

# 循环热灌注化疗联合替吉奥及热疗治疗老年胃癌癌性腹水的疗效观察

韦燕, 卢小玲, 原浩, 易海振, 赵善琳

基金项目: 广西贵港市科学研究与技术开发计划项目(编号:贵科攻1504035)

作者单位: 537100 贵港,广西医科大学第八附属医院(贵港市人民医院)肿瘤防治中心

作者简介: 韦燕(1971-),女,研究生学历,主任医师,研究方向:肿瘤放疗及姑息治疗。E-mail:wyan184@163.com

**[摘要]** **目的** 观察循环热灌注化疗联合口服替吉奥化疗及内生场热疗治疗老年胃癌合并腹腔积液的临床疗效及其不良反应。**方法** 选择42例合并恶性腹腔积液老年胃癌患者,随机分为腹腔灌注联合替吉奥及热疗组(观察组)和替吉奥联合热疗组(对照组),两组均给予替吉奥口服化疗以及每3d一次的内生场热疗,观察组另予以每3周一次的顺铂循环热灌注化疗。治疗2个疗程后评价疗效与不良反应。**结果** 观察组及对照组总原发肿瘤的有效率为57.1%及42.9%,腹水控制率分别为81.0%及47.6%,腹水肿瘤细胞转阴率分别为81.0%及38.1%。两组患者治疗过程中不良反应发生率无明显差异,且均无严重不良反应,未发生治疗相关性死亡。**结论** 循环热灌注化疗联合口服替吉奥全身化疗及内生场热疗治疗合并腹腔积液晚期胃癌疗效好,安全性高,可作为合并腹腔积液晚期胃癌可选的治疗方法。

**[关键词]** 老年胃癌患者; 循环热灌注治疗; 内生场热疗; 替吉奥; 腹水

**[中图分类号]** R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)09-0873-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.09.07

**Efficacy of circulatory thermo-chemotherapy combined with S-1 and endogenic field thermotherapy in treatment for elderly patients with ascites caused by advanced gastric carcinoma** WEI Yan, LU Xiao-ling, YUAN Hao, et al. Cancer Center, the Eighth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (the People's Hospital of Guigang City), Guigang 537100, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of circulatory thermo-chemotherapy combined with S-1 and endogenic field thermotherapy in treatment for elderly patients with ascites caused by advanced gastric carcinoma and the adverse reactions of the treatment. **Methods** 42 patients with gastric carcinoma were randomly divided into the observation group (receiving circulatory thermo-chemotherapy and cisplatin combined with S-1 and endogenic field thermotherapy) and the control group (receiving S-1 monotherapy combined with endogenic field thermotherapy). During the monotherapy of oral S-1, endogenic field thermotherapy (every three days as a cycle, 3 cycles totally) was given to the two groups, and the observation group was given additional circulatory thermo-chemotherapy (three weeks as a cycle, 3 cycles totally) with cisplatin. The curative effects and adverse reactions were evaluated after 2 cycles of treatment. **Results** The primary tumor efficiency rate was 57.1% in the observation group and 42.9% in the control group ( $P > 0.05$ ). The objective response rate of ascites was 81.0% in the observation group and 47.6% in the control group ( $P < 0.05$ ). The ascites negative conversion rate was 81.0% in the observation group and 38.1% in the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). No serious adverse reactions were found in the two groups after therapy and no treatment-related deaths occurred. **Conclusion** Circulatory thermo-chemotherapy and cisplatin combined with S-1 and endogenic field thermotherapy is safe and effective for the elderly patients with advanced gastric carcinoma with ascites.

