

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.035

◇药物与临床◇

肝动脉灌注化疗联合 XELOX 方案在胃肠道恶性肿瘤肝转移病人中的效果观察

薛致骞,陈新民

作者单位:云南省第三人民医院普外科,云南 昆明 650011

摘要:目的 研究并探讨肝动脉灌注化疗联合 XELOX 方案在胃肠道恶性肿瘤肝转移病人中的应用效果。方法 选取 2012 年 6 月至 2014 年 1 月经云南省第三人民医院治疗且随访 3 年成功的 60 例胃肠道恶性肿瘤肝转移病人作为研究对象,采取计算机单盲随机分组法将病人随机分为两组,对照组 30 例病人接受经全身静脉姑息性化疗,观察组 30 例病人接受经肝动脉灌注化疗联合 XELOX 方案治疗,比较两组近期疗效、中远期疗效、毒副反应发生率、肝功能指标以及生存质量评分。结果 近期疗效方面,观察组的近期总有效率 70.00% 高于对照组的 43.33% ($\chi^2 = 4.344, P = 0.037$);中远期疗效方面,观察组的 1 年生存率 (76.67%) 高于对照组的 50.00% ($\chi^2 = 4.593, P = 0.032$),而其 2 年生存率、3 年生存率与对照组的 23.33%、16.67% 比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.270, 0.577, P = 0.260, 0.448$);治疗后,观察组的血清 γ -谷氨酰转氨酶 (27.53 ± 9.24) U/L、碱性磷酸酶 (69.87 ± 27.34) U/L 均低于对照组的 (41.76 ± 14.37)、(113.45 ± 48.63) U/L ($t = 4.562, 4.279$, 均 $P = 0.000$);毒副反应方面,观察组的恶心呕吐发生率 (33.33%)、腹泻发生率 (26.67%)、口腔炎发生率 (30.00%)、脱发发生率 (23.33%) 均低于对照组的 60.00%、53.33%、60.00%、56.67% ($\chi^2 = 4.286, 4.444, 5.455, 6.944, P = 0.038, 0.035, 0.020, 0.008$);生存质量方面,观察组的躯体健康评分 (76.47 ± 5.69) 分、心理健康评分 (79.14 ± 6.43) 分、社会功能评分 (79.81 ± 6.65) 分、物质生活评分 (84.52 ± 7.67) 分均高于对照组的 (63.58 ± 5.53)、(69.72 ± 5.83)、(64.23 ± 6.31)、(73.81 ± 6.92) 分 ($t = 8.898, 5.945, 9.309, 5.679$, 均 $P = 0.000$)。结论 在胃肠道恶性肿瘤肝转移病人中应用经肝动脉灌注化疗联合 XELOX 方案,可有效提高病人的近期疗效,延缓其肿瘤进展,尽可能提高病人的存活率,有效改善病人存活期内的生存质量,还可有效减少毒副反应,其对病人肝功能指标的不良影响相对较轻。

关键词:胃肠道恶性肿瘤; 肝转移; 肝动脉灌注化疗; XELOX 方案

Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with XELOX in patients with hepatic metastasis of gastrointestinal malignant tumors

XUE Zhiqian, CHEN Xinmin

Author Affiliation: Department of General Surgery, The Third People's Hospital, Kunming, Yunnan 650011, China

