

胰腺癌扩大切除术后经动脉化疗泵区域灌注化疗 30 例

吕平, 刘芳, 王春友, 熊炯炘, 陈立波, 万赤丹, 高金波, 润晓勤

吕平, 王春友, 熊炯炘, 陈立波, 万赤丹, 高金波, 润晓勤, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科中心 湖北省武汉市 430022
刘芳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科 CT 室 湖北省武汉市 430022

吕平, 男, 1968-06-30 生, 广西桂平市人, 汉族, 1991 年同济医科大学学士, 1999 年同济医科大学博士, 主治医师, 主要从事胰腺疾病临床与基础研究。
项目负责人: 吕平, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科中心。luli@public.wh.hb.cn
电话: 027-85726273 传真: 027-85726830
收稿日期: 2003-09-06 接受日期: 2003-10-18

Regional perfusion chemotherapy via arterial chemotherapy pump after extended resection for pancreatic cancer

Ping Lü, Fang Liu, Chun-You Wang, Jiong-Xing Xiong, Li-Bo Chen, Chi-Dan Wan, Jing-Bo Gao, Xiao-Qing Run

Ping Lü, Chun-You Wang, Jiong-Xing Xiong, Li-Bo Chen, Chi-Dan Wan, Jing-Bo Gao, Xiao-Qing Run, Center for Pancreatic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Fang Liu, CT Unit, Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Ping Lü, Center for Pancreatic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. luli@public.wh.hb.cn
Received: 2003-09-06 Accepted: 2003-10-18

Abstract

AIM: To improve the survival rate of pancreatic cancer patients after extended pancreatectomy.

METHODS: The clinical data of pancreatic cancer patients were reviewed after extended pancreatectomy, without adjuvant therapy (control group, $n=27$) or with 5-fluorouracil (5-FU) regional perfusion via arterial chemotherapy pump (5-FU group, $n=30$), and the prognosis of the two groups were compared.

RESULTS: The survival rate in 5-FU group (median survival time=16 months) was significantly better than that in control group (median survival time=12 months) ($P<0.05$, Kaplan-Meier survival analysis, Log rank test); The 2-, 3-year cumulative survival rates in 5-FU group were 37% and 26% respectively, significantly better than those in the control group (15% and 5% respectively) ($P<0.05$, χ^2 test); The cumulative rate of death by hepatic metastasis alone in 5-FU group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$, Log rank test); The WHO grade toxicities of 5-FU group generally were WHO I and II, and no WHO IV toxic events were observed.

CONCLUSION: 5-FU regional perfusion chemotherapy via arterial chemotherapy pump after extended resection for pancreatic cancer can reduce the hepatic metastasis with

relatively mild toxicities and increase the survival rate of the patients.

Lü P, Liu F, Wang CY, Xiong JX, Chen LB, Wan CD, Gao JB, Run XQ. Regional perfusion chemotherapy via arterial chemotherapy pump after extended resection for pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(3):734-737

摘要

目的: 探讨进一步提高胰腺癌扩大切除术患者生存率的方法。

方法: 回顾性分析胰腺癌扩大切除术后患者中未行辅助治疗(对照组, $n=27$)或经动脉化疗泵行 5-氟尿嘧啶(5-FU)区域灌注(5-FU 组, $n=30$)两组患者的临床资料并比较其预后。

结果: 5-FU 组(中位生存期 16 mo)生存率显著高于对照组(中位生存期 12 mo)($P<0.05$, Kaplan-Meier 生存分析, Log rank 检验); 5-FU 组 2 a 及 3 a 累积生存率分别为 37% 和 26%, 均显著高于对照组(分别为 15% 和 5%)($P<0.05$, χ^2 检验); 5-FU 组肝转移累积死亡率明显低于对照组($P<0.05$, Log rank 检验); 5-FU 组 WHO 化疗毒副反应分级多为 WHO I, II 级, 未出现 WHO IV 级毒副反应。

结论: 胰腺癌扩大切除术后经动脉化疗泵行 5-FU 区域灌注化疗能明显减少肝脏转移且毒副反应较轻, 可进一步提高患者生存率。

吕平, 刘芳, 王春友, 熊炯炘, 陈立波, 万赤丹, 高金波, 润晓勤. 胰腺癌扩大切除术后经动脉化疗泵区域灌注化疗 30 例. 世界华人消化杂志 2004;12(3): 734-737

