

胃 疾 病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002161

紫杉醇腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌合并恶性腹水的
临床疗效观察

叶 磊, 陈 文

(福建医科大学附属第二医院中西医结合肿瘤科, 泉州 362000)

【摘要】目的:观察紫杉醇腹腔灌注联合全身化疗治疗晚期胃癌合并恶性腹腔积液的疗效及安全性。**方法:**选取晚期胃癌伴恶性腹水患者 60 例,随机分为紫杉醇组和顺铂组,紫杉醇组 30 例,顺铂组 30 例,分别于腹腔积液引流干净后,给予腹腔内灌注紫杉醇或顺铂,灌注 3 次为 1 个疗程,2 个疗程后评价疗效,2 组均同时联合两药方案行全身化疗,分析 2 组纳入观察病例的临床疗效及安全性。**结果:**所有患者均可评价:紫杉醇组有效率(response rate,RR)为 60.0%,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 83.3%,中位肿瘤进展时间(time to progress,TTP)为 10 个月,KPS 评分为(78.000±13.235)分;顺铂组 RR 为 40.0%,DCR 为 73.3%,中位 TTP 为 7 个月,KPS 评分为(71.000±13.222)分。紫杉醇组的疗效有优于顺铂组的趋势,无统计学差异($Z=-1.245, P=0.213$);2 组治疗后 TTP 以及 KPS 的改善差异均有统计学意义($\chi^2=15.864, P=0.000; Z=-2.067, P=0.039$)。2 组主要不良反应有骨髓抑制、恶心呕吐、腹痛、腹泻、肌肉关节痛、口腔黏膜炎等,症状均较轻,予对症处理可缓解,不影响治疗。未见过敏反应及明显的肝肾功能损害,无治疗相关性死亡($P>0.05$)。**结论:**紫杉醇腹腔灌注化疗治疗合并恶性腹水的晚期胃癌较顺铂组有更好的疗效,且药物毒副作用小,患者耐受性良好,能更好地改善患者生活质量,延长 TTP。

【关键词】胃癌;腹腔积液;紫杉醇;腹腔灌注化疗

【中图分类号】R730.53

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-09-23

Clinical effect of paclitaxel peritoneal perfusion chemotherapy in treatment of
advanced gastric cancer with malignant ascites

Ye Lei, Chen Wen

(The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University Combined with the Oncology Department of
Integrated Traditional Chinese and Western Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical effect and safety of paclitaxel peritoneal perfusion combined with systemic chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer with malignant peritoneal effusion. **Methods:** A total of 60 patients with advanced gastric cancer and malignant ascites were randomly divided into paclitaxel group and cisplatin group, with 30 patients in each group. The patients were given peritoneal perfusion with paclitaxel or cisplatin after peritoneal effusion drainage. Three times of perfusion was one course of treatment, and the clinical effect was evaluated after two courses. All patients were given systemic chemotherapy with two drugs in addition to peritoneal perfusion, and clinical outcome and safety were evaluated. **Results:** All patients were available for evaluation. The paclitaxel group had a response rate (RR) of 60.0%, a disease control rate (DCR) of 83.3%, a median time to progress (TTP) of 10 months, and a KPS score of (78.000±13.235) points; the cisplatin group had an RR of 40.0%, a DCR of 73.3%, a median TTP of 7 months, and a KPS score of (71.000±13.222) points. The paclitaxel group tended to have a better clinical outcome than the cisplatin group ($Z=-1.245, P=0.213$). There were significant differences between the two groups in the improvements in TTP and KPS after treatment (TTP: $\chi^2=15.864, P=0.000$; KPS: $Z=-2.067, P=0.039$). Major adverse reactions included bone marrow suppression, nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea, muscle joint pain, and oral mucositis, and the symptoms were mild and were alleviated after symptomatic treatment, which did not affect the treatment. No allergic reaction or marked liver/renal dysfunction was observed, and there were no treatment-related deaths ($P>0.05$). **Conclusion:** Paclitaxel peritoneal per-

作者介绍: 叶 磊, Email: 67290052@qq.com,

研究方向: 胃肠道恶性肿瘤的中西医结合诊治。

通信作者: 陈 文, Email: amo1996@163.com。

基金项目: 泉州市科技资助项目 (编号: 2015Z53)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190513.0910.004.html>

(2019-05-13)

fusion chemotherapy has a better clinical effect than cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer with malignant peritoneal effusion, with fewer toxicities and side effects. Such treatment has good tolerability in patients and can improve quality of life and prolong TTP.

