



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.005
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.005
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(9):1232-1236.

· 胰腺外科专题研究 ·

胰头十二指肠切除术联合替吉奥治疗胰腺癌的临床观察

李洪波¹, 刘崇忠²

(1. 山东肥城矿业中心医院 普通外科, 山东 肥城 271608; 2. 山东大学齐鲁医院 普通外科, 山东 济南 250012)

摘要

目的: 探讨胰头十二指肠切除术联合替吉奥治疗胰腺癌的疗效。

方法: 2008年2月—2011年6月间, 58例I~II期胰腺癌患者行胰头十二指肠切除术后分别采取替吉奥(32例, 观察组)和吉西他滨(26例, 对照组)辅助化疗, 比较两组患者的近、远期疗效及化疗期间不良反应的发生情况。

结果: 两组患者化疗后血清中各肿瘤标志物水平均明显较化疗前下降(均 $P<0.05$), 但两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 观察组患者总有效率明显高于对照组患者(37.50% vs. 30.77%, $P<0.05$); 生存分析显示, 观察组患者1、1.5、2年的总生存率明显高于对照组患者(均 $P<0.05$); 两组患者化疗期间不良反应均为I、II度, 两组间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 胰头十二指肠切除术加术后替吉奥辅助化疗治疗胰腺癌疗效确切, 可有效延长患者术后生存期, 且不良反应较轻, 患者耐受良好。

关键词

胰腺肿瘤; 胰十二指肠切除术; 放化疗, 辅助; 治疗结果

中图分类号: R735.9

Clinical observation of pancreaticoduodenectomy combined with tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer

LI Hongbo¹, LIU Chongzhou²

(1. Department of General Surgery, Central Hospital of Feicheng Mining Company, Feicheng, Shandong 271608, China; 2. Department of General surgery, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, China)

Abstract

Objective: To assess the efficacy of pancreaticoduodenectomy (PD) followed by tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) adjuvant chemotherapy in treatment of pancreatic cancer.

Methods: Between February 2008 and June 2011, 58 patients with stage I-II pancreatic cancer underwent PD followed by postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 (32 cases, observational group) or gemcitabine (26 cases, control group). The short- and long- term efficacies as well as the incidence of adverse events during chemotherapy between the two groups of patients were compared.

Results: The levels of serum tumor markers in both groups of patients were significantly decreased after chemotherapy compared with their levels before chemotherapy (all $P<0.05$), but showed no significant difference between the two groups (all $P>0.05$); the overall response rate in observational group was significantly higher

收稿日期: 2015-06-09; 修订日期: 2015-08-16。

作者简介: 李洪波, 山东肥城矿业中心医院主治医师, 主要从事肝胆胰方面的研究。

通信作者: 刘崇忠, Email: lczk1980@163.com

than that in control group (37.50% vs. 30.77%, $P < 0.05$); survival analysis showed that the 1-, 1.5- and 2-year overall survival rate in observational group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$); the adverse reactions in either group were grade I or II, and there was no significant difference in incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: PD plus postoperative S-1 adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer patients has proven efficacy, which may effectively prolong the postoperative survival time of the patients, with only mild adverse effects, and good tolerance.

Key words Pancreatic Neoplasms; Pancreaticoduodenectomy; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Treatment Outcome

CLC number: R735.9

胰腺癌是恶性程度较高的消化系统恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势,具有病程短,进展快,预后差等特点,5年内生存率不足5%^[1]。胰腺癌患者因发病隐匿,缺乏特异性症状体征,因此就诊时大多已进展至中晚期^[2],可行根治性切除手术治疗的患者不足15%,而行根治性手术切除后,治愈率仍不足10%^[3],因此术后辅助治疗已成为延长胰腺癌患者生存期和提高生存率的关键^[4]。本研究对行胰头十二指肠切除术后的32例I~II期胰腺癌患者行替吉奥辅助化疗治疗,并与行吉西他滨化疗的26例胰腺癌患者的疗效及安全性进行对比,以探讨术后替吉奥辅助化疗治疗胰腺癌的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年2月—2011年6月在我院接受胰头十二指肠切除术治疗的I~II期胰腺癌住院患者58例,所有患者术后病理或细胞学诊断确诊为TNM分期I~II期胰腺癌,既往均未接受放、化疗治疗,具有完整的病历资料,患者知情同意。剔除不能耐受终止化疗者。上述所有患者根据术后采取替吉奥或吉西他滨辅助化疗分为观察组和对照组,其中观察组32例,男19例,女13例;年龄37~72岁,平均年龄(56.27 ± 4.82)岁;TNM分期I期11例,II期21例;病理类型:导管腺癌30例,腺泡细胞癌2例。对照组26例,男17例,女9例;性别35~73岁,平均年龄(56.38 ± 4.90)岁;TNM分期I期8例,II期18例;病理类型:导管腺癌25例,腺泡细胞癌1例。两组患者在性别、年龄、TNM分期、肿瘤大小及肿瘤分化程度等一般资料