**[Key words]** Elderly patients with gastric cancer; Circulatory thermo-chemotherapy; Endogenic field thermotherapy; S-1; Ascites

腹膜转移是胃癌常见的转移方式之一,肿瘤侵犯腹膜后导致其通透性改变,从而产生顽固性腹腔

积液,进而引起患者腹胀、食欲下降等主观不适,且一旦出现腹膜转移,常规的全身化疗疗效欠佳,抑制

腹腔内癌细胞的生长就成为缓解癌性腹水胃癌患者症状的关键<sup>[1,2]</sup>。近年来随着对腹腔循环热灌注化疗的深入研究,全身化疗药物的更新,以及给药方式的简化,使得全身治疗结合局部治疗这一联合方案得到发展。目前文献报道多为化疗联合热疗或化疗联合腹腔灌注化疗治疗胃癌癌性腹水,对于全身化疗结合循环热灌注化疗后给予定期内生场热疗的研究较少<sup>[3]</sup>。另外,我国胃癌患者多为老年患者,部分患者不适宜联合化疗,本研究针对不适宜联合化疗的合并腹腔积液的老年胃癌患者,采取顺铂循环热灌注联合口服替吉奥及局部内生场热疗治疗,取得了较好的疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院肿瘤科 2014-10~2016-12 收治的 42 例合并恶性腹腔积液胃癌患者,其中男 30 例,女 12 例,年龄 60~82 岁。病例入选标准:(1)病理诊断为胃癌患者;(2)腹腔积液检出阳性肿瘤细胞患者;(3)术后复发并转移(如患者术后已行含 5-FU 方案化疗,出现复发转移时间 > 6 个月),或不能进行手术的并发恶性腹腔积液的患者;(4) Her-2 阴性或 Her-2 阳性但不能接受靶向治疗的患者;(5)入院情况不适宜联合静脉化疗患者;(6) KPS 评分 > 70,预计生存期 > 3 个月。患者病理诊断乳头状腺癌 23 例,管状腺癌 9 例,黏液腺癌 7 例,印戒细胞癌 3 例。两组患者的临床资料(性别、年龄、病理诊断分型、KPS 评分)基线水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 两组患者均给予腹腔穿刺留置中心静脉导管,以及替吉奥口服化疗和每 3 d 一次的内生场热疗。观察组另予以每 3 周一次的顺铂循环热灌注化疗。对照组仅给予腹腔积液引流。

**1.2.1 腹腔循环热灌注化疗** 操作前建立静脉通道,超声引导下于腹腔置入 2 条中心静脉导管,置入长度约 10 cm,分别做为灌注治疗时的出路和入路。缓慢引流腹腔积液,待积液基本排净后行循环热灌注治疗。连接好 RHL-2000A 型热化疗灌注机(吉林省迈达医疗器械有限公司)体外循环引流装置,一次性药袋内加入生理盐水 3 000~3 500 ml,并预热至 43.0℃,启动灌注机,分别于 2 个导管边灌边放液体,灌洗至腹腔引流液颜色变浅色后停止灌洗。灌洗结束后,将药袋内生理盐水加至 1 500~2 500 ml,加入顺铂(江苏豪森药业集团有限公司,生产批号 180201) 50 mg,地塞米松 10 mg,药物加热达 43.0℃ 后打开灌注机,使灌注液在腹腔和药袋间循环,流速

300 ml/min,实时监控保证腹腔内灌注液温度恒定在 43.0℃ 左右,持续恒温循环 60 min,循环灌注治疗结束后排除液体,腹腔另加入治疗药物(顺铂 50 mg/m<sup>2</sup>,地塞米松 10 mg,利多卡因 10 ml,低分子右旋糖苷 500 ml)保留 48~72 h 后放出。每 3 周循环一次,共行 2 次疗程后进行疗效评价。

**1.2.2 替吉奥化疗** 替吉奥(山东新时代药业有限公司,生产批号 023171104) 2 次/d,早晚口服,第 1 天~第 14 天,每 21 d 为 1 个周期。具体每次用量根据患者体表面积调整,体表面积 < 1.25 m<sup>2</sup>, 40 mg/次; 1.25~1.5 m<sup>2</sup>, 50 mg/次; > 1.5 m<sup>2</sup>, 60 mg/次。共治疗 2 个周期。

