

·肿瘤介入 Tumor intervention·

影响胰腺癌疗效的多因素分析

王 彬, 闫 东, 刘德忠, 曾辉英, 姜文浩, 李 槐

【摘要】目的 探讨影响胰腺癌疗效的因素。方法 120 例胰腺癌进行统计学分析,应用 COX 比例风险模型对可能影响胰腺癌疗效的指标进行多因素分析,并用 Kaplan-Meier 法计算生存率。结果 肿瘤分期和 KPS 评分是影响胰腺癌预后的独立因素。结论 肿瘤分期和 KPS 评分是影响胰腺癌治疗后生存期的相关因素。

【关键词】胰腺癌;疗效;COX 比例风险模型

中图分类号:R736.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2008)-06-0414-03

Prognostic factors in patients with pancreatic carcinoma WANG Bin, YAN Dong, LIU De-zhong, ZENG Hui-ying, JIANG Wen-hao, LI Huai. Department of Interventional Radiology, Xuzhou Municipal First People's Hospital, Xuzhou 221002, China

【Abstract】Objective To analyze the prognostic factors for patients with pancreatic carcinoma. Methods 120 patients were divided into 3 groups: operation, transarterial infusion (TAT), and the other groups. of therapy for statistical evaluation. The factors influencing survival were analyzed by using univariate (Log-rank) and multivariate (COX's proportional hazard regression model) methods. Results Univariate analysis revealed that the staging of TNM, KPS scores and modes of therapy were the significant factors affecting the survival ($P < 0.05$). However, by multivariate analysis, only the staging of TNM and KPS scores were found to be the independent factors. Conclusions The prognosis of patients with pancreatic carcinoma depends on the staging of TNM and KPS score. (J Intervent Radiol, 2008, 17; 414-416)

【Key words】Pancreatic carcinoma; Prognosis; COX's proportional hazards model

胰腺癌是高度恶性的消化系统实体肿瘤之一,其发病率与死亡率几乎相等,两者之比为 0.98^[1],预后极差。近年来,发病率又逐年上升,成为严重威胁人民生命安全的疾病,而治疗并无大的进展^[2]。本研究回顾性分析 2004 年 9 月至 2006 年 8 月中国医学科学院肿瘤医院收治的 120 例胰腺癌患者的疗效,并对可能影响其预后的各种因素进行多因素统计学分析,以明确影响胰腺癌疗效的因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料

120 例胰腺癌,其中男 74 例,女 46 例;年龄 21 ~ 75 岁,中位年龄 59 岁;91 例经病理证实,

29 例未取得病理资料者经 2 种或 2 种以上影像学证实。临床分期采用国际抗癌联盟(UICC, 2002)标准,Ⅱ期 20 例,Ⅲ期 59 例,Ⅳ期 41 例;肿瘤位于胰头颈部 72 例,胰体尾 48 例;治疗前 CA19-9 正常 28 例,升高 92 例;KPS(Karnofsky)评分:≤ 70 分者 47 例, > 70 分者 73 例。

1.2 治疗方式

本组患者中手术切除组 20 例;介入治疗组 58 例,仅行经动脉介入治疗;其他治疗组 42 例,包括行单一姑息手术(包括减瘤术、减症术、术中¹²⁵I 粒子植入术、术中 5-Fu 缓释剂植入术)或姑息术后序贯治疗(三维适形调强放疗、全身化疗、经动脉灌注化疗),以及单一或序贯放疗、化疗患者。

3 组患者在性别、年龄、KPS 评分、肿瘤部位、治疗前 CA19-9 状况上差异无统计学意义。在肿瘤分期上,手术切除组与介入治疗组、其他治疗组间差异有统计学意义,而介入治疗组与其他治疗组之间差异无统计学意义。

攻关项目:国家十五攻关课题(2004BA714B09)

作者单位:221002 徐州市第一人民医院介入科(王 彬);
100021 中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科(闫 东,刘德忠,曾辉英,姜文浩,李 槐)

通讯作者:李 槐

1.3 统计学分析

1.3.1 单因素分析 将可能对胰腺癌预后产生影响的因素:年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤部位、治疗前 CA19-9 水平、KPS 评分、治疗方式等 7 项因素依次引入 COX 回归方程进行单因素分析。