上比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理会审核批准。

1.2 治疗方法

两组患者均全麻下行胰头十二指肠切除术,术后均常规给予对症综合治疗,待血常规、肝肾功能及心电图等指标正常,一般为术后4~6周,观察组患者给予替吉奥胶囊(规格:20 mg/粒,山东新时代药业有限公司,批号:121002)口服治疗,根据体表面积(SA)确定给药剂量:SA $< 1.25 \text{ m}^2$,给予40 mg/次,2次/d, $1.25 \text{ m}^2 \leq \text{SA} < 1.50 \text{ m}^2$,给予50 mg/次,2次/d, SA $\geq 1.50 \text{ m}^2$,给予60 mg/次,2次/d;连续口服治疗2周,停用1周,3周为1周期,初次化疗为2周期。对照组患者给予吉西他滨(规格:200 mg/支,美国礼来制药有限公司,批号:FF9AL33)静滴治疗,1 000 mg/m²,稀释于250 mL 0.9%氯化钠中,静滴时间为30 min,第1、8、15 d及3周为1周期,初次化疗为2周期。两组患者均于化疗2周期后评价疗效。若化疗过程中出现患者不能耐受的严重不良反应或疾病发生进展时,则终止化疗。

1.3 观察指标

采用生物芯片检测仪(上海数康生物有限公司产品)和C-12多肿瘤标志物蛋白质芯片诊断试剂盒(深圳威康生物有限公司产品)检测两组患者化疗前后血清CA19-9、CA50、CA125及CA242等肿瘤标志物水平,检测操作过程按照试剂盒说明书进行。定期行血常规、心电图、肝肾功能、电解质及免疫功能检查,并进行B超、CT检查残留胰腺、胰床及肝脏,观察肿瘤病灶。采用Kaplan-Meier生存曲线分析两组患者的生存情况。

1.4 近期疗效和不良反应评价^[5-6]

采用实体瘤疗效反应的评价标准对两组患

者化疗2周期后的疗效进行评价,分为疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),总有效率(RR) = 完全缓解(CR) + 部分缓解(PR) / 总病例数 × 100%。观察化疗组患者消化道反应、脱发、口腔黏膜炎、手足综合征等常见化疗不良反应发生情况,并根据世界卫生组织抗癌药物急性与亚急性不良反应分级标准^[6]进行分级。

1.5 统计学处理

所有数据经核对证实后均经SPSS 17.0统计学软件进行数据处理,计量资料采用平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,两组间计量资料比较应用

t检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Kaplan-Meier生存曲线分析两组患者的生存情况。

2 结果

2.1 两组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平的观察

两组患者化疗后血清中CA19-9、CA50、CA125及CA242等肿瘤标志物水平均明显较化疗前降低(均 $P < 0.05$),但组间比较,各标志物水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表1)。

表1 两组患者及化疗组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$, U/mL)

组别	CA19-9	CA50	CA125	CA242
观察组 (n=32)				
化疗前	306.15 ± 324.41	77.92 ± 42.58	57.86 ± 62.38	36.73 ± 32.48
化疗后	273.48 ± 273.52 ¹⁾	57.49 ± 24.06 ¹⁾	42.37 ± 31.52 ¹⁾	27.21 ± 14.74 ¹⁾
对照组 (n=26)				
化疗前	315.74 ± 386.25	78.37 ± 39.83	61.93 ± 56.76	40.29 ± 34.66
化疗后	269.85 ± 274.37 ¹⁾	58.71 ± 23.96 ¹⁾	42.82 ± 31.64 ¹⁾	27.43 ± 15.07 ¹⁾

注: 1) 与化疗前比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. pre-chemotherapy

2.2 两组患者近期疗效的观察

化疗2周期后,观察组SD 13例,PD 7例,RR为37.50%;对照组SD 11例,PD 7例,RR为30.77%;观察组RR明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

