

动脉化疗联合静脉化疗治疗不能切除进展期胃癌的临床疗效观察

高虹霞 张诚

胃癌是常见的消化系统肿瘤,也是全球恶性肿瘤死亡的第二大原因,预后不良,5年生存率 $< 20\%$ ^[1]。手术切除是治疗胃癌的首选方式,但胃癌早期缺乏特异性症状,部分患者确诊时已经是晚期,失去手术时机,以姑息性化疗为主,中位生存时间仅为5~12个月^[2,3]。以氟尿嘧啶及紫杉醇为基础的姑息性全身化疗是《胃癌规范化诊疗指南(试行)》推荐的治疗不可切除胃癌的主要方式,其特点是肿瘤药物浓度低,副作用多,受益率和生存率低^[4]。研究显示,通过肿瘤供血动脉进行动脉内化疗栓塞可提高药物浓度,提高疗效,减少不良反应,但存在药物不能呈全身分布,且对全身循环肿瘤细胞的影响很小的弊端^[5]。本次研究采用动脉化疗联合静脉化疗治疗不能切除的胃癌,达到局部和全身化疗作用互补的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年9月至2018年7月在宁海第一医院就诊的晚期不能切除的胃癌患者作为研究对象。纳入标准:①所有患者均经病理学检查,确诊为胃癌;并经超声、CT、MRI、ECT等检查确诊为Ⅲc期~Ⅳ期,失去手术时机;②体能状态评分0~2分;③中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 90 g/L$,血清肌酐 $< 1.5 mg/dl$,肌酐清除率 $> 50 ml/min$,总胆红素水平 $\leq 2.0 mg/dl$,转氨酶水平 ≤ 3 倍正常值上限;④年龄18~75岁,性别不限;⑤预计生存时间 ≥ 3 个月;⑥患者对研究知情并签署知情同意书。排除标准:①曾接受过姑息性化疗或放射治疗;②合并其他部位原发肿瘤;③合并严重内科疾病、中枢神经系统转移;④对研究用药物过敏;④孕妇或哺乳期妇女;⑤精神疾病或认知功能障碍。

共纳入患者134例,采用随机数字表法将患者分为静脉组和联合组各67例。两组患者性别、年龄、肿瘤位置、分化程度、分期见表1,两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

一般资料	联合组(n=67)	静脉组(n=67)
性别(男/女)	45/22	48/19
年龄/岁	62.37 ± 6.94	63.65 ± 7.36
肿瘤位置/例	贲门癌	39
	胃底癌	16
	胃窦癌	12
分化程度/例	低分化	25
	中分化	42
分期/例	Ⅲc期	26
	Ⅳ期	41

1.2 方法 静脉组给予紫杉醇、顺铂、5-氟尿嘧啶(TCF)方案,或改良TCF方案(紫杉醇、草酸铂和5-氟尿嘧啶/替加氟),或FOLFOX方案(叶酸、5-氟尿嘧啶和草酸铂),或改良FOLFOX方案(叶酸、替加氟和草酸铂),根据患者年龄、身体状况及化疗不良反应,适当增加或减少药物剂量,4周为1个周期,患者至少接受2个周期化疗。联合组采用Seldinger法经一侧股动脉插管,贲门癌和胃底癌行左胃动脉、左膈下动脉、脾动脉造影,胃底及小弯癌行左右胃动脉治疗。方案选择:紫杉醇 $75 mg/m^2$ 、氟尿嘧啶 $0.6 g/m^2$ 、亚叶酸钙 $0.2 g/m^2$,化疗输注时间控制在30~40 min,采用海绵胶作为栓塞剂,大弯侧肿瘤行胃十二指肠动脉、胃网膜右动脉和脾动脉造影,胃窦癌行胃十二指肠动脉和右胃动脉血管造影,根据血管造影结果确定化疗和栓塞的靶动脉,合并肝转移患者,行肝动

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.02.025

作者单位:315600 浙江宁海,宁海第一医院消化内科

脉化疗栓塞,栓塞后行血管造影以确保供血动脉阻断,第奇数次治疗给予动脉内化疗,第偶数次治疗给予静脉化疗,若血清肌酐>133 μmol/L,则奥沙利铂减半;若血清肌酐>265 μmol/L,则停止治疗。

