

·肿瘤介入 Tumor intervention·

72 例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析

刘 鹏, 朱 旭, 杨仁杰, 陈 辉, 徐海峰, 高 嵩, 朱林忠, 王晓东

【摘要】目的 对肝动脉灌注化疗为主的介入治疗在胃癌肝转移治疗中的效果及安全性进行回顾性分析。探讨作为化疗后进展的二线治疗手段,介入治疗的实施注意事项及与预后相关因素。**方法** 系统回顾 2006 年 6 月至 2011 年 8 月胃癌肝转移化疗后进展而进行介入治疗的患者 72 例,收集介入治疗的方法、动脉灌注的化疗方案等具体资料,对定量资料进行方差分析,定性资料则采用 χ^2 检验,用 Kaplan-Meier 法估计生存率,用 Log-rank 检验进行生存率的比较,并纳入 COX 回归模型进行多因素分析。**结果** 入组的胃癌肝转移患者介入治疗后中位无进展生存期 5.0 个月、中位生存期 8.0 个月,有效率 40.3% (29/72),疾病控制率 77.8% (56/72),与治疗效果相关的因素有肿瘤血供及染色情况、是否使用含 OXA 的化疗方案。在使用相同方案情况下,静脉化疗进展后的患者经介入治疗仍取得 CR 1 例 (3.8%, 1/26), PR 12 例 (46.2%, 12/26), SD 9 例 (34.6%, 9/26) 的效果,无明显不良反应发生。**结论** 介入治疗胃癌肝转移的方法安全有效,但仍需进一步探究规范介入治疗的方法,以完善介入治疗在转移性肝癌中的应用。

【关键词】 胃癌肝转移;肝动脉灌注化疗;回顾性研究;无进展生存期;总生存期

中图分类号:R735.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-09-0742-05

Interventional treatment for progressive hepatic metastases from gastric cancer after chemotherapy: a retrospective analysis of 72 cases LIU Peng, ZHU Xu, YANG Ren-jie, CHEN Hui, XU Hai-feng, GAO Song, ZHU Lin-zhong, WANG Xiao-dong. Department of Interventional Therapy, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, 100142, China

Corresponding author: YANG Ren-jie, E-mail: renjeyang2007@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy in treating progressive liver metastases from gastric cancer, and to retrospectively analyze the relationship between the interventional treatment and the prognosis. **Methods** During the period from June 2006 to August 2011, a total of 72 patients with progressive hepatic metastases from gastric cancer after systemic chemotherapy were admitted to authors' hospital. The clinical data, including the interventional managements, the arterial chemoperfusion scheme, etc., were retrospectively analyzed. For the quantitative data variance analysis was used, while for the qualitative data chi-squared test was adopted. Kaplan-Meier method was employed to estimate the survival rate, and Log-rank test was used to compare the survival rates, which was brought into Cox regression model for multi-factor analysis. **Results** After interventional treatment, the median progress-free survival time was 5.0 months and the median survival time was 8.0

months with an overall respond rate of 40.3% (29/72) and a disease-control rate of 77.8% (56/72). The factors related to the therapeutic results included the blood supply of tumor, tumor staining, use of OXA chemotherapy scheme, etc. When the same therapeutic scheme was employed, the interventional management

基金项目:中华国际医学交流基金会“肿瘤介入治疗临床规范化研究”项目(医基发 2008-17),国家传染病防治科技重大专项(2008ZX10002-26)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.09.010

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所介入治疗科,教育部恶性肿瘤发病机制及转化研究重点实验室

通信作者:杨仁杰 E-mail: renjeyang2007@163.com

for the patients with progressive hepatic metastases from gastric cancer after systemic chemotherapy still could get satisfactory results: CR in one case (3.8%, 1/26), PR in 12 cases (46.2%, 12/26) and SD in 9 cases (34.6%, 9/26) with no obvious adverse effects. **Conclusion** For the treatment of liver metastases from gastric cancer, interventional management is safe and effective, although standard intervention scheme is needed to be further studied in order to perfect its clinical application. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 742-746)

[Key words] liver metastases from gastric cancer; hepatic arterial chemoperfusion; retrospective study; progress-free survival time; total survival time