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/734.asp>

0 引言

近年来胰腺癌发病率国内外都明显增加^[1-4], 5 a 生存率仅为 5.0%^[4-7]. 局部复发和肝转移仍是胰腺癌术后死亡的常见原因^[8-14]. 目前有少数国外研究表明胰腺癌切除术后采用介入方法行腹腔动脉灌注 5-FU^[15]或经肝动脉和门静脉双途径灌注 5-FU^[16]能抑制肝脏转移并显著提高患者的生存率. 而国内尚未见报道. 近年我科有关胰腺癌扩大切除术后经动脉化疗泵行区域灌注化疗的结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 1995-12/2001-06 本中心获扩大切除并存活胰腺癌患者中有 30 例术后经动脉化疗泵行 5-FU 区域灌注化疗(5-FU 组), 另 27 例术后未行辅助治疗的患

者作为对照组. 回顾分析至2002-12. 两组无显著性差异 ($P > 0.05$), 具有可比性(表 1).

表 1 两组胰腺癌患者一般资料

	对照组	5-FU 组	t 或 χ^2 值
n	27	30	
年龄(岁)	55.4 ± 13.9	58.8 ± 11.5	-1.000
性别(男/女)	16/11	15/15	0.491
胰腺切除方式, n (%)			0.334
全切	2 (7.4)	2 (6.7)	
胰头切除	21 (77.8)	25 (83.3)	
体尾切除	4 (14.8)	3 (10.0)	
肿瘤大小(cm), n(%)			1.019
0-2.0	2 (7.4)	4 (13.3)	
2.1-4.0	16 (59.3)	19 (63.3)	
4.1-6.0	9 (33.3)	7 (23.3)	
淋巴结受累, n (%)			0.929
N0	3 (11.1)	6 (20.0)	
N1	14 (51.9)	13 (43.3)	
N2	10 (37.0)	11 (36.7)	
浸润超过后腹膜, n(%)	19 (70.4)	20 (66.7)	0.090
门静脉切除, n(%)	14 (51.9)	12 (40.0)	0.805
联合脏器切除, n(%)	4 (14.8)	5 (16.7)	0.037
输全血量(mL)	607 ± 204	587 ± 196	0.392

N0= 无淋巴结受累; N1= 第 1 站淋巴结受累; N2= 第 2 站淋巴结受累. 年龄、输血量采用 t 检验, 其余采用 χ^2 检验. $P > 0.05$.

1.2 方法 5-FU 组关腹前经胃十二指肠动脉断端将化疗泵导管插入腹腔干部位并固定, 化疗泵体固定于切口旁皮下. 5-FU 600 mg/m² 经泵缓慢推入, 1 次/wk, 并根据患者化疗反应作相应处理. 定期复查血常规, 肝功能, 肾功能, 电解质, 血肿瘤标志物及免疫功能指标等; 肝脏、残留胰腺或胰床 B 超及 CT; 胸部 X 片等. 观察 5-FU 组毒副反应、中位生存期及生存率、死因分析.

统计学处理 所有数据应用 SPSS10.0 统计软件在电脑上进行分析. 分别采用 t 检验和 χ^2 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 方法.

2 结果

2.1 Kaplan-Meier 生存分析 5-FU 组中位生存期 16 mo, 生存率显著高于对照组中位生存期 12 mo ($P < 0.05$, Log rank=3.98). 5-FU 组 1, 2, 3 及 4 a 累积生存率分别为 63%, 37%, 26% 及 7%, 而对照组为 48%, 15%, 5% 及 5%; 5-FU 组 2 a 及 3 a 累积生存率均显著高于对照组 ($P < 0.05$, χ^2 值分别为 3.998 及 4.541), 而 1 a 及 4 a 累积生存率两组间无显著性差异 ($P > 0.05$, χ^2 值分别为 1.331 及 0.247, 见图 1).

2.2 死因分析 将患者死亡原因分为 3 类: 肝脏转移、局部复发合并肝转移、局部复发. 5-FU 组肝转移累积死亡率明显低于对照组 ($P < 0.05$, Log rank=3.87, 图 2), 而后两类累积死亡率两组间无显著性差异 ($P > 0.05$, Log rank 值分别为 1.50 及 0.11).