[Key words] gastric cancer; peritoneal effusion; paclitaxel; peritoneal perfusion chemotherapy

胃癌腹膜转移常导致许多严重的并发症,如恶性腹腔积液、肾积水、肠梗阻等^[1],是影响胃癌患者生存质量、生存期及导致患者死亡的主要因素之一。在初诊胃癌患者中,大约 14%伴有腹膜转移;而在晚期胃癌患者中,腹膜转移比例高达 39%~43%^[2]。目前胃癌伴腹膜转移尚缺乏疗效显著的国际公认的标准治疗方案,全身化疗仍是国内外指南中的推荐方案。与最佳的支持治疗相比,化疗可延长中位生存期,并提高患者的生活质量。但由于腹膜血浆屏障的存在^[3-4],静脉化疗药物很难进入腹腔杀灭脱落癌细胞。而杀灭腹腔脱落癌细胞的主要方法是腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)。

目前,常用于腹腔灌注的化疗药物有顺铂、氟尿嘧啶等,对控制腹膜转移有一定的疗效,但由于上述 2 种药均为水溶性的小分子化合物,腹腔灌注后很快被血管吸收,起不到局部滞留的作用,因此临床治疗有效率并不高,且短期内即出现病情进展。近年来有研究显示,紫杉类药物由于其分子量较大,不易被血管吸收,在腹腔滞留时间较长,更适用于 IPC^[5]。甚至有研究表明紫杉醇腹腔灌注化疗的有效持续作用时间可达 72 h 之久^[6],被认为是治疗胃癌最有希望的药物之一。其单独用药或联合用药均有较好疗效^[7-8]。因此,本研究选取 60 例晚期胃癌合并腹腔积液患者,观察“紫杉醇”腹腔灌注化疗的疗效及安全性,以期为其临床合理应用提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例选择

随访 2015 年 8 月至 2018 年 1 月福建医科大学附属第二医院中西医结合肿瘤科收治的晚期胃癌病例。严格执行以下入选标准:①经病理学或细胞学检查确诊,且根据国际 AJCC 分期(第七版)标准为Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者。②具有中等量以上的腹腔积液,所有患者均经 B 超或 CT 等影像学检查,并行腹水细胞学检查证实为恶性腹水初次一线治疗的患者。

③年龄 18~75 岁。④无重要器官功能障碍或者化疗禁忌证,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 0~2 分,预计生存期 ≥ 3 个月。⑤接受化疗周期数:每位患者接受不少于 2 个周期的全身化疗,2 个周期后复查影像学检查评价疗效。总疗程不超过 8 个周期。⑥自愿入组,签署知情同意书,依从性好,配合随访。⑦具有完整的病史记录及随访资料。本研究遵循福建医科大学附属第二医院伦理委员会的伦理学标准,均获得患者的知情同意。

1.2 分组和治疗方法

用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,以分段区组随机化方法,将 60 例晚期胃癌伴恶性腹水患者按试验组与对照组 1:1 的比例做一套随机化表,随机分为紫杉醇组($n=30$)和顺铂组($n=30$)。治疗方法:所有入组患者均常规腹腔置入中心静脉导管,经腹腔闭式引流管在 2~3 d 逐步引流尽癌性腹腔积液。腹腔灌注给药完毕后嘱患者每间隔 15 min 改变体位,持续 1 h 以上,以利于药物与腹膜充分接触,用药期间密切观察生命体征。

