,黄 颖 (第四军医大学西京医院肿瘤科,西安 710032)

提 要:目的 研究健择联合顺铂进行腹腔区域性热化疗治疗恶性胆系肿瘤的疗效,寻找合适的恶性胆系肿瘤内科治疗方案。**方法** 分别选择全身静脉应用健择联合腹腔灌注顺铂结合体外射频热疗(试验组,$n=24$)、全身静脉应用吡柔比星联合腹腔灌注顺铂(对照组,$n=25$)对胆系恶性肿瘤进行治疗,比较治疗效果。**结果** 全身静脉应用健择联合腹腔灌注顺铂结合体外射频热疗实验组的有效率和临床获益率均明显高于全身静脉应用吡柔比星联合腹腔灌注顺铂对照组($P<0.05$, $P<0.01$);试验组的生活质量评分明显优于对照组($P<0.01$)。**结论** 全身静脉应用健择联合腹腔灌注顺铂结合体外射频热疗对恶性胆系肿瘤有明显的治疗效果,毒副作用小,患者可耐受。

关键词:胆系肿瘤;射频热疗;疗效;腹腔灌注
中图法分类号:R730.53;R735.8;R979.1 **文献标识码**:A

Combination of gemcitabine intravenous injection and cisplatin peritoneal perfusion for biliary malignancies

LIU Du-hu, LIU Wen-chao, FAN Li, SHENG Rong, XUE Yan, WANG Wei, WANG Jin, HUANG Ying (Department of Oncology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To study the effects of gemcitabine and cisplatin combination in the treatment of malignancies of biliary tree and investigate proper chemotherapeutic regimens. Methods Twenty-four patients with malignancies of biliary tree were treated with gemcitabine intravenous injection and cisplatin intraperitoneal perfusion, followed by RF thermotherapy at the hepatic region (experiment group), 25 patients applied to pirarubicin intravenous injection and cisplatin intraperitoneal perfusion (control group). The curative effects were analyzed. Results Forty-nine patients all completed the treatment. The overall response rate and clinical profit rate were higher in experiment group than control group ($P<0.05$ and $P<0.01$). The quality of life score was higher in experiment group than control group ($P<0.01$). Conclusion The combination of gemcitabine intravenous injection and cisplatin intraperitoneal perfusion has significant curative effect on malignancies of biliary tree, with fewer side effects and more tolerance to patients.

Key words: malignancy of biliary tree; radiofrequency hyperthermia; curative effect; peritoneal perfusion

肿瘤热化疗已有近50年的历史,临床实践及实验提示:不仅全身热疗可以治疗肿瘤,局部热疗也有相当的疗效[1-3]。新药健择(gemcitabine hydrochloride for injection)是近年推上临床的一种新的抗肿瘤药物,属于嘧啶类抗代谢药。主要用于胰腺肿瘤,并对其他肿瘤也有较广谱的抗癌作用。由于胆囊和胰腺的外分泌腺有共同的胚胎起源,Castro等[4]将其用于胆囊癌的治疗,并取得了较好的效果。胆囊癌是胆道系统最常见的肿瘤,年发病率为2.5/10万~4.4/10万,老年妇女是高发人群。由于缺乏早期诊断的有效手段,胆囊癌确诊时往往失去了手术机会。即使在手术人群中,胆囊癌的术后5年生存率也低于5%。因此,综合治疗对于胆囊癌来说就显得尤为重要。本研究拟对分别选择全身静脉应用健择联合腹腔灌注顺铂结合体外射频热疗、全身静脉应用吡柔比星联合腹腔灌注顺铂对胆系恶性肿瘤进行化疗的疗效进行客观分析、比较,寻找合适的恶性胆系肿瘤内科治疗方案。

作者简介:刘都户(1965-),男,陕西省西安市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事恶性实体肿瘤的综合治疗方面的研究,发表论文30篇。电话:(029)84773224

收稿日期:2005-08-31;修回日期:2005-12-25

1 对象与方法

1.1 病例选择及一般资料

选择第三军医大学西南医院肿瘤科2000－2005年收治住院的胆系肿瘤患者，均经手术（肿瘤病灶切除加周围淋巴结清扫）后病理或B超、CT引导下穿刺病理学诊断确诊。至少有1个经B超或CT或查体证实有明确可测量的肿瘤原发病灶或转移病灶。目标病灶停止放疗、停止全身化疗或生物治疗4周以上。一般状况，KPS≥40分，预计生存期大于3个月。有化疗指征且签署化疗同意书，既往未接受过后续计划给的化疗方案。严格按入组标准筛选患者，按计划完成治疗周期，剔除不符合标准及脱落病例后，有效病例共49例，患者分为全身静脉应用健择联合腹腔灌注顺铂结合热疗组（试验组）和全身静脉应用吡柔比星联合腹腔灌注顺铂组（对照组），两组患者的各项临床资料差异无统计学意义（表1）（200 mg/支，1 g/支，200 mg，H20020180；1 g，H20020181；Lilly France S. A.公司提供）。