Abstract: **Objective** To study and explore the application of the hepatic artery infusion chemotherapy combined with XELOX regimen in patients with hepatic metastasis of gastrointestinal malignant tumors. **Methods** Sixty cases of patients with hepatic metastasis of gastrointestinal malignant tumors, who were treated in The Third People's Hospital from June 2012 to January 2014 and had been followed up for 3 years, were selected for the study. The patients were randomly assigned into two groups by computers with single-blind method: the control group (30 cases) received systematic venous palliative chemotherapy, while the observation group (30 cases) received hepatic arterial infusion chemotherapy combined XELOX scheme. A comparison was made between the groups of short-term efficacy, medium-long-term efficacy, adverse reactions, liver function index and quality of life. **Results** In terms of short-term efficacy, the overall short-term effective rate in the observation group was 70.00%, higher than 43.33% of the control group ($\chi^2 = 4.344, P = 0.037$). In terms of medium-long-term efficacy, 1-year survival rate (76.67%) in the observation group was higher than 50.00% in the control group ($\chi^2 = 4.593, P = 0.032$), and 2-year survival rate and 3-year survival rate had no statistically significant difference from 23.33% and 16.67% in the control group ($\chi^2 = 1.270, 0.577, P = 0.260, 0.448$). After treatment, Gamma-glutamyl transferase [(27.53 ± 9.24) U/L] and alkaline phosphatase [(69.87 ± 27.34) U/L] in the observation group were lower than those in the control group [(41.76 ± 14.37) U/L, (113.45 ± 48.63) U/L, respectively] ($t = 4.562, 4.279$, all $P = 0.000$). In terms of adverse reactions, the incidences of nausea and vomiting (33.33%), diarrhea (26.67%), stomatitis (30.00%), and hair loss (23.33%) in the observation group were lower than those in the control group (60.00%, 53.33%, 60.00%, and 56.67%, respectively) ($\chi^2 = 4.286, 4.444, 5.455, 6.944, P = 0.038, 0.035, 0.020, 0.008$). In terms of quality of life, the physical health score (76.47 ± 5.69) points, mental health score (79.14 ± 6.43) points, social function score (79.81 ± 6.65 points), material life score (84.52 ± 7.67) points of the observation group

were all higher than those of the control group [(63.58 ± 5.53) points, (69.72 ± 5.83) points, (64.23 ± 6.31) points, (73.81 ± 6.92) points, respectively] ($t = 8.898, 5.945, 9.309, 5.679$, all $P = 0.000$). **Conclusions** Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with XELOX regimen in patients with hepatic metastasis of gastrointestinal malignant tumors can effectively improve the short-term curative effect, delay tumor progression and improve the survival rate of patients as much as possible. It can effectively improve the quality of life and reduce the side effects of the patients, and the adverse effects on the liver function index are relatively slight.

Key words: Gastrointestinal malignant tumor; Hepatic metastasis; Hepatic arterial infusion chemotherapy; XELOX regimen

近年来,肝动脉化疗栓塞术在原发性肝细胞癌的临床治疗中取得了较好的治疗效果,在胃肠道恶性肿瘤肝转移中也开始应用^[1]。现对60例胃肠道恶性肿瘤肝转移病人进行研究,将全身静脉姑息性化疗与肝动脉灌注化疗栓塞联合XELOX方案进行比较,以探讨肝动脉灌注化疗联合XELOX方案在胃肠道恶性肿瘤肝转移病人中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年6月至2014年1月经云南省第三人民医院治疗且随访3年成功的60例胃肠道恶性肿瘤肝转移病人作为研究对象,其原发病灶均经病理组织学检查证实为结直肠癌或胃癌,螺旋CT发现肝转移病灶,经病理组织学检查证实为肝转移癌,且均接受至少3年随访,排除肝、肾、心、肺等器官功能异常以及存在其他器官转移癌病人。本研究经云南省第三人民医院医学伦理委员会批准,病人或近亲属均签署知情同意书。

采取计算机单盲随机分组法将病人随机分为两组,对照组30例中男性17例,女性13例,年龄(54.09 ± 13.42)岁,年龄范围为30~69岁,其原发癌肿瘤分期为M1期,原发肿瘤包括19例胃癌、11例结直肠癌;转移癌临床分期为H1期15例、H2期11例、H3期4例。观察组30例中男性18例,女性12例,年龄(53.68 ± 13.59)岁,年龄范围为30~69岁,其原发癌肿瘤分期为M1期,原发肿瘤包括18例胃癌、12例结直肠癌;转移癌临床分期为H1期14例、H2期13例、H3期3例。两组肝转移病人一般资料(性别、年龄、肿瘤情况等)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组接受经全身静脉姑息性化疗,具体化疗方案为:第1~3天,取75 mg/m²顺铂[齐鲁制药(海南)有限公司,批号:A1A1205021]静脉滴注;第1~5天,取6 mg/m²羟基喜树碱(四川三精升和制药有限公司,批号:1206201)静脉滴注;第1~4天,取200 mg/m²亚叶酸钙(江苏恒瑞医药,批号:13031722)静脉滴注;第1天,取500 mg/m²5-氟尿嘧啶(天津金耀氨基酸有限公司,批号:1111171)静脉滴注,第2~5天,取2 000 mg/m²5-氟尿嘧啶静脉

