

Hepatic arterial infusion of Oxaliplatin combined with Capecitabine in treatment of liver metastases caused by colon cancer

ZHENG Hao, LU Wei*

(Department of Interventional Medicine, Navy Clinical College of
Anhui Medical University, the Sixth Medical Center of
PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of hepatic artery infusion chemotherapy with Oxaliplatin and Capecitabine for treating liver metastases of colon cancer. **Methods** Data of 50 patients with multiple liver metastases of colon cancer were analyzed retrospectively. A total of 22 patients in group A underwent hepatic arterial infusion chemotherapy with Oxaliplatin and Capecitabine, while the other 28 patients in group B underwent intravenous injection of Oxaliplatin combined with Capecitabine. The efficacy and adverse reaction were analyzed and compared between the two groups. *Kaplan-Meier* method and *Log-rank* test were used to assess the progress free survival (PFS) of the two groups. The factors affecting PFS were studied using *Cox* regression analysis. **Results** In both two groups, serum carcinoembryonic antigen (CEA) decreased apparently after treatment (both $P < 0.001$), while no statistical difference of CEA was observed between the two groups after treatment ($t = 1.059$, $P = 0.295$). The objective response rate (ORR) of patients in group A and B was 59.09% (13/22) and 35.71% (10/28), and the median PFS was 10.0 and 6.5 months, respectively. There was no significant statistic difference of ORR nor median PFS between the two groups (both $P < 0.05$). The incidence of induced peripheral neurotoxicity in group A was lower than that in group B ($\chi^2 = 4.266$, $P = 0.039$). The pathological type of primary lesion of colon cancer, the number of liver metastatic lesion and the deliver of Oxaliplatin were the factors affecting PFS (all $P < 0.05$). **Conclusion** Hepatic arterial infusion chemotherapy with Oxaliplatin and Capecitabine is an effective treatment for patients with liver metastases of colon cancer, which can prolong the PFS and reduce the incidence of adverse reaction.

[Keywords] colonic neoplasms; neoplasm metastasis; liver; chemotherapy; interventional therapy; treatment outcome; survival analysis

DOI:10.13929/j.1672-8475.201809004

经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗 结肠癌肝转移

郑 好, 卢 伟*

(安徽医科大学附属海军临床学院 中国人民解放军总医院第六医学中心
介入医学科, 北京 100048)

[摘要] **目的** 探讨经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗结肠癌肝转移的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析

[基金项目] 中国人民解放军第六医学中心(原海军总医院)人才引进专项基金(RCYJZX-009)、吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.172992)。

[第一作者] 郑好(1992—),男,安徽马鞍山人,在读硕士,医师。研究方向:恶性肿瘤的介入治疗。E-mail: xiaohao1047@163.com

[通信作者] 卢伟,安徽医科大学附属海军临床学院 中国人民解放军总医院第六医学中心介入医学科,100048。E-mail: luwei6702@126.com

[收稿日期] 2018-09-02 **[修回日期]** 2019-02-16

50 例结肠癌肝转移患者的资料,对其中 22 例采用经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗(A 组),28 例采用静脉滴注奥沙利铂联合卡培他滨治疗(B 组),分析并比较 2 组患者的疗效及不良反应发生情况。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,以 Log-rank 检验比较 2 组患者无进展生存期(PFS)的差异,以 Cox 模型分析其影响因素。结果 治疗结束后 2 组患者血清癌胚抗原(CEA)均较治疗前减低(P 均 <0.001),但组间差异无统计学意义($t=1.059$, $P=0.295$)。A 组和 B 组治疗开始后 6 个月客观缓解率(ORR)分别为 59.09%(13/22)、35.71%(10/28),中位 PFS 分别为 10.0、6.5 个月(P 均 <0.05);A 组周围神经毒性发生率低于 B 组($\chi^2=4.266$, $P=0.039$)。结肠癌原发灶病理类型、肝转移灶数目、奥沙利铂给药方式为 PFS 的独立影响因素(P 均 <0.05)。结论 对结肠癌肝转移患者行肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗效果确切,有利于延长 PFS 并减少不良反应。

[关键词] 结肠肿瘤;肿瘤转移;肝;化学疗法;介入治疗;治疗结果;生存分析

[中图分类号] R735.3; R735.7; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2019)03-0149-05