胃癌是我国及世界范围内常见恶性肿瘤之一, 据统计资料显示, 其在我国发病率占第 4 位, 死亡率占第 2 位^[1]。由于往往发展到晚期时才出现明显症状, 多数胃癌患者在确诊时就已经存在远处脏器尤其是肝脏的转移。胃癌一经出现肝转移(gastric cancer with liver metastasis, GCLM)进展迅速, 预后差, 5 年存活率 < 10%^[2-3]。

我科近年来采用以肝动脉灌注化疗为主的介入方法治疗以肝转移为主要症状的晚期胃癌。本研究回顾性整理了本科经治的因化疗后进展而接受介入治疗的胃癌肝转移患者, 归纳总结介入治疗的具体方法与治疗后的无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、疾病控制率(disease control rate, DCR)等因素的相关性, 进行统计学分析, 初步探讨介入治疗方法在 GCLM 治疗中的疗效和安全性, 为进一步的研究提供一定基础和依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究的对象是以肝转移为主要症状的晚期胃癌患者。所有病例胃癌均经病理学确诊(手术或内镜活检), 肝脏转移大部为临床诊断(70/72, 2 例不能确定诊断, 进行穿刺活检确诊), 伴有或不伴有其他非靶转移病灶(如伴有非靶病灶转移, 需入组时以肝转移为与生存期最密切相关的主要症状), 接受过至少 2 个周期的全身化疗, 评价疗效为进展, 入组时无介入治疗禁忌证, 接受了至少 2 个周期的肝转移灶介入治疗。

共纳入具有完整临床资料患者 72 例, 其中男 63 例(占 87.5%), 女 9 例(占 12.5%), 入组时年龄 33 ~ 83 岁(中位年龄 59 岁), 42 例入组前行外科手术切除胃部原发病灶。首次介入治疗时间于 2006 年 6 月—2011 年 8 月, 病例随访至 2012 年 6 月, 观察终点为患者出现死亡或到截止时间的生存状态,

所有病例随访时间均 > 10 个月。

1.2 方法

1.2.1 介入治疗方法 所有入组患者均接受以肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)为主结合肝动脉肿瘤血管栓塞(transarterial embolization, TAE)的治疗方法。

介入穿刺成功后, 依次进行腹腔动脉、肝固有动脉及肿瘤血管造影, 必要时增加相关血管造影, 明确肿瘤大小、数量、位置及血供, 如病灶有明显的肿瘤染色, 将导管超选择进入肝叶或肝段的肿瘤靶血管, 选择合适的栓塞剂(多为超液化碘油和表阿霉素 20 ~ 40 mg 乳剂, 部分患者同时使用 PVA 等颗粒型栓塞剂)进行栓塞治疗; 如病灶无明显肿瘤染色, 可在栓塞治疗后, 将导管留置于转移病灶相关供血动脉, 由体外动脉输液泵经动脉导管持续灌注化疗药物, 常用方案为: OXA 60 ~ 75 mg/m² 第 0 ~ 6 小时动脉泵入, CF 200 mg/m² 第 4 ~ 6 小时静脉泵入, 5-Fu 1.5 g/m² 第 6 ~ 48 小时动脉泵入; 或 PTX 135 mg/m²(DCF 75 mg/m²) 第 0 ~ 6 小时动脉泵入, DDP 75 mg/m² 第 6 ~ 12 小时动脉泵入。方案选择参考既往化疗药物使用情况。

1.2.2 疗效评价指标 随访患者的 OS、确诊肝转移后的 OS、肝转移灶介入治疗后的生存期和 PFS、介入治疗术后的各项复查结果等完整临床资料。根据本组病例特点, 以介入治疗后的 PFS 为主要观察指标, 介入治疗的疗效评价为次要观察指标。

介入治疗后的疗效判定依据实体肿瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)综合评价治疗效果, 总有效率(overall response rate, ORR)为 CR + PR, 总 DCR 为 CR + PR + SD。介入治疗后针对肝脏及所有转移病灶评价疗效, 如果出现非靶病灶进展并影响治疗方案, 标记时间为介入治疗后进展时间, 注明其具体情况及进行其他治疗情况, 随访其 OS。