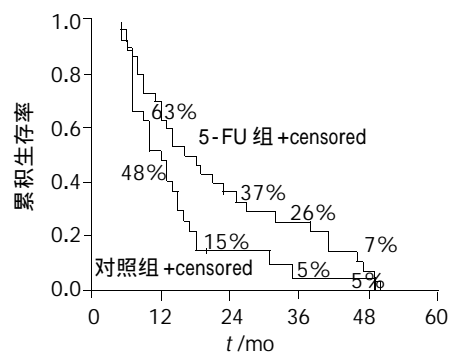


图 1 胰腺癌术后生存函数曲线.

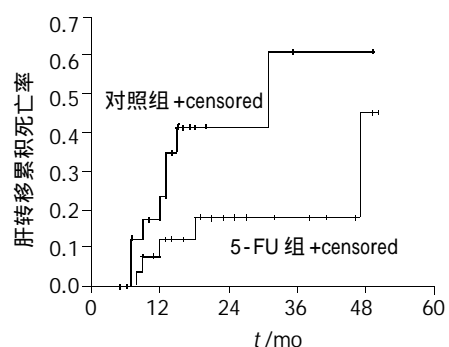


图 2 肝转移死亡函数曲线.

2.3 5-FU 组毒副反应 仅 1 例患者出现化疗泵导管相关并发症, 本组患者的平均化疗次数为 10(2-24 次), 全组共行化疗 299 次. 其中出现 WHO I, II 和 III 级毒副反应的化疗次数分别占 43%, 23% 和 6%, 未出现 WHO IV 级毒副反应.

3 讨论

胰腺癌预后差的一个重要原因是术后复发转移, 其中局部复发和肝脏转移是造成患者术后死亡的常见原因^[8-14]. 病理学证实, 胰腺癌不仅沿区域淋巴结转移, 而且向胰周结缔组织扩散^[17]. 胰周神经侵犯的发生率就高达 53.5-100%, 且胰周神经有癌细胞残留的患者较无癌细胞残留患者的生存期明显缩短^[18]. 由于现代影像学技术的进展, 对胰腺癌可切除性术前判断准确性提高^[19-23]. 同时外科手术技术日臻完善(如血管切除吻合技术等), 胰腺癌手术切除率提高, 手术死亡率及术后并发症减少^[24-26]. 为减少术后局部复发, 国内外学者均进行了积极的探索. 1973 年由 Fortner 首先报道了胰头癌的区域性切除(regional pancreaticoduodenectomy), 此后日本学者在追求根治切除以希望改善患者生存方面做了大量工作, 开展了胰腺癌扩大切除, 包括广泛清除淋巴结, 腹膜后结缔组织, 受累肠系膜上静脉-门静脉的切除和全胰

切除或联合脏器切除^[27-29]。Ishikawa et al 采用胰腺癌扩大切除以减少局部复发使患者 5a 生存率由 8% 提高到 24%^[28]。Ohta et al 将哨兵淋巴结(sentinel lymph node)的概念引入胰腺癌,他们对哨兵淋巴结有转移的患者采用扩大淋巴结清扫的方式,改善了患者的愈后^[30]。我们的专业小组对常规Whipple胰十二指肠切除方法进行了改进,在保证安全的前提下提高了切除率^[31]。但肝脏转移使患者的实际生存率得不到显著的提高。为解决这一问题, Ishikawa et al 在胰腺癌术后患者中通过肝动脉与门静脉双途径行肝脏灌注化疗,通过减少肝脏转移使患者的 5 a 生存率由 24% 进一步提高到 40%^[28]。德国学者 Beger et al 在胰腺癌术后患者中采用 Seldinger's 技术经腹腔干区域化疗,这一方法使术后肝脏转移率从大于 60% 降至 17%, 中位生存期由 10.5 mo 延长到 23 mo^[15]。我们的小组在胰腺癌患者中开展了术后经动脉化疗泵区域灌注化疗,患者容易接受。除 1 例患者出现化疗泵导管相关并发症外,其余患者在化疗期间未出现与化疗泵有关的严重并发症。由于是经动脉区域灌注化疗,患者的毒副反应较轻,多为 WHO I, II 级,一般为胃肠道反应、轻至中度的肝功能受损及骨髓抑制,经对症处理或暂停化疗均能缓解,未出现 WHO IV 级毒副反应。该方法方便经济,术后经动脉化疗泵行区域灌注化疗期间,多数患者无须住院,每次化疗时间短,可在社区医疗机构接受化疗。Kaplan-Meier 生存分析显示, 5-FU 组生存率显著高于对照组($P < 0.05$), 5-FU 组 2 及 3 a 累积生存率均显著高于对照组($P < 0.05$)。死因分析显示, 5-FU 组肝转移累积死亡率明显低于对照组($P < 0.05$), Beger et al^[15]的研究结果表明胰腺癌切除术后采用介入方法经动脉区域化疗在控制局部复发方面效果并不理想,但能明显减少肝脏转移的发生率,这与我们的结果类似。