表1 49例恶性胆系肿瘤患者分组的一般资料比较

组别	n	男/女	年龄/中位年龄	KPS		临床分期				胆囊癌	胆管癌
				40～70	70～90	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ		
试验组	24	10/14	38～74/54	19	5	0	1	8	15	12	13
对照组	25	10/15	40～72/56	21	4	0	2	8	15	14	11
合计	49	20/29	38～74/55	40	9	0	3	16	30	26	23

1.2 治疗方法

试验组：双氟胞苷1 000 mg/m^2，250 ml生理盐水溶解，静脉滴注30 min，每周1次，第1、8天；顺铂25 mg/m^2 ip，其后腹部肝区体外射频热疗（40～43 ℃，45～90 min，珠海和佳HG-2000）第1、3、5天；每3周为1周期。对照组：吡柔比星40 mg/m^2，第1天；顺铂25 mg/m^2 ip，第1、3、5天。每3周为1周期。治疗2个周期后评价治疗效果，腹腔灌注生理盐水液体总量为1 500 ml。化疗前、中、后给予相应的止呕吐、输液等对症治疗。

1.3 疗效评价标准

近期疗效分为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、无变化（stable disease，SD）、进展（progressed disease，PD），CR＋PR为有效率，CR＋PR＋SD为临床获益率[5,6]。不良反应按2000年WHO统一标准评价，血液毒性以骨髓抑制外周血白细胞、血小板计数下降为主要观察指标。在治疗前、后进行KPS评分，治疗后升高10分为提高，保持原有状态为稳定，减少10分以下为生活质量下降。

1.4 统计学方法

两组间有效率比较用χ^2检验。

2 结果

2.1 近期疗效

试验组：CR 1，PR 6，SD 7，PD 10。10例进展的患者中，有6例观察病灶稳定，而转移病灶增大，或出现新增转移灶；有2例出现继发性肠梗阻；而7例病情稳定的患者中有1例出现肝功能损害；实际有效率为29%，临床获益率为58%。针对目标病灶而言，对照组：CR 0例，PR 1例，SD 3例，PD 21例。21例进展的患者中，有8例出现新增转移灶；有5出现继发性肠梗阻；而3例病情稳定的患者中有1例新出现腹水；1例PR的患者在治疗过程中新出现骨转移；实际有效率为0%，临床获益率为8%。两组的临床获益率和实际有效率在统计学上有显著性差异（$P<0.05$）。

2.2 生活质量

试验组生活质量评分：提高16例，稳定4例，下降4例，KPS提高率为67%；对照组生活质量评分：提高6例，稳定4例，下降15例，KPS提高率24%。2组比较差异有统计学意义（$P<0.01$）。

2.3 血液学等毒副反应

试验组的骨髓抑制以血小板下降为主，而对照组的骨髓抑制以白细胞下降为主。试验组Ⅰ度骨髓抑制6例，Ⅱ度骨髓抑制6例，Ⅲ＋Ⅳ度骨髓抑制3例，Ⅲ＋Ⅳ度骨髓抑制发生率13%；对照组Ⅰ度骨髓抑制5例，Ⅱ度骨髓抑制5例，Ⅲ＋Ⅳ度骨髓抑制2例，Ⅲ＋Ⅳ度骨髓抑制发生率8%；两组Ⅲ＋Ⅳ骨髓抑制的发生率差异无统计学意义；体外射频热疗安全，有2例肥胖患者发生皮下脂肪集热，在两电极板和身体间加放隔热水袋，2周后消失。

3 讨论

1960年后，有人开始尝试对肿瘤用热疗合并化疗，值得一提的是意大利医生Cavaliere于1967年报道了用体外循环隔离灌注的方法将血液加热后灌注患者肢体，治疗下肢的骨肉瘤、滑膜肉瘤及黑色素瘤等得到较为满意的疗效。这些研究显示不仅全身热疗可以治疗肿瘤，局部热疗也有相当的疗效[7,8]。近年来，胆囊癌和胆管癌的病因、诊断和治疗诸方面已取得了不少进展。由于手术切除不能治愈肝门部胆管癌，术后放化疗亦不能延长生存期或提高生活质量[9]，故有学者提出新辅助放化疗，即首先应用化疗，随后再予以手术，术后辅助以化疗及放疗治疗实体瘤，这是综合治疗的一个进展，理论基础为术前或放疗之前行有效的联合化疗，杀死大量敏感肿瘤细胞，降低肿瘤细胞的活力，然后再用手术切除或放疗破坏残存的、包括对化疗不敏感的癌细胞，达到治愈肿瘤的目的[10]。McMasters等[11]在1993－1996年对9例胆管癌患者（5例肝门部，4例远端胆管）行术前放化疗，结果手术后无1例胆管切缘镜下癌细胞残留；而同期未行术前放化疗的胆管断端癌细胞残留率高达54%，提示新辅助放化疗能提高手术根治切除率，减少局部复发，但能否提高生存率，尚有待于进一步研究。恶性实体肿瘤内血管形态异常，杂