**1.2.3 内生场热疗** 使用 NRL-002 型内生场热疗系统(吉林省迈达科技发展有限公司,批准文号 YZ/国 4092-25-2004),根据 CT 选定腹腔热疗区域,以脐为中心进行热疗,每 3 min 自动测温 1 次,42~43℃ 为参考温度,总加热时间为 60 min,1 周治疗 2 次,6 次为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

**1.3 疗效及不良反应评价** 治疗前以及每化疗 2 个周期后进行全身体格检查,血常规、肝功能、肾功能检查,全腹部 CT 增强扫描以及连续送检 3 次腹水样本进行细胞学检查。(1)实体瘤(原发灶)疗效评价标准:采用 1979 年世界卫生组织(WHO)实体瘤评价标准。完全缓解(complete response, CR):肿瘤完全消失,4 周内无新病灶出现;部分缓解(partial response, PR):肿瘤最大直径和最大垂直径乘积缩小 50% 以上,4 周内无新病灶出现;稳定(stable disease, SD):肿瘤最大直径和最大垂直径乘积缩小或增大 < 25%;进展(progressive disease, PD):肿瘤体积增大 25% 以上或出现新的病灶。有效率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%。(2)腹水控制评价标准:参照 1979 年 WHO 标准评价疗效。CR:腹腔积液消失并持续 4 周以上;PR:腹腔积液减少 50% 以上,并持续 4 周以上;SD:腹腔积液减少不足 50% 或增加不超过 25%;PD:腹腔积液增加超过 50% 以上或恶化。有效率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%。(3)不良反应:根据 WHO 化疗毒副反应分度标准,将毒副反应分为 0~IV 级,包括血液毒性、肝毒性、神经毒性、胃肠道反应。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料组间比较采用秩和检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组原发灶疗效比较** 观察组有效率为 57.1%，对照组有效率为 42.9%，两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组原发灶疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率
观察组	21	0	12	4	5	12(57.1)
对照组	21	0	9	5	7	9(42.9)
$Z/\chi^2$	-		0.89			0.86
$P$	-		0.37			0.35

**2.2 两组腹腔积液控制情况比较** 观察组腹腔积液的治疗有效率为 81.0%，腹水转阴率为 81.0%；对照组治疗有效率为 47.6%，腹水转阴率为 38.1%，观察组的腹水控制率以及腹水肿瘤细胞转阴率均明

表 3 两组近期不良反应比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	中性粒细胞下降	血红蛋白下降	血小板减少	肝功能损害	恶心呕吐	腹泻	皮疹
观察组	21	7(33.3)	9(42.9)	2(9.5)	5(23.8)	10(47.6)	8(38.1)	1(4.8)
对照组	21	8(38.1)	11(52.4)	1(4.8)	7(33.3)	7(33.3)	3(14.3)	2(9.5)
$\chi^2$	-	0.10	0.38	0.00	0.47	0.89	3.08	0.00
$P$	-	0.74	0.53	0.54	0.49	0.71	0.51	0.54

## 3 讨论

**3.1** 随着医疗技术的发展和我国人均寿命的提高，老年胃癌的检出率随之升高，而该类患者常合并心脏或呼吸系统等疾病，器官代偿能力欠佳，当合并恶性腹腔积液时，肿瘤营养性消耗及腹腔漏出液增多等均可进一步加重患者营养不良及主观不适<sup>[4,5]</sup>。这类患者常不能耐受铂类、伊立替康、多西他赛等联合化疗方案，且单纯静脉化疗对于腹腔积液的疗效欠佳。因此，如何采取毒副反应较轻，给药方式简便的治疗方法以改善患者生存质量，是目前治疗老年胃癌的研究热点之一。

