

## •临床研究 Clinical research•

吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇经导管动脉灌注  
治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性

章浙伟, 曾 晖, 郑家平, 罗 君, 郭立文, 曹 非, 梁维仁, 邵国良

【摘要】 目的 评价吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇(GN)经导管动脉灌注治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性。方法 收集浙江省肿瘤医院 2016 年 1 月至 2020 年 12 月采用 GN 方案经导管动脉灌注治疗晚期胰腺癌患者 50 例,分析其客观有效率(ORR),无进展生存期(PFS),总生存期(OS)及治疗相关的毒性反应。结果 50 例胰腺癌患者共行动脉灌注化疗 236 次,平均灌注 4.72 次,其中完全缓解(CR) 0 例,部分缓解(PR)16 例,疾病稳定(SD)21 例,ORR 为 32%,中位 PFS 为 5.1 个月,OS 为 9.8 个月,不良事件主要包括中性粒细胞减少、血小板减少、呕吐、恶心和乏力等。结论 采用 GN 方案经导管动脉灌注治疗晚期胰腺癌有较好的近期疗效,且安全,可一定程度提升患者的 PFS 和 OS。

【关键词】 吉西他滨;白蛋白结合型紫杉醇;动脉灌注化疗;晚期胰腺癌

中图分类号:R735.9 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-05-0512-04

**Efficacy and safety of transcatheter arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and nab-paclitaxel regimen for advanced pancreatic cancer** ZHANG Zhewei, ZENG Hui, ZHENG Jiaping, LUO Jun, GUO Liwen, CAO Fei, LIANG Weiren, SHAO Guoliang. Department of Interventional Therapy, Zhejiang Cancer Hospital; Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial infusion with gemcitabine and nab-paclitaxel(GN) as first-line therapy in treating patients with advanced pancreatic cancer. **Methods** The clinical data of a total of 50 patients with advanced pancreatic cancer, who were treated with transcatheter arterial infusion chemotherapy with GN regimen at the Zhejiang Cancer Hospital of China between January 2016 and December 2020, were collected. The objective effective rate(ORR), progression-free survival(PFS), overall survival (OS) and treatment-related toxic reactions were analyzed. **Results** A total of 236 times of transcatheter arterial infusion chemotherapy were carried out in the 50 patients, with an average perfusion procedure of 4.72 times per patient. Complete remission(CR) was obtained in 0 patient, partial remission(PR) in 16 patients, and stable disease(SD) in 21 patients. The ORR was 32%, the median PFS was 5.1 months, and the OS was 9.8 months. The main adverse events included neutropenia, thrombocytopenia, vomiting, nausea, fatigue, etc. **Conclusion** For patients with advanced pancreatic cancer, transcatheter arterial infusion chemotherapy with GN regimen carries good short-term efficacy and safety, it can improve patient's PFS and OS to a certain extent. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 512-515)

【Key words】 gemcitabine; nab-paclitaxel; arterial infusion chemotherapy; advanced pancreatic cancer

胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤,5 年生存率仅 9%。2018 年,全球胰腺癌新发病例为 458 918 例,中国为 116 291 例。中国年龄标准化发病率为 5.2/10 万,年龄标准化死亡率为 4.9/10 万<sup>[1-2]</sup>。2013 年全球多中心 MPACT 研究证实,吉西他滨联合白蛋白结合型紫

杉醇(gemcitabine combined with nab-paclitaxel,GN)化疗方案比吉西他滨单药治疗,有显著的生存获益且耐受性良好<sup>[3]</sup>,美国 NCCN 指南及中国 CSCO 指南均推荐 GN 作为一线化疗方案<sup>[4-5]</sup>。但晚期胰腺癌静脉化疗效果欠佳,不能耐受全身化疗的患者也日益增

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.009

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2022KY687),北京医学奖励基金会项目(YXJL-2020-1037-0549)

