

原发性胆囊癌化疗 25 例临床分析

Clinical Analysis of Chemotherapy in the Treatment for 25 Cases with Primary Gallbladder Carcinoma // LI Ren-jie, TIAN Shu-ting, TONG Zhou, et al.

李人杰¹, 田淑婷¹, 童舟², 蒋微琴², 赵鹏², 方维佳², 郑怡²

(1. 缙云县人民医院肿瘤中心, 浙江 丽水 321400; 2. 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤细胞生物治疗中心, 浙江 杭州 310003)

摘要: [目的] 观察化疗对原发性胆囊癌的疗效及不良反应。[方法] 采用不同化疗方案(以吉西他滨联合顺铂方案为主)治疗 25 例术后或晚期胆囊癌患者, 辅助化疗 11 例, 姑息化疗 14 例, 进行疗效评价和不良反应分析。[结果] 辅助化疗组中位无疾病生存期 5.7 个月(1.4~36.0 个月); 姑息化疗组中位无进展生存期 4.5 个月(1.9~10.6 个月), 中位总生存期 15.5 个月(1.9~19.4 个月)。不良反应主要为胃肠道反应, 另外还有骨髓抑制、肝功能损害及周围神经毒性等。[结论] 化疗对胆囊癌患者有效, 不良反应可控。胆囊癌化疗的最佳方案值得进一步研究。

关键词: 胆囊癌; 化疗; 不良反应

中图分类号: R735.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)06-0553-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B019

原发性胆囊癌是指发生于胆囊(包括胆囊底部、体部、颈部以及胆囊管)的恶性肿瘤, 临床上少见, 其病理类型多为腺癌, 其他尚有肉瘤样癌、粘液腺癌等。胆囊癌的发病率在西欧(GBC)和美国较低(1.6/10 万~2.0/10 万)^[1], 而我国胆囊癌发病率占胆道疾病的 0.4%~3.8%, 位列消化道肿瘤发病率第 6 位, 患者 5 年总生存率仅为 5%^[2-4]。胆囊癌早期无特殊临床表现, 患者接受治疗时多已属中晚期, 且疾病恶性程度高, 手术切除率低, 治疗效果不佳, 预后极差。目前治疗胆囊癌的化疗方案多基于在胆管细胞癌中的化疗经验。为提高对胆囊癌化疗的认识, 现总结分析 2012 年 4 月至 2015 年 9 月浙江大学医学院附属第一医院肿瘤内科收治的 25 例原发性胆囊癌患者化疗方案、疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

原发性胆囊癌患者 25 例, 其中男性 13 例, 女性 12 例, 年龄 39~70 岁。病理组织学类型: 20 例腺癌,

1 例肉瘤样癌, 3 例腺癌肉瘤样癌混合, 1 例腺癌微乳头状癌混合; 20 例腺癌: 2 例高分化, 2 例高-中分化, 4 例中分化, 7 例中-低分化, 4 例低分化, 1 例分化不明确。25 例患者区域淋巴结转移 11 例, 无转移 13 例, 转移情况不明确 1 例。脉管癌栓 3 例, 肝转移 7 例, 胃转移 2 例, 肺转移 1 例, 结肠转移 2 例, 十二指肠转移 1 例。TNM 分期(国际抗癌联盟, UICC 第 7 版): I 期 0 例, II 期 1 例, III 期 10 例, IV 期 14 例。化疗前 ECOG(美国东部肿瘤协作组)评分: 0 分 18 例, 1 分 7 例; 化疗前肿瘤标志物: 正常 12 例, CA199 升高 9 例, CEA 升高 4 例, CA125 升高 7 例。化疗方式: 辅助化疗 11 例, 姑息性化疗 14 例。具体患者资料如表 1 所示。