**3.2** 近年来，对抗肿瘤药物药代动力学以及热疗的深入研究使热灌注化疗技术在腹膜转移瘤治疗的研究日趋完善。Seymour 等<sup>[6,7]</sup>实验证明了对于腹腔转移性肿瘤，腹腔局部化疗有明显优于静脉化疗的药代动力学优势。另外，由于腹膜-血浆屏障的存在，静脉化疗药物难以在腹膜达到有效治疗浓度；腹腔内直接灌注化疗药物，直接作用于肿瘤细胞，有助于使淋巴道重新引流通畅，促进腹腔积液消退<sup>[8]</sup>。替吉奥胶囊是由替加氟 (FT)、吉莫斯特 (CDHP) 和奥替拉西钾 (OXO) 以 1:0.4:1 组成的复方制剂。替吉奥胶囊在胃癌治疗中的疗效和安全性已在海外

显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组腹水积液控制情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率	腹水转阴
观察组	21	7	10	3	1	17(81.0)	17(81.0)
对照组	21	2	8	5	6	10(47.6)	8(38.1)
$Z/\chi^2$	-		2.59			5.08	9.72
$P$	-		0.01			0.02	0.00

**2.3 两组近期不良反应比较** 两组患者治疗过程中出现不良反应主要为 I ~ II 度胃肠道反应及骨髓抑制，骨髓抑制主要以血红蛋白及粒细胞减少多见，未出现 IV 度急性反应发生，所有患者均在对症治疗后缓解，未影响治疗，无腹腔感染和肠梗阻的发生。两组近期不良反应比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

得到证实，我国的多中心随机临床研究也证实其治疗晚期胃癌安全有效<sup>[9,10]</sup>。

**3.3** 目前治疗胃癌合并恶性腹腔积液的研究方案多为全身化疗联合循环灌注治疗或全身化疗联合热疗，本研究采取替吉奥全身化疗，联合腹腔循环热灌注局部化疗，在循环灌注治疗的间歇期，给予深部热疗治疗晚期合并恶性腹水的老年胃癌患者，国内类似研究少。本研究中实体肿瘤控制率为 57.1%，与杨林松等<sup>[11,12]</sup>相关研究结果相似。鉴于本研究的观察对象为老年患者，化疗方案采取替吉奥而非联合方案，患者获益可能在于循环热灌注化疗的效果。观察组和对照组实体肿瘤的近期疗效分别为 57.1% 及 42.9%，说明腹腔的灌注化疗及热疗有助于提高原发灶的控制率，增强全身化疗的疗效。观察组腹水控制有效率及转阴率达到 81.0%，高于对照组以及部分有关灌注化疗联合全身治疗的研究<sup>[13,14]</sup>。可能与本研究所采取的循环灌注治疗后继续使用内生场热疗治疗有关，灌注治疗后每周进行 2 次内生场深部热疗，内生场肿瘤热疗系统能利用非电离辐射物理因子在生物组织中的热效应使组织升温，将肿瘤细胞杀灭，从而达到治疗目的。灌注后的深部热疗使腹腔局部治疗得到维持，抑制了化疗药物治

疗间歇期的肿瘤生长,同时使肿瘤对患者的免疫抑制得以解除,缓解化疗药物对机体免疫功能的损伤,T辅助细胞增多,从而提高机体免疫功能<sup>[15]</sup>,机体对肿瘤的免疫应答加强提高了治疗效果。两组患者的毒副反应主要为 I ~ II 度胃肠道反应,无 III ~ IV 度不良反应发生,对症治疗可以缓解,骨髓抑制 I ~ III 度,使用重组人粒细胞集落刺激因子用药后均能恢复粒细胞的正常水平。治疗后无明显的肝肾功能损害。所有接受治疗的患者未发生胸闷、气紧、心悸等心脏功能受损症状,耐受性良好。