1.3.2 多因素分析 根据单因素分析结果,将统计学上有显著性差异的因素进行 COX 比例风险回归模型(COX's proportional hazard regression model,简称 COX 回归模型)多因素分析。

1.3.3 生存时间 以月为单位,以诊断日期为起点。采用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率,log-rank 检验进行组间生存率比较。

1.3.4 病例随访 根据病历记载的详细住址及联系方式,通过电话或信件与患者或其亲属取得联系,获取患者生存或死亡信息、死亡日期及原因。每 2 个月随访 1 次,随访终点为患者死亡。本组病例完成随访时间 3.1 ~ 22.7 个月,随访截至日期为 2007 年 6 月 10 日。全组 9 例失访,失访率 7%。

1.4 统计学处理

所有数据经 SPSS 13.0 统计软件分析处理,率的比较采用 χ^2 检验,检验水平定为 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

对可能影响胰腺癌疗效的 7 项因素(年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤部位、治疗前 CA19-9、KPS 评分、治疗方式)进行单因素生存分析。结果显示临床分期、治疗方式、KPS 评分与胰腺癌治疗疗效存在相关性。详见表 1。

2.2 多因素分析

根据单因素分析结果,将统计学上有显著性差

表 1 单因素分析影响预后的因素

因素	例数	中位生存时间(月)	1年累积生存率(%)	P 值
年龄(岁)				0.749
< 65	88	9.0	33.8	
≥ 65	32	9.3	32.6	
性别				0.167
男	74	9.5	35.2	
女	46	8.5	28.3	
肿瘤部位				0.415
胰头部	72	9.3	35.3	
胰体尾部	48	8.4	30.6	
肿瘤分期				0.000
Ⅱ期	20	15.4	62.3	
Ⅲ期	59	9.50	30.5	
Ⅳ期	41	6.87	20.9	
KPS 评分				0.000
≤ 70 分	47	6.90	19.2	
> 70 分	73	11.4	40.8	
治疗前 CA19-9 状况				0.151
正常	28	9.0	38.7	
异常	92	9.3	31.8	
治疗方式				0.004
手术治疗	20	15.4	56.4	
介入治疗	58	8.4	30.7	
其他治疗	42	9.3	26.3	

异的肿瘤分期、KPS 评分、治疗方式进行 COX 比例风险回归模型多因素分析,结果显示:肿瘤分期和 KPS 评分是影响胰腺癌预后的独立因素。其中,Ⅲ期患者死亡的危险性是Ⅱ期的 2.511 倍,Ⅳ期患者死亡的危险性是Ⅱ期的 3.541 倍($P < 0.05$),表明肿瘤分期是影响胰腺癌患者生存的重要危险因素;KPS 评分 ≤ 70 分患者死亡的危险性是 KPS 评分 > 70 分患者的 2.02 倍($P < 0.05$),表明高的 KPS 评分是影响胰腺癌预后的重要保护性因素。详见表 2。

表 2 影响胰腺癌预后的多因素分析

影响因素	偏回归系数	标准误	Wald 值	P 值	相对危险度	95%CI
Ⅱ期			11.140	0.004		
Ⅲ期	0.921	0.368	6.255	0.012	2.511	1.220 ~ 5.167
Ⅳ期	1.264	0.381	11.000	0.001	3.541	1.667 ~ 7.475
KPS 分期	-0.706	0.220	10.269	0.001	0.493	0.320 ~ 0.760

3 讨论

胰腺癌患者的预后主要取决于肿瘤分期和诊断时的行为状态^[3]。而肿瘤分期(即疾病的范围:可切除性、局部晚期和转移性)直接决定治疗方式的选择;治疗方式又决定了生存率和生存时间。研究结果显示:早期胰腺癌手术切除率为 90% ~ 100%,

5 年生存率高达 70% ~ 100%^[4-5]。而肿瘤直径小于 1 cm 者,术后 5 年生存率则为 100%。与进展期胰腺癌相比,其疗效存在显著差别。

本组结果进一步验证了以往的研究。显示Ⅲ期患者死亡的危险性是Ⅱ期的 2.511 倍,Ⅳ期患者死亡的危险性是Ⅱ期的 3.541 倍,可见Ⅱ期患者生存

率明显高于Ⅲ、Ⅳ期患者($P = 0.004$),表明肿瘤分期是影响胰腺癌患者生存的重要危险因素,其主要原因是肿瘤分期决定了治疗方式的选择及预后。早期患者可以行根治性切除术;而Ⅲ期、Ⅳ期患者失去了手术切除的机会,只能行姑息治疗,各种姑息治疗方法目前均仅限于改善患者的生活质量,尚不能显著延长患者的生存时间。