1.2 治疗方法

根据胆囊癌诊断和治疗指南(2015 版), 本研究采用的化疗方案包括 GP 方案(吉西他滨 1000mg/m²+顺铂 25mg/m² d_{1,8}, q3w); GS 方案[吉西他滨 1000mg/m² d_{1,8}+替吉奥(体表面积<1.25m², 40mg; 体表面积 1.25~1.50m², 50mg; 体表面积>1.5m², 60mg; bid d₁₋₁₄, q3w)]; mFOLFOX6 方案(奥沙利铂 85mg/m² d₁, 亚叶酸钙 400mg/m² d₁, 5-Fu 400mg/m² iv d₁, 随后 2400 mg/m² 持续静脉滴注 46h, q2w); 单药奥沙利铂方案(85mg/m² d₁, q2w); 单药伊立替康方案(180mg/m² d₁, q2w); 单药多西他赛方案(75mg/m² d₁, q3w); 单药

基金项目: 浙江省自然科学基金(LQ14H160009); 浙江省医药卫生科技项目(2013KYB087)

通讯作者: 郑怡, 主治医师, 博士; 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤细胞生物治疗中心, 杭州市上城区庆春路 79 号(310003); E-mail: oncologist@126.com

收稿日期: 2016-11-21; **修回日期:** 2016-12-23

替吉奥方案(同前)。所有患者中,接受 GP 方案化疗 24 例,GS 方案化疗 2 例,mFOLFOX6 方案化疗 1 例,单药 S-1 方案化疗 3 例,单药奥沙利铂方案化疗 2 例,单药伊立替康方案化疗 3 例,单药多西他赛方案化疗 2 例。

Table 1 Demographic information of 25 cases with gallbladder cancer

Characteristics	n(%)
Gender	
Male	13(52)
Female	12(48)
Age(years)	
≥60	12(48)
<60	13(52)
Pathology	
Adenocarcinoma	20(80)
Sarcoma carcinoma	1(4)
Mixed type	4(16)
Stage	
I ~III	11(44)
IV	14(56)
Tumor markers	
Normal	12(48)
Abnormal	13(52)
Intention of chemotherapy	
Adjuvant	11(44)
Palliative	14(56)

1.3 评价标准

1.3.1 疗效评价标准

患者化疗期间定期体检,每周复查血常规 2 次、肝肾功能 1 次等,每 2~3 周期化疗后行 MRI 或 CT 等检查以评价疗效。随访期间按时全面体检复查。观察术后辅助化疗患者有无复发和(或)转移,统计无疾病生存期(DFS);观察姑息性化疗患者有无进展和(或)转移,统计无进展生存期(PFS)。

姑息性化疗患者疗效评价标准参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和进展(PD);RR+CR+PR 为有效,CR+PR+SD 为疾病控制率(DCR)。统计辅助化疗组及姑息化疗组患者总生存期(OS)。

1.3.2 不良反应评价标准

按 NCI-CTC 不良反应分级标准 3.0 进行评价。

1.4 随访

所有患者电话随访至 2016 年 9 月,死亡 11 例,失访 8 例(末次随访时间为生存终点),生存 6 例。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

随访期至 2016 年 9 月。11 例行辅助化疗的患者中,失访 4 例,肝转移 5 例,5 例生存,2 例死亡;中位 DFS 5.7 个月(1.4~36.0 个月)。14 例姑息性化疗组中死亡 9 例,失访 4 例,生存 1 例;无 CR 病例,PR 4 例,SD 5 例,PD 5 例;有效率(RR)为 28.5%(4/14),疾病控制率(DCR)为 64.3%(9/14);中位 PFS 4.5 个月(1.9~10.6 个月),中位 OS 15.5 个月(1.9~19.4 个月)。见 Figure 1, Figure 2。