作者单位:310022 浙江杭州 浙江省肿瘤医院介入治疗科;中国科学院杭州医学研究所

通信作者:邵国良 E-mail: shaogl@zjcc.org.cn

多,经导管动脉灌注化疗是通过介入插管的方式,将导管超选择放置在肿瘤的供血动脉内,并将化疗药物经动脉直接灌注至肿瘤的治疗方式<sup>[6,7]</sup>。本研究分析晚期胰腺癌患者经导管动脉灌注化疗的有效性及安全性,为改善晚期胰腺癌患者的生存率提供临床依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月至 2020 年 12 月浙江省肿瘤医院收治的无法手术的晚期胰腺癌 50 例,男 34 例,女 16 例;年龄 43~78 岁。纳入标准:①病理诊断为晚期胰腺癌,无法行外科手术切除,TNM 分期在 T3N0M0 以上;②未接受过手术切除外的全身或局部治疗,预计生存期>3 个月;③ECOG 评分 0~2 分(KPS≥70);④患者有至少 1 个通过 CT 或 MRI 检查可测量的靶病灶;⑤具有充分的器官和骨髓功能:Hb≥90 g/L,WBC≥3.0×10<sup>9</sup>/L,PLT≥50×10<sup>9</sup>/L,ALT 和 AST≤5×ULN,TBil≤2×ULN,白蛋白≥28 g/L,Cr≤1.5×ULN,国际标准化比值(INR)≤1.5。

### 1.2 操作步骤

采用改良 Seldinger 技术穿刺股动脉,在 DSA 引导下将 4 F RH 导管插至腹腔干和肠系膜上动脉造影,造影持续至静脉期,观察静脉受侵情况,若可见胰腺肿瘤供血动脉,则超选择至供血动脉进行灌注化疗,必要时使用微导管。若未见胰腺肿瘤供血动脉,则根据影像学显示的肿瘤部位、侵犯范围及供血情况确定靶血管。胰头部及颈部肿瘤经胃十二指肠动脉灌注化疗,胰体尾部肿瘤则经腹腔动脉、肠系膜上动脉或脾动脉灌注化疗;伴肝转移者同时经肝固有动脉灌注化疗<sup>[8]</sup>。化疗药物为白蛋白结合型紫杉醇(美国新基公司),以 0.9%氯化钠溶液 60 mL 稀释,180 mg/m<sup>2</sup> 微泵动脉灌注,维持 30 min,再用吉西他滨(江苏豪森药业)以 0.9%氯化钠溶液 100 mL 稀释,800 mg/m<sup>2</sup> 微泵动脉灌注,灌注时间≥15 min,疗程为每 3 周 1 次。每 2 个疗程进行疗效评价,至少 4 个疗程,总疗程不限,具体次数根据患者耐受情况而定,随访时间为 12 个月。

### 1.3 术后随访与评价

根据 RECIST1.1 标准进行疗效评价,主要指标为客观缓解率(ORR),即为完全缓解(CR)与部分缓解(PR)的总和;次要指标为无进展生存期(PFS),总生存期(OS),安全性及不良事件发生率和严重程度;其他指标包括手术转化率,CA19-9 变化等。参考 CTCAE 标准评估不良事件发生率和严重程度。

每个疗程复查血常规、肝肾功能等,评价患者治疗后的血液学毒性、肝肾毒性和生活质量;每两个疗程复查肿瘤标志物和腹部 CT/MRI,评估肿瘤局部疗效。根据疗效,进行下一步治疗:①若评价为 CR,则每 1~2 个月复查肿瘤标志物和腹部 CT/MRI,复查 2 次后仍评价为 CR,则每 3 个月复查。②若评价为 PR,则请外科会诊是否有手术切除指征,首选手术切除;如无手术指征,且未出现不可耐受的毒性反应,则继续动脉灌注化疗。③若评价为 SD,且未出现不可耐受的毒性反应,则继续动脉灌注化疗。④若评价为 PD 或出现不可耐受的毒性反应,则出组改二线静脉化疗,根据患者体力评分选择二线静脉化疗;若患者体能状态良好,可选的二线方案以 5-FU 为基础,包括 FOLFIRINOX、AS 方案;若患者体能状态差,可选的二线方案为 5-FU 为基础的单药化疗;若患者体力评分下降至 ECOG 评分 3 分及以下,仅作最佳支持治疗。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用两独立样本 *t* 检验,计数资料以例数表示,比较采用卡方检验,生存分析应用 Kaplan-Meier 法,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的基线特征

患者年龄<65 岁 23 例,≥65 岁 27 例;均经病理学确诊为腺癌,其中 21 例行肝活组织检查,11 例行胰腺活组织检查,18 例行外科手术;临床分期为Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 35 例;肿瘤位于胰头、胰颈、胰体、胰尾分别为 11、7、19、13 例;KPS 评分≥80 分 47 例;33 例患者合并肝转移;肿瘤≤3 cm 19 例,>3 cm 31 例;CA19-9 阳性 39 例。