国内外一些研究表明,对于不能手术切除的晚期胰腺癌患者,KPS 评分往往预示患者的预后^[6-8]。本组显示同样结果,KPS 评分 ≤ 70 分的患者死亡危险性是 KPS 评分 > 70 分患者的 2.02 倍。两组患者间有非常显著的统计学差异($P < 0.01$),可见较高的 KPS 评分是影响胰腺癌预后的重要保护性因素,与肿瘤分期并列为影响胰腺癌预后的独立因素。

KPS 评分为确诊时患者的行为状态,在估计胰腺癌预后方面起着重要的作用。对于 KPS > 70 分的患者,即使肿瘤已达晚期,但其一般状况较好,可以耐受多程或序贯化疗、放疗等姑息性治疗,更有可能从中获得生存期及生活质量的改善^[9];而对于 KPS 评分 ≤ 70 的患者,其机体状况欠佳,耐受性较差,往往难以从姑息治疗中获得较好效果,预后较差。

由此可见,对于 KPS 评分较差的患者,各种姑息性治疗并不能明显延长其生存时间,治疗的不良反应又可能加重患者痛苦。此时免疫治疗、中医药治疗、营养支持治疗等可以达到最佳疗效,提高生存质量。

总之,胰腺癌是恶性程度极高的消化系统实体

肿瘤。对于早期患者,手术切除可以明显延长生存期;而对于中晚期患者,由于失去了根治性手术切除的机会,多种姑息治疗手段尚不能显著延长生存期,但可以比较有效地改善患者生活质量。

[参考文献]

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *Cancer J Clin*, 2005, 55: 74 - 108.
- [2] 张思维, 陈万青, 孔灵芝, 等. 中国部分县市 1998-2002 恶性肿瘤的发病与死亡[J]. *中国肿瘤*, 2006, 15: 430-448.
- [3] Pollock RE. 临床肿瘤学手册[M]. 长春, 吉林科学技术出版社, 2001: 484.
- [4] 张群华, 倪泉兴. 胰腺癌 2340 例临床病例分析[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84: 214 - 217.
- [5] Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2004, 91: 586 - 594.
- [6] Sezgin C, Karabulut B, Uslu R, et al. Gemcitabine treatment in patients with inoperable locally advanced metastatic pancreatic cancer and prognostic factors[J]. *Gastroenterology*, 2005, 40: 1486 - 1492.
- [7] 景 钊, 邹长林, 谢聪颖, 等. 以吉西他滨为主的化疗方案治疗老年晚期胰腺癌[J]. *胰腺病学杂志*, 2006, 6: 234 - 236.
- [8] 洪国斌, 周经兴, 梁碧玲. 影响中晚期胰腺癌预后因素的 Cox 回归分析[J]. *循证医学*, 2006: 164 - 166.
- [9] Boeck S, Hinke A, Wilkowski R, et al. Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 224 - 227.

(收稿日期:2008-04-03)

影响胰腺癌疗效的多因素分析

作者: [王彬](#), [闫东](#), [刘德忠](#), [曾辉英](#), [姜文浩](#), [李槐](#), [WANG Bin](#), [YAN Dong](#), [LIU De-zhong](#), [ZENG Hui-ying](#), [JIANG Wen-hao](#), [LI Huai](#)

作者单位: [王彬](#), [WANG Bin](#) (徐州市第一人民医院介入科, 221002), [闫东](#), [刘德忠](#), [曾辉英](#), [姜文浩](#), [李槐](#), [YAN Dong](#), [LIU De-zhong](#), [ZENG Hui-ying](#), [JIANG Wen-hao](#), [LI Huai](#) (中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科, 100021)

刊名: [介入放射学杂志](#) [ISTIC](#) [PKU](#)

英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2008, 17(6)

被引用次数: 0次

参考文献(9条)

