

吉西他滨肝动脉灌注治疗晚期肝癌

Transcatheter arterial infusion of gemcitabine for treatment of advanced hepatic cancer

叶 萍,李兆申,张文俊,刘 枫,施新岗
(第二军医大学长海医院消化内科,上海 200433)

[摘要] 目的:评价吉西他滨肝动脉灌注治疗晚期肝癌的疗效和安全性。方法:对 22 例肝癌患者采用吉西他滨肝动脉灌注结合静脉化疗,以 30 例采用 5-氟尿嘧啶(1 g)、表柔比星(40 mg)、吡柔比星(80 mg)联合化疗,经肝动脉灌注治疗的肝癌患者为对照,对患者的疾病相关症状改善、疗效和不良反应进行评价。结果:吉西他滨组和对对照组治疗后疗效、肝区疼痛改善率、生存时间均无显著性差异。对照组治疗后胆红素水平升高且白蛋白水平降低,但吉西他滨组治疗前后无统计学差异。吉西他滨组胃肠道和骨髓抑制等不良反应较对照组少见。结论:吉西他滨肝动脉灌注治疗晚期肝癌能够改善患者的生存质量,延长患者的生存期,无严重毒副反应。

[关键词] 肝肿瘤;吉西他滨;动脉灌注;治疗结果;不良反应

[中图分类号] R 735.7 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2006)10-1154-03

盐酸吉西他滨(择菲)是国产阿糖胞苷类似物,属抗代谢类抗癌药。有学者报道吉西他滨治疗晚期肝癌缓解率达 17.8%^[1]。我院自 2003 年 10 月至 2006 年 1 月采用吉西他滨肝动脉灌注治疗晚期肝癌,并与对照组传统联合化疗方案进行疗效及毒副反应进行了比较研究,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象入选标准 收治标准:影像学/血清学证实的晚期肝癌,且已不能手术切除或无局部无水乙醇注射(PEI)治疗者;身体功能状况 KPS 评分 70 以上;CT 和 MRI 证实有可测肿瘤病灶;预期患者寿命在 12 周以上;术前调整至白细胞 $3.5 \times 10^9/L$,血小板 $50 \times 10^9/L$,Hb 90 g/L,PT < 20 s;肾功能基本正常;有肝硬化病史患者,依据肝功能 Child 分级为 B~C 级;所有患者均采用经股动脉、腹腔干动脉至肝

固有动脉插管进行化疗加 10 ml 碘化油栓塞治疗。排除标准:肝功能明显异常,经保肝治疗后改善不明显者;肾功能异常:血清肌酐值 > 正常上限值 1.25 倍;合并重要器官功能障碍,不能耐受动脉灌注抗癌药物治疗者。

1.2 研究对象 吉西他滨组:男 14 例,女 8 例。年龄 49~76 岁,平均(63 ± 5.34)岁。KPS 为 80 者 8 例,>90 者 14 例。肝癌合并门静脉癌栓 17 例,其中单纯性门静脉主干癌栓 11 例,累及左、右肝内静脉 6 例;全部患者 AFP > 400 ng/ml。

对照组:男 18 例,女 12 例。年龄 34~76 岁,平均(59 ± 9.75)岁。KPS 为 80 者 18 例,>90 者 12 例。肝癌合并门静脉癌栓 11 例,其中单纯性门静脉主干癌栓 7 例,累及左、右肝内静脉 4 例;其中 25 例患者 AFP > 400 ng/ml。

两组患者的 TNM 分期、肿瘤大小及肝功能分级情况无差异性,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的肿瘤大小、肝功能分级及 TNM 分期的比较

组别	N	肿瘤大小		TNM 分期			肝功能 Child 分级	
		单发	多发	A	B	C	B 级	C 级
吉西他滨组	22	7	14	7	12	3	15	7
对照组	30	9	21	10	18	2	20	10

1.3 治疗计划 符合入选标准的患者,在完成病史/体检、KPS 评定、影像学检查并记录病灶测量、AFP、血常规、肝肾功能、心电图、体质量测量后,实施化疗。每月复查血常规、AFP 及血液生化检查,行 B 超检查并测量肿瘤病灶。