### 2.2 临床疗效

50 例患者共行动脉灌注化疗 236 次,最少 1 次,最多 8 次,平均每位患者动脉灌注化疗 4.72 次。疗效评价为 CR 0 例,PR 16 例,SD 21 例,ORR 为 32%,疾病控制率(DCR)为 74%,中位 OS 为 9.8 个月,中位 PFS 为 5.1 个月。动脉灌注化疗后成功手术转化 3 例,中位 OS 为 13.4 个月。39 例 CA19-9 阳性患者中,动脉灌注化疗后 CA19-9 显著下降 22 例。

### 2.3 不良反应

接受动脉灌注化疗的 50 例患者中,主要的血液学毒性反应为血小板减少和中性粒细胞减少,发

生率为 14% 和 38%, III、IV 度血小板减少和中性粒细胞减少占 6% 和 12%, 非血液学毒性反应主要为呕吐、恶心以及乏力, 发生率分别为 18%、12%、6%。毒性反应轻度可自行缓解, 重度经对症处理后可有效控制, 其他少见的毒性反应包括脱发、腹泻、贫血、腹部疼痛等。见表 1。1 例胰腺癌肝转移患者接受 4 次动脉灌注化疗后的影像学改变见图 1。

表 1 50 例晚期胰腺癌患者经 GN 方案治疗的不良反应 [例(%)]

不良反应	1~2 级	3~4 级	任意级别
血小板减少	4(8)	3(6)	7(14)
中性粒细胞减少	13(26)	6(12)	19(38)
贫血	2(4)	1(2)	3(6)
恶心	4(8)	2(4)	6(12)
呕吐	7(14)	2(4)	9(18)
乏力	3(6)	0	3(6)
腹泻	1(2)	1(2)	2(4)
脱发	2(4)	0	2(4)
腹部疼痛	1(2)	0	1(2)

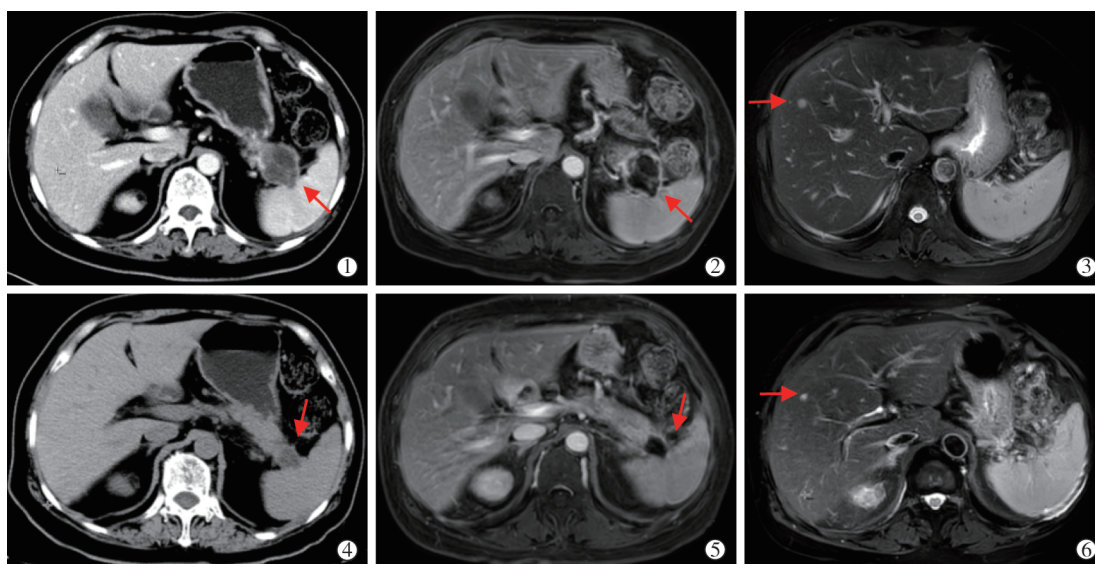
### 3 讨论

晚期胰腺癌的治疗难度大且手段有限, 胰腺癌的复杂性和基因变异的异质性限制了靶向免疫治疗的应用, 仅有少数患者可从靶向药物中临床获益<sup>[9]</sup>。因此, 以化学治疗为基础的综合治疗仍是晚期胰腺癌的首选。GN 方案以及奥沙利铂、伊立替康、5-FU/亚叶酸钙联合方案(FOLFIRINOX)是晚期胰腺癌标准的一线化疗方案<sup>[10]</sup>。研究结果显示, GN 方案比 FOLFIRINOX 方案的毒性反应发生率更低, 患者更容易耐受<sup>[11-12]</sup>。胰腺为相对乏血供器官, 肿瘤组织表面包裹致密的纤维膜, 化疗药物难以进入肿瘤达到有