1. [Parkin DM](#), [Bray F](#), [Ferlay J](#) [Global cancer statistics, 2002](#) 2005
2. [张思维](#), [陈万青](#), [孔灵芝](#) [中国部分县市1998-2002恶性肿瘤的发病与死亡](#) [期刊论文] - [中国肿瘤](#) 2006
3. [Pollock RE](#) [临床肿瘤学手册](#) 2001
4. [张群华](#), [倪泉兴](#) [胰腺癌2340例临床病例分析](#) [期刊论文] - [中华医学杂志](#) 2004
5. [Wagner M](#), [Redaelli C](#), [Lietz M](#) [Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma](#) 2004
6. [Sezglin C](#), [Karabulut B](#), [Uslu R](#) [Gemcitabine treatment in patients with inoperable locally advanced metastatic pancreatic cancer and prognostic factors](#) 2005
7. [景钊](#), [邹长林](#), [谢聪颖](#) [以吉西他滨为主的化疗方案治疗老年晚期胰腺癌](#) [期刊论文] - [胰腺病学](#) 2006
8. [洪国斌](#), [周经兴](#), [梁碧玲](#) [影响中晚期胰腺癌预后因素的Cox回归分析](#) [期刊论文] - [循证医学](#) 2006
9. [Boeck S](#), [Hinke A](#), [Wilkowski R](#) [Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer](#) [期刊论文] - [World Journal of Gastroenterology](#) 2007(13)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [奚文崎](#), [蒋劲松](#), [楼谷音](#), [耿梅](#), [叶正宝](#), [张芬琴](#) [吉西他滨治疗18例胰腺癌疗效和毒副反应分析](#) - [胰腺病学](#) 2002, 2(1)
目的:评价吉西他滨(健择)单药治疗胰腺癌的疗效和毒副反应。方法:胰腺癌患者18例, KPS积分 ≥ 60 , 骨髓和肝、肾功能正常。18例患者均给予吉西他滨(健择)1000 mg/m², 连续7周, 休1周, 为1疗程。结果:18例患者中PR 2例, SD11例, PD 5例。疾病相关症状有较好改善, 包括疼痛减轻、KPS积分提高, 毒副反应轻, 具有良好的耐受性。结论:吉西他滨(健择)能较好改善疾病相关症状, 耐受性好。
2. 期刊论文 [王洪林](#), [陶莉](#), [王利](#) [35例胰腺癌立体适形放射治疗](#) - [肿瘤研究与临床](#) 2003, 15(3)
目的:应用立体适形放射治疗技术治疗胰腺癌, 评价其疗效和并发症。方法:35例胰腺癌患者给予立体适形放射治疗, 每天1次, 每次2 Gy~3 Gy, 每周共5次, 共计20次~35次; 5个~8个共面或非共面适形固定野, 总剂量60 Gy~70 Gy。结果:83.33%患者胸背部疼痛明显缓解; 放疗后2个月~6个月复查CT, 肿瘤缩小25%以上者60.00%; 1年、2年生存率分别为77.14%、29.16%。结论:立体适形放射治疗胰腺癌, 疗效较好, 并发症少, 是不能手术的患者的较好的治疗方式。
3. 学位论文 [杨明丽](#) [PET/CT SUV值与胰腺癌三维适形放射治疗疗效相关性分析](#) 2008
目的:
回顾性分析三维放射治疗胰腺癌的预后因子及PET/CT SUV值与胰腺癌放疗疗效相关性。
方法:
26位胰腺癌患者三维适形放疗前2周内行18FDG PET/CT扫描并计算SUV值。放疗剂量2.5-3Gy/次, 6次/周, 总剂量 ≥ 50 Gy。患者完成三维适形放射治疗后3个月评价早期疗效(分为完全缓解CR、部分缓解PR、病态稳定SD和病态进展PD), 对相关指标进行单因素和多因素分析。
结果:
三维适形放射治疗达到CR和PR的胰腺癌病人, 其SUV值明显低于放疗达SD和PD的病人, 差异有显著性。提示分化程度高、增殖能力差的胰腺癌病人三维适形放射治疗疗效好。在预后的多因素分析中, SUV值是胰腺癌病人放疗有效(CR+PR)的独立预后因素, SUV值的OR值为2.943。
结论:
18FDG PET 扫描及计算SUV值能够预测胰腺癌三维适形放射治疗的疗效。
4. 期刊论文 [王彬](#), [闫东](#), [刘德忠](#), [曾辉英](#), [姜文浩](#), [李槐](#), [WANG Bin](#), [YANG Dong](#), [LIU De-zhong](#), [ZENG Hui-ying](#), [JIANG Wen-hao](#), [LI Huai](#) [胰腺癌不同治疗模式的疗效分析](#) - [介入放射学杂志](#) 2008, 17(6)
目的:通过对比胰腺癌多种治疗模式的疗效, 评价胰腺癌综合治疗模式的价值。方法:120例胰腺癌患者, 根据治疗模式不同分成手术切除组、介入治疗组及其他治疗组, 分别评价3组的临床疗效。结果:120例患者总的中位生存时间9.3个月, 1年累计生存率33.4%。手术切除组(20例)中位生存时间15.4个月, 1年累计生存率56.4%; 介入治疗组(58例)中位生存时间8.4个月, 1年累计生存率30.7%; 其他治疗(42例)中位生存时间9.3个月, 1年累计生存率26.3%。手术切除组与其他两组间差异有统计学意义(P<0.05)。介入治疗组临床受益率为43%, 其他治疗组临床受益率为38%, 两组间差异无统计学意义(P>0.05)。结论:中