1.2.1 紫杉醇组 18 例接受“紫杉醇+奥沙利铂+卡培他滨”方案治疗(紫杉醇 60 mg/m² d1、5、10 iP+奥沙利铂 130 mg/m² d1+卡培他滨 625 mg/m² d1~14 Q21d),12 例接受“紫杉醇+奥沙利铂+替吉奥”方案治疗(紫杉醇 60 mg/m² d1、5、10 iP+奥沙利铂 130 mg/m² d1+替吉奥 40~60 mg bid d1~14 Q21d)。在腹腔化疗前 12、6 h 分别口服地塞米松片 20 mg,0.5 h 前肌注苯海拉明 40 mg,静脉推注西咪替丁 0.4 mg,托烷司琼 5 mg 预防呕吐,紫杉醇(生产厂家:海南中化联合制药工业股份有限公司;批准文号:国药准字 H20057065)。患者第 1 次注射紫杉醇前予以“紫杉醇 30 mg”静滴 1 h,观察患者是否存在过敏反应。再将“紫杉醇”加入 1 000~1 200 mL 0.9%氯化钠溶液中腹腔灌注,同时并用 2%利多卡因 10 mL,地塞米松 10 mg 注入腹腔内以预防或减轻腹膜反应。

1.2.2 顺铂组 20 例接受“顺铂+奥沙利铂+卡培他滨”方案治疗(顺铂 25 mg/m² d1、5、10 iP+奥沙利铂 130 mg/m² d1+卡培他滨 625 mg/m² d1~14 Q21d),10 例接受“顺铂+奥沙利铂+替吉奥”方案治疗(顺铂 25 mg/m² d1、5、10 iP+奥沙利铂 130 mg/m² d1+替吉奥 40~60 mg bid d1~14 Q21d)。在腹腔化疗前 0.5 h 静脉推注托烷司琼 5 mg 预防呕吐,顺铂(生产厂家:齐鲁制药海南有限公司;批准文号:国药准字 H20073652)。

将“顺铂”加入 1 000~1 200 mL 0.9%氯化钠溶液中腹腔灌注,同时并用 2%利多卡因 10 mL,地塞米松 10 mg 注入腹腔内以预防或减轻腹膜反应。

1.3 疗效及毒性反应评价

1.3.1 客观疗效评价标准 采用 WHO 对癌性渗液的疗效评定标准进行客观疗效的评估。完全缓解(complete response, CR):腹腔积液完全消失、持续 4 周以上。部分缓解(partial response, PR):腹腔积液减少 50%以上,持续 4 周。疾病稳定(stable disease, SD):腹腔积液减少不足 50%或增加不超过 25%。疾病进展(progression disease, PD):腹腔积液较治疗前增加超过 25%以上。以 CR+PR 计算有效率(response rate, RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。

1.3.2 生活质量(quality of life, QOL)评价标准 参照 Karnofsky 评分标准对患者治疗前后 KPS 评分变化进行 QOL 评估,以治疗后 KPS 增加 ≥ 10 分为 QOL 改善,变化 < 10 分为 QOL 稳定,减少 ≥ 10 分为 QOL 降低。

1.3.3 肿瘤进展时间(time to progress, TTP) 根据患者治疗、进展或死亡时间计算出从确诊开始治疗到肿瘤进展或死亡的时间。

1.3.4 安全性评价 依据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)常见毒性反应标准(CTC)V3.0 毒性分级标准分为 0~4 级,其中 3 级以上为严重反应。

1.4 病例基本资料收集及随访

依病历、临床调查表及面询式访谈方式记录患者姓名、年龄、性别、TNM 分期、病理类型、入院时间、住院号、治疗情况等基本资料。PFS 数据的收集:根据影像学复查结果和 WHO 癌性渗液的疗效评定标准判定为肿瘤进展的时间作为截点。对于非肿瘤死亡病例和末次随访时仍存活的病例,统计学分析时均按截尾数据处理,每 3 个月随访 1 次。随访方式:来院就诊、电话、微信。随访起点:使用目标观察方案进行化疗开始时间;随访终点:2018 年 1 月 31 日或是死亡、失访日期。截至 2018 年 1 月全组 60 例患者随访时间 2~29 个月,中位随访时间 14.5 个月,无失访者,随访率 100%。

1.5 统计学处理

用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。采用 Kaplan-Meier 法进行生存资料的统计。计量资料采用 t 检验进行组间比较,不服从正态分布部分采取秩和检验,计数资料采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组资料的均衡性

2 组患者在性别、年龄、全身化疗方案、ECOG 评分等资料分布均衡,结果有可比性($P>0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者一般临床资料(n)