结肠癌发病率及死亡率逐年上升,肝脏为发生转移的主要部位^[1-3]。目前对结肠癌肝转移最有效的治疗方式为外科手术切除,但多数患者因肝内多发转移而失去手术机会^[4-5],临床常采取化疗^[6]。本研究对比分析经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨与静脉滴注奥沙利铂联合卡培他滨治疗结肠癌肝转移的疗效及安全性,探讨经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 6 月—2017 年 1 月我院收治的 50 例结肠癌肝转移患者的资料,男 35 例,女 15 例,年龄 32~80 岁,平均(59.7±11.9)岁。纳入标准:①病理确诊结肠癌;②原发灶已切除;③CT/MRI 提示结肠癌肝转移灶 >3 个,且未发现肝外转移;④本次治疗前未对结肠癌肝转移灶进行其他抗肿瘤治疗;⑤KPS 评分 ≥ 60 。排除标准:①有严重基础疾病如心、肺衰竭等;②严重凝血功能障碍;③恶病质;④对化疗药物过敏或因严重不良反应无法耐受治疗;⑤未接受规律随访。根据奥沙利铂给药方式,将患者分为 2 组:A 组(经肝动脉灌注组)22 例,治疗方案为经肝动脉置入 RH 导管灌注奥沙利铂(100 mg,维持 10 h,第 1 天)、卡培他滨(1000 mg/m²,每日 2 次,第 1~14 天),每 21 天为 1 周期,共 6 周期,此后口服卡培他滨单药维持治疗(剂量同前,直至肿瘤进展或改为其他方案治疗);B 组(静脉滴注组)28 例,治疗方案为静脉滴注奥沙利铂(130 mg/m²,静脉滴注 2 h,第 1 天)、卡培他滨(1000 mg/m²,每日 2 次,第 1~14 天),每 21 天为 1 周期,共 6 周期,此后口服卡培他滨单药维持治疗(同 A 组)。

1.2 肝动脉留管方法 采用 Philips Allura Xper FD20 DSA 系统。以 Seldinger 技术经股动脉穿刺,导入 5Fr 导管鞘,以 RH 导管行腹腔干造影,观察肝转移灶的大小、数目及染色情况;将导管留置于肝动脉内,使其头端位于肝固有动脉起始部,将导管体外部分与

分隔膜无针密闭式输液接头相连,并以无菌导管固定贴、无菌透明贴膜及弹力绷带将其固定于脐旁。

1.3 疗效评价与随访 对 2 组患者均于治疗前及 6 周期治疗结束后检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。治疗开始后每隔 1.5~2.0 个月随访复查增强 CT/MRI,依据改良实体瘤疗效评估标准(modified response evaluation in solid tumors, mRECIST)评价疗效,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)及进展(progressive disease, PD),计算治疗开始后 6 个月客观缓解率(objective response rate, ORR), $ORR = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$ 。随访期间记录患者不良反应情况。随访截止至患者死亡、失访或接受其他抗肿瘤治疗(如射频消融、放射治疗)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,配对样本 t 检验比较组内治疗前与治疗后的;计数资料以百分率表示,以 χ^2 检验进行比较;采用 Mann-Whitney U 检验比较单向有序资料。以 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并绘制生存曲线,无进展生存期(progress free survival, PFS)定义为治疗开始至明确为 PD 的时间,2 组间中位 PFS 比较采用 Log-rank 检验。以 Cox 模型评估患者 PFS 的影响因素,纳入分析的因素包括患者性别、年龄、KPS 评分、治疗前 CEA、结肠癌原发灶病理类型、肝转移灶数目、肝内病灶最大径及奥沙利铂给药方式(经肝动脉灌注、静脉滴注)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患者性别、年龄、KPS 评分、治疗前 CEA、结肠癌原发灶病理类型、肝转移灶数目、肝内病灶最大径及血供情况见表 1,2 组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	年龄(岁)	男/女(例)	KPS 评分	治疗前 CEA (ng/ml)	原发灶病理类型(例)		
					高、中分化腺癌	低分化腺癌	其他
A 组(n=22)	62.7±11.5	17/5	80.00±5.35	189.70±187.33	16	4	2
B 组(n=28)	57.2±12.0	18/10	81.43±6.51	195.32±246.17	23	4	1
t/ χ^2 值	-1.639	0.989	0.832	0.089		0.881	
P 值	0.108	0.320	0.409	0.930		0.688	

