

中药联合全身化疗和(或)动脉灌注化疗治疗胰腺癌肝转移的回顾性研究

欧阳华强¹ 潘战宇¹ 刘方² 谢广茹¹ 闫祝辰¹

摘要 **目的** 评价中药联合全身化疗和(或)动脉灌注化疗治疗胰腺癌肝转移(pancreatic cancer with liver metastases, PCLM)的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析天津医科大学肿瘤医院 2001—2010 年 10 年间采用中药联合全身化疗和(或)区域性动脉灌注治疗的 292 例 PCLM 患者,其中西医治疗组 157 例,中西医结合治疗组 135 例。对西医治疗组患者采用含吉西他滨(GEM)的方案化疗,其中部分患者接受区域性动脉灌注治疗;中西医结合治疗组在接受上述治疗的同时持续口服清热消积中药 4 周以上。观察中位生存时间(median survival time, MST)、不良反应及并发症发生率。**结果** 两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。西医治疗组和中西医结合治疗组的 MST 分别为 4.8、5.5 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。全组无化疗或动脉灌注治疗相关性死亡,毒副反应均可耐受。**结论** 中药联合全身化疗和(或)动脉灌注治疗安全有效,可作为 PCLM 姑息治疗的优先选择。

关键词 胰腺癌;肝脏;转移;动脉灌注化疗;全身化疗;中西医结合

A Retrospective Study of Chinese Herbal Medicine Combined with Systemic Chemotherapy and/or Regional Arterial Perfusion for Pancreatic Cancer with Liver Metastases OUYANG Hua-qiang¹, PAN Zhan-yu¹, LIU Fang², XIE Guang-ru¹, and YAN Zhu-chen¹ 1 Department of Integrative Oncology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin (300060), China; 2 Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin (300060), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Chinese herbal medicine combined with systemic chemotherapy and/or regional arterial perfusion for pancreatic cancer with liver metastases (PCLM). **Methods** We retrospectively selected 292 patients with PCLM who were treated by Chinese herbal medicine combined with systemic chemotherapy and/or regional arterial perfusion at Tianjin Medical University Cancer Hospital from January 2001 to December 2010. All patients were assigned to the Western medicine treatment group (157 cases) and the integrative medicine treatment group (135 cases). Patients in the Western medicine treatment group were treated with gemcitabine (GEM)-based chemotherapy, and partial of them received regional arterial perfusion. Those in the integrative medicine treatment group additionally took Chinese herbs of clearing heat and eliminating mass for at least 4 weeks. The median survival time (MST), adverse reactions and the incidence of complications were observed. **Results** There was no statistical significance in general data between the two groups ($P > 0.05$). There was statistical difference in MST between the two groups (4.8 months vs 5.5 months, $P < 0.05$). No death occurred during chemotherapy or regional arterial perfusion. All toxic or adverse reactions were tolerable. **Conclusion** Chinese herbal medicine combined with systemic chemotherapy and/or regional arterial perfusion was effective and safe, and it could be optimally selected as palliative

基金项目:中国临床肿瘤学科学基金资助项目(No.Y-L2011-004)

作者单位:1.天津医科大学肿瘤医院中西医结合科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室(天津 300060);2.天津医科大学肿瘤医院介入治疗肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室(天津 300060)

通讯作者:潘战宇, Tel:022-23340123, E-mail:oy2240q@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.06.0654

therapy for PCLM.

KEYWORDS pancreatic cancer; liver; metastasis; arterial perfusion chemotherapy; systemic chemotherapy; integrative medicine

胰腺癌是恶性程度极高的消化系统癌肿,近年来其发病率在世界范围内呈上升趋势。2011 年全球胰腺癌病死率居所有恶性肿瘤第 8 位,每年约有 26 万死亡病例^[1]。大多数胰腺癌患者在确诊时已属局部晚期或已出现远处转移,而转移性胰腺癌中半数以上为肝脏转移。由于失去手术机会,胰腺癌肝转移(pancreatic cancer with liver metastases, PCLM)患者预后极差,迄今尚缺乏有效治疗手段^[2]。本文回顾性分析了天津医科大学肿瘤医院 10 年来治疗的 292 例 PCLM,并初步评价了中西医疗法在 PCLM 多学科综合治疗中的意义。