乱扭曲、易受压变形，形成血栓或栓塞。加之肿瘤内的血管多由单层细胞组成，脆弱易破。由于这些新生血管是发育不全的畸形血管，在受热后失去自我调节作用，静脉也不能加快回流，肿瘤局部血瘤淤滞，致使肿瘤组织散热困难，温度升高。恶性肿瘤组织的温度往往高于正常邻近组织温度 8 ~ 10 ℃。实验表明，热疗加化疗具有以下优点：①促进药物进入肿瘤细胞；②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。肿瘤周边部位血供较多，化疗药物容易到达，对周边部位化疗具有优势。因此，热疗与化疗联合可覆盖肿瘤病灶的全部[12]。鉴于新药健择的发明和在胰腺癌中的确切疗效，加之腹腔区域性化疗对消化道肿瘤的治疗和转移癌的预防作用，我们将全身静脉应用健择联合腹腔灌注顺铂结合体外射频热疗应用于胆系肿瘤的治疗，治疗结果显示，此方法能明显提高胆系肿瘤患者的有效率和临床获益率，显著提高胆系肿瘤患者的生活质量。另外，此疗法在安全性方面也是可靠的。

参考文献：

[1] Van-DER-ZEE J, GONZALEZ-GONZALEZ D, Van-RHOON G C, *et al*. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group[J]. Lancet, 2000, 355(9210): 1119 - 1125.

[2] WESSALOWSKI R, Van-HEEK-ROMANOWSKI R, ISSELS R D, *et al*. Estimated number of children with cancer eligible for hyperthermia based on population- and treatment-related criteria[J]. Int J Hyperthermia, 1999, 15 (6): 455 - 466.

[3] FALK M H, ISSELS R D. Hyperthermia in oncology[J]. Int J Hyperthermia, 2001, 17(1): 1 - 18.

[4] CASTRO M P. Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma: a case report[J]. Cancer, 1998, 82(4): 639 - 641.

[5] 闫　敏，宋三泰，江泽飞，等. 乳腺癌骨转移内分泌治疗与化疗的对比研究[J]. 中华肿瘤杂志，2004，26(3)：177 - 180.

[6] 郝春芳，江泽飞，宋三泰，等. 来曲唑治疗治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. 肿瘤研究与临床，2004，16(2)：100 - 102.

[7] ROSSI C R, DERACO M, DE-SIMONE M, *et al*. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients[J]. Cancer, 2004, 100(9): 1943 - 1950.

[8] ROSSI C R, FOLETTO M, MOCELLIN S, *et al*. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study[J]. Cancer, 2002, 94(2): 492 - 499.

[9] PITT H A, NAKEEB A, ABRAMS R A, *et al*. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival[J]. Ann Surg, 1995, 221(6): 788 - 798.

[10] KHAN S A, THOMAS H C, DAVIDSON B R, *et al*. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1303 - 1314.

[11] McMASTERS K M, TUTTLE T M, LEACH S D, *et al*. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Am J Surg, 1997, 174(6): 605 - 609.

[12] HUANG X F, REN W, ROLLINS L, *et al*. A broadly applicable, personalized heat shock protein-mediated oncolytic tumor vaccine[J]. Cancer Res, 2003, 63(21): 7321 - 7329.

（编辑　栾　嘉）

参考文献类型及标识

根据 GB 3469 规定，以单字母方式标识以下各种参考文献类型：

参考文献类型	专著	论文集	报纸文章	期刊文章	学位论文	报告	标准	专利
文献类型标识	M	C	N	J	D	R	S	P

对于专著、论文集中的析出文献，其文献类型标识建议采用单字母“A”；对于其他未说明的文献类型，建议采用单字母“Z”。

对于数据库(database)、计算机程序(computer program)及电子公告(electronic bulletin board)等电子文献类型的参考文献，建议以下列双字母作为标识：

电子参考文献类型	数据库	计算机程序	电子公告
电子文献类型标识	DB	CP	EB

本刊编辑部