项目	例数	紫杉醇灌注组 ($n=30$)	顺铂灌注组 ($n=30$)	χ^2 值	P 值
性别				0.069	0.793
男	35	17	18		
女	25	13	12		
年龄(岁)				0.071	0.791
< 65	37	19	18		
≥ 65	23	11	12		
ECOG 评分				0.373	0.542
0~1	46	22	24		
2	14	8	6		
临床分期				0.069	0.793
Ⅲ期	25	12	13		
Ⅳ期	35	18	17		
全身化疗方案				0.287	0.592
CAP+OXA	38	18	20		
S1+OXA	22	12	10		

2.2 客观疗效的分析

紫杉醇组患者 2 例完全缓解,16 例部分缓解,7 例稳定,有效率为 60.0%,疾病控制率 83.3%;顺铂组患者 1 例完全缓解,11 例部分缓解,10 例稳定,有效率为 40.0%,疾病控制率 73.3%。使用秩和检验检测 2 组疗效差异,2 组疗效比较无统计学差异($Z=-1.245, P=0.213$)。截至 2018 年 1 月,60 例患者中无失访者,可进行远期疗效评价。Kaplan-Meier 生存分析提示:紫杉醇组中位 TTP 为 10 个月;顺铂组中位 TTP 为 7 个月。2 组 TTP 有统计学差异($\chi^2=15.864, P=0.000$),生存曲线差异有统计学意义(表 2,图 1)。

表 2 2 组远期及近期临床疗效对比分析($n, \%$)

组别	紫杉醇灌注组 ($n=30$)	顺铂灌注组 ($n=30$)	统计量	P 值
CR	2 (6.7)	1 (3.3)		
PR	16 (53.3)	11 (36.7)		
SD	7 (23.3)	10 (33.3)		
PD	5 (16.7)	8 (26.7)	-1.245 ^a	0.213
RR	18 (60.0)	12 (40.0)		
DCR	25 (83.3)	22 (73.3)		

注:a, Z 值

2.3 生活质量改善情况的分析

治疗前,紫杉醇组患者的 KPS 评分为(66.670 ± 6.065)分,顺铂组患者的 KPS 评分为(67.000 ± 5.960)分,2 组患者治疗前的 KPS 评分比较差异无统计学意义($Z=-0.235, P=0.814$)。经过治疗,紫杉醇组患者的 KPS 评分为(78.000 ± 13.235)分,顺铂组患者为(71.000 ± 13.222)分,2 组患者的 KPS 评分与治疗前相比均有提高,且紫杉醇组患者的 KPS 评分明显高

于顺铂组,差异具有统计学意义($Z=-2.067, P=0.039$)。

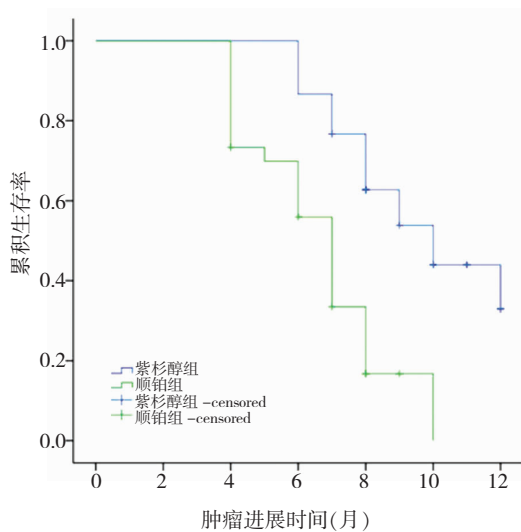


图 1 2 组患者生存曲线对比

2.4 毒性反应的分析

紫杉醇灌注组与顺铂灌注组化疗相关的毒性反应(如白细胞下降、恶心、呕吐、食欲减退、贫血、肝功能损害、血小板减少、腹痛、腹泻、肌肉关节痛、口腔黏膜炎、过敏反应、肾功能损害等)发生率均相似。且除了“白细胞减少”一项外,其余不良反应发生率均较低,故未在表格中进一步分级表述或无法进行统计(表 3),差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗中及治疗后未发生 IPC 引起的化学性腹膜炎、腹腔感染、持续性肠麻痹、肠梗阻及肠穿孔以及“紫杉醇”所引起的过敏反应等并发症,无治疗相关性死亡。患者腹痛症状未随腹腔灌注紫杉醇累积剂量增加而加重。

表 3 2 组患者毒性反应的发生情况(n)