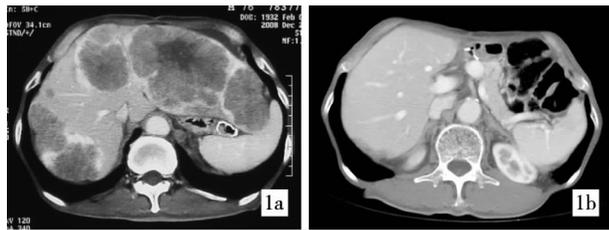
1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS13.0 进行资料分析。分类资料均以百分比进行描述分析,对定量资料进行方差分析,定性资料则采用 χ^2 检验,用生存分析中的 Kaplan-Meier 法估计生存率,计算中位生存期及 OS,两组之间生存率的比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

到随访终止(2012 年 6 月 30 日)死亡 58 例,存活 12 例,进展后失访 2 例。介入治疗后的疗效:CR 2 例,PR 27 例,SD 27 例,PD 16 例,ORR 40.3%,DCR 77.8%。胃癌肝转移患者介入治疗后的中位 PFS 5 个月,中位 OS 17 个月(图 1)。



1a 肝内多发转移瘤病灶见密 1b 介入治疗后 6 个月原病灶处密度降低影 示密度均可

图 1 介入治疗前后 CT 图像

2.2 单因素分析

以介入治疗后 PFS 作为时间观察点,将各相关研究因素进行 Kaplan-Meier 函数单因素分析。发现肝转移数目和分布($P = 0.002$)、是否伴有其他脏器转移($P = 0.001$)、肿瘤血供及染色情况($P = 0.012$)、介入是否使用 OXA($P = 0.008$)等因素经 Log-rank 检验差异有统计学意义($P < 0.05$,图 2,表 1)。

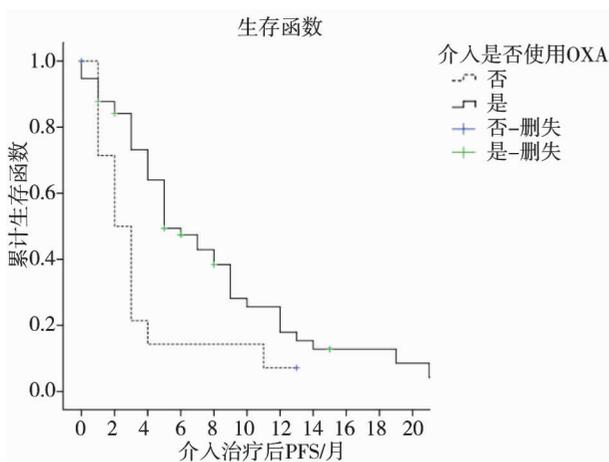


图 2 介入治疗中应用/不应用 OXA 组的差异 在观察介入术后 PFS 的分析中,发现是否使用

表 1 胃癌肝转移总生存期的单因素分析

因素	病例数	OS/月	95%CI	P 值
病理分化类型				0.000 1
高分化腺癌	9	22	16.762 ~ 27.238	
中分化腺癌	31	20	15.947 ~ 24.053	
低分化腺癌	30	13	9.988 ~ 16.012	
其他类型	2	9	-	
肝转移出现时间				0.303
同时性	50	17	13.750 ~ 20.250	
异时性	22	16	12.169 ~ 19.831	
肝转移数目				0.001
单发	4	-	-	
多发	68	16	13.350 ~ 18.650	
肝转移分布				0.002
单叶	11	43	0.000 1 ~ 94.854	
两叶	61	16	13.361 ~ 18.639	
淋巴结转移				0.147
否	17	22	17.186 ~ 26.814	
是	55	16	12.671 ~ 19.329	
其他脏器转移				0.023
否	63	18	15.774 ~ 20.226	
是	9	9	0.000 1 ~ 23.609	
靶向药物				0.848
未使用	58	17	13.577 ~ 20.423	
使用	14	17	13.589 ~ 20.411	
肿瘤血供及染色情况				0.013
无肿瘤染色	6	7	0.999 ~ 13.001	
环形染色	29	19	12.303 ~ 25.697	
丰富染色	37	16	12.146 ~ 19.854	

OXA 具有统计学意义, $P = 0.008, \chi^2 = 7.077$ 。

2.3 多因素分析结果

将单因素分析有意义的相关因素,纳入 COX 回归多因素分析,是否具有其他脏器转移和肿瘤血供及染色情况仍然具有统计学意义。

2.4 治疗后的不良反应

本组患者出现最多的不良反应为恶心呕吐(19/72,占 26.4%)和血液学毒性(16/72,占 22.3%),其中 III ~ IV 级血液学毒性 3 例(3/72,占 4.2%),其余不良反应多为肝功能损伤、发热、疼痛、便秘等非特异性反应。该治疗组出现急性胆囊炎 1 例,动脉化疗后诱发心肌梗死 2 例,小脑出血 1 例。