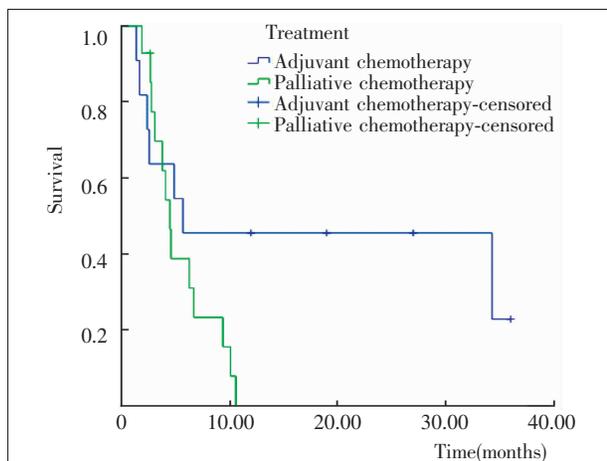


Figure 1 The PFS curves of patients with gallbladder cancer

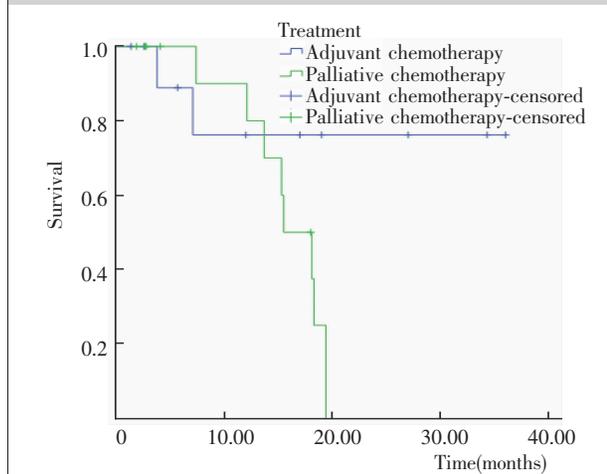


Figure 2 The OS curves of patients with gallbladder cancer

2.2 化疗的不良反应

25例患者均参与药物不良反应评估,其中最常见不良反应为胃肠道反应,主要表现为轻、中度恶心,少数出现呕吐,其中Ⅰ级16例,Ⅱ级3例,发生率76%;有2例(8%)发生轻度腹泻;其次为骨髓抑制,以粒细胞减少为主,发生率为68%(17例),其中Ⅲ级3例(12%);血小板减少发生率为40%(10例),其中Ⅲ级2例(8%)。再次为末梢神经毒性反应(发生率12%),表现为手足感觉异常,麻木感。2例(8%)患者在化疗过程中出现肝功能损害,其中1例因肝功能中度损害致化疗剂量减量。见Table 2。

Table 2 The chemotherapy related toxicities of patients with gallbladder cancer

Toxicities	I	II	III	IV	Incidence rate(%)	
					I~II	III~IV
Nausea/vomiting	16	3	0	0	76	0
Diarrhea	2	0	0	0	8	0
Granulocytopenia	9	5	3	0	56	12
Thrombocytopenia	3	5	2	0	32	8
Peripheral nerve toxicity	3	0	0	0	12	0
Liver function impairment	1	0	1	0	4	4

3 讨论

目前,恶性肿瘤的治疗以多学科综合治疗模式为主,对胆囊癌的治疗也是如此,首先应争取手术探查,然而胆囊癌早期多数无特殊症状,患者早期发现率低,并且进展迅速,手术R0切除率低,患者通常只能施行姑息性切除或转流手术,术后应再给予辅助或姑息化学治疗,以巩固和提高治疗效果,延长胆囊癌患者总生存时间。与其他消化道恶性肿瘤比较,胆囊癌在临床上少见,化疗方案、疗效及不良反应的相关文献报道亦较少,多数是涵盖在胆管细胞癌中。目前的回顾性研究表明,化疗可延长胆囊癌患者的总生存率(OS),但由于缺乏大型随机对照的临床试验,仍缺乏标准治疗方案。

2015年中国胆囊癌诊断和治疗指南中提出,胆囊癌目前尚无统一标准的化、放疗方案。基于目前现有的大样本回顾性研究及随机对照临床实验结果,其中一项回顾性研究纳入103例胆囊癌术后患者,行基于吉西他滨的方案化疗,其5年生存率明显优于未行化疗组(57% vs 24%, $P < 0.001$)^[5]。因此,推荐此期($\geq T_2$ 期, R1切除或淋巴结阳性)患者应行基于