表2 两组患者化疗2周期疗效的比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the efficacies between the two groups of patient after 2-cycle chemotherapy [n(%)]

组别	SD	PD	RR
观察组 (n=32)	13 (40.62)	7 (21.88)	12 (37.50)
对照组 (n=26)	11 (42.31)	7 (26.92)	8 (30.77)
χ^2	—	—	4.89
P	—	—	<0.05

2.3 两组患者术后生存情况的观察

术后对所有患者进行随访,随访时间2.3~3.8年,平均随访时间(2.7 ± 0.8)年,无1例患者失访。Kaplan-Meier生存曲线显示,观察组患者0.5、1、1.5、2年的总生存率分别为93.75%、81.25%、75.00%、65.53%,对照组患者0.5、1、1.5、2年的总生存率分别为92.31%、73.08%、61.54%、

46.15%,两组患者在1、1.5、2年总生存率的比较,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),而在0.5年总生存率的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(图1)。

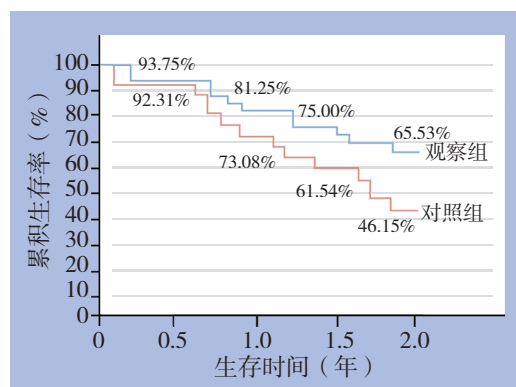


图1 两组患者生存曲线的比较

Figure 1 Comparison of the survival curves of the two groups of patients

2.4 两组患者化疗期间毒副反应的观察

两组患者化疗期间均未出现因化疗而死亡及III、IV度不良反应,主要不良反应均为血液

学、消化道反应及口腔黏膜炎,均为I、II度不良反应。两组患者化疗期间不良反应发生情况的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

随着生活及饮食习惯的转变,近年来胰腺癌的发病率呈逐年上升趋势^[7],据2011年中国肿瘤登记年报,胰腺癌年发病率为8.55/(10万)例,居所有恶性肿瘤的第7位;病死率为7.56/(10万)例,居第6位^[8]。目前,行根治性手术切除仍是唯一可治愈胰腺癌的手段,但术后5年生存率仍不足15%,因此术后辅助化疗的作用已逐渐被重视^[9]。胰腺癌术后辅助化疗主要是为了进一步清除术后可能残存的微小病灶,以降低术后复发和转移的可能性,从而达到提高术后生存率的目的^[10]。

替吉奥是第3代氟尿嘧啶衍生物口服抗肿瘤药,是一种由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾以摩尔比1:0.4:1组成的复方制剂^[11]。其中替加氟是5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药,口服生物利用度高,在体内经肝药酶作用持续转化为5-FU,进而发挥抗肿瘤作用^[12];吉美嘧啶主要分布在肝脏,具有强有效的二氢嘧啶脱氢酶选择性拮抗作用,有效抑制5-FU分解代谢,使5-FU在血液及肿瘤组织中的药效时间延长,增强了抗肿瘤作用^[13];奥替拉西钾口服吸收后主要对胃肠道内分布的乳清磷酸核糖基转移酶具有选择性的拮抗作用,从而可选择性地抑制5-FU磷酸化,使抗肿瘤作用增强,同时减轻胃肠道毒副作用^[14-15]。因此,替吉奥具有给药方便、抗癌活性高、毒副作用小等优势。吉西他滨是一种细胞周期特异性抗肿瘤药物,通过作用于肿瘤细胞DNA并导致DNA链终止,已达到杀死肿瘤细胞的目的^[16-17]。

本研究对胰头十二指肠术后采取替吉奥和吉西他滨化疗的胰腺癌患者的疗效进行对比,结果发现,观察组患者辅助化疗2周期后,总有效率明显高于吉西他滨,而在远期疗效的对比中发现观察组患者1、1.5、2年的总生存率均明显高于对照组患者,与日本一项针对替吉奥与吉西他滨疗效比较的III期研究显示的替吉奥组和吉西他滨组2年总生存率分别为70%和53%,2年无复发生存率为49%和29%的研究结果相类似^[18],提示替吉奥辅助化疗的疗效优于吉西他滨,可望成为胰腺癌患者切除术后辅助化疗的一个标准方案。血