组别	肝转移灶数目(个)	肝内病灶最大径 (mm)	肝内病灶血供情况(例)	
			富血供	乏血供
A 组(n=22)	6.14±2.15	71.32±38.81	8	14
B 组(n=28)	6.14±1.74	65.71±39.05	9	19
t/ χ^2 值	0.012	-0.505		0.098
P 值	0.991	0.616		0.754

A 组治疗前 CEA 为 (189.70±187.33)ng/ml, 6 周期治疗结束后 CEA 为 (8.10±9.74)ng/ml; B 组治疗前与治疗后 CEA 分别为 (195.32±246.17) ng/ml 及 (11.32±11.77) ng/ml; 治疗后 2 组间 CEA 差异无统计学意义 ($t=1.059$, $P=0.295$), 但与治疗前比较 CEA 水平明显下降 ($t=4.636$, 4.115 , P 均 <0.001)。治疗开始后 6 个月 A 组 ORR 为 59.09% (13/22, 图 1), B 组为 35.71% (10/28), 差异有统计学意义 ($Z=68.599$, $P=0.001$)。随访期间 2 组不良反应发生情况见表 2, A 组周围神经毒性发生率低于 B 组 ($\chi^2=4.266$, $P=0.039$)。

2 组生存曲线见图 2。A 组患者中位 PFS 为 10.0 个月, B 组为 6.5 个月 ($P=0.001$)。Cox 回归分析结果(表 3)显示, 结肠癌原发灶病理类型、肝转移灶数目及奥沙利铂给药方式是 PFS 的独立影响因素 (P 均 <0.05)。

3 讨论

结肠癌为消化系统常见恶性肿瘤之一, 肝脏是肿瘤最常见的转移脏器^[1-3]。临床对结肠癌肝转移首选外科手术治疗^[4-5], 但多数患者确诊时已失去手术机会, 常通过化疗使病灶缩减, 以达到手

表 2 2 组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心、呕吐	腹泻	骨髓抑制	周围神经毒性	手足综合征
A 组(n=22)	10(45.45)	7(31.82)	10(45.45)	1(4.55)	3(13.64)
B 组(n=28)	17(60.71)	9(32.14)	16(57.14)	9(32.14)	5(17.86)
χ^2 值	1.155	0.001	0.674	4.266	0.001
P 值	0.283	0.981	0.412	0.039	0.988

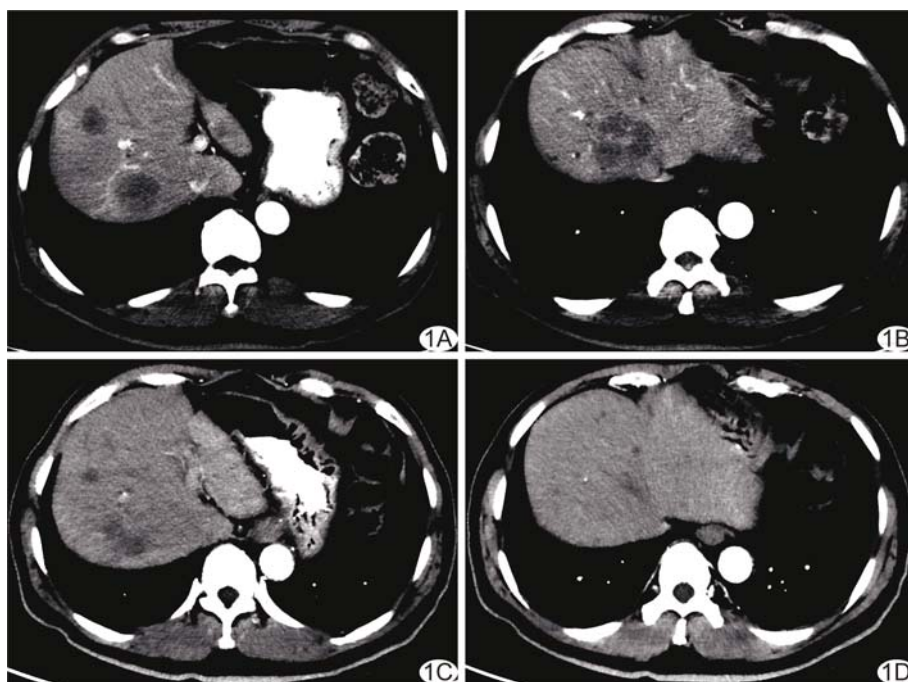


图 1 患者男, 70 岁, 乙状结肠中分化腺癌术后肝转移 治疗前增强 CT 示肝内多发稍低密度病灶(A), 增强扫描可见环形强化, 呈典型“牛眼征”(B), 经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗后 6 个月随访增强 CT 示肝内多发转移灶不同程度缩小或消失(C、D)

