

文章编号:1005-6947(2005)01-0054-03

· 综述 ·

原发性胆囊癌化学治疗现状

潘凯华 综述 王群伟 审校

(中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011)

摘要:原发性胆囊癌是继肝细胞癌后第二大肝胆系恶性肿瘤,目前手术治疗效果仍不令人满意,近年来许多学者积极探索各种综合治疗措施。笔者就化疗在胆囊癌治疗方面的探索和研究现状做综述。

关键词:胆囊肿瘤/药物治疗;灌注法,局部;综述文献

中图分类号:R735.8; R452

文献标识码:A

胆囊癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,占消化道癌肿的8.5%,居第五或第六位。胆囊癌早期常无特殊症状,进展迅速,误诊率高,手术切除率低,预后差。欧美国家胆囊癌术后5年生生存率仅5%~13%,日本胆道外科学会调查治愈性切除5年生生存率仅26.4%。本文就化疗在胆囊癌治疗上的探索和研究现状作一综述。

1 胆囊癌化疗的耐药现象

抗肿瘤药物的耐药性是指对某一特定药物、某一特定肿瘤宿主所表现的综合特征。此时,该药物无法有效的控制肿瘤。这一现象可能为自然发生或为获得性,它由细胞动力学,生化和药理学三种原因引起:多药耐药,又称多向性耐药,指肿瘤不仅对相同类型的其他药物耐药,而且对其他无关的一些药物有交叉耐药。

针对胆囊癌抗化疗特性,一些学者进行了研究。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)一直被认为是耐药的主要原因,P-gp存在于肿瘤细胞膜中,其过量表达不仅对化疗药物的选择及疗效判断有重要意义而且其表达与否

与某些恶性肿瘤的预后呈正相关^[1]。P-gp是一种膜转运蛋白,它在清除细胞代谢产物方面有一定生理功能^[2]。起源于正常表达P-gp组织的肿瘤,常具有较高P-gp表达水平,且往往对化疗药物不敏感。曹利平等^[3]检测了26例胆囊癌、14例胆囊良性肿瘤及9例正常胆囊组织中的P-gp表达情况,分别为76.9%,36.7%,33.3%,3组之间均存在显著差异($P < 0.05$)。穆永臣^[4]的研究发现P-gp和胎盘型谷胱甘肽S型转移酶(placental glutathione S-transferase, GST- π)在胆囊癌的表达阳性率分别为78.9%和65.7%,而在胆囊良性病变中分别为25%和16.6% ($P < 0.05$)。在进一步的研究中表明P-gp的耐药谱并不完全相同,胆囊癌患者P-gp和GST- π 表达的不同构成了胆囊癌耐药的多样性。

2 化疗药物及方案

2.1 化疗药物分类

现阶段临床使用的抗癌药物,可分为烷化剂、抗代谢药、天然类、生物调节剂、激素类及其它等六大类。主要是根据作用机制、生化结构或衍生物、生理作用等对药物进行分类和分型。

氟尿嘧啶(Fluorouracil, 5-FU, 5-氟尿嘧啶)可抑制胸腺嘧啶合成酶,阻断DNA的合成。高浓度时可引起RNA代谢异常。

顺铂(Cisplatin, DDP, CDDP, 顺铂

二氯二氨铂)是金属铂的络合物,类似烷化剂作用,有人认为因端粒部位富含顺铂可破坏的AG重复序列而可能是其作用靶点之一。

丝裂霉素(Mitomycin, Mutamycin, MMC)可使DNA解聚,阻断DNA的复制。高浓度时对RNA和蛋白质的合成亦有抑制作用。是一种细胞周期非特异性药物。

阿霉素(Doxorubicin, Adriamycin, Rubex, ADR)属菌环类化合物,作用于拓扑异构酶II,导致DNA链断裂,或直接嵌入DNA核碱对之间,干扰转录过程,阻止mRNA的形成起到抗肿瘤作用。表阿霉素(Epirubicin, EPI, 表柔比星)是阿霉素的衍生物,疗效与阿霉素相等,而毒性尤其是心脏毒性低于阿霉素。

