

经皮经肝胆道引流联合全身静脉化疗治疗中 晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸

王国宝¹, 范卫君², 林旭滨¹, 陈晓勤¹, 吕跃^{1*}

(中山大学肿瘤防治中心//华南肿瘤学国家重点实验室 1. 内科, 2. 影像介入科, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】探讨经皮经肝胆道引流(PTCD)联合全身静脉化疗治疗中晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸的临床价值。【方法】回顾性分析23例中晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸的患者。所有患者先进行PTCD解除胆道梗阻症状,待血清胆红素指标明显改善后,12例采用吉西他滨联合顺铂全身化疗,11例采用吉西他滨联合草酸铂全身化疗。分析PTCD疗效、化疗有效率、生存期及不良反应。【结果】血清总胆红素由PTCD术前(157 ± 11) $\mu\text{mol/L}$ 降至术后(35 ± 4) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.001$);化疗后部分缓解6例,稳定6例,进展11例,化疗有效率为26.1%;总临床受益反应为60.9%;中位无进展生存期为5.2个月;中位生存期为8.2个月;GP与GEMOX方案组化疗有效率、无进展生存期、中位生存期差异无明显统计学意义($P > 0.05$);化疗不良反应中骨髓抑制的总发生率为78.3%,消化道反应为69.6%,肝、肾功能损害及外周神经毒性均为I、II度,无化疗相关的死亡。【结论】经皮经肝胆道引流联合全身静脉化疗是中晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸的安全、可行的治疗方法。

关键词: 胰腺癌; 梗阻性黄疸; 经皮经肝胆道引流; 化疗

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)03-0326-05

Percutaneous Transhepatic Cholangial Drainage Combined with Chemotherapy in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer with Obstructive Jaundice

WANG Guo-bao¹, FAN Wei-jun², LIN Xu-bin¹, CHEN Xiao-qin¹, LV Yue^{1*}

(1. Department of Medical Oncology, 2. Medical Imaging and Interventional Center, Cancer Center of SUN Yat-sen University// State Key Laboratory in South China, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 To discuss the clinical value of percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) combined with chemotherapy as the treatment for locally advanced or metastatic pancreatic cancer with obstructive jaundice. 【Methods】 Twenty-three patients who suffered from locally advanced or metastatic pancreatic cancer with obstructive jaundice were analyzed retrospectively. The regimen was administered to the patients after the symptoms of obstruction of biliary tract were relieved as well as the value of serum bilirubin was obviously decreased. 12 patients received Gemcitabine and cisplatin, and 11 patients received Gemcitabine and oxaliplatin. Then to analyze effect, and complications of PTCD, overall survival, efficacy and toxicity of chemotherapy. 【Results】 Of the 23 patients, Total serum bilirubin was decreased from 157 ± 11 $\mu\text{mol/L}$ to 35 ± 4 $\mu\text{mol/L}$ after PTCD ($P < 0.001$). 6 achieved partial remission, 6 had stable disease, and 11 had progressive disease. The objective response rate was 26.1%. The proportion of clinical benefit response was 60.9%. The PFS was 5.2 months and median overall survival was 8.2 months. There was no significant difference between the GP group and the GEMOX group ($P > 0.05$). The total occurrence rate of myelosuppression was 78.3%. The occurrence rate of gastrointestinal adverse events was 69.6%, Liver function damage renal function damage and peripheral neurotoxicity were grade I - II. No chemotherapy-related death occurred. 【Conclusion】 PTCD combined with chemotherapy is a safe and feasible therapy for locally advanced or metastatic pancreatic cancer with obstructive jaundice.

Key words: pancreatic cancer; obstructive jaundice; percutaneous transhepatic cholangial drainage; chemotherapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(3): 326-330]

收稿日期: 2008-10-18

基金项目: 广东省中医药管理局科研基金(1050167)

作者简介: 王国宝, 硕士研究生, 医师; * 通讯作者, 吕跃, 教授, E-mail: luyue@medmail.com.cn

胰腺癌是一种转移发生较早、预后差、恶性程度极高的肿瘤,约占恶性肿瘤发病率的1%~2%^[1]。较多中、晚期胰腺癌患者因为肿瘤本身或转移性淋巴结肿大压迫胆总管而合并梗阻性黄疸,常规化疗难以进行。然而,经皮经肝胆道穿刺引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)减轻黄疸之后采用全身静脉化疗作为中晚期胰头癌合并梗阻性黄疸的一种治疗方法^[2],在国内外文献中极少报道。我们自2003年9月至2008年9月对23例中晚期胰头癌合并梗阻性黄疸患者进行了PTCD联合全身静脉化疗的方法,取得了较为满意的疗效,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