毒性反应	紫杉醇灌注组 ($n=30$)	顺铂灌注组 ($n=30$)	χ^2 值	P 值
白细胞减少			0.352	0.725
I ~ II 级	16	14		
III ~ IV 级	5	6		
血红蛋白减少				
I ~ II 级	3	4		
III ~ IV 级	0	0		
恶心呕吐				
I ~ II 级	4	6		
III ~ IV 级	0	0		
食欲减退				
I ~ II 级	18	22		
III ~ IV 级	0	0		
肝功能损害				
I ~ II 级	5	7		
III ~ IV 级	0	0		

3 讨论

胃癌是常见的一种侵袭性强、恶性度高的消化道恶性肿瘤之一。2015 年肿瘤年报统计显示,胃癌在我国发病率和死亡率均居第 2 位^[9]。胃癌起病隐匿,加上我国早期胃癌筛查尚未得到广泛普及^[10],大多数患者发病时已处于中晚期,侵犯腹膜或远处转移而无法手术根治。研究显示,进展期胃癌的术后复发因素主要有腹膜转移、淋巴转移和血行转移^[11-12],而腹膜转移是胃癌术后复发、转移的主要形式和致死原因之一。有报道显示,胃癌患者术后腹膜转移发生率高达 50%左右^[13],自然生存期只有 3.1 个月^[14]。另有回顾性研究表明,超过 1/4 的胃癌患者将发生腹腔积液。发生腹膜转移的患者,往往因大量的腹水、粘连梗阻等情况导致患者出现腹痛、腹胀、厌食明显等症状,生活质量及预后极差。并且因为有天然腹膜-血浆屏障的存在,静脉化疗药物很难进入腹腔杀灭脱落的肿瘤细胞,故全身静脉化疗对腹膜转移疗效均欠佳,上述症状难以得到有效控制。腹膜-血浆屏障是一种半透膜,厚度约为 90 μm ,由血管内皮细胞、网膜间皮细胞、血管内成分、间质组织和腹腔内液体组成。腹腔内的物质通过腹膜-血浆屏障的速度取决于其物理特性(分子量、大小、脂溶性和浓度等)。分子量小于 2 000 的溶质和水可以通过,但化疗药物等大分子物质则很难通过。因此,如何减轻患者因反复产生大量恶性腹水而引起的临床症状,提高生存质量,有效地消除或减少腹水是临床关注的问题。

IPC 是一种高选择性局部化疗措施,与静脉化疗相比具有明显的药代动力学优势。已有大量研究表明 IPC 对腹膜转移具有较好的临床疗效^[15-17]。作为一种辅助治疗手段,可以让腹腔内高浓度的细胞毒药物和散在肿瘤组织及游离的肿瘤细胞充分接触,从而杀灭微小转移结节,控制癌性腹水,缓解腹胀腹痛等症状。IPC 的另一个优势在于药物持续作用时间久,因化疗药物透过腹膜-血浆屏障缓慢,故药物清除速度较慢。近年来有研究显示,紫杉类药物更适用于 IPC^[18-19],被广泛应用于胃癌、卵巢癌及胰腺癌等肿瘤的治疗。其原因主要为:①紫杉醇为非