1990年以前,人们对5-FU及以5-FU为基础的联合方案进行了广泛深入的临床研究,目前5-FU已成为消化道肿瘤主要化疗药物。据统计资料表明在胃癌、大肠癌、食管癌等治疗中单药反应率为20%左右^[5-7],中位有效反应期约6个月^[8,9]。联合化疗的疗效优于单药,常用的联合化疗方案是FAM方案(5-FU, ADR, MMC),以往的FAM方案5-FU 600mg/m²,第1, 8, 29, 36天; ADR 30mg/m²,第1, 29天; MMC 10mg/m²,第10天,静脉给药,有效率为10.3%^[10]。Takada等^[11]进行的一项多中心随机研究中采用5-FU 200mg/m², ADR 15mg/

收稿日期:2004-05-24;

修订日期:2004-07-02。

作者简介:潘凯华(1976-),男,湖南长沙人,中南大学湘雅二医院住院医师,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通讯作者:潘凯华 电话:13637408819 (手机)。

m², MMC 15 mg/m² 方案, FAM 化疗组 (42 例) 胆囊癌控制达到 50%。一直以来很多学者不断尝试其他化疗方案, Choi^[12] 对 28 例胆系癌患者采用亚叶酸 25 mg/(m²·d) 2h 静脉内注射, 其后 5-FU 375 mg/(m²·d) 静脉内注射, 连续 5d, 3~4 周 1 个疗程, 2 例患者有完全反应 (7.1%), 生存期为 14 个月和 16 个月, 7 例患者有部分反应 (PR), 中位生存期 8 个月, 总反应率 32.1%。但在 Malik^[13] 的研究中 5-FU 和亚叶酸联合化疗疗效并不佳。Takada 等^[14] 采用随机对照研究方法比较了术后 MMC 和 5-FU (MF 组, n = 69) 联合治疗与手术 (对照组, n = 43) 治疗效果, MF 组术后, 在第 1 和第 3 周给予了连续 5d 的 MMC 6 mg/m² 静脉注射和 5-FU 100 mg/m² 口服术后第 5 周开始给予 5-FU 100 mg/m² 口服直到肿瘤再发, MF 组胆囊癌患者的 5 年生存率 (26.0%) 优于对照组 (14.4%) (P = 0.0367)。Patt 等^[15] 在对胆系癌顺铂、5-FU, α-干扰素、阿霉素联合化疗的 II 期研究中总反应率为 21.1%, 其中胆囊癌反应率达 35.3%。Puhalla^[16] 也认为术后采用甲酰四氢叶酸, 5-FU, MMC 联合化疗可延长胆囊癌术后病人生存期。一些医师采用手术、放疗和化疗相结合取得了一定疗效, Kresl^[17] 回顾分析 21 例胆囊癌患者, 这些患者术后均接受 5-FU 化疗和体外放射治疗, 结果显示完全切除胆囊癌后接受 5-FU 化疗和体外放射治疗可相对提高 5 年生存率达到 64%, 而高于仅行手术者 (33%)。

2.2 化疗新药

2.2.1 吉西他滨 (Gemcitabine, Gemzar, 健择) 是一种胞嘧啶衍生物, 细胞周期特异性抗代谢类药物, 抑制核糖核苷酸还原酶, 与三磷酸去氧胞苷竞争性结合 DNA, 主要采用静脉给药。其毒性反应有: 骨髓抑制、恶性呕吐、皮肤黏膜反应、周围性水肿、血清转氨酶和碱性磷酸酶暂时性升高、腹泻、蛋白尿、血尿。该药主要用于胰腺肿瘤和

非小细胞肺癌, 并对其他肿瘤有较广的抗癌作用。Castro 等^[18] 将其用于胆囊癌的治疗, 并取得较好的效果。Teufel 等^[19] 对 5 例患者采用吉西他滨治疗, 结果 3 例部分缓解。Verderame^[20] 报导了对 4 例患者采用第 1, 8, 15 天吉西他滨 1 g/m² 化疗, 3 疗程后有 1 例部分反应, 3 例稳定, 所有病人疼痛缓解, 病情进展中位期为 10.7 个月。Malik 等^[21] 采用吉西他滨和顺铂治疗 11 例胆囊癌, 其中 8 例在第 1, 8 天给予吉西他滨 1 g/m², 第 1 天加用顺铂 70 mg/m², 3 例单用吉西他滨, 21d 重复 1 次, 1 例 (9%) 完全缓解, 6 例 (55%) 部分反应, 总反应率 64%, 病情进展中位期 28 周, 中位生存期 42 周。在 Gallardo 等^[22] 的第二阶段临床研究中, 26 例胆囊癌患者每周吉西他滨 1 g/m² 连续 3 周, 间隔 1 周, 25 例被评估患者中, 9 例部分缓解, 总反应率 36%。