晚期胰腺癌的姑息治疗以改善生活质量、控制疾病进展、适当延长生存时间为目的,介入治疗在这方面具有独特的优势,可作为首选姑息疗法.

5. 期刊论文 [李明章, 胡江, 姚碧辉](#) [不可切除胰腺癌的综合治疗](#) -[内蒙古医学杂志](#)2005, 37(6)

目的:探讨不可切除胰腺癌的综合治疗效果.方法:总结近10年来我院收治的梗阻性黄疸病例中经手术或影像等资料的证实为不可切除的胰腺癌46例,治疗前不同程度黄疸、肝功能损害、消瘦、乏力、皮肤瘙痒、腰背部疼痛,不可切除的标准为:①肿瘤浸入胰腺侵犯周围切除器官,并侵犯周围的大血管,特别是侵犯腹腔动脉及腹主动脉;②腹腔广泛转移、血性腹水;③广泛的肝转移,腹膜转移;④胰腺癌病人术前合并剧烈的腰背部疼痛;⑤胰腺癌病人合并严重的心肺疾患及肝肾功能不全、低蛋白血症,不能耐受较大手术的.采用胆-肠、胃-肠吻合解除胆道梗阻,松动胰床并于胰腺后方注射无水酒精;沿胃网膜右动脉放置区域导向化疗泵于胃十二指肠动脉,术后2周作区域导向化疗;为手术期采用肠内营养及使用生长抑素.结果:患者腰背部疼痛明显减轻,全身皮肤瘙痒消失,体重增加10±6kg,全身皮肤巩膜黄疸消退.平均存活期为18个月,4例存活3年以上,1例存活4年9个月,无手术死亡.结论:对于不可切除的胰腺癌采用姑息手术,尤其是区域导向化疗加综合治疗,可以明显提高患者的生存期和生存期生活质量,同时,应准确把握胰腺癌不可切除的标准,即不可盲目放弃根治性切除手术的机会,又要综合评价胰腺癌的可切除性.

6. 期刊论文 [叶宏勋](#) [三维适形放射治疗胰腺癌的疗效观察\(附28例\)](#) -[现代肿瘤医学](#)2006, 14(8)

我们自2001年11月至2004年7月采用三维适形治疗胰腺癌28例,取得了较好的疗效.

1 材料与方法

1.1 病例选择

全组28例中,男性24例,女性4例,年龄50岁~78岁,平均64.5岁.11例经剖腹探查病理检查确诊,17例经CT、MRI、ERCP检查临床诊断.病变位于胰头19例,胰尾部9例.按UICC标准,Ⅲ期21例,Ⅳ7例.肝转移5例,腹腔淋巴结转移7例.28例患者均有不同程度的腹痛、黄疸、食欲下降和体重减轻.KPS评分≥60分,肝肾功能、血常规基本正常.