水溶性、高分子量化合物(分子量为 853.9),不容易被血管吸收,在腹腔内滞留时间长,可持续作用近 48 h;②紫杉醇对肿瘤细胞的杀灭作用与化疗药物浓度呈正相关,腹腔灌注时的药物浓度峰值比血浆浓度高 1 178 倍,而腹腔和血浆浓度-时间曲线下面积比值为 366^[20];③无静脉给药的肝脏首过效应,药物经门静脉和淋巴系统吸收入血,同时能较好地杀灭肝脏、淋巴系统的癌细胞,在肝脏降解后流经全身的血药浓度越低,全身副反应也越小^[21]。临床实践中,王志勇和许哲^[22]将 82 例晚期胃癌患者随机分为对照组(卡培他滨口服+顺铂腹腔灌注)和观察组(卡培他滨口服+紫杉醇腹腔灌注),采用荧光定量 PCR 检测 2 组治疗前后腹腔积液恶性分子表达量的差异。结果显示,82 例患者中,A 组治疗后近期客观有效率、腹腔积液总有效率、降期率和生活质量提高率分别为 81.4%、90.7%、74.4%和 76.7%,高于 B 组的 59.0%、71.8%、51.3%和 53.8%。提示腹腔热灌注紫杉醇联合口服卡培他滨治疗晚期胃癌的临床疗效优于腹腔热灌注顺铂联合口服卡培他滨且安全性较好。毕兰青等^[23]选择 70 例晚期胃癌患者随机分为观察组(采用腹腔灌注和静脉滴注紫杉醇的双途径给药模式),对照组给予静脉滴注紫杉醇,2 组均联合口服替吉奥化疗,结果显示,观察组患者近期有效率明显高于对照组(69.4% vs. 44.1%),差异有统计学意义。观察组中位随访时间、中位无进展生存期、中位生存时间、1 年生存率及不良反应发生率与对照组比较,差异均无统计学意义,提示紫杉醇腹腔灌注和静脉滴注双途径给药模式治疗胃癌伴恶性腹腔积液的近期疗效较好,不良反应轻,耐受性好。孙雅丽^[24]对腹腔灌注化疗治疗进展期胃癌进行 meta 分析显示腹腔化疗可以降低 1~3 年的病死率,可以改善具有淋巴转移胃癌患者 2、3 年的死亡率和局部腹膜浸润的胃癌患者 1、2 年的死亡率。同时,腹腔灌注化疗可以降低腹膜复发和远处转移的发生率,与本研究最终研究结果基本一致。

本课题设计之初曾查阅目前有关紫杉醇腹腔灌注的文献,发现相关研究中紫杉醇的剂量并没有统一标准,或偏小(30~40 mg/m², 2~3 次给药),或偏大(150~175 mg/m², 1 次用药),或者联合已过时、疗

效有限的静脉化疗方案,从而导致疗效欠佳或者出现患者因药物毒副作用过大、无法耐受而停药的情况。本研究结合平时临床实践中应用紫杉醇腹腔灌注的经验,创新性地采取“紫杉醇 60 mg/m² d1、5、10 IP”的腹腔灌注方案,同时联合 NCCN 胃癌指南晚期一线 I 类推荐的“奥沙利铂+卡培他滨/替吉奥”双药方案进行全身化疗,在对照组中选择现阶段腹腔灌注疗效最确切的“顺铂”作为对照,观察 2 组的疗效及毒副作用。结果显示在诱导肿瘤缓解方面,紫杉醇组 RR 率为 60.0%,DCR 率为 83.3%,相比于顺铂组的 40.0%和 73.3%有提高的趋势($Z=-1.245, P=0.213$)。紫杉醇灌注组的中位 TTP 长于顺铂灌注组(10 个月 vs. 7 个月, $\chi^2=15.864, P=0.000$),显示腹腔灌注紫杉醇相对于顺铂有较好的近期及远期疗效。在生活质量改善方面,2 组治疗后的 KPS 评分均有不同程度升高,且紫杉醇组患者的 KPS 评分明显高于顺铂组 [(78.000 ± 13.235) 分 vs. (71.000 ± 13.222)分],差异具有统计学意义($Z=-2.067, P=0.039$)。相应毒性反应分析,紫杉醇灌注组骨髓抑制、关节酸痛略高于顺铂灌注组,但症状均较轻,耐受性尚可。另外,紫杉醇胃肠道反应较顺铂灌注组更低,顺铂组并未出现新发不良反应,其疗效与既往相关研究类似,部分指标更加优秀,2 组不良反应对比统计学上并无差异。因此,根据本研究结果显示,紫杉醇经腹腔灌注联合静脉化疗的治疗方案对胃癌恶性腹腔积液的疗效较好,不良反应可以耐受,安全性可以得到保证。结合目前国际国内相关研究成果,在晚期胃癌缺乏有效治疗措施的情况下,紫杉醇腹腔灌注已然成为晚期胃癌伴腹膜转移、恶性腹腔积液的有效治疗方案,不失为一种较好选择。但是紫杉醇作为大分子药物,水溶性差,难以从腹腔内渗透入血浆,其药物渗透深度仅有 200~300 μm^[25],对于已局部形成粘连包裹的癌结节更难以作用到深部,故在晚期患者中应用腹腔灌注化疗时,全身化疗的地位仍非常重要,特别是对于紫杉类这种较难渗入血管的大分子药物,应用腹腔灌注化疗时需联合全身化疗。此外,本研究病例数较少,且用药观察时间较短,可能存在一定的局限性,将继续增加观察病例数做进一步研究,同时后续 OS 等方面的随访评价