23例临床确诊的中晚期胰腺癌患者,全部经病理穿刺活检确诊。按胰腺癌TNM分期(AJCC, 2002),Ⅲ期13例,Ⅳ期10例。男16例,女7例;平均年龄56.3岁;肿瘤原发灶最大直径3.8~7.2 cm;初诊TBIL值测定:157±11;CA19-9值测定:64~4323 ng/mL,平均976 ng/mL;VAS法疼痛评分:5.9±1.9。

1.2 经皮经肝胆道引流

常规消毒铺巾,局麻后用22 G肝穿针经右侧腋中线穿刺肝内胆管(图1A);穿刺成功后交换PTCD套管(5F, COOK);经套管进行胆管造影了解肝内外胆管扩张情况以及梗阻部位(图1B);沿套管送入超滑导丝(.38, TERUMO)。若导丝能够通过顺利通过狭窄段进入十二指肠则放置32侧孔胆道内外引管(7F, COOK)(图1C);若导丝未能通过狭窄段则放置6孔胆汁外引流管(7F, COOK)。引流管放置成功后再次进行造影确认位置恰当(图1D)。固定引流管外口后均接胆汁引流袋。术后予舒普深静脉注射2.0 g,每日2次,预防感染3~5 d,并记录24 h胆汁引流量。

1.3 全身静脉化疗

待胆红素相关指标明显改善(TBIL < 45 μmol/L)后根据化疗方案不同可分为两组:12例患者采用GP方案(吉西他滨+顺铂)全身静脉化疗,吉西他滨1 000 mg/m²,第1、8、15天用药,每次持续灌注30 min;顺铂30 mg/m²,第1、3、5天用药。每4周重复1次为1疗程。用药两个疗程后

评价疗效。11例患者采用GEMOX方案(吉西他滨+草酸铂)全身静脉化疗,吉西他滨1 000 mg/m²,第1、8天用药;草酸铂100 mg/m²,第2天用药,静滴2~3 h。每3周重复1次为1疗程。每治疗2个疗程后复查CT评价疗效。当出现病情进展时停止用药,对于病情稳定及有效的病例继续应用原方案至6个疗程。

1.4 评价指标

记录第1、3、6、12个月引流通畅率,PTCD术前、术后2周分别进行生化检查检测患者血清总胆红素指标。PTCD并发症包括可能出现的胆道感染、胆道出血、胆道再梗阻、胆瘘、胆源性腹膜炎等。

客观有效率是根据WHO疗效评价标准,将其分为4级:完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和病情进展(progressive disease, PD)。以达到的最大疗效为最终疗效。

临床受益反应(clinical benefit response, CBR)对疼痛、体力状况及体质量改变的综合评估标准如下^[3]:①至少有下列一项指标好转>14周,并且无任一指标的恶化(镇痛药物用量减少≥50%,疼痛强度减轻≥50%,KPS评分增加≥20分);②镇痛药物剂量、疼痛强度及体力状况稳定,非体液滞留的体重增加≥7%,并持续4周以上。

化疗不良反应评价按照NIH CTC 3.0(common toxicity criteria)的毒性指标及分级标准进行评价。

1.5 统计学方法

采用SAS 8.0统计学软件,对PTCD术前、术后血清学总胆红素比较采用 t 检验,GP、GEMOX两组化疗疗效比较采用Ridit等级资料分析;采用SPSS 13.0对所有病例及GP、GEMOX两组分别进行生存情况相关分析。

2 结果

2.1 PTCD引流通畅率、胆红素指标变化及并发症

所有患者PTCD手术均成功,其中单纯外引流6例,内外引流17例。引流通畅中位时间8.6个月,1、3、6、12个月通畅率分别为91.3%(21/23)、85%(17/20)、71.4%(10/14)和66.7%(4/6)。治疗后患者血清总胆红素明显下降,由术前(157±11) μmol/L降至术后(35±4) μmol/L($t = 40.32, P < 0.001$)。术前合并胆道感染4例,经