资料与方法

1 诊断标准 胰腺癌肝转移的诊断标准可参照 2014 年《胰腺癌综合诊治中国专家共识》^[3],在有影像学检查结果支持(胰腺及肝脏占位性病变)的前提下,组织病理学和(或)细胞学检查是确诊胰腺癌的唯一依据和金标准。获得组织病理学或细胞学标本的方法有手术、脱落细胞学检查和穿刺活检术等。

2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)符合胰腺癌肝转移诊断标准,有明确病理学诊断提示为起源于胰腺导管上皮的恶性肿瘤;(2)住院期间曾接受以吉西他滨(Gemcitabine, GEM)为基础的全身化疗和(或)区域性动脉灌注化疗。

3 排除标准 (1)伴神经内分泌癌;(2)主要研究资料不全者。

4 临床资料 398 例均为 2001 年 1 月 1 日—2010 年 12 月 31 日在天津医科大学肿瘤医院经病理确诊的 PCLM 患者。其中采用以 GEM 为基础的全身化疗和(或)区域性动脉灌注化疗者共 292 例,另 106 例患者接受化疗以外的其他姑息治疗。292 例患者中,男 200 例,女 92 例,男女比例为 2.17:1。年龄 15~84 岁,中位年龄 58 岁,其中 60 岁以上者 126 例(43.2%)。肿瘤部位:胰头/胰颈部 116 例(39.7%),胰体/胰尾部 141 例(48.3%),全胰腺 35 例(12.0%)。胰腺癌及肝转移灶由 B 超、CT 或术中探查发现,并经术后病理和/或胰腺/肝脏穿刺活检证实。全部病例中明确诊断为导管腺癌者 229 例(78.4%),黏液腺癌 5 例(1.7%),囊腺癌、小细胞癌、腺泡细胞癌、鳞状细胞癌及促结缔组织增生性小圆

细胞肿瘤各 1 例,见癌细胞或有恶性证据者 53 例(18.2%)。其中同时性肝转移 227 例(77.7%),异时性(胰腺癌与肝转移发病间隔时间 ≥ 3 个月)肝转移 65 例(22.3%)。63 例(21.6%)患者既往曾接受胰腺癌根治性手术,全部患者的 KPS 评分均 ≥ 70 分,治疗前均无明显的肝、肾功能异常,骨髓储备和造血功能良好。依据治疗方案的不同,292 例患者分为 2 组:西医治疗组(157 例)与中西医结合治疗组(135 例)。两组患者一般资料比较(表 1),差异均无统计学意义(P > 0.05)。

表 1 两组患者的临床资料与治疗方式比较

项目	西医治疗组 (157 例)	中西医结合治疗组 (135 例)	P 值
性别(男/女)	104/53	95/40	0.45
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.9 ± 9.0	57.3 ± 11.5	0.60
KPS 评分(分)	79.4 ± 9.9	80.8 ± 8.7	0.21
胰腺原发肿瘤直径(cm)	5.2 ± 2.2	4.9 ± 1.3	0.09
肝转移位置(肝左叶/右叶/双叶)	10/45/102	12/26/97	0.55
转移灶数目(1/2/3 个以上)	27/11/119	22/19/94	0.53
肝转移瘤最大径(cm, $\bar{x} \pm s$)	3.2 ± 2.3	3.4 ± 1.8	0.44
肝外转移(有/无)	44/113	38/97	0.47
全身化疗(例)	92/157	77/135	0.15
动脉灌注化疗(例)	89/157	83/135	0.12
全身化疗联合动脉灌注化疗(例)	28/157	22/115	0.49