术指征, 或持续化疗以延长其生存时间^[6-7], 肝转移灶数目过多时, 化疗难以获得满意疗效。既往研究^[8]报道, 肝转移灶 >3 个时通常提示预后不良。

目前静脉滴注奥沙利铂联合卡培他滨是结肠癌肝

表 3 相关因素对无进展生存期的影响

因素	B 值	SE 值	Wald 值	Exp(B) 值	P 值
性别	-0.262	0.376	0.486	0.769	0.486
年龄	0.011	0.016	0.463	1.011	0.496
KPS 评分	0.010	0.026	0.154	1.010	0.695
治疗前 CEA	0.001	0.001	0.270	1.000	0.604
原发灶病理类型	0.958	0.287	11.134	2.608	0.001
肝转移灶数目	0.253	0.089	8.083	1.288	0.004
肝内病灶最大径	0.002	0.005	0.256	1.002	0.613
奥沙利铂给药方式	-1.543	0.390	15.660	0.214	0.001

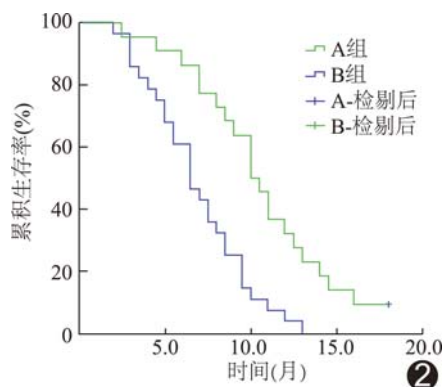


图 2 奥沙利铂联合卡培他滨不同给药方式治疗结肠癌肝转移患者生存曲线

转移的一线化疗方案,客观有效率为 36%~55%,患者中位总生存时间(median overall survival, mOS)为 19.5 个月^[6];治疗相关主要不良反应为血液学毒性、周围神经毒性及手足综合征^[9]。本研究回顾性分析接受经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗的 22 例患者的资料,并与 28 例接受静脉滴注奥沙利铂联合卡培他滨治疗的患者比较,结果显示动脉灌注给药方式具有更高的 ORR(59.09% vs 35.71%, $Z=68.599$, $P=0.001$),且患者中位 PFS 更长(10.0 个月 vs 6.5 个月, $P=0.001$),提示经肝动脉灌注奥沙利铂有利于增加结肠癌肝转移瘤灶内药物浓度,提高抗肿瘤作用。本研究 Cox 回归分析也显示奥沙利铂给药方式为影响 PFS 的独立因素。本研究经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗结肠癌肝转移可获得较为满意的疗效,原因可能包括:①奥沙利铂作为敏感药物在结肠癌治疗中的疗效已获肯定,通过与肿瘤 DNA 形成链内和链间交联发挥抗肿瘤作用,经肝动脉灌注给药可使其直接作用于病灶;②经肝动脉直接将奥沙利铂注入肝转移瘤灶内,可减轻药物“首过效应”的影响,较之静脉滴注方式更有利于提高病灶内药物浓度;③在保证病灶内药物浓度维持在较高水平的同时,经肝动脉持续灌注 10 h,可延长化疗药物作用于肿瘤的时间,有

助于提高其杀伤肿瘤细胞作用;

④经肝动脉灌注奥沙利铂虽为局部化疗,但化疗药物同样沿血液循环至全身,可在一定程度上起到全身化疗的作用。此外,卡培他滨为氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu)类药物的口服剂型,口服卡培他滨相对于静脉滴注 5-Fu 具有更好疗效^[10-12],且毒性更易耐受^[13-14]。Boige 等^[15]报道,经肝动脉灌注奥沙利铂联合静脉滴注 5-Fu 及亚叶酸钙治疗全身系统化疗失败的结直肠癌肝转移的总有效率为 64.0%,患者中位 PFS 及中位 OS 分别为 7.0 和 16.0 个月。Chen 等^[16]发现肝动脉介入栓塞后置管灌注贝伐珠单抗联合奥沙利铂及 5-Fu 化疗方案用于治疗一线及二线化疗失败的结直肠癌肝转移,患者中位 OS 达 13.1 个月。本研究除将奥沙利铂经肝动脉灌注外,还通过口服卡培他滨治疗代替动脉灌注或静脉滴注 5-Fu,后者具有靶向性强、疗效肯定、给药途径方便、患者临床依从性好等优点^[6]。