滴注。一个化疗周期为21 d,共持续5~6个化疗周期。观察组接受经肝动脉灌注化疗联合XELOX方案治疗,取50 mg奥沙利铂(江苏恒瑞医药,批号:13040511)灌注至原发病灶,经肝动脉向肝内灌注50 mg奥沙利铂,并取碘油注入以进行肝动脉化疗栓塞,于腹腔留置导管,再于第1天经肝动脉注入100 mg奥沙利铂,根据病人血常规情况,可在7 d后给予病人卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,批号:SH1187)口服,从第8~21天连续服用,间隔2~3周再继续下一个疗程。

1.3 观察指标 比较两组的近期疗效、中远期疗效(1年生存率、2年生存率、3年生存率)、毒副反应发生率、肝功能指标以及生存质量评分。其中,近期疗效可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。肝转移病灶基本消失且肝脏未出现新发病灶即CR,肝转移病灶面积缩小幅度至少30%且至少持续4周即PR,肝转移病灶面积缩小但缩小幅度不足30%即SD,肝转移病灶面积未缩小甚至增大即PD,总有效率=CR+PR^[2];肝功能指标包括血清γ-谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP),采集空腹静脉血液5 mL持续离心10 min(3 500 r/min),取上层清液,采用全自动生化分析仪进行测定;生存质量评分包括躯体健康、心理健康、物质生活、社会功能,单项总分为100分,得分越高,说明其生存质量越好^[3-5]。

1.4 统计学方法 数据处理采用SPSS 19.0软件,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以例(%)表示;计量资料组间的比较采用成组 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较 观察组的近期总有效率为70.00%,高于对照组的43.33%。两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.344, P = 0.037$),具体数据见表1。

2.2 中远期疗效比较 观察组的1年生存率均明显高于对照组($\chi^2 = 4.593, P = 0.032$),而其2年生存率、3年生存率与对照组比较,均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具体数据见表2。

表1 两组近期疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	30	2(6.67)	11(36.67)	12(40.00)	5(16.67)	13(43.33)
观察组	30	6(20.00)	15(50.00)	8(26.67)	1(3.33)	21(70.00)

表2 两组中远期疗效比较/例(%)

组别	例数	1年生存率	2年生存率	3年生存率
对照组	30	15(50.00)	7(23.33)	3(10.00)
观察组	30	23(76.67)	11(36.67)	5(16.67)
χ^2 值		4.593	1.270	0.577
P值		0.032	0.260	0.448

2.3 毒副反应发生率比较 观察组的毒副反应发生率低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),具体数据见表3。

表3 两组毒副反应发生率比较/例(%)

组别	例数	恶心呕吐	腹泻	口腔炎	脱发
对照组	30	18(60.00)	16(53.33)	18(60.00)	17(56.67)
观察组	30	10(33.33)	8(26.67)	9(30.00)	7(23.33)
χ^2 值		4.286	4.444	5.455	6.944
P值		0.038	0.035	0.020	0.008

2.4 肝功能指标比较 治疗后,观察组的 GGT、ALP 均低于对照组,差异有统计学意义(均 $P = 0.000$),具体数据见表4。

表4 两组肝功能指标比较/(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GGT	ALP
对照组	30	41.76 $\pm$ 14.37	113.45 $\pm$ 48.63
观察组	30	27.53 $\pm$ 9.24	69.87 $\pm$ 27.34
t值		4.562	4.279
P值		0.000	0.000