值得临床进一步观察与探讨。

参 考 文 献

- [1] Watanabe T, Hirono H, Hasegawa K, et al. Advanced gastric cancer patient with peritonitis carcinomatosa successfully treated with a combination therapy of paclitaxel and TS-1, but relapsed with multiple bone metastasis and died from rapidly progressive meningitis carcinomatosa—advanced gastric cancer with metachronous peritonitis carcinomatosa and meningitis carcinomatosa[J]. Intern Med, 2009, 48(3):151–156.
- [2] Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors[J]. Int J Cancer, 2014, 134(3):622–628.
- [3] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal—plasma barrier[J]. Cancer Treat Res, 1996, 82:53–63.
- [4] Hasovits C, Clarke S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapeutics[J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(4):203–224.
- [5] de Bree E, Theodoropoulos PA, Rosing H, et al. Treatment of ovarian cancer using intraperitoneal chemotherapy with taxanes: from laboratory bench to bedside[J]. Cancer Treat Rev, 2006, 32(6):471–482.
- [6] Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, et al. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(9):1412–1415.
- [7] 郭增清, 陈 誉, 陈 玲, 等. 含紫杉醇两药方案联合腹腔灌注化疗治疗合并腹腔种植转移的晚期胃癌临床观察[J]. 徐州医学院学报, 2013, 33(9):592–597.
- [8] 李 翔. 紫杉醇腹腔灌注化疗治疗胃癌恶性腹腔积液的临床研究[J]. 江西医药, 2015, 30(5):390–393.
- [9] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115–132.
- [10] 廖 专, 孙 涛, 吴 浩, 等. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014 年, 长沙)[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7):433–448.
- [11] Zheng Z, Zhang Y, Zhang L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of lymph node metastasis in early gastric patients[J]. BMC Cancer, 2016, 16:92.
- [12] Kang WM, Meng QB, Yu JC, et al. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(19):5934–5940.
- [13] de Bree E, Rosing H, Filis D, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel: a clinical and pharmacokinetic study[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(4):1183–1192.
- [14] Matharu G, Tueker O, Alderson D. Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer[J]. Br J Surg, 2011, 98(9):1225–1235.
- [15] Chen Y, Tang WF, Lin J, et al. Efficacy of paclitaxel-based doublet regimens combining with intraperitoneal chemotherapy for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10):18620–18628.
- [16] Bartlett EK, Meise C, Roses RE, et al. Morbidity and mortality of cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy: outcomes from the ACS NSQIP database[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(5):1494–1500.
- [17] Canbay E, Yonemura Y, Brucher B, et al. Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(1):1–3.
- [18] 黄万中, 蒋 华, 刘燕文, 等. 多西紫杉醇腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌 II 期临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(5):960–963.
- [19] Fushida S, Nao F, Kinami S, et al. Pharmacologic study of intraperitoneal docetaxel in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. Gan Kagaku Ryoho, 2002, 29(10):1759–1763.
- [20] Koda Y, Ito Y, Ito S, et al. Intraperitoneal paclitaxel: a possible impact of regional delivery for prevention of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric carcinom[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(75):960–963.
- [21] 刘亚岚, 颜赞芳, 石书红, 等. 热疗联合胸腔腹腔灌注化疗与免疫相关因子[J]. 中国临床研究, 2015, 28(12):1669–1671.
- [22] 王志勇, 许 哲. 腹腔热灌注紫杉醇或顺铂联合口服卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效[J]. 江苏医药, 2018, 44(4):409–412.
- [23] 毕兰青, 朱 凡, 张勤英, 等. 紫杉醇腹腔灌注和静脉滴注双途径给药模式二线治疗胃癌伴恶性腹腔积液的效果[J]. 中国医药, 2018, 13(1):92–95.
- [24] 孙雅丽. 进展期胃癌腹腔化疗疗效的 Meta 分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2015, 47(1):121–123.
- [25] Kyle AH, Huxham LA, Yeoman DM, et al. Limited tissue penetration of taxanes: a mechanism for resistance in solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(9):2804–2810.

(责任编辑:冉明会)