清CA19-9、CA50、CA125及CA242等血清肿瘤标志物水平对胰腺癌的诊断具有一定的诊断价值,其监测可应用于评价化疗方案的效果和疾病的进展^[19-20]。本研究结果显示,两组患者化疗后上述血清肿瘤标志物水平均明显较化疗前降低,但化疗后,两组患者上述血清肿瘤标志物水平差异无显著性,提示两组化疗方案对胰腺癌的敏感性及其有效性均较高。本研究在针对替吉奥毒副作用的研究中发现,两组患者不良反应的发生率无显著性差异,且均为I、II度不良反应,表明替吉奥未明显增加毒副作用,患者耐受良好。

综上所述,胰头十二指肠切除术后给予替吉奥辅助化疗治疗胰腺癌患者,疗效确切,可有效延长患者术后生存期,不良反应较轻,患者耐受良好,可望成为胰腺癌患者切除术后辅助化疗的一个标准方案。

参考文献

- [1] 金子良,王理伟.胰腺癌的发病机制和内科治疗的进展[J].上海医学,2014,37(3):196-199.
- [2] 纪道林,李春龙,崔云甫.胰腺癌早期诊断的研究进展[J].世界华人消化杂志,2014,22(17):2406-2413.
- [3] 丁雷,张平.胰腺癌治疗的研究进展[J].中国老年学杂志,2014,34(8):2298-2300.
- [4] 王晓友,黄广清,赵晶,等.吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J].中国医药指南,2014,12(33):10-11.
- [5] 张亮,王建方,杨国山,等.胰腺癌多种治疗模式的临床疗效对比[J].中国普通外科杂志,2013,22(9):1138-1141.
- [6] 樊慧杰,徐本玲,吴晶晶,等.吉西他滨联合替吉奥一线治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性研究[J].实用医学杂志,2012,28(11):1878-1880.
- [7] 侯敏,赵妍丽,李秋梅,等.双氯芬酸钠缓释片预防紫杉醇所致的肌肉关节疼痛的临床研究[J].肿瘤预防与治疗,2010,23(6):467-469.
- [8] 吴莉莉,楼文晖,曾昭冲,等.替吉奥同步放疗治疗局部晚期和复发性胰腺癌的II期临床试验[J].上海医学,2011,34(5):367-370.
- [9] 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌学组(筹).胰腺癌多学科综合治疗协作组专家共识[J].中华肿瘤杂志,2013,35(5):398-400.
- [10] 黄鹏,钟翔宇,徐艺,等.辅助治疗与新辅助治疗在胰腺癌治疗中的作用[J].世界华人消化杂志,2013,21(14):1292-1296.
- [11] 李小明,胡爱虹,张帆.吉西他滨联合替吉奥治疗晚期转移性胰腺癌的临床疗效和安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(4):261-263.
- [12] 董良鹏,秦双,李岩,等.替吉奥联合同步放疗治疗局部晚期胰腺癌20例[J].中国老年学杂志,2013,33(18):4529-4531.
- [13] 周学军,吴方红.吉西他滨联合替吉奥对进展期胰腺癌的临床疗效观察[J].现代消化及介入诊疗,2015,20(1):45-46.
- [14] 陈东升,吴光兴,唐丽珠.胰腺癌根治术后行吉西他滨联合替吉

- 奥化疗的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(1):78-80.
- [15] 伦俊杰, 赵俊玲, 孙建业, 等. CT引导下125I放射性粒子植入联合化疗对中晚期胰腺癌的疗效[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(6):494-497.
- [16] 叶云飞, 杨惊, 孟岩. 调强放疗联合替吉奥化疗局部晚期胰腺癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(22):1759-1762.
- [17] 王礼学, 郑勤, 张全安, 等. 单药替吉奥二线治疗吉西他滨化疗失败的转移性胰腺癌19例临床观察[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(5):667-669.
- [18] 王健, 赵云超, 韩娜, 等. 吉西他滨联合卡培他滨与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(16):3197-3198.
- [19] Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(13):1640-1648.
- [20] 丁佳寅, 李泉江, 姜瀚, 等. 肿瘤标记物在胰腺癌早期诊断中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(4):432-437.
- (本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李洪波, 刘崇忠. 胰头十二指肠切除术联合替吉奥治疗胰腺癌的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(9):1232-1236. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.005

Cite this article as: LI HB, LIU CZ. Clinical observation of pancreaticoduodenectomy combined with tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(9):1232-1236. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.005

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸转氨酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		