7. 学位论文 [宋海平](#) [胰腺癌体外药物敏感性实验及化疗增敏作用研究](#) 2006

随着循证医学模式的发展,充分利用现有的科学技术,根据病人的具体情况采取个体化的化疗方案是当前肿瘤治疗研究的热点.当前化疗方案的选择多是经验用药,多采用目前认为疗效最佳的化疗方案,这种化疗方案在大样本检验可以是最佳的化疗方案,然而针对于特定的病人,并不总是这种化疗方案最有效,有研究表明,采用个体化的化疗方案能显著提高肿瘤的化疗缓解率。

目前筛选化疗方案的方法主要有化疗药物敏感性实验和检测耐药基因的表达.由于体外药物敏感性实验的影响因素众多及实验方法的多样性,目前尚没统一的实验条件和评价体系,因而在评价体外药物敏感性实验的预测准确性一直存在争议.因此,分析胰腺癌体外药物敏感性实验的影响因素,实现实验条件的统一,可以使体外药物敏感性实验的结果更具有可比性,有助于得到较为满意的药物敏感性评价指标。

部分胰腺癌病人对大多数化疗药物均不敏感,即便筛选出最优化的化疗方案,仍有可能导致化疗失败.探索化疗增敏作用的方法有助于提高胰腺癌的化疗疗效.目前用于化疗增敏的方法主要有钙离子拮抗剂、反义技术、单抗技术及RNAi技术等.其中RNAi技术是转录后水平的抑制,可联合其他方法在不同水平协同发挥阻遏表达的作用,而且表达的产物不需要特殊修饰,因而结构稳定,抑制效率较高.肿瘤细胞分泌生长因子是导致肿瘤细胞多药耐药的重要机制,PCDGF既可以与EGFR结合调节肿瘤细胞生长增殖,参与耐药机制,还可以调节β-TGF、VEGF、FGF等的表达.因而PCDGF可能是生长因子信号途径中的重要调节因子。

在王春友教授和黄韬教授的指导和支持下,我在普外实验室开展了肿瘤体外药物敏感性实验的前期研究工作,我们发现同一种肿瘤细胞在不同的实验条件下其结果可以有很大的差异.国内外在体外药物敏感性实验方法和评价标准上的报道也都有较大的差异.因而要实现通过实验结果准确判断化疗药物敏感性,首先需要统一实验条件,采用合理的评价指标,实现药物之间的可比性.为此,我们综合分析实验条件对结果的影响,得到较为科学的实验条件和评价指标,进一步通过和体内疗效比较,评价体外实验的符合性情况.我们还构建了针对PCDGF的RNAi质粒,评价其作为化疗增敏方法的价值.为提高胰腺癌化疗疗效提供实验数据和理论基础。

第一部分

胰腺癌细胞的原代分离纯化和初步鉴定

目的:

探讨胰腺癌原代细胞分离的方法和难点,研究能稳定分离出胰腺癌原代细胞的方法,为胰腺癌原代细胞体外药物敏感性实验提供纯化的原代细胞。

方法:

采用胶原酶消化法对新鲜的手术切除的胰腺癌组织进行消化,过滤,再用差数贴壁法去除部分杂质细胞,经免疫组化检测粘蛋白的表达以鉴定分离纯化后的细胞成分。

结果:

23例胰腺癌组织经消化后,17例成功分离出胰腺癌原代细胞并稳定生长,经差数贴壁纯化后,免疫组化检测到上皮来源的细胞占所有细胞的比例为(85±7)%。

结论:

胶原酶消化法和差数贴壁法可以很好的获得胰腺癌原代细胞,为胰腺癌体外药敏实验提供对象。

第二部分

胰腺癌体外药物敏感实验的影响因素及评价体系的建立

目的:

体外药物敏感性实验影响因素众多,包括各筛选药物的浓度作用时间,接种细胞密度,混杂细胞和加药物的时间等,通过本研究统一控制体外药物敏感性实验的影响因素,使体外药物敏感性实验结果在不同的病人和不同的药物之间更具有可比性,并分析如何实现药物的筛选。

材料和方法:

以胰腺癌细胞系Panc-1和ASPC-1为研究对象,利用MTT法检测健择、丝裂霉素和5-FU在不同浓度和作用时间下对2株细胞系的抑制率,分析药物的浓度和时间对药物抑制率的影响,利用正交分析方法分析其他因素对实验结果的影响,为统一制定体外实验的标准提高药物之间的可比性提供科学依据。

结果:

健择对Panc-1和ASPC-1的生长抑制率随着药物浓度的增加而升高,5-FU对2株细胞系的杀伤是时间依赖性的,丝裂霉素对2者杀伤受时间和浓度双重影响.加药时刻、接种细胞密度及细胞纯度对实验结果均有较大的影响(p<0.05)。