1.3 观察指标 ①观察两组患者治疗有效率、无进展生存期和总生存期,治疗效果采用实体瘤评价标准评定,分为完全缓解、部分缓解、稳定和肿瘤进展,治疗有效率为完全缓解和部分缓解患者所占百分比;无进展生存期指自化疗第1日起至患者有明确之间疾病进展的时间;总生存期指患者化疗

第1日至患者死亡或随访时间截止的时间。②观察患者治疗过程中的毒副反应,按WHO抗癌药物毒性反应分度,分0~IV度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0进行统计学数据分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用率或百分比表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数秩和检验,生存期比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组静脉化疗方案比较见表1

表1 两组静脉化疗方案比较/例(%)

组别	n	TCF	改良TCF	FOLFOX	改良FOLFOX
联合组	67	14(20.90)	18(26.87)	11(16.42)	24(35.82)
静脉组	67	11(16.42)	19(28.36)	15(22.39)	22(32.84)

由表1可见,两组静脉化疗方案比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.09, P > 0.05$)。

2.2 两组临床有效率比较见表2

表2 两组临床有效率比较/例(%)

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	肿瘤进展	有效率
联合组	67	0	23(34.33)	34(50.75)	10(14.93)	23(34.33)*
静脉组	67	0	12(17.91)	32(47.76)	23(34.33)	12(17.91)

注:*:与静脉组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,联合组治疗有效率明显高于静脉组,差异有统计学意义($\chi^2=4.68, P < 0.05$)。

2.3 两组无进展生存期和总生存期比较见表3

由表3可见,联合组中位总生存期和中位无进展生存期均明显长于静脉组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=18.39、7.38, P 均 < 0.05)。

表3 两组中位无进展生存期和中位总生存期比较/月

组别	n	中位无进展生存期	中位总生存期
联合组	67	10.25*	14.37*
静脉组	67	6.26	10.13

注:*:与静脉组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组不良反应比较见表4

表4 两组不良反应比较/例(%)

组别	毒副反应分度	白细胞降低	血小板减少	贫血	恶心呕吐	肝功能损害	神经毒性
联合组	0	44(65.67)	50(74.63)	51(76.12)	4(5.97)	60(89.55)	64(95.52)
	I	9(13.43)	10(14.93)	8(11.94)	43(64.18)	6(8.96)	3(4.48)
	II	10(14.93)	4(5.97)	7(10.45)	9(13.43)	1(1.49)	0
	III	3(4.48)	3(4.48)	1(1.49)	11(16.42)	0	0
	IV	1(1.49)	0	0	0	0	0
静脉组	0	42(62.69)	51(76.12)	53(79.10)	8(11.94)	58(86.57)	62(92.54)
	I	11(16.42)	8(11.94)	5(7.46)	41(61.19)	6(8.96)	5(7.46)
	II	8(11.94)	6(8.96)	9(13.43)	10(14.93)	3(4.48)	0
	III	5(7.46)	2(2.99)	0	8(11.94)	0	0
	IV	1(1.49)	0	0	0	0	0

由表4可见,两组白细胞降低、血小板减少、贫血、恶心呕吐、肝功能损害、神经毒性等毒副反应发生率比较,差异均无统计学意义(Z 分别=0.34、0.16、0.34、0.91、0.58、0.73, P 均 >0.05)。

3 讨论

1969年Fujimoto等完成经股动脉逆行插管至腹腔动脉及胃左动脉给药完成胃癌动脉内介入治疗,近年来胃癌介入治疗已经采单次灌注治疗发展为超选择性动脉灌注化疗或化疗栓塞,取得了积极的临床治疗效果^[6]。研究显示,动脉内化疗栓塞经胃部肿瘤供血动脉直接将药物注入肿瘤区域,癌灶及周围淋巴结药物浓度可较全身化疗高10~30倍,联合栓塞剂应用进一步增加了局部药物浓度^[7]。为了进一步提高疗效,有研究者尝试将静脉化疗与动脉化疗栓塞相结合:Zhang等^[8]对不能切除的晚期胃癌患者给予5-氟尿嘧啶、亚叶酸、依托泊苷、奥沙利铂和表阿霉素等动静脉化疗,Nakajima等^[9]通过局部和全身途径对不可切除的胃癌行新辅助化疗,这两篇研究结果均显示联合化疗可明显改善晚期胃癌患者的化疗效果。