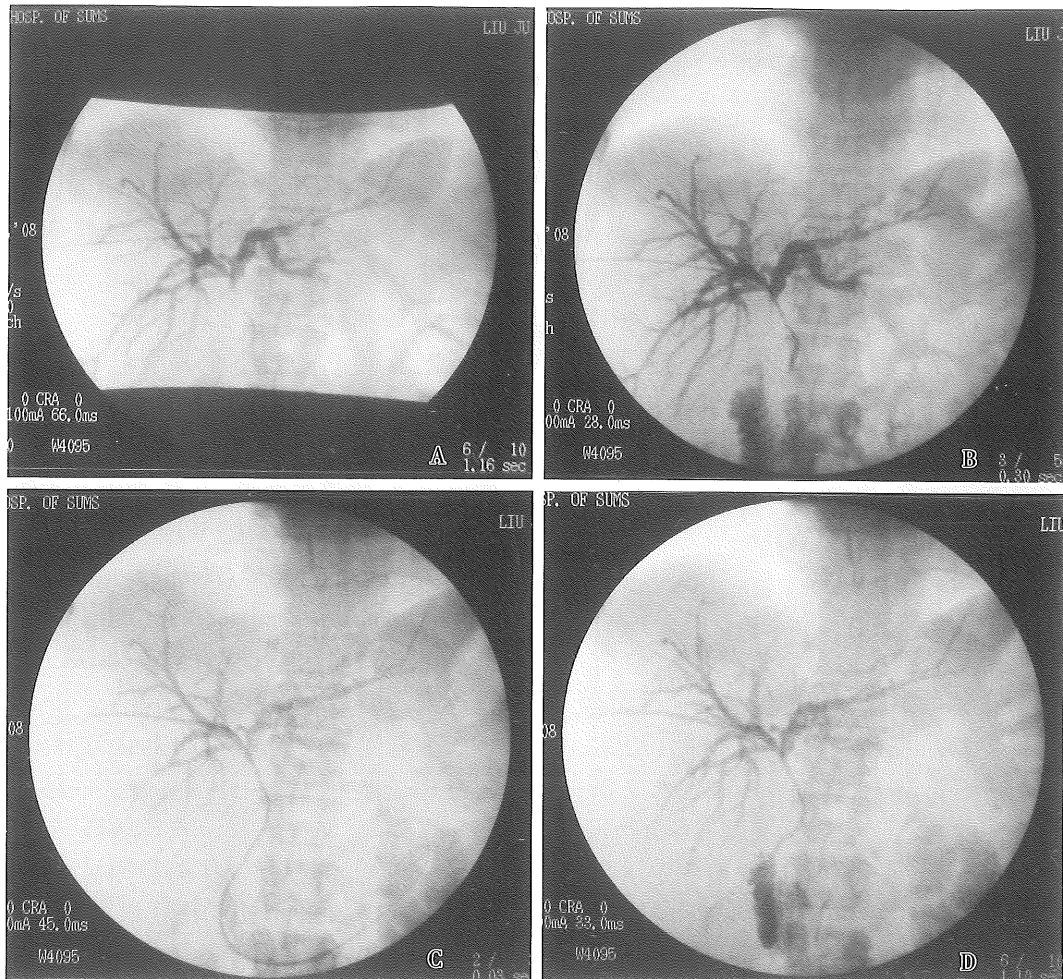


图 1 PTCD 术程

Fig.1 Procedures of PTCD

A: Puncture of intrahepatic bile duct; B: The intubation tube was post in and cholangiography were performed to understand the distribution of intrahepatic and extrahepatic bile duct and confirm the position of biliary tract obstruction; C: Guide wire was post in the intubation tube and the drainage tube was post in, too; D: Confirmation of the right position of the drainage tube by cholangiography

PTCD术及抗感染治疗后感染得以控制;术后新发胆道感染 3 例(13.0%),经甲硝唑反复冲洗胆管以及静脉应用舒普深抗感染治疗后控制;2 例(8.7%)并胆道出血,予止血处理后出血控制;术后 5 例(21.7%)出现再梗阻;2 例(8.7%)引流管脱落。出现再梗阻以及引流管脱落者,行引流管位置调整或重新放置新的引流管。

2.2 化疗有效率

所有患者无不能评估(not assessable, NA)病例。6 例 PR, 6 例 SD, 11 例 PD, 总有效率(objective response rate, ORR)为 26.1%。采用 GP 方案化疗组有效率为 25.0%; GEMOX 方案化疗组有效率为 27.3%。两组有效率之间的差异未显示出有统计学意义(Ridit 等级资料分析, $P > 0.05$; 表 1)。