2.2.2 紫杉醇 (Paclitaxel, Taxol, 泰素) 和紫杉特尔 (Docetaxel, Taxotere, 泰素帝) 紫杉醇是 1967 年美国化学家 Wall 和 Wani 等首先从太平洋紫杉树皮中提取出来的具有独特抗癌活性的二萜类化合物。为紫杉醇衍生物。微管是真核细胞的一种纤维蛋白, 与有丝分裂紧密相关。紫杉醇和紫杉特尔作用于微管蛋白, “冻结”有丝分裂纺锤体, 使迅速分裂的肿瘤细胞停止在 G₂ 期和 M 期, 直至死亡。主要采用静脉给药。毒性反应有: 骨髓抑制、消化道反应、皮肤黏膜反应、超敏反应等。紫杉醇表现出广谱而高效的抗癌活性。对胆囊癌的疗效正处于研究阶段。有个案报导有效, 但是在 Pazdur 等^[23] 的第二阶段临床实验中疗效并不理想。

3 新技术和新方法

3.1 肿瘤化疗药敏试验

由于对化疗药物的敏感性存在个体差异 (即不同个体对同一种药物、不同药物对同一个体的药物敏感性均不同), 且化疗药物具有毒副作用, 若不能正确选用患者敏感的药物, 将影响

疗效并给患者带来不必要的痛苦和经济负担。因此通过肿瘤化疗药敏试验指导个体化用药的研究受到了国内外肿瘤学界的重视。肿瘤病人化疗药物敏感性检测和筛选对指导医生为患者选择适合自己个体的最佳化疗药物, 提高疗效, 减轻毒副作用等具有重要意义。

3.2 区域性动脉灌注化疗

区域性化疗的优点有: (1) 动脉灌注能在靶器官区域达到化疗药物的高浓度; (2) 术前动脉灌注有助于提高手术切除率, 减少术后复发和转移; (3) 术后动脉灌注化疗可杀灭体内残留的肿瘤细胞, 控制肿瘤局部复发和肝转移; (4) 动脉灌注化疗使肿瘤和周围血管之间产生炎性间隙, 便于手术操作; (5) 对于不可切除的胆囊癌患者, 动脉灌注治疗能够有效的抑制肿瘤生长, 改善患者全身症状, 延长生存期; (6) 没有系统性化疗引发的严重毒副作用^[24]。区域性化疗通常选择肝动脉灌注, Mirsa 报告伴有肝转移的胆囊癌患者采用肝动脉插管注入 MMC 和 5-FU 治疗, 9 例获得较好疗效。Oberfield 治疗 38 例胆系癌, 采用 MMC 和 5-FU 联合应用, 有效率达 39%。为了更好的植入导管, Tanaka 等^[25] 采用放射学定位的带侧孔导管尖端固定肝动脉灌注化疗取得拉良好的效果。

其他的方法如: 化疗药物与免疫治疗药物 OK-432、放疗、热疗的联合应用正在不断研究中。

目前治疗胆囊癌得到公认的唯一有效方法就是手术切除, 但在胆囊癌疗效较差的情况下采用综合治疗, 尤其是化疗是合理的, 特别是对于晚期胆囊癌病人, 虽难以达到治愈目的, 但可改善病人症状, 延长生存时间, 提高生存质量。由于缺乏大量的临床病例统计资料, 难于形成统一的认识和公认有效的治疗方案, 胆囊癌的治疗仍有待于进一步的研究。

参考文献:

[1] Willman CL. Immunophenotyping and

- cytogenetics in older adults with acute myeloid leukemia : significance of expression of the multidrug resistance gene - 1 (MDR1) [J]. *Luekemia*, 1996, 10 (suppl 1) : s33 - 35.
- [2] Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, *et al.* Expression of a multidrugresistance gene in human tumors and tissues [J]. *Pro Natl Acad Sci USA*, 1987, 84 (3) : 256 - 269.
- [3] 曹利平, 彭淑牖, Michael Duchrow, *et al.* P - 糖蛋白在胆囊良恶性肿瘤中的表达 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1993, 21 (2) : 119 - 121.
- [4] 穆永臣. P-gp 和 GST- π 在胆囊癌中的表达与化疗耐药的研究 [J]. *新乡医学院学报*, 2001, 18 (3) : 162 - 164.
- [5] Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, *et al.* A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma [J]. *Cancer*, 1990, 65 (1) : 2207 - 2212.
- [6] Kelsen D. The use of chemotherapy in the treatment of advanced gastric and pancreas cancer [J]. *Semin Oncol*, 1994, 21 (suppl 7) : 58 - 66.
- [7] Takada T, Kato H, Matsushiro T, *et al.* Comparison of 5 - fluorouracil, doxorubicin and mitomycin - C with 5 - fluorouracil alone in the treatment of pancreatic - biliary carcinomas [J]. *Oncol*, 1994, 51 (3) : 396 - 400.
- [8] Arbutk SG. Overview of chemotherapy for pancreatic cancer [J]. *Int J Pancreatol*, 1990, 12 (3) : 209 - 222.
- [9] Carter SK. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment VI. Pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 1975, 3 (3) : 193 - 214.
- [10] 郭仁宣. 胆囊癌综合治疗的现况 [J]. *中国实用外科杂志*, 1997, 17 (9) : 532 - 534.
- [11] Takada T, Nimura Y. Prospective randomized trial of 5 - fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C for non - resectable pancreatic and biliary carcinoma ; multicenter randomized trial [J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45 (24) : 2020 - 2026.
- [12] Choi CW, Choi KI, Seo JH, *et al.* Effects of 5 - Fluorouracil and Leucovorin in the Treatment of Pancreatic - Biliary Tract Adenocarcinomas [J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23 (4) : 425 - 428.
- [13] Malik IA, Aziz, Zeba. Prospective Evaluation of Efficacy and Toxicity of 5 - Fu and Folinic Acid (Mayo Regimen) in Patients With Advanced Cancer of the Gallbladder [J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26 (2) : 124 - 126.
- [14] Takada T, Amano H, Yasuda H, *et al.* Is Postoperative Adjuvant Chemotherapy Useful for Gallbladder Carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95 (8) : 1685 - 1695.
- [15] Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, *et al.* Phase II trial of cisplatin, interferon alpha - 2b, doxorubicin, and 5 - fluorouracil for biliary tract cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7 (11) : 3375 - 3380.
- [16] Puhalla H, Bareck E, Scheithauer W, *et al.* Therapy of gallbladder carcinoma. Experience of a central hospital [J]. *Chirurg*, 2002, 73 (1) : 50 - 56.
- [17] Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, *et al.* Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52 (1) : 167 - 175.
- [18] Castro MP. Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma : a case report [J]. *Cancer*, 1998, 82 (4) : 639 - 641.
- [19] Teufel A, Lehnert T, Stremmel W, *et al.* Chemotherapy with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma [J]. *Z Gastroenterol*, 2000, 38 (11) : 909 - 912.
- [20] Verderame F, Mandina P, Abruzzo F, *et al.* Biliary tract cancer : our experience with gemcitabine treatment [J]. *Anticancer Drugs*, 2000, 11 (9) : 707 - 708.
- [21] Malik IA, Aziz Z, Zaidi SH, *et al.* Gemcitabine and Cisplatin Is a Highly Effective Combination Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer of the Gallbladder [J]. *Am J Clin Oncol*, 2003, 26 (2) : 174 - 177.
- [22] Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, *et al.* A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12 (10) : 1403 - 1406.
- [23] Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, *et al.* Phase II Trial of Docetaxel for Cholangiocarcinoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 1999, 22 (1) : 78 - 81.
- [24] Beger HG, Gansauge F, Buchler MW, *et al.* Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer : significant reduction in occurrence of live metastasis [J]. *World J Surg*, 1999, 23 (9) : 946 - 949.
- [25] Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, *et al.* Radiologic Placement of Side - hole Catheter with Tip Fixation for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14 (1) : 63 - 68.