氟尿嘧啶或吉西他滨的辅助化疗方案,可改善患者预后^[6]。本研究中11例行辅助化疗的患者中,其中位DFS为5.7个月(1.4~36个月)。另有研究者采用吉西他滨对26例局部进展性或有转移的胆囊癌患者进行姑息化疗,每周1000mg/m²,持续3周,休息1周,每4周为1疗程,共1~10个疗程,全组9例肿瘤缩小,总反应率为36.0%,1年生存率为33.0%,取得良好效果。Castro等^[7]将吉西他滨用于胆囊癌的治疗,取得较好的效果。Teufel等^[8]对5例患者采用吉西他滨治疗,结果3例PR。Verderame等^[9]报道了对4例患者采用吉西他滨1000mg/m²化疗(d_{1,8,15}),3个疗程后1例PR,3例SD,所有患者疼痛缓解,中位疾病进展期为10.7个月。Malik等^[10]采用吉西他滨和顺铂化疗治疗11例胆囊癌,其中8例在第1,8d给予吉西他滨1000mg/m²,第1d加用顺铂70mg/m²,3例单用吉西他滨;21d重复1次;其中1例(9%)CR,6例(55%)PR,总反应率64%,中位疾病进展期为28周,中位生存期为42周。在Gallardo等^[11]的Ⅱ期临床研究中,26例胆囊癌患者接受每周吉西他滨1000mg/m²连续治疗3周,间隔1周,25例可评估患者中,9例PR,总反应率36%。本研究中14例胆囊癌姑息化疗中有效率(RR)为28.5%(4/14),疾病控制率(DCR)为64.3%(9/14),中位PFS 4.5个月(1.9~10.6个月),中位OS 15.5个月(1.9~19.4个月),与国内外研究结果相符合。但因本研究患者例数较少,有待今后增加样本量以进一步明确。我们认为吉西他滨是一种有效的化疗药物,不良反应较轻,患者接受度高,并建议可与5-Fu、铂类或放疗联合应用,可作为不能切除或已切除肿瘤病例的辅助治疗^[12]。

胆囊癌是罕见的恶性肿瘤,预后差,可手术患者比例不高。目前治疗胆囊癌的综合治疗策略中,化疗具有重要地位,特别是对于晚期胆囊癌,化疗虽难以达到治愈目的,但可改善症状,延长生存时间,提高生存质量。由于原发性胆囊癌少见,其相关辅助及姑息化疗的前瞻性研究较难实施。本研究为小样本回顾性研究,提供了有限的资料,相关数据可能存在偏倚,有待今后行随机前瞻性研究以进一步确定胆囊癌姑息性化疗和辅助化疗的标准方案;同时期待更有效的靶向药物能进入临床应用,以显著提高胆囊

癌患者的生存时间。

参考文献:

- [1] Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v28-v37.
- [2] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome [J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 99-109.
- [3] Hueman MT, Vollmer CM Jr, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8): 2101-2115.
- [4] Zou SQ, Zhang L. Epidemiology reports of gallbladder cancer in China[J]. Chin J Prac Surg, 2000, 20(1): 43-46. [邹声泉, 张林. 全国胆囊癌临床流行病学调查报告[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(1): 43-46.]
- [5] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy improves survival after aggressive surgical resection for advanced biliary carcinoma [J]. Ann Surg, 2009, 250(6): 950-956.
- [6] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abrams TA, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2014 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(8): 1152-1182.
- [7] Castro MP. Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma; a case report[J]. Cancer, 1998, 82(4): 639-641.
- [8] 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.
- [9] Verderame F, Mandina P, Abruzzo F, et al. Biliary tract cancer: our experience with gemcitabine treatment[J]. Anticancer Drugs, 2000, 11(9): 707-708.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Lin QT. Adjuvant therapies for primary gallbladder cancer [J]. Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, 2003, 15(1): 10-11. [林擎天. 原发性胆囊癌的辅助治疗[J]. 肝胆胰外科杂志, 2003, 15(1): 10-11.]

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。