**3.4** 对于大多数晚期胃癌患者来说,全身化疗仍然是主要治疗手段,常用药物有氟尿嘧啶类、铂类、紫杉类或伊立替康,2016 年美国综合癌症网络(NCCN)更新后仅保留了氟尿嘧啶类联合铂类的双药方案。高龄患者选择单药治疗还是联合化疗,应根据患者身体状况、器官功能和生理年龄来决定。目前,腹腔灌注化疗仍无推荐的标准方案,国内外研究显示热灌注化疗可能比单纯腹腔注药有更好的疗效,本研究对象为老年胃癌患者这一特殊人群,采用毒副反应较轻的替吉奥单药化疗,而热灌注化疗及热疗在一定程度上弥补了单药化疗强度的不足,也得到了较满意的腹水控制率。本研究发现替吉奥联合腹腔灌注化疗及热疗治疗老年胃癌合并恶性腹腔积液可能是一种安全、有效、低毒的治疗手段。但限于本研究的列入病例数有限,未能对热灌注治疗和热疗效果进行进一步分析,尚需开展进一步研究来证实本方案对老年胃癌患者的作用。

**参考文献**

- 1 Sugarbaker PH. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced primary gastric cancer[J]. Scand J Surg,2006, 95(4):270 - 273.
- 2 何义富, 罗会芹, 胡 冰. 恶性腹水的内科处理进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(5):472 - 474.
- 3 王大广, 邢雁鹏, 国瑞辰, 等. 腹腔热灌注化疗联合全身新辅助静脉化疗对胃癌腹膜转移患者的疗效研究[J]. 中华胃肠外科杂

- 志, 2016, 19(5):540 - 544.
- 4 陈 凇, 崔建新. 75 岁以上老年胃癌患者的发病特征及外科治疗对策[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(5):490 - 494.
- 5 刘洪涛, 蔡相军, 王克夫, 等. 年轻人与中老年人的胃癌特征及预后情况的比较[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(10):1602 - 1607.
- 6 Seymour MT, Trigonis L, Finan PJ, et al. A feasibility, pharmacokinetic and frequency-escalation trial of intraperitoneal chemotherapy in high risk gastrointestinal tract cancer[J]. Eur J Surg Oncol,2008, 34(4):403 - 409.
- 7 Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis[J]. Cancer, 2013, 119(18):3354 - 3358.
- 8 Hasovits C, Clarke S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapeutics [J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(4):203 - 224.
- 9 吴宏菊, 王静涵, 许崇安. 替吉奥联合顺铂与 5-氟尿嘧啶联合顺铂治疗晚期胃癌对照研究的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(2):134 - 138.
- 10 夏宝军, 黄治虎, 任 武. 替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(8):727 - 729.
- 11 杨林松, 冯 敏, 蒋银香, 等. 热灌注化疗联合体外高频热疗治疗胃癌腹腔转移 23 例[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(10):820 - 821.
- 12 Kim HS, Ryu MH, Zang DY, et al. Phase II study of docetaxel, oxaliplatin, and S-1 therapy in patients with metastatic gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(2):579.
- 13 Feng ZL, Chen LB, Liu ZY, et al. DCF intraperitoneal and intravenous dual chemotherapy regimen for advanced gastric cancer: A feasibility study[J]. Oncology Letters, 2014, 9(1):491 - 497.
- 14 Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, et al. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis[J]. Cancer Chem Pharmacol, 2013, 71(5):1265 - 1272.
- 15 钟勇伟, 吴永强, 罗建坤, 等. 腹腔热灌注化疗对胃癌术后患者免疫功能与生存的影响[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2014, 6(1):28 - 30.

[收稿日期 2018-02-14][本文编辑 蓝斯琪]

**本刊应用“科技期刊学术不端文献检测系统”的通知**

各位作者:

本刊已从 2011 年起对所有来稿应用知网的“科技期刊学术不端文献检测系统”(AMLC)进行“学术不端文献”自动检测,凡论文存在有抄袭、复制(>30%)、一稿多投等学术不端行为者一律不予采用。

· 本刊编辑部 ·