表 1 GP 与 GEMOX 方案组疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect between the two groups

Curative effect	CR	PR	SD	PD
GP	0	3	3	6
GEMOX	0	3	3	5

$Z = 17.50, P = 0.50$

2.3 临床获益反应

所有患者均能评价临床获益反应。共 14 例患者达到了临床获益的标准,其中 7 例患者治疗后镇痛药物用量减少 $> 50\%$,疼痛强度 VAS 评分下降了 50%以上;7 例患者 PS 状态明显好转;4 例患者体质量增加 $\geq 7\%$,并持续 4 周以上。总 CBR 为

60.9%。

2.4 无进展生存期、中位生存期和1年生存率

截止随访时间为2008年9月30日。中位无进展生存期为5.2个月,中位总生存期为8.2个月,1年生存率为26.1%。GP方案组中位无进展生存期为4.7个月,中位总生存期为7.1个月,1年生存率为25.0%。GEMOX组中位无进展生存期为5.6个月,中位总生存期为8.9个月,1年生存率为27.3%。GP方案与GEMOX方案化疗组中位无进展生存期、中位生存期、1年生存率均无统计学差异(P 值分别为0.434、0.392、0.431)。

2.5 化疗不良反应

有8例患者因出现不同级别不良反应而需要减量,其中因骨髓抑制减量的6例,因肝功能损坏减量的2例。总的骨髓抑制率为78.3%(18/23),Ⅲ+Ⅳ度骨髓抑制的发生率为30.4%(7/23)。血小板下降的发生率为26.1%(6/23),有2例患者需要输注血小板,但无出血发生。消化道反应的总发生率为69.6%(16/23),5例为Ⅲ度呕吐。肝功能损害的总发生率为21.7%(5/23),肾功能损害的总发生率为8.7%(2/23)。外周神经毒性的发生率为21.6%(5/23),且两患者均为Ⅰ~Ⅱ度。

3 讨论

3.1 PTCD目的、疗效、引流通畅率及并发症

胰头癌合并梗阻性黄疸发生率高,其原因为胰头占位压迫胆总管胰腺段或转移性淋巴结肿大压迫胆总管,胆汁引流不畅继发胆道梗阻相关症状。患者血清学胆红素水平高、肝功能较差,多数患者因进行性黄疸加重不能耐受全身化疗。因此,对于中晚期胰头癌合并梗阻性黄疸的病例,首先通过PTCD的方法解除胆道梗阻症状,然后进行一线方案全身静脉化疗,从而在一定程度上控制肿瘤发展、部分病例可以部分缓解,此方法安全、可行。

目前解决胰头癌合并梗阻性黄疸主要有胆肠吻合术、PTCD及内镜下胆道支架植入术等几种方法。胆肠吻合术多因患者年老、体弱、低蛋白血症、胆道感染、伴肝肾功能不良以及难以耐受手术等多方面的限制^[4]。内镜下胆道支架植入术往往因导丝未能逆行通过胆道狭窄段而失败。PTCD操作简单、并发症少,对缓解胆道梗阻,减少肝损害起到重要的作用。本研究23例病例通过PTCD术,2

周后患者胆红素指标明显下降,部分降至正常水平。PTCD操作引起的并发症主要为出血、胆管炎、胆瘘、水电解质紊乱等。本研究病例PTCD术后新发胆道感染3例,考虑可能与肠道细菌经内外引流管逆行进入肝内胆管所致,经甲硝唑反复冲洗以及静脉应用舒普深抗感染治疗后控制。PTCD近期疗效明显,其长期疗效仍值得关注。而影响引流长期疗效的关键是再狭窄。本研究病例显示引流通畅中位时间为8.6个月。出现再狭窄可能与胰头肿瘤进展、引流管内胆汁淤滞进而胆泥形成以及因引流管走形影响致引流不畅等因素有关。部分学者^[5-6]在进行花费—效益分析时认为,估计病人生存期大于4个月时宜植入金属支架。

