

· 临床研究 ·

紫杉醇/替加氟静脉化疗联合顺铂腹腔灌注 对晚期胃癌的临床疗效与安全性

赵峰¹, 张建波², 郭楠楠¹, 冯访梅¹

1. 东南大学附属中大医院江北院区肿瘤科, 江苏 南京 210044;

2. 南京扬子医院内二科, 江苏 南京 210048

摘要: 目的 观察紫杉醇/替加氟静脉化疗联合顺铂腹腔灌注治疗对进展期胃癌患者的临床疗效与安全性。方法 将 2008 年 1 月至 2013 年 1 月 60 例晚期胃癌术后患者,按照治疗方法分为单纯化疗组与化疗联合灌注组(联合组),每组各 30 例。单纯化疗组方案为:紫杉醇(PTX)175 mg/m²,静脉滴注,d1,替加氟 1 g,d1~5,顺铂(DDP)80 mg/m²,静脉滴注,d2,21~28 d 为 1 个周期,化疗 6 周期。联合组方案为:紫杉醇、替加氟给药方法同前,前 4 个周期 DDP 40 mg/m²,腹腔灌注,间隔 3~5 d 重复 1 次。后 2 周期同单纯全身化疗组,共化疗 6 周期。观察疗效并分析患者临床特征,包括性别、年龄、病理分级、无疾病生存期(PFS)、总生存期(OS)以及毒副反应。结果 单纯全身化疗组有效率为 30.0% (9/30),联合组有效率为 63.3% (19/30),两组有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.691, P < 0.05$)。单纯化疗组 PFS 4.8(1~13)个月,OS 10.3(2~26)个月;联合组 PFS 7.2(2~17)个月,OS 13.4(4~28)个月。两组患者中位 PFS 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),中位 OS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组未明显增加毒副反应的发生率。结论 紫杉醇/替加氟静脉化疗联合顺铂腹腔灌注治疗晚期胃癌,操作简便易行,可提高胃癌患者的治疗疗效,延长生存期,且耐受性较好。

关键词: 腹腔灌注; 胃癌; 顺铂; 化疗; 紫杉醇; 替加氟

中图分类号: R 735.2 R 453 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)09-1213-03

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,2015 年肿瘤年报统计显示,胃癌在我国发病率和死亡率均为第 2 位^[1]。胃癌起病隐匿,加上我国早期胃癌筛检尚未得到广泛普及^[2],大多数患者发病时已处于中晚期,然而胃癌的预后与胃癌发病时分期密切相关。早期胃癌(early gastric cancer, EGC)术后的总体复发率 1.5%~13.7%,而进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)复发率达 50%~70%,术后 5 年生存率也仅为 10%~49%^[3]。研究显示,AGC 的术后复发因素主要有腹膜转移、淋巴转移和血行转移^[4-6],其中腹膜转移约占 40%~50%,腹膜转移平均生存时间及中位生存时间较短,预后较差,严重威胁患者生命。因此,预防和治疗胃癌腹膜转移对提高胃癌患者生存率非常重要。大量研究表明腹腔灌注化疗(intraperitoneal perfusion chemotherapy, IPC)对其具有较好的临床疗效^[7-10]。本文回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 60 例晚期胃癌术后患者,观察紫杉醇/替加氟静脉化疗联合顺铂腹腔灌注对晚期胃癌术后的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2008 年 1 月至 2013 年 1 月术后病理明确的进展期胃癌 60 例,排除化疗禁忌, KPS 评分 ≥ 70 分,预计生存期 > 3 个月,有可测量或可评价的临床或腹部 B 超、CT 等观察指标。随机分为单纯化疗组及化疗联合腹腔灌注组(联合组)。单纯化疗组 30 例,年龄 48~75 (58.6 \pm 6.4) 岁;其中男 12 例,女 18 例;腺癌 25 例,印戒细胞癌 3 例,黏液腺癌 2 例。联合组 30 例,年龄 49~75 (59.2 \pm 5.8) 岁;其中男 14 例,女 16 例;腺癌 26 例,印戒细胞癌 3 例,黏液腺癌 1 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义(P 均 < 0.05),具有可比性。见表 1。

1.2 治疗方法 单纯化疗组方案为:紫杉醇(PTX) 175 mg/m²,静脉滴注,d1,替加氟 1 g,d1~5,顺铂(DDP)80 mg/m²,静脉滴注,d2,21~28 d 为 1 个周期,共化疗 6 周期。联合组方案为:紫杉醇、替加氟给药方法同上,前 4 个周期 DDP 40 mg/m²,腹腔灌注,间隔 3~5 d 重复 1 次。后两周期同单纯全身化疗组,共化疗 6 周期。行腹腔灌注时,DDP 溶解在温度为 37℃ 的生理盐水 1 000~1 500 ml 中,最后用生理盐水冲管后拔针,嘱患者卧床休息 4h,并每 15 min