5 治疗方法 全部患者均接受含 GEM 的化疗方案。根据患者就诊时的具体情况(医生临床个体化治疗决策差异及征求患者方面意愿等)分别选择动脉灌注治疗和(或)全身化疗。其中 123 例患者接受动脉灌注治疗:以 GEM(1 000 mg/m²)联合奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP, 130 mg/m²)腹腔动脉及肝动脉灌注化疗为主,若肿瘤局部血供丰富则予超液化碘油或海藻酸钠微球超选择性栓塞。该组患者共完成 189 次灌注化疗(含 125 次局部栓塞)。119 例患者接受全身化疗:GEM 1 000 mg/m², 30 min 静脉滴注,每周 1 次,连续 3 周,28 天为 1 周期,部分患者根据体能状况联合 L-OHP(130 mg/m²)第 1 天化疗。另外 50 例患者先行动脉灌注治疗,即将 GEM 每周第 1 周用药改为 GEM(1 000 mg/m²)联合 L-OHP(130 mg/m²)腹腔动脉及肝动脉灌注化疗,若肿瘤局部血供丰富则配合超液化碘油或海藻酸钠微球超选择性栓塞。第 2 周起予以 GEM 1 000 mg/m², 30 min

静脉滴注,每周 1 次,连续 2 周,28 天为 1 个周期。中西医治疗组 135 例患者同时接受了以清热消积、健脾祛湿为治法的中草药治疗,中药主方为清胰健脾方(自拟):白花蛇舌草 30 g 半枝莲 15 g 蛇六谷 30 g 三七 6 g 红景天 12 g 八月札 30 g 白豆蔻 6 g。有黄疸者配伍茵陈蒿汤(茵陈 20 g 大黄 6 g 栀子 10 g);腹痛加延胡索 30 g,木香 10 g;腹有痞块加干蟾皮 10 g,蜂房 10 g,山慈菇 15 g;便秘加大黄 10 g,虎杖 15 g,蒲公英 15 g;腹泻加防风 10 g,土茯苓 15 g;厌食加山楂 30 g,神曲 30 g,炒麦芽 30 g;有腹水加车前子 20 g,大腹皮 30 g,泽泻 15 g。中药饮片由天津医科大学肿瘤医院中药房提供,每天 1 剂,每剂药煎至 2 袋,120 mL/袋,早、晚两次温服,连服 2 周为 1 个疗程,本组患者服药均在 2 个疗程以上。

6 观察指标 观察并比较两组中位生存时间(median survival time, MST),即从影像学确诊肝转移之日起至患者死亡或随访截止日期,失访的患者以末次随访时间作为截尾值。评估并比较各组患者不良反应及并发症发生率。

7 病例随访 患者出院后通过信件和电话方式每 3 个月随访 1 次,末次随访日期为 2012 年 12 月 31 日。

8 统计学方法 采用 Stata 12.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间一般资料的比较根据正态性与方差齐性采用 χ^2 检验或秩和检验,两组构成比及样本率的比较采用 χ^2 检验或秩和检验,样本均数间的两两比较采用 *sidak* 法。生存率以年计算,从确诊肝转移癌到死亡或随访截止日期为准。用 *Kaplan-Meier* 法计算生存期, *Log-rank* 法进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 生存率比较 全部病例中位随访时间为 76.9 个月,共 16 例患者失访,随访率为 94.5%。292 例患者的 0.5、1、3 年生存率分别为 39.0%、15.7%、4.2%。MST 为 5.1 个月。西医治疗组的 0.5、1、3 年生存率分别为 35.6%、14.0%、0%,MST 为 4.8 个月;中西医治疗组的 0.5、1、3 年生存率分别为 43.0%、16.6%、6.9%,MST 5.5 个月,略优于西医治疗组,差异有统计学意义($\chi^2=6.31, P < 0.05$)。

2 不良反应和并发症发生情况 接受化疗(含动脉灌注治疗)的全部 292 例患者中,Ⅳ度粒细胞减少和Ⅳ度血小板减少分别有 27 例(9.2%)和 20 例(6.8%),经对症治疗后均获得缓解。接受选择性血

管栓塞的 112 例患者中,有 107 例(95.5%)发生明显的栓塞后综合征,主要表现为发热、肝区疼痛及胃肠道反应等,大多发生于动脉灌注术后并持续 48 ~ 72 h。173 例接受动脉灌注治疗的患者中,Ⅳ度丙氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, ALT)升高有 30 例(17.3%),经保肝治疗后均在 2 周之内恢复正常。全组病例中无化疗或动脉灌注治疗相关性死亡。