1.4 化疗方案 吉西他滨组:在第 1 天行肝动脉插管进行吉西他滨 1.4~1.6 g 化疗加 10 ml 碘化油栓塞治疗;第 8 天行吉西他滨同等剂量静脉化疗,为 1 个疗程治疗。间歇 1 个月行第 2 个疗程,共 3 个疗程。对照组:行肝动脉插管进行 5-氟尿嘧啶(1 g)、表柔比星(40 mg)、吡柔比星 80 mg 联合化疗,加 10 ml 碘化油栓塞治疗。间歇 2 个月行第 2 个疗程,共 3 个疗程。

1.5 疗效和不良反应判定 (1)疾病相关症状改善(disease related symptom improvement,DRSI)判断标准:DRSI 是对疼痛、体力状况及体质量改变做出的综合评估,一般为临床收益反应,即疼痛强度减轻 50%,镇痛药用量减少 50%,体力状况改善 20 分;或疼痛强度、镇痛药用量和体力状况稳定,体质量 7%。

(2)疗效评价:根据 WHO 的完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、病情进展(PD)标准。CR:病灶完全消

[作者简介] 叶 萍,硕士,副教授、副主任医师。
E-mail: yeping22@hotmail.com

失并维持 >4 周; PR: 病灶最大长径和最大垂直径的乘积缩小 50% 以上并维持 4 周以上; SD: 病灶最大长径和最大垂直径的乘积缩小 50% 以下, 或增大不超过 25% 并维持 4 周以上; PD: 病灶最大长径和最大垂直径的乘积增大 25% 以上或出现新病灶。

(3) 不良评价: 依照 WHO 分级标准。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 8 软件进行统计学处理。两组治疗前后症状改善情况以及恶心呕吐不良反应以百分率表示, 采用 χ^2 检验; 血白细胞、血红蛋白、血小板、生存期和肝功能、AFP 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 Student's *t* 检验。

2 结果

2.1 疗效评价 吉西他滨组无 CR, 4 例 (18.2%) PR, 6 例 (27.3%) SD, 12 例 (54.5%) PD; 对照组 30 例中无 CR, 5 例

PR (16.7%), 7 例 (23.3%) SD, 18 例 (60%) PD。两组相比无显著差异。吉西他滨组患者肝区疼痛缓解率为 54.5% (12/22), 对照组为 50.0% (15/30), 两组相比无显著差异; 吉西他滨组食欲有所增加者为 45.5% (10/22), 而对照组为 36.7% (11/30), 两组相比差异显著 ($P < 0.05$)。

2.2 生存率随访 吉西他滨组平均生存时间为 (12.31 \pm 5.54) 个月, 对照组为 (10.11 \pm 6.21) 个月, 两组相比无明显差异。

2.3 肝功能和 AFP 变化 两组肝功能治疗前后改变见表 2。吉西他滨组对患者的胆红素和白蛋白的影响较小, 相差无明显; 而对照组患者胆红素呈现明显升高, 白蛋白水平下降, 两组结果相比差异显著 ($P < 0.05$)。吉西他滨组 AFP 水平由治疗前的全部 >400 ng/ml, 治疗后有 5 例降至 400 ng/ml 以下。对照化疗组 AFP 水平由治疗前的 25 例患者 >400 ng/ml, 治疗后只有 13 例 >400 ng/ml。

表 2 两组患者治疗前后肝功能的變化

组别	N		($\bar{x} \pm s$)		
			胆红素 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	白蛋白 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
吉西他滨组	22	治疗前	57.32 \pm 22.35	28.51 \pm 5.13	57.58 \pm 10.66
		治疗后	62.35 \pm 19.89	27.33 \pm 3.12	85.31 \pm 14.12
对照组	30	治疗前	45.83 \pm 20.61	29.32 \pm 9.61	47.58 \pm 15.91
		治疗后	68.12 \pm 25.43 *	25.58 \pm 4.26 *	95.53 \pm 18.87

* $P < 0.05$ 与吉西他滨组比较

2.4 不良反应 吉西他滨组发生恶心呕吐 7 例, 占 32%, 其中度 2 例, 4 例, 度 1 例; 对照化疗组出现恶心呕吐 16 例 (53%), 其中度 3 例, 度 10 例, 度 3 例。两组相比相差显著 ($P < 0.05$)。