表 1 两组患者一般资料

项目	单纯化疗组 (n=30)	联合组 (n=30)	P 值
性别(例)			
男	12	14	0.795
女	18	16	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.6 \pm 6.4	59.2 \pm 5.8	0.802
病理类型(例)			
腺癌	25	26	0.838
印戒细胞癌	3	3	
黏液腺癌	2	1	
临床分期(例)			
Ⅲa	9	10	0.932
Ⅲb	13	14	
Ⅳ	8	7	

变换体位 1 次。

1.3 评价指标 (1) 近期疗效: 治疗后所有患者复查 B 超、CT、肝肾功能等, 按国际抗癌联盟 (UICC) 规定的疗效评价标准, 分为完全缓解 (CR): 可见肿瘤完全消失持续 1 个月以上; 部分缓解 (PR): 肿瘤缩小 50% 以上持续 1 个月以上; 无变化 (NC): 肿瘤缩小不到 25% 或增大不超过 25%; 进展 (PD): 肿瘤增大超出 25% 或出现新病灶。总有效率 (RR) = CR + PR。(2) 远期疗效: 根据影像学复查结果和实体瘤疗效评价标准 (RECIST)。无进展生存期 (PFS) 数据收集: 判定为肿瘤进展的时间作为截点。总生存期 (OS) 数据的收集: 采用电话随访和门诊随访相结合的方法, 以确诊开始治疗时间为起始点至因肿瘤死亡结束。(3) 毒副反应: 依据美国国家癌症研究所常见毒性反应标准 3.0 版分级标准, 分为 I、II、III、IV 级。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 率的比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效情况比较 单纯化疗组 RR 为 30.0% (9/30), 联合组 RR 为 63.3% (19/30), 两组有效率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.691, P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者毒副反应发生情况比较 两组患者在腹胀方面比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而恶心呕吐、腹泻、食欲减退、肝功能异常及粒细胞下降等方面比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。

2.3 两组患者远期疗效情况比较 单纯化疗组中位 PFS 4.8 (1~13) 个月, 中位 OS 10.3 (2~26) 个月; 联合组中位 PFS 7.2 (2~17) 个月, 中位 OS 13.4 (4~28) 个月。两组患者中位 PFS 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 中位 OS 比较差异无统计学意义 ($P >$

表 2 两组患者近期疗效比较 [n=39, 例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	RR
单纯化疗组	1 (3.3)	8 (26.7)	12 (40.0)	9 (30.0)	9 (30.0)
联合组	4 (13.3)	15 (50.0)	9 (30.0)	2 (6.7)	19 (63.3)
χ^2 值					6.691
P 值					< 0.05

表 3 两组患者毒副反应发生情况 (例)

毒副反应	单纯化疗组 (n=30)	联合组 (n=30)	U 值	P 值
腹胀				
I ~ II 级	2	20	148.00	0.00
III ~ IV 级	0	2		
腹泻				
I ~ II 级	1	3	404.50	0.16
III ~ IV 级	0	1		
恶心、呕吐				
I ~ II 级	16	14	356.00	0.12
III ~ IV 级	5	2		
食欲减退				
I ~ II 级	6	8	439.00	0.83
III ~ IV 级	1	0		
肝功能异常				
I ~ II 级	5	6	435.50	0.76
III ~ IV 级	1	1		
粒细胞下降				
I ~ II 级	14	16	445.00	0.93
III ~ IV 级	3	2		

表 4 两组患者远期疗效情况

组别	例数	中位 PFS(月)	中位 OS(月)
单纯化疗组	30	4.8	10.3
联合组	30	7.2	13.4
t 值	2.16		1.20
P 值	0.035		0.218

0.05)。见表 4。

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤, 手术切除仍是目前治疗胃癌的首选方法。但对局部晚期胃癌, 即便是接受 R0 切除术 (即完全切除肿瘤及可能转移的淋巴结) 的患者, 术后 1~2 年仍有较高的复发率, 中位无复发生存时间也只有 18 个月。中国医大附属一院肿瘤外科统计 1991 年 1 月至 2005 年 12 月的 15 年间手术治疗的局部进展期胃癌 (T3, T4, 和/或 N+) 共 974 例, 其中行 R0 根治术 724 例 (74.3%), 术后 5 年总生存率为 40.1%, 远低于早期胃癌的 93.9%。如何推迟局部进展期胃癌患者术后的复发时间, 进而延长总生存, 单纯从手术层面上, 已经很难有更大的突破。胃癌根治术后的辅助性化疗可进一步提高疗效, 降低局部复发率, 并延长生存期。术后早期腹腔灌注化疗是简单且有效的预防腹膜转移的方法, 自 1980 年 Spratt 等^[11] 首次开展腹腔灌注化疗以来, 手术联合腹