3 长期生存情况 本组病例中,生存时间 ≥ 1 年者 43 例, ≥ 3 年者 6 例, > 5 年者 5 例,所有患者至随访截止日期仍然存活者 9 例,生存时间最长的患者为 10.2 年。43 例生存时间 ≥ 1 年的患者中,西医治疗组 21 例, MST 15.0 个月,中西医治疗组 22 例, MST 为 27.8 个月,差异有统计学意义($\chi^2=6.05, P < 0.05$)。MST > 24 个月的患者中,中西医治疗组 11 例,而西医治疗组 4 例。MST > 36 个月的 6 例患者,均为中西医治疗组。

4 两组主要生存相关因素分析(图 1) 各因素之间存在一定差异,尤以体能状况评分(ECOG ≤ 1)较好者更受益于联合治疗,但总体上并未对疗效及生存率造成阳性结果($P=0.971$)。

讨 论

肝脏是胰腺癌远处转移最常发生的实质脏器。PCLM 占晚期胰腺癌病例的半数以上,迄今尚无针对 PCLM 的前瞻性随机对照临床试验。部分回顾性病例分析提示,PCLM 的 MST 多在 3 ~ 6 个月^[4-6],几无手术机会,内科治疗为主要选择。本研究初步评价了以全身化疗和/或区域性动脉灌注(栓塞)化疗为主、部分患者联合中药治疗 PCLM 的疗效,是目前国内外就该病种最大样本量的临床分析,统计结果提示本组疗效近似于或略优于既往文献报道^[4,5]。

胰腺癌发生肝转移时,往往同时合并有其他部位如胃肠道、壶腹周围及腹膜后广泛淋巴结转移,无手术适应症。即便是对肝转移灶体积较小(平均最大径仅 0.6 cm)的患者实行局部切除,也无法延长总生存期^[7]。Shrikhande SV 等^[8]研究指出,对部分有选择性的患者予以肝转移灶切除连同腹膜后淋巴结清扫可能有一定价值。但迄今为止,手术切除 PCLM 的意义仍未在学术界达成共识。

以 GEM 为基础的化疗依然是绝大多数 PCLM 患者治疗的首选。研究证实,GEM 联合白蛋白结合型紫杉醇、卡培他滨等可改善部分体能状况较好的转移性胰腺癌患者的生存率^[9,10]。一项有关转移性胰腺癌