吉西他滨组治疗前后血白细胞降低 1 例, 占 4.5%, 白细胞计数治疗前为 (4.03 \pm 1.12) $\times 10^9/\text{L}$, 与治疗前 (3.82 \pm 1.42) $\times 10^9/\text{L}$ 相比无明显统计学差异。血红蛋白治疗前为 (101.2 \pm 36.5) g/L, 与治疗前 (98.6 \pm 25.4) g/L 相比无明显统计学差异。吉西他滨组血小板降低度 2 例, 无须特殊处理。

对照化疗组白细胞降低 15 例, 占 50%, 其中度 8 例, 度 2 例, 度 3 例, 度 1 例, 并给予粒细胞集落刺激因子 (惠尔血) 进行治疗。白细胞计数治疗前为 (4.27 \pm 1.84) $\times 10^9/\text{L}$, 与治疗前 (3.34 \pm 1.56) $\times 10^9/\text{L}$ 相比有统计学差异 ($P < 0.05$)。血红蛋白治疗前为 (103.8 \pm 39.2) g/L, 与治疗前 (92.7 \pm 34.9) g/L 相比无统计学差异。对照组血小板降低度 1 例, 无须特殊处理。对照组出现 1 例脱发。

3 讨论

以往临床对于失去手术切除机会的晚期肝癌患者, 采用传统的联合化疗加栓塞 (TACE) 治疗, 大量的研究表明 TACE 可延长不能手术原发性肝癌患者的生存率^[1-3]。常规传统的化疗方案常用 5-氟尿嘧啶 (1 g)、表柔比星 (40 mg)、吡柔比星 (80 mg) 联合化疗。化疗后患者的并发症, 如恶心呕吐、白细胞减少、脱发等, 常使得有些患者难以耐受, 尤其是一些晚期肿瘤、一般情况差和肝功能异常的患者, 甚至不得不中

止序贯治疗。

近年来国内外已有临床研究发现吉西他滨对胰腺癌和肺小细胞性肺癌的疗效显著, 对晚期肝癌^[4]、胃肠道肿瘤^[5-7]、胆管细胞癌^[8]等也具有一定的疗效。吉西他滨是一种新的阿糖胞苷类似物, 亲脂性是阿糖胞苷的 3~4 倍, 故更易于穿透细胞膜而被细胞摄取。且不易被 DNA 外切酶切除, 与脱氧胞苷激活酶有更强的亲和力, 该药物对肝脏肿瘤细胞具有特异性的抑制作用, 尤其是经股动脉插管肝动脉行股动脉灌注疗效更佳。本研究结果表明: 经肝动脉灌注吉西他滨治疗的 22 例晚期肝癌患者, 4 例获 PR (18%), 与对照组 5 例获 PR (16.7%) 相比无统计学差异, 表明吉西他滨经肝动脉灌注治疗晚期肝癌与传统的 TACE 方案相比具有同等疗效, 结果与国外文献^[9]相符。

TACE 在消灭微小病灶、减少肿瘤复发和提高手术疗效及延长生存期方面都有十分重要的作用^[10-12]。本研究显示, 吉西他滨组的平均生存时间与对照组相比无统计学差异, 表明吉西他滨对晚期肝癌的治疗效果可靠。吉西他滨对患者食欲影响较对照组小, 化疗的耐受性好, 同时减少对血液和肝脏的毒副作用, 但对肝区疼痛缓解两组无差别。

TACE 可使晚期肝癌的肝功能进一步损害, 因此肝功能也是决定晚期肝癌能否继续治疗的“金标准”, 并成为众多学者关注的问题。吉西他滨组晚期肝癌患者治疗前后胆红素水平升高和白蛋白水平降低无明显差异, 而对照组治疗前后相比有统计学差异, 表明吉西他滨对肝功能的影响较传统联合化疗作用小, 有利于保持良好的肝功能接受进一步的化疗。

吉西他滨组患者出现恶心呕吐 7 例,占 32%,且程度较轻,多为 Ⅰ~Ⅱ度,而对照组 16 例,占 53%,且程度较重,两组相比差异显著;吉西他滨对白细胞计数减少程度较对照组轻,两组相比差异显著。这表明吉西他滨能有效地提高晚期肝癌患者化疗后的生活质量^[10,11]。

因此,吉西他滨治疗晚期肝癌,具有疗效可靠、化疗反应少、毒副作用小等优点,值得临床进一步进行深入研究。

[参考文献]

[1] Tanaka K, Nakamura S, Numata K, et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis[J]. *Cancer*, 1998, 82:78-85.