腔灌注化疗成为部分学者认可的治疗胃肠道肿瘤的有效方法。

腹膜、腹腔淋巴结、肝脏转移是常见的复发原因和死亡因素,严重影响胃癌的远期疗效。针对胃癌腹腔淋巴结、腹膜转移这一生物学行为,腹腔灌注的化疗药物经过腹膜的缓慢吸收,使腹腔内药物保持较长时间的高浓度,经门静脉和淋巴系统吸收入血,同时能较好的杀灭肝脏、淋巴系统的癌细胞,在肝脏降解后流经全身的血药浓度越低,全身副反应也越小^[12]。临床实践中,韩鸿彬等^[13]对 160 例进展期胃癌患者采用腹腔灌注化疗,在腹腔转移率、肝转移率及血清肿瘤标志物水平上治疗组明显优于对照组,3 年和 5 年生存率比较有统计学差异。孙雅丽^[14]对腹腔灌注化疗治疗进展期胃癌进行 Meta 分析显示腹腔化疗可以降低 1~3 年的病死率,可以改善具有淋巴转移胃癌患者 2、3 年的死亡率和局部腹膜浸润的胃癌患者 1、2 年的死亡率。同时,腹腔灌注化疗可以降低腹膜复发和远处转移的发生率。黄万中等^[15]报道,应用腹腔灌注治疗晚期胃癌,显示疗效良好,且毒副反应轻微。

本研究中单纯化疗组与联合组的中位 PFS 有统计学差异,中位 OS 无差异,联合腹腔灌注可以延长 PFS 比较,但对 OS 影响不大,这可能与疾病本身的生物行为以及目前没有更为有效的治疗手段有关。AGC 本身的生物侵袭性比较高,术后复发是多因素引起的,主要腹膜转移、淋巴转移和血行转移。本研究采取腹腔灌注控制腹膜转移,但淋巴转移和血行转移仍然存在,从而影响患者 OS。随着精准医学概念的提出,若能在胃癌的精准治疗上有所突破,势必会极大的延长胃癌患者的生存期。

联合组的不良反应主要以腹胀为主,Ⅰ~Ⅱ级发生率高,Ⅲ~Ⅳ级发生率低,联合组腹胀发生率高于单纯化疗组。本文结果显示两组恶心、呕吐和肝功能异常、腹泻、食欲减退及粒细胞下降等方面比较差异无统计学意义。

本研究显示局部晚期胃癌术后行腹腔穿刺灌注化疗,可提高疗效和患者的中位 PFS,不良反应无增加。晚期胃癌术后辅助化疗联合腹腔灌注化疗在不增加毒副反应的情况下有生存获益,患者耐受性较好。由于本研究病例数较少,可能存在一定的局限

性,我们会继续增加观察病例数做进一步研究。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 廖专, 孙涛, 吴浩, 等. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见 (2014 年 4 月·长沙) [J]. *胃肠病学*, 2014, 34(7): 408-427.
- [3] 季加孚, 武爱文. 进展期胃癌的新辅助化疗 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2008, 11(2): 110-112.
- [4] Zheng Z, Zhang Y, Zhang L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of lymph node metastasis in early gastric patients [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 92.
- [5] Kang WM, Meng QB, Yu JC, et al. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5934-5940.
- [6] Pecqueux M, Fritzmann J, Adamu M, et al. Free intraperitoneal tumor cells and outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*. 2015, 6(34): 35564-35578.
- [7] Chen Y, Tang WF, Lin J, et al. Efficacy of paclitaxel-based doublet regimens combining with intraperitoneal chemotherapy for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18620-18628.
- [8] Bartlett EK, Meise C, Roses RE, et al. Morbidity and mortality of cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy: outcomes from the ACS NSQIP database [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(5): 1494-1500.
- [9] Cocolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(1): 12-26.
- [10] Canbay E, Yonemura Y, Brucher B, et al. Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1): 1-3.
- [11] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1980, 40(2): 256-260.
- [12] 刘亚岚, 颜赞芳, 石书红, 等. 热疗联合胸腹腔灌注化疗与免疫相关因子 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(12): 1669-1671.
- [13] 韩鸿彬, 韩保卫, 刘帅峰, 等. 早期腹腔化疗在进展期胃癌术后的临床疗效观察 [J]. *热带医学杂志*, 2007, 7(8): 763-765.
- [14] 孙雅丽. 进展期胃癌腹腔化疗疗效的 Meta 分析 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2015, 47(1): 121-123.
- [15] 黄万中, 蒋华, 刘燕文, 等. 紫杉醇腹腔灌注化疗联合 LV/5-Fu/OXA 静脉用药治疗晚期胃癌的疗效及安全性 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(17): 3212-3214.

收稿日期: 2016-05-10 编辑: 王国品