5-FU 是最常用于治疗胰腺癌的化疗药物,其对增生细胞各期均有杀伤作用。对进展期胰腺癌患者的药代动力学观察及相关研究发现^[32-36],与全身化疗相比,经动脉化疗泵灌注 5-FU 能明显提高胰腺区域的药物浓度,这有利于化疗药物进入瘤体中心及克服胰腺癌细胞对化疗药物的耐药性。区域化疗时外周静脉中化疗药物的浓度可保持在较低的水平,可相对减轻化疗药物的毒性反应。此外区域化疗时门静脉血中高浓度的化疗药物对于预防胰腺癌的肝转移也有一定的好处。我们的临床资料从另一侧面印证了上述研究结果。另外本中心业已开展胰腺癌扩大切除术后经动脉化疗泵行健择或健择联合 5-Fu 区域灌注化疗的临床研究,以期进一步提高患者的长期生存率。

4 参考文献

- Sahmoun AE, D'Agostino RA Jr, Bell RA, Schwenke DC. International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955-1998. *Eur J Epidemiol* 2003;18:801-816
- Wang L, Yang GH, Lu XH, Huang ZJ, Li H. Pancreatic cancer mortality in China (1991-2000). *World J Gastroenterol* 2003;9:1819-1823
- Ghaneh P, Slavin J, Sutton R, Hartley M, Neoptolemos JP. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2001;7:482-489
- 刘民培, 马景云, 潘伯荣, 马连生. 中国胰腺癌的研究. *世界华人消化杂志* 2001;9:1103-1109
- Penberthy DR, Rich TA, Adams RB. Postoperative adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21:256-260
- Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003;27:324-329
- Ni QX, Zhang QH, Fu DL, Cao GH, Yao QY, Jin C, Yu XJ, Zhang N, Zhang YL. Curative resection of pancreatic head carcinoma in recent 30 years: report of 377 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1:126-128
- Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg* 2003;27:1075-1084
- Ishikawa O, Wada H, Ohigashi H, Doki Y, Yokoyama S, Noura S, Yamada T, Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai T, Matsunaga T, Takenaka A, Nakaizumi A. Postoperative cytology for drained fluid from the pancreatic bed after "curative" resection of pancreatic cancers: does it predict both the patient's prognosis and the site of cancer recurrence? *Ann Surg* 2003;238:103-110
- Pour PM, Bell RH, Batra SK. Neural invasion in the staging of pancreatic cancer. *Pancreas* 2003;26:322-325
- Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, Wiersema MJ, Farnell MB, Sarr MG. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500-1507
- Takahashi S, Hasebe T, Oda T, Sasaki S, Kinoshita T, Konishi M, Ueda T, Ochiai T, Ochiai A. Extra-tumor perineural invasion predicts postoperative development of peritoneal dissemination in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2001;21:1407-1412
- Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takashima M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2239-2245
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:1-16
- Beger HG, Gansauge F, Buchler MW, Link KH. Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction in occurrence of liver metastasis. *World J Surg* 1999;23:946-949
- Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Furukawa H, Imaoka S. Extended pancreatectomy and liver perfusion chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the pancreas. *Digestion* 1999;60(Suppl 1):135-138
- Hirai I, Kimura W, Ozawa K, Kudo S, Suto K, Kuzu H, Fuse A. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas* 2002;24:15-25
- Magistrelli P, Antinori A, Crucitti A, La Greca A, Masetti R, Coppola R, Nuzzo G, Picciocchi A. Prognostic factors after surgical resection for pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 2000;74:36-40
- Wang ZQ, Li JS, Lu GM, Zhang XH, Chen ZQ, Meng K. Correlation of CT enhancement, tumor angiogenesis and pathologic grading of pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:2100-2104
- Catalano C, Laghi A, Fraioli F, Pediconi F, Napoli A, Danti M, Reitano I, Passariello R. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. *Eur Radiol* 2003;13:149-156
- 王春友, 孔祥泉, 冯贤松, 龙跃平. MR/MRCP/MRA 对胆胰管恶