3.2 胰腺癌化疗策略分析

目前胰腺癌的化疗主要有吉西他滨单药及以吉西他滨为主的联合化疗两种方案^[7]。国内外文献报道吉西他滨单药治疗进展期胰腺癌的有效率为5.4%~19.0%,中位生存期约3.9~6.3个月^[8-11]。本研究未设立吉西他滨单药组,结果显示吉西他滨联合化疗方案治疗晚期胰腺癌患者的总有效率为26.1%,中位生存期为8.2个月,均高于文献报道的吉西他滨单药治疗的有效率及中位生存期,与国内外报道GEMOX方案治疗方案有效率20%~32%^[11-14]大致相仿。关于吉西他滨联合化疗方案较单药方案的优势,梁汉霖^[15]报道的2个联合顺铂RCT的Meta分析显示:GEMOX方案半年生存率较吉西他滨单药提高9%(95%CI 0.03~0.16, $P=0.005$),1年生存率也有改善的趋势,但差别无统计学意义($P=0.07$)。谢德荣^[16]报道的6个联合顺铂RCT的Meta分析显示:GP方案较吉西他滨单药未能改善进展期胰腺癌患者的半年(RD:0.05,95%CI -0.03~0.13, $P=0.24$)及1年的生存率(RD:0.06,95%CI -0.01~0.14, $P=0.11$),而不良反应有可能增加。

关于GP与GEMOX两种化疗方案的比较,本研究中采用GEMOX方案患者的有效率为27.3%,稍高于GP方案患者的有效率(25.0%),但差异无统计学意义。GP方案组中位无进展生存期为4.7个月,中位生存期为7.1个月,1年生存率为25.0%;GEMOX组中位无进展生存期为5.6个月,中位生存期为8.6个月,1年生存率为28.6%。GP方案与GEMOX方案化疗组中位无进展生存期、中位生存期、1年生存率均无统计学差异($P >$

0.05)。本研究化疗 CBR 为 60.9%, 高于文献报道的 23%~40%^[8-11], 部分患者的疼痛、体力状况及体重均有不同程度的改善, 可能与本研究病例数较少有关。

3.3 化疗不良反应

本研究化疗不良反应中骨髓抑制率为 78.3%, 血小板下降的发生率较高, 为 26.1%, 可能与吉西他滨的毒副作用有关, 故化疗过程中需密切关注血像尤其是血小板计数的变化并及时处理。本研究患者 PTCD 术前肝功能多较差, 故化疗致肝功能损害发生率较高为 21.7%, 加之部分患者肝功能储备较差, 因此化疗过程中加强护肝处理较为重要。

综上所述, 我们认为经皮经肝胆道引流联合全身静脉化疗治疗中晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸疗效肯定, 使原先由于高胆红素血症而无法进行化疗病人从治疗中受益, 而且临床耐受性良好。但由于病例较少, 尚需有待于进一步加大临床观察病例数, 总结更多的临床经验。

参考文献:

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 619-625.
- [2] 吴沛宏, 黄金华, 罗鹏飞. 肿瘤介入诊疗学 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 693-701.
- [3] Rothenberg ML. New developments in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Oncology (Huntingt)*, 1996, 10(9 Suppl): S18-S22.
- [4] 刘鲁明. 胰腺癌中西医诊治指南(2006.2.16.第一版) [M]. 中国临床肿瘤学教育专辑, 2007: 393-400.
- [5] Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, et al. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 49(4 Pt 1): 466-471.
- [6] Arguedas MR, Heudebert GH, Stinnett AA, et al. Biliary stents in malignant obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma: a cost-effectiveness analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(4): 898-904.
- [7] 谢德荣, 梁汉霖, 杨琼, 等. 吉西他滨联合化疗一线治疗晚期胰腺癌生存结果的亚组 meta 分析 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2007, 28(5): 565-569.
- [8] 郭双双, 王羽, 杨琼, 等. 吉西他滨联合 5-Fu 或卡培他滨与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌对比的 meta 分析 [J]. *循证医学*, 2006, 6(1): 42-47.
- [9] Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2212-2217.
- [10] Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin with gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3946-3952.
- [11] Louvet C, Labianea R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3509-3516.
- [12] Alberts S R, Townley P M, Goldberg R M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: a north central cancer treatment group phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(4): 580-585.
- [13] Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(16): 1512-1518.
- [14] Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer: a phase II study [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(4): 481-485.
- [15] 梁汉霖, 王羽, 谢德荣. 关于晚期胰腺癌的 Meta 分析: 吉西他滨联合化疗与吉西他滨单药 [J]. *循证医学*, 2005, 5(3): 156-165.
- [16] Xie DR, Liang HL, Wang Y, et al. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone [J]. *Chin J Dig Dis*, 2006, 7(1): 49-54.

(编辑 张恩健)