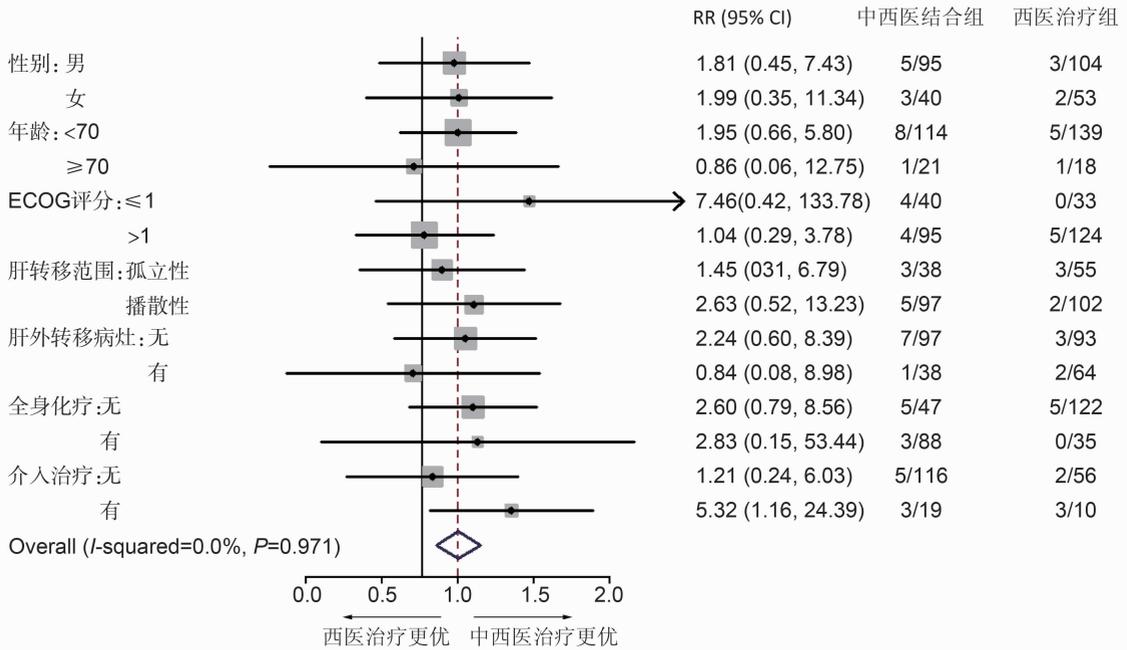


图1 两组主要生存相关因素分析

(其中 84% 为肝转移)的多中心 III 期随机对照临床试验结果表明: GEM 联合白蛋白结合型紫杉醇组 MST 比 GEM 单药组明显延长 (8.5 vs 6.7 个月, $P < 0.01$), 且联合组显著改善无进展生存期、客观缓解率及其他疗效终点, 而不增加严重不良事件发生率^[11]。国内进行的 I / II 期临床试验也提示 GEM 联合白蛋白结合型紫杉醇可延长中国人群中晚期胰腺癌患者 (其中 62% 为肝转移) 的 MST 达 12.2 个月^[9], 与上述结论相一致。本组病例由于时间跨度较长, 尚未涉及白蛋白结合型紫杉醇的相关研究, 但患者都接受了以 GEM 为主的化疗。

除了全身化疗, 选择性经动脉化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE), 也是 PCLM 局部治疗的重要方法。Homma H 等^[12]通过超选择性插管以微弹簧圈阻断部分胰腺血流, 改变胰腺的血流动力学, 再将导管留置于脾动脉和/或肝动脉, 导管另一端连接化疗泵, 经化疗泵进行持续灌注化疗, 共治疗 PCLM 患者 16 例, MST 达 16.3 个月, 考虑重建胰腺癌与肝转移灶的血供体系, 增加局部血循环中化疗药物浓度, 对控制疾病进展与延长生存期具有重要意义。Azizi A 等^[13]报道了 32 例接受多次 TACE 的 PCLM 患者, MST 达 16 个月, 提示反复行 TACE 有利于控制肿瘤病灶, 并有望使患者远期获益。同样, 本研究中行 3 次以上 TACE 的 PCLM 患者, 其 MST 达 11.8 个月, 1 年生存率为 50%, 明显优于仅行 1 次或 2 次 TACE 者, 差异有统计学意义

($P < 0.01$)。结合具体病例分析可知, 接受多次 TACE 的患者, 多因初始治疗有效, 从而获得了更多的后续诊治机会。若在多次 TACE 的基础上联合全身化疗及中药治疗, 患者临床获益的概率将进一步增加。

晚期胰腺癌属中医学“伏梁”、“积聚”等范畴, 而癌转移中医学多从“传舍”立论, 除与经络流注有关, 还与脏腑本身的生理功能有一定联系。参考中医肿瘤学界对胰腺癌的病机认识, 主要考虑为湿热毒邪互结, 气机阻滞所致^[14]。外感湿热毒邪, 或恣食肥甘厚味, 损伤脾胃, 脾虚生湿, 湿郁化热, 热毒内蓄, 内外因相互作用, 湿、热、毒邪互结而积聚成瘤。瘤之渐大, 阻碍气机, 并可循经脉气血流窜。因肝与胰紧密相连, 故常先于五脏而受其累。治宜清热消积, 健脾化湿。据此制订清热消积方药, 联合化疗治疗 PCLM, 取得了较好疗效^[4]。本研究中, 全身化疗及区域性动脉灌注治疗均按标准剂量与操作规程进行, 中药治疗则以清热消积、健脾祛湿为治法。清胰健脾方联合化疗和 (或) 动脉灌注治疗均显示了良好的协同作用, 中西医治疗组疗效略优, 且不良反应均可耐受。值得关注的是, 中西医治疗组患者 MST 的延长主要体现在远期生存方面, 尤其是 MST 超过 36 个月的 6 例患者均属中西医治疗组。由此可见中西医综合治疗 PCLM 给患者带来的生存获益, 并不限于局部控制肿瘤, 且可能通过调节整体状况、改善免疫微环境, 从而为机体“正气抗邪”赢得更宝贵的时间。