- 性阻塞性疾病术前诊断及治疗抉择的评价. 中华普通外科杂志 2001;16:91-93
- 22 Ishiguchi T, Ota T, Naganawa S, Fukatsu H, Itoh S, Ishigaki T. CT and MR imaging of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:923-927
 - 23 Hosten N, Lemke AJ, Wiedenmann B, Bohmig M, Rosewicz S. Combined imaging techniques for pancreatic cancer. *Lancet* 2000;356:909-910
 - 24 Liu SL, Friess H, Kleeff J, Ji ZL, Buchler MW. Surgical approaches for resection of pancreatic cancer: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1:118-125
 - 25 Shankar A, Russell RC. Recent advances in the surgical treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2001;7:622-626
 - 26 Stanford P. Surgical approaches to pancreatic cancer. *Nurs Clin North Am* 2001;36:567-577
 - 27 Nakao A. Debate: extended resection for pancreatic cancer; the affirmative case. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:57-60
 - 28 Ishikawa O, Ohigashi H, Yamada T, Sasaki Y, Imaoka S, Nakaizumi A, Uehara H, Tanaka S, Takenaka A. Radical resection for pancreatic cancer. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:166-170
 - 29 Nakao A, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Harada A, Nomoto S, Ekmel T, Yamashita K, Hatsuno T. The role of extended radical operation for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:949-952
 - 30 Ohta T, Kitagawa H, Kayahara M, Kinami S, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Shimizu K, Yi S, Miwa K. Sentinel lymph node navigation surgery for pancreatic head cancers. *Oncol Rep* 2003;10:315-319
 - 31 王春友, 熊炳妍, 周峰, 吕平, 陈立波, 范骥. 49 例胰腺癌血管浸润的术前评估与手术切除方法探讨. 中华肝胆杂志 2003;9:661-663
 - 32 Shore S, Raraty MG, Ghaneh P, Neoptolemos JP. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1049-1069
 - 33 Hu YC, Komorowski RA, Graewin S, Hostetter G, Kallioniemi OP, Pitt HA, Ahrendt SA. Thymidylate synthase expression predicts the response to 5-fluorouracil-based adjuvant therapy in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:4165-4171
 - 34 Haller DG. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4 Suppl):16-23
 - 35 Takechi T, Fujioka A, Matsushima E, Fukushima M. Enhancement of the antitumour activity of 5-fluorouracil (5-FU) by inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase activity (DPD) using 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) in human tumour cells. *Eur J Cancer* 2002;38:1271-1277
 - 36 李占元, 吕斌, 吴清, 李鲁传. 胰腺癌区域化疗和全身化疗时 5-Fu 在门、体静脉血中的动态分布及差异. 中华外科杂志 2001;39:263-265

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告: 2002年度世界华人消化杂志 影响因子 1.926, WJG 影响因子 2.579

本刊讯 中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告: 2002 年度世界华人消化杂志总被引频次 4 151, 影响因子 1.926, 即年指标 0.424, 他引总引比 0.45, 引用刊数 173, 扩散因子 4.2, 被引半衰期 2.99, 国际论文比 0.03, 地区分布数 26, 基金和资助论文比例 0.27.

2002 年度 World Journal of Gastroenterology(WJG) 总被引频次 1633, 影响因子 2.579, 即年指标 0.691, 他引总引比 0.08, 引用刊数 66, 扩散因子 4.0, 被引半衰期 2.43, 地区分布数 24, 基金和资助论文比例 0.67, 国际论文比 0.14.

(世界胃肠病学杂志社 2003-12-27)