本研究结果显示,与静脉组相比,联合组治疗有效率明显提高,中位总生存期和中位无进展生存期明显延长(P 均 <0.05),考虑主要原因如下:①联合组采用局部动脉注射化疗药物,提高了化疗药物,使化疗效果最大;②化疗后动脉栓塞延长了化疗药物作用时间,与单纯全身化疗相比,静脉和动脉联合化疗延长了化疗药物作用于肿瘤细胞的持续时间;③联合组动脉栓塞阻断了肿瘤供血动脉,可诱导肿瘤细胞缺血坏死;④动脉内化疗栓塞同样适用于肝转移等远处转移病灶,增加了转移病灶控制率;⑤对合并有消化道出血的患者,动脉栓塞可有效控制出血可预防进一步出血,提高患者生活质量和生存时间^[10-12]。

既往认为胃癌行介入栓塞治疗易引起胃壁缺血坏死,甚至穿孔,但近年来的研究显示,介入栓塞后胃壁可短时间内建立侧支循环,不会出现严重并发症^[13]。本研究结果显示,联合组均未见介入相关严重并发症,且毒副反应发生率与静脉组相比较无明显差异,说明联合动脉内和静脉化疗治疗晚期胃癌具有良好的安全性。

综上所述,联合动脉内和静脉化疗治疗不能切除胃癌具有良好的近期和远期效果,安全性良好,值得进一步研究探讨。

参考文献

- 1 Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer[J]. Singapore Med J, 2014, 55(12): 621-628.
- 2 张路,袁响林,彭平,等.安替可胶囊联合同步放疗治疗不可切除胃癌30例[J].医药导报,2014,33(10):1339-1341.
- 3 Chen XL, Chen XZ, Yang C, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60320.
- 4 张宏亨. 褐藻多糖硫酸酯联合化疗对晚期不可切除胃癌的临床疗效研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(17): 1682-1685.
- 5 刘斌. 胃癌根治术前行动脉介入化疗与单纯胃癌根治术治疗进展期胃癌的对照研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(2): 182-185.
- 6 雷进元. 经动脉灌注化疗联合SOX全身化疗方案治疗进展期胃癌的临床效果研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 592-595.
- 7 高峰,黄祥忠,任冬青,等. 经动脉灌注化疗联合不同化疗方法治疗进展期胃癌60例对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(10): 857-859.
- 8 Zhang C, Li G, Fan C, et al. Comparison of efficacy of different route of administration of chemotherapy on unresectable, advanced gastric cancer[J]. World J Surg Oncol, 2012, 14(10): 162.
- 9 Nakajima T, Ishihara S, Motohashi H, et al. Neo-Adjuvant chemotherapy for inoperable gastric cancer via local and general delivery routes (FLEP Therapy)[J]. Cancer Treatment An Update, 1994, 10(2): 411-413.
- 10 陆若飞,施海辉,黄桃辉. 经肝动脉灌注化疗栓塞术与单纯肝动脉灌注术对胃癌肝转移瘤的疗效对比[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(1): 63-65.
- 11 章俊,谢亚敏,武翠玲,等. 动脉介入化疗对进展期胃癌淋巴管转移的抑制作用及疗效[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(2): 294-297.
- 12 马骏,单宏杰,梅天明,等. 胃动脉介入联合替吉奥治疗16例晚期胃癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2017, 9(5): 314-316.
- 13 Li M, Zhang J, Wang D, et al. A phase II study of intra-arterial chemotherapy of 5-fluorouracil, cisplatin, and mitomycin C for advanced nonresectable gastric cancer[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(10): 941-945.

(收稿日期 2018-09-18)

(本文编辑 蔡华波)