结论:

经MTT法测定的细胞抑制率受较多因素的影响,通过MTT测定的抑制率评价药物的敏感性必须控制影响因素在一定的范围内。

第三部分

体外药物敏感性实验筛选化疗药物的疗效评价

目的:

目前认为胰腺癌常用的和有效率最高的化疗药物是健择,通过化疗药物敏感实验对常用的化疗药物对健择、丝裂霉素和5-FU进行筛选,当筛选出的化疗方案和传统方案不同时,比较筛选出的化疗方案是否优于经验用药,评价体外药物敏感实验的价值。

方法:

利用MTT法测定各种药物对不同胰腺癌细胞系和胰腺原代细胞的抗肿瘤作用(IC50),利用IC50/PPC对药物的敏感性进行排序,体外筛选出最敏感化疗药物,然后接种至裸鼠体内,评价体外药敏实验组和传统化疗组的疗效。

结果:

通过药物筛选的结果显示有6例原代细胞和ASPC-1筛选出最敏感药物是5-FU,3例最敏感药物为MMC,其余为健择.10种接种至裸鼠后分三组进行,采用药物筛选的化疗药物进行治疗的疗效优于单用健择的方案(p=0.034)。

结论:

利用化疗药物敏感实验进行药物筛选选择的化疗方案优于传统的化疗方案。

第四部分

PCDGFshRNA增强胰腺癌细胞系Panc-1对健择敏感性的研究

目的:

胰腺癌是恶性程度非常高的恶性疾病,手术切除率低,以健择为主的化疗方案在胰腺癌的研究中正在兴起,本文通过转染PCDGFshRNA至胰腺癌细胞系Panc-1,观察对健择敏感性的变化,分析PCDGF因子对化疗药物敏感性的影响。

材料和方法:

免疫组化和定量PCR测定PCDGF在胰腺癌组织中的表达,构建含2条shRNA的RNAi质粒,脂质体转染PCDGFshRNA至胰腺癌细胞系Panc-1,测定转染前后细胞对健择敏感性的变化。

结果:

PCDGF表达于多数胰腺癌细胞的细胞浆中,定量PCR结果显示胰腺癌组织PCDGF的表达明显高于胰腺囊腺瘤和胰腺炎($t=11.41$, $p<0.05$),构建PCDGFshRNA质粒经脂质体转染后PCDGF的表达显著受到抑制(抑制率为82.3%),在较高浓度时,健择的细胞毒作用明显增强。

结论:

针对PCDGF的shRNA能显著增加胰腺癌细胞系Panc-1对健择的敏感性。

小结

本研究通过对体外药物敏感性实验影响因素的分析旨在尽可能统一实验过程中的可控性因素,使实验结果更具有可比性,探讨体外药物敏感性实验对化疗的指导价值,为实现个体化化疗提高胰腺癌化疗疗效提供科学依据,此外采用RNAi技术增强化疗药物的敏感性,综合提高胰腺癌的化疗疗效。通过本实验我们得到以下结论和创新点:

1. 胶原酶消化法可以快速获得大量胰腺癌细胞团,采用反复贴壁法和细胞刮除等方法可以得到较为纯化的胰腺癌原代细胞;
2. 胰腺癌体外药物敏感性实验的实验结果受多个实验条件的影响,如:细胞纯度、接种时间、药物接触浓度和时间以及接种细胞密度等,控制条件测定IC50/PPC可以较为满意的评价药物之间的敏感性;
3. 通过体外药物敏感性实验进行化疗药物的筛选,采取个体化的化疗方案能提高化疗的疗效;
4. 生长因子是当前增强化疗药物敏感性的新兴位点,PCDGF一方面阻断IGFR途径,同时还可以影响TGF- β 、FGF、VEGF等的表达,因此PCDGF可以作为化疗增敏的位点, RNA技术可以稳定的抑制PCDGF的表达,针对PCDGF的ShRNA可以显著增强健择对胰腺癌的抑制生长作用。
5. 本研究在目前国内外体外药物敏感性研究的基础上,提出要统一实验条件,采用IC50/PPC作为评价指标,将使体外药物敏感性实验的结果更具有可比性。
6. 以生长因子信号途径作为化疗增敏的作用位点,采用个体化化疗方案以及化疗增敏治疗手段可以尽可能最优化化疗的疗效。