效的药物浓度。此外, 由于多重耐药基因的高表达, 胰腺癌对化疗药物敏感性低<sup>[13]</sup>。因此, 提高胰腺肿瘤组织内的血药浓度, 延长化疗药物体内滞留时间, 克服胰腺肿瘤的耐药性是晚期胰腺癌化学治疗的关键。

经导管动脉灌注化疗通过介入插管的方式将化疗药物直接灌注至肿瘤的供血动脉, 显著提高局部的血药浓度, 增加化疗药物与肿瘤细胞的接触时间, 可以最大程度抑制杀伤肿瘤细胞, 同时由于化疗药物的首过效应, 其代谢分布至全身其他器官的剂量较少, 毒副作用小<sup>[14]</sup>。胰腺癌的血供往往由其肿瘤部位所决定, 胰腺头颈部肿瘤血供大多来源于胰十二指肠动脉, 其起源相对恒定, 往往来源于胃十二指肠动脉和肠系膜上动脉。胰体肿瘤血供多来源于胰背动脉, 胰尾肿瘤血供多来源于胰尾动脉, 部分胰腺体部及尾部肿瘤的血供可来源于肠系膜上动脉。此外, 由于胰腺为腹膜后脏器, 腰动脉也可参与胰腺肿瘤供血<sup>[15]</sup>。因此, 对胰腺癌行动脉灌注化疗时, 需要在 DSA 下动脉造影仔细寻找肿瘤可能的供血动脉, 保证化疗药物灌注至肿瘤的直接供血动脉至关重要<sup>[16]</sup>。

贾林等<sup>[17]</sup>报道了中晚期胰腺癌采用吉西他滨动脉灌注化疗与静脉化疗的对照研究, 结果显示, 21 例动脉灌注化疗组和 22 例外周静脉化疗组的临床受益率分别为 81% 和 50% ( $P=0.033$ ), 疼痛改善率分别为 76.2% 和 45.5% ( $P=0.039$ ), 肿瘤客观有效率分别为 33.7% 和 22.7% ( $P=0.498$ ), 两组不良反应无显著差异。表明与外周静脉化疗相比, 吉西他滨经导管动脉灌注能显著提升中晚期胰腺癌患者的



①②术前增强 CT 和 MRI 示胰腺癌位于胰腺尾部, 病灶累及脾脏, 直径约 45 mm(箭头); ③术前 MRI 示肝脏Ⅷ段转移瘤, 直径约 9 mm(箭头); ④⑤接受 4 次动脉灌注化疗后, 术后 3 个月 CT 和 MRI 示胰腺癌原发病灶明显缩小, 直径约 22 mm(箭头); ⑥术后 3 个月 MRI 示肝脏Ⅷ段转移瘤同步缩小, 直径约 5 mm(箭头), 疗效评价为 PR

图 1 1 例胰腺癌肝转移患者接受 4 次动脉灌注化疗后的影像学改变

临床受益率,不良反应轻微,患者耐受性良好。Hong 等<sup>[18]</sup>开展的一项单中心、前瞻性、随机对照研究中,采用吉西他滨联合 5-FU 治疗晚期胰腺癌,24 例患者经动脉灌注化疗,24 例患者接受全身系统化疗,结果显示,动脉灌注组和系统化疗组的客观有效率分别为 33.3%和 25%( $P=0.626$ ),临床受益率分别为 83.3%和 58.3%( $P=0.014$ ),平均生存时间分别为 16.3 个月和 8.6 个月,中位生存时间分别为 12.0 个月和 7.3 个月,同时两组并发症无显著差异。表明吉西他滨和 5-FU 经动脉灌注与系统化疗相比,可显著提高晚期胰腺癌患者的临床受益率和生存时间,且并发症较少。