2.5 生存质量评分比较 观察组各项生存质量评分均优于对照组,差异有统计学意义(均 $P = 0.000$),具体数据见表5。

表5 两组生存质量评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	躯体健康	心理健康	社会功能	物质生活
对照组	30	63.58 $\pm$ 5.53	69.72 $\pm$ 5.83	64.23 $\pm$ 6.31	73.81 $\pm$ 6.92
观察组	30	76.47 $\pm$ 5.69	79.14 $\pm$ 6.43	79.81 $\pm$ 6.65	84.52 $\pm$ 7.67
t值		8.898	5.945	9.309	5.679
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

胃肠道恶性肿瘤肝转移主要是指胃肠道恶性肿瘤发展到晚期后发生癌细胞向肝脏转移的不良事件,是导致胃肠道恶性肿瘤病人治疗失败的主要原因^[6-8]。胃肠道恶性肿瘤主要包括胃癌、结直肠癌等,其中,胃癌病人在晚期发生肝转移的风险较高,而其适合接受肝切除治疗的病人极少,仅占胃癌肝转移的 0.4% 左右,5 年存活率甚至不足

10.0%,而结直肠癌病人发生肝转移后其手术切除治疗的可行性比例仅为 15%,故大部分胃肠道恶性肿瘤发生肝转移后丧失手术根治性切除的机会,其预后结局相对较差^[9-11]。因此,临床上需对胃肠道恶性肿瘤肝转移进行深入研究,以寻求有效的治疗方案,以尽可能延长病人生存期限。

由于大部分胃肠道恶性肿瘤肝转移病人不适合接受手术根治性切除治疗,故临床上针对胃肠道恶性肿瘤肝转移多采取全身静脉姑息性化疗,通过化疗可在一定程度上延长病人的生存期,但其毒副作用较大,总体疗效并不理想^[12-14]。近年来,肝动脉灌注化疗栓塞在肝转移治疗中因效果较好、毒副作用相对较少而得到认可和肯定,这主要是因为经肝动脉灌注化疗可使肿瘤病灶局部药物浓度数倍提高,远远高于全身静脉化疗,可对肿瘤细胞予以有效杀灭,且由于肝脏是人体中的重要代谢器官,药物灌注入肝脏可发挥显著的首过效应,减少化疗药物进入体循环的比重,从而减少毒副反应^[15-18]。而 XELOX 方案是目前临床上治疗肝转移的一线化疗方案,奥沙利铂可与卡培他滨发挥显著的协同作用,尤其是经肝动脉灌注给药,可使化疗药物有效作用于肝转移灶,有效杀灭肿瘤细胞。本次研究发现,观察组的近期总有效率、1 年生存率均明显高于对照组($P < 0.05$),生存质量评分优于对照组($P < 0.05$),且观察组的毒副反应发生率明显低于对照组($P < 0.05$),治疗后观察组的 GGT、ALP 低于对照组($P < 0.05$),这充分说明肝动脉灌注化疗联合 XELOX 方案治疗胃肠道恶性肿瘤肝转移的临床效果显著,对病人肝功能的不良影响相对较轻^[19-22]。

综上所述,在胃肠道恶性肿瘤肝转移病人中应用经肝动脉灌注化疗联合 XELOX 方案可有效提高病人的近期疗效,延缓其肿瘤进展,尽可能提高病人的存活率,有效改善病人存活期内的生存质量,还可有效减少毒副反应。

参考文献

- [1] 李毅,卿毅,廖正银,等. 肝动脉置管持续灌注化疗和栓塞联合全身静脉化疗治疗结直肠癌肝转移的疗效观察[J]. 重庆医学,2012,41(29):3046-3048.
- [2] 江露,石亮荣,赵洁敏,等. 经肝动脉药盒持续灌注氟脲苷与地塞米松治疗化疗抵抗的结直肠癌肝转移的疗效与安全性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(2):211-215. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.02.009.
- [3] 周辉,吴纛,牟洪超,等. 经门静脉和肝动脉灌注化疗治疗不可切除的结直肠癌肝转移的临床研究[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(1):51-55.