8. 期刊论文 [彭兆祥](#). [丁田贵](#). [尹立杰](#). [立体定向放射治疗胰腺癌疗效的相关因素分析](#) -[实用癌症杂志](#)2004, 19(6)

立体定向放射治疗始于20世纪90年代初期,我院自2001年9月至2002年9月,应用立体定向伽玛射线全身治疗系统治疗胰腺癌56例,近期疗效满意,现将立体定向放射治疗胰腺癌的疗效及相关因素分析如下。

9. 期刊论文 [滕炳祥](#). [冯献斌](#). [TENG Bing-xiang](#). [FENG Xian-bin](#) [不同分割剂量适形放疗对胰腺癌的疗效](#) -[现代肿瘤医学](#)2006, 14(3)

目的应用立体适形放射治疗技术不同分割剂量治疗胰腺癌,观察其疗效和并发症.方法 27例胰腺癌患者分两组进行立体适形放射治疗,两组病人病情相似,均用5个~8个共面或非共面适形固定野,A组13例:每天1次,每次2Gy~2.5Gy,每周共5次,总剂量60Gy~70Gy/35天~50天;B组14例:隔日1次,每次4Gy~8Gy,每周3次,总剂量40Gy~52Gy/14天~28天.结果 A组:有胸背部疼痛患者88%明显缓解;放疗后6个月CT复查,肿瘤缩小25%以上者为53.8%;1年生存率为46.2%;B组:有胸背部疼痛患者85.7%明显缓解;放疗后6个月CT复查,肿瘤缩小25%以上者42.85%;1年生存率为35.7%.结论 A组在胸背部疼痛缓解率、肿瘤缩小率及1年生存率略比B组高,经统计学处理, $P>0.05$,无统计学意义.常规分割和大分割立体适形两者放射治疗定位准确,治疗并发症少,能有效减轻患者疼痛,延长生存期.

10. 期刊论文 [王忠敏](#). [陈克敏](#). [金治宁](#). [贡桔](#). [伍超贤](#). [郑云峰](#). [WANG Zhongmin](#). [CHEN Kemin](#). [JIN Yening](#). [GONG Ju](#). [WU](#)

[Chaoxian](#). [ZHENG Yunfeng](#) [CT引导下植入125I放射性粒子治疗胰腺癌的疗效观察](#) -[中国肿瘤临床](#)2009, 36(2)

目的:探讨CT引导下125I放射性粒子植入治疗胰腺癌的临床疗效.方法:2004年12月至2007年10月对21例手术不能切除的晚期胰腺癌作了CT引导下植入125I放射性粒子治疗.采用TPS(Treatment Planning System)重建胰腺肿瘤的三维立体图像,计算出125I粒子植入的数量和剂量分布率,在CT引导下将125I粒子植入胰腺肿瘤内,采用125I粒子活度为0.5-0.8mCi/颗,相隔1.0~1.5cm植入,避开血管和胰管等周围重要脏器.结果:2004年12月至2007年10月全组21例中,男13例,女8例,年龄40~89岁,中住年龄67岁.肿瘤平均直径为5.9cm.治疗后随访2~25个月,平均术后2~5d疼痛开始缓解.术后2个月CT随访,肿瘤完全缓解(CR)2例,部分缓解(PR)12例,无变化(NC)5例,进展(PD)2例.总有效率(CR+PR)为61.9%.全组中位生存期为8.7个月,3个月、6个月、12个月累计生存率分别为100%、71-4%、28.6%;其中II+III期粒子植入术后中位生存期为11个月,6个月、12个月累计生存率分别为91%、55%;IV期粒子植入术后中位生存期为6个月,6、12个月生存率分别为50%、0.12例患者CA19-9升高,术后1~3个月复查CA19-9降低8例,其中6例CA19-9水平下降超过50%.1例患者术后随访发现2颗粒子迁移到肝脏内.在随访过程中未见上消化道出血,胰腺炎,胰瘘及放射性肺炎等严重并发症.结论:CT引导下植入125I放射性粒子治疗胰腺癌,近期疗效确切,具有很好的姑息止痛疗效,能改善患者的生活质量,是一种安全、有效、并发症少的微创治疗方法.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsszz200806010.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: db76dfa4-d886-4c3e-baa9-9df7017d43c0

下载时间: 2010年9月20日