动脉灌注化疗药物的选择要参经常规静脉化疗方案,建议选择胰腺癌敏感的原型起作用药物,首选浓度依赖型<sup>[19]</sup>。最新的介入临床操作指南推荐晚期胰腺癌动脉内灌注化疗的药物选择包括吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇、奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶等,原则上不超过三联用药<sup>[20]</sup>。GN 方案作为晚期胰腺癌标准一线静脉化疗方案,尚无前瞻性研究报道其经导管动脉灌注化疗是否安全有效。宁周雨等<sup>[21]</sup>回顾性分析了 63 例进展期胰腺癌患者接受 GN 方案经导管动脉灌注化疗,结果显示所有患者 1 年 OS 率为 36.51%,mOS 为 9.2 个月,6 个月 PFS 率为 44.44%,中位 PFS 为 4.7 个月,不良反应可耐受。表明 GN 方案经导管动脉灌注化疗相较于静脉给药治疗进展期胰腺癌,可明显减轻不良反应,更有效控制病灶,从而使患者生存获益。

本研究回顾性分析了 50 例无法手术的晚期胰腺癌患者,探讨 GN 方案经导管动脉灌注化疗一线治疗晚期胰腺癌的临床价值。结果显示对晚期胰腺癌具有较好的近期疗效,在减轻化疗毒性反应的同时,可明显改善胰腺癌导致的相关症状,提升胰腺癌外科手术切除的机会,同时也显著提升了晚期胰腺癌患者的 PFS 和 OS。

本研究存在一定的局限性:为单中心回顾性研究,存在偏倚可能,样本量较小,且未与单纯静脉化疗进行对比,但得到较好的近期疗效和较高的安全性,证实 GN 方案经导管动脉灌注治疗晚期胰腺癌值得临床推广应用,今后需要进一步开展多中心、前瞻性的临床研究。

#### [参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70: 7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [3] von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. N Engl J Med, 2013, 369: 1691-1703.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma (V.1.2022) [EB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf), 2023.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胰腺癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 73.
- [6] 李建柯, 雷洋洋, 田宁子, 等. 经导管动脉内介入治疗在晚期胰腺癌中的应用进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29: 701-707.
- [7] Hu C, Li M. In advanced pancreatic cancer: the value and significance of interventional therapy[J]. J Interv Med, 2020, 3: 118-121.
- [8] 李 槐, 闫 东. 胰腺癌经动脉灌注化疗指南(草案)[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 353-355.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胰腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21: 1117-1136.
- [10] Tahara J, Shimizu K, Otsuka N, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel vs. FOLFIRINOX for patients with advanced pancreatic cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82: 245-250.
- [11] Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2019, 11: 484.
- [12] 金川连, 茅爱武, 陈 越, 等. 动脉化疗挽救性二线治疗晚期胰腺癌的临床价值[J]. 中华医学杂志, 2014, 94: 1798-1800.
- [13] 徐蓓蓓, 鲁 东, 吕维富, 等. <sup>125</sup>I 粒子植入联合区域性动脉灌注化疗对中晚期胰腺癌的临床疗效[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31: 770-774.
- [14] Nie C, Zhang Y, Zhou G, et al. Analysis of the efficacy of transcatheter arterial infusion chemotherapy in the treatment of pancreatic carcinoma[J]. J Interv Med, 2020, 4: 21-26.
- [15] 施惠斌, 杨敏捷, 王小林, 等. 晚期胰腺癌患者的肿瘤血供来源: 218 例患者的 DSA 评价[J]. 中国临床医学, 2014, 21: 61-62.
- [16] 施惠斌, 陈 颀, 程洁敏, 等. 无法手术切除的胰腺癌数字减影血管造影(DSA)的动脉造影分析及其对经动脉灌注化疗(TAI)的指导价值[J]. 复旦学报(医学版), 2014, 41: 352-356.
- [17] 贾 林, 郑建军, 张世能, 等. 吉西他滨动脉灌注化疗与外周静脉化疗治疗中晚期胰腺癌的比较研究[J]. 中华胰腺病杂志, 2009, 9: 15-17.
- [18] Hong GB, Zhou JX, Sun HB, et al. Continuous transarterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for advanced pancreatic carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13: 2669-2673.
- [19] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会. 经导管动脉灌注化疗药物应用原则——中国肿瘤介入专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 963-970.
- [20] Li M. Clinical practice guidelines for the interventional treatment of advanced pancreatic cancer (5th edition)[J]. J Interv Med, 2021, 4: 159-171.
- [21] 宁周雨, 花永强, 徐立涛, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨动脉灌注治疗进展期胰腺癌的安全性和有效性回顾性研究[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30: 128-134.

(收稿日期: 2023-04-02)

(本文编辑: 新 宇)