[2] 刘 崎, 贾雨辰, 田建明, 等. 原发性肝癌介入治疗中影响因素及其临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 1996, 18:359-361.

[3] 程留芳, 王志强, 蔡逢春, 等. 240 例不能手术切除的原发性肝癌肝动脉化疗栓塞生存期分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 1996, 18:362-364.

[4] Yang TS, Lin YC, Chen JS, et al. Phase study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89:750-756.

[5] Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases[J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29:225-231.

[6] Correale P, Messinese S, Caraglia M, et al. A novel biweekly multi-

drug regimen of gemcitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU), and folinic acid (FA) in pretreated patients with advanced colorectal carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90:1710-1714.

[7] Ryan DP, Lynch TJ, Grossbard ML, et al. A phase study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic solid tumors[J]. *Cancer*, 2000, 88:180-185.

[8] Yamashita Y, Taketomy A, Fukuzawa K, et al. Gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients with advanced biliary tree cancers: a pilot study[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26:771-775.

[9] Parikh PM, Fuloria J, Babu G. A phase study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Trop Gastroenterol*, 2005, 26:115-118.

[10] 石学涛, 李 胜. 吉西他滨肝动脉灌注治疗晚期肝癌[J]. *中国癌症杂志*, 2003, 13:280-286.

[11] Ueno K, Miyazono N, Nishiyad H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy using iodized oil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation of three regimens and analysis of prognostic factors[J]. *Cancer*, 2000, 88:1574-1581.

[12] Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, et al. Efficacy on survival of hepatocellular carcinoma patients of transarterial target treatment: an Italian experience [J]. *Cancer*, 1995, 75:2427-2434.

[收稿日期] 2006-04-03 [修回日期] 2006-07-17
[本文编辑] 曹 静

·研究简报·

内镜面罩在无痛纤维支气管镜检查中的应用

Application of endoscopic facial mask in painless fiberoptic bronchial endoscopy

熊源长, 陈 辉, 许 华, 邓小明

(第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433)

[关键词] 氧吸入疗法; 内镜面罩; 支气管镜; 麻醉

[中图分类号] R 472 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2006)10-1156-02

使用普鲁泊福等全身麻醉药行无痛检查可减少患者在检查中的不适, 已深受患者和医务人员的欢迎。但麻醉过程中偶可发生呼吸抑制等并发症, 常规鼻导管或面罩给氧可能效果不佳, 严重者甚至造成血氧饱和度下降, 增加检查风险。内镜面罩(endoscopic facial mask)是一种新型吸氧面罩, 其通过旁侧开孔与简易呼吸器或呼吸机、麻醉机相连, 可进行加压给氧, 中央检查孔用于插入光导纤维内镜进行呼吸道或胃肠道检查, 实现了内镜操作与加压供氧同步进行。国内外作者报道仅有借助内镜面罩进行困难气管插管的经验^[1-3], 本研究拟探讨应用内镜面罩提高无痛纤维支气管镜检查安全性的方法。

1 资料和方法

选择行纤维支气管镜检查的患者 46 例(男 21 例, 女 25

例), 其中 X 线或 CT 示肺门阴影者 29 例, 咯血原因待查者 13 例, 气管内支架植入术后复查者 4 例。患者年龄 18~62 岁, 体重 44~71 kg, ASA Ⅰ~Ⅱ级。检查前常规禁食、水 12 h 以上, 无麻醉前用药。检查时间 15~58 min, 平均 23 min。

检查前给予患者雾化吸入 2% 盐酸利多卡因 10 ml 15~20 min。入室后平卧于检查床上, 开放上肢静脉, 接多功能监护仪持续监测心电图(ECG)、无创血压(BP)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)。使用 5# 内镜面罩(德国 VBM 公司生产)吸纯氧 3 min 后, 缓慢静脉注射枸橼酸芬太尼 0.05 mg + 普鲁泊福 1~2 mg/kg 诱导麻醉。待患者意识消失后, 用头带将内镜面罩固定于患者口鼻部, 面罩延长管接麻醉机管道 Y 型接

[作者简介] 熊源长, 硕士, 副教授、副主任医师, 硕士生导师。

E-mail: ychxiang@anesthesia.org.cn