本研究进一步就各生存相关因素在两治疗组间的

权重进行亚组分析,结果表明体能状况良好的患者更易于从中西医综合治疗模式中获益,但从整体上评价两组间风险比的差异,尚待前瞻性的随机对照临床试验加以证实。

参 考 文 献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, et al. Therapeutic advances in pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2013, 144(6): 1316-1326.

[3] 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(4): 358-370.

[4] Ouyang H, Wang P, Meng Z, et al. Multimodality treatment of pancreatic cancer with liver metastases using chemotherapy, radiation therapy, and/or Chinese herbal medicine[J]. Pancreas, 2011, 40(1): 120-125.

[5] 刘凤永, 王茂强, 段峰, 等. 胰腺癌肝转移的介入治疗[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(6): 331-335.

[6] 刘凌晓, 姬巍, 王建华, 等. 胰腺癌肝转移患者综合性介入栓塞治疗生存情况的回顾性分析[J]. 复旦学报(医学版), 2011, 38(2): 101-106.

[7] Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, et al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified[J]. Cancer, 2007, 110(11): 2484-2492.

[8] Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(1): 118-127.

[9] Zhang DS, Wang DS, Wang ZQ, et al. Phase I/II study of albumin-bound nab-paclitaxel plus gemcitabine administered to Chinese patients with advanced pancreatic cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(4): 1065-1072.

[10] Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5513-5518.

[11] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine [J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1691-1703.

[12] Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization[J]. Cancer, 2000, 89(2): 303-313.

[13] Azizi A, Naguib NN, Mbalisike E, et al. Liver metastases of pancreatic cancer: role of repetitive transarterial chemoembolization (TACE) on tumor response and survival [J]. Pancreas, 2011, 40(8): 1271-1275.

[14] 刘鲁明. 胰腺癌的中医病因病机与辨病论治[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(12): 1297-1299.

(收稿:2014-09-18 修回:2015-03-01)

第十届全国中西医结合围手术期医学专题研讨会征文通知

中国中西医结合学会围手术期专业委员会定于2015年10月16—17日在上海市举办“第十届全国中西医结合围手术期医学专题研讨会”,以“围手术期中西医结合快速康复”为主题,通过学术探讨和经验交流、邀请我国相关领域著名专家作专题报告,探讨围手术期新理论和新发展,推动围手术期中西医结合医学的发展。现征文如下:

征文内容 (1) 围手术期中西医结合快速康复发展趋势与展望;(2) 癌症的围手术期处理;(3) 感染防治学;(4) 营养支持学;(5) 器官功能保护学;(6) 医学心理学;(7) 中西医结合围手术期的其他相关内容。

征文要求 (1) 论文内容真实可靠,具备科学性、先进性、实用性。(2) 全文3000字以内,需附400字左右中文摘要。(3) 用E-mail传送电子版摘要至610207494@qq.com(请注明“围手术期征文”字样)。(4) 来稿免收审稿费,请务必注明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮编和联系电话;是否同意参加大会交流。(5) 论文截稿日期:2015年9月1日。

联系方式 (1) 联系人:王伟军,联系电话:021-81885597, E-mail:610207494@qq.com,地址:上海市凤阳路415号(邮编200003),上海长征医院普外一科18楼。(2) 联系人:曹立幸,联系电话:020-81887233-35840,传真:020-81874903, E-mail: weishoushuqixiangmu@126.com,地址:广东省广州市越秀区大德路111号(邮编510120),广东省中医院研修楼1815房。