本研究中 A 组患者周围神经毒性发生率更低。周围神经毒性主要由奥沙利铂引起,累积剂量达 850 mg 时,3 度周围神经毒性发生率为 10%~15%,且症状随剂量继续累积而逐渐加重^[17]。本研究中,6 周期治疗后 A 组奥沙利铂累积剂量为 600 mg, B 组为 130 mg/m²(约相当于 800~1 200 mg),这可能是 A 组周围神经毒性率较低的原因之一。此外,延长奥沙利铂给药时间可减少周围神经毒性的发生^[18-19]。本研究中, A 组经肝动脉灌注延长了给药时间,也可能是周围神经毒性发生率较低的潜在原因。

总之,经肝动脉灌注奥沙利铂联合卡培他滨治疗结肠癌肝转移疗效确切,且不良反应较少,值得临床推广应用。但本研究为回顾性研究,样本量有限,且随访时间较短,所获结果尚需进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3):305-310.
- [3] Kumar R, Price TJ, Beeke C, et al. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. Clin Colorectal Cancer,

- 2014, 13(2):87-93.
- [4] Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. Clin Colorectal Cancer, 2007, 6(3):202-207.
- [5] Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12(1):165-192.
- [6] 李文桦, 张文. 晚期结直肠癌的化疗进展. 中国癌症杂志, 2015, 25(11):877-889.
- [7] Benson RA, Venook AP, Alhawary MM, et al. NCCN guidelines insights: Colon cancer, version 2. 2018. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4):359-369.
- [8] Laurent C, Sa CA, Rullier E, et al. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg, 2004, 198(6):884-891.
- [9] Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (Capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2004, 22(11):2084-2091.
- [10] 王革芳. 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. 介入放射学杂志, 2017, 26(11):963-970.
- [11] 汤钊猷. 现代肿瘤学. 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2011:530.
- [12] Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Clinical significance of and future perspectives for hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal cancer. Surg Today, 2013, 43(10):1088-1094.
- [13] Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med, 1999, 341(27):2039-2048.
- [14] 刘德华, 魏宏, 王少雷, 等. 结直肠癌根治术前应用肝动脉联合区域动脉灌注化疗对患者预后的影响. 疑难病杂志, 2016, 15(10):1040-1043.
- [15] Boige V, Malka D, Elias D, et al. Hepatic arterial infusion of Oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. Ann Surg Oncol, 2008, 15(1):219-226.
- [16] Chen H, Zhang J, Cao G, et al. Target hepatic artery regional chemotherapy and bevacizumab perfusion in liver metastatic colorectal cancer after failure of first-line or second-line systemic chemotherapy. Anticancer Drugs, 2015, 27(2):118-126.
- [17] Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer, 2005, 5(1):1-10.
- [18] Gamelin E, Bouil AL, Boisdroncelle M, et al. Cumulative pharmacokinetic study of oxaliplatin, administered every three weeks, combined with 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. Clin Cancer Res, 1997, 3(6):891-899.
- [19] 马丽华, 钱屹崑. 延长奥沙利铂输注时间预防其外周神经毒性的临床研究. 现代肿瘤医学, 2014, 22(10):2431-2433.

使用阿拉伯数字和汉字数字的一般原则

根据 GB/T 15835《出版物上数字用法的规定》

(1) 在统计图表、数学运算、公式推导中所有数字包括正负整数、小数、分数、百分数和比例等, 都必须使用阿拉伯数字。

(2) 在汉字中已经定型的词、词组、成语、缩略语等都必须使用汉语数字, 例如: 一次方程、三维超声、二尖瓣、法洛四联症、星期一、五六天、八九个月、四十七八岁等。

(3) 除了上述情况以外, 凡是使用阿拉伯数字而且又很得体的地方, 都应该使用阿拉伯数字。遇到特殊情况时, 可以灵活掌握, 但应该注意使全篇同一。

(4) 如果数字的量级小于 1 时, 小数点前面的零(0)不能省去, 如 0.32 不能写成.32。