3 讨论

基于肝脏的双重血供,肝转移瘤主要由肝动脉供血等特点^[4],以栓塞化疗为主的介入治疗在消化系统肿瘤肝转移治疗中的地位逐渐为临床所重视。多数回顾性研究指出对于不具备外科切除指征的肝转移患者,介入治疗可以作为多学科综合治疗的重要手段^[5-6]。近年来,一些针对结肠直肠癌肝转移介入治疗的前瞻性研究进一步验证了这些观点^[7-8],而在胃癌肝转移中的相关研究较少。

本研究数据与其他胃癌肝转移一线介入治疗的回顾性研究结果大体相仿^[9-11]。与临床常用的静脉化疗方案,如 FolFox 方案及 DCF 方案一线治疗胃癌肝转移比较,也能达到大体相仿的结果^[12-13]。但同时考虑到本组患者为静脉化疗后进展患者,介入治疗作为二线甚至三线治疗,故此结果仍然具有一定的临床意义。

同时本研究中的一组数据值得关注:在静脉化疗失败后介入治疗胃癌肝转移的病例中有 26 例动脉灌注化疗使用药物与静脉化疗药物基本相同,即静脉化疗失败后动脉灌注化疗使用类似方案化疗。该组患者随访结果死亡 24 例,存活 2 例。经介入治疗后的疗效评价 CR 1 例 (1/26, 3.8%), PR 12 例 (12/26, 46.2%), SD 9 例 (9/26, 34.6%), PD 4 例 (4/26, 15.4%)。ORR 50.0% (13/26), DCR 84.6% (22/26)。胃癌肝转移介入后 PFS 5 个月。这组数据进一步说明了动脉灌注化疗在胃癌肝转移的治疗中可能有更积极的意义。

本组患者出现最多的不良反应为恶心呕吐和血液学毒性,考虑为与化疗药物及剂量相关,便秘的不良反应除与应用止吐药物、止痛药物等相关外,还与介入治疗后患者相对制动有一定关系。总体不良反应率较低,同时检索相关文献,该介入治疗方法安全可靠^[14-15]。

综合 Vogl 等^[16]和 Link 等^[17]多数文献研究表明,以肝动脉灌注化疗为主结合肿瘤血管栓塞的介入治疗由于存在局部药物浓度较高,持续时间较长,同时可行栓塞治疗减轻瘤负荷等优势,故在胃癌肝转移中存在一定的自身优势。通过该回顾性研究,初步证实该观点。

3.1 单因素分析结果

胃癌肝转移的介入治疗过程中的可能相关因素为病理类型、是否手术切除原发病灶、肝转移出现的时间、肝转移的数目、分布等因素。

3.2 疗效与介入治疗密切相关的因素

肿瘤血供及染色情况、是否使用含 OXA 的化疗方案。我们在分析相关因素中,把肿瘤血供及染色情况进行了详细分析。在既往的研究中肿瘤染色多分为乏血供和富血供 2 种,但是在临床实践中我们发现所谓“富血供”具体也有 2 种不同情况:肿瘤边缘染色,呈现环状,类似影像学描述的牛眼征;肿瘤均匀染色,类似原发性肝癌。本研究中把肿瘤血供及染色情况分为 3 种:无肿瘤染色,环状染色和丰富染色。并以此为最终判定结果。其单因素检验

呈现显著性差异,同时 COX 检验中仍有意义。

需要指出的是,检索针对肝转移癌临床报道的相关文献,发现临床效果差异较大,考虑因素可能与介入治疗技术尤其是动脉灌注化疗中的给药方式有密切关系,我们在介入治疗的方法中注意以下几点:介入治疗中肿瘤侧支供血动脉的寻找和全部栓塞是 HAIC 效果保证的关键,同时在留置导管动脉化疗前,需封闭能够发现的副肿瘤血管或与靶器官无关的分支,以确保注入的化疗药物聚集于肿瘤区域。如病灶有明显的肿瘤染色,将导管超选择进入肝叶或肝段的肿瘤靶血管,选择合适的栓塞剂进行栓塞治疗;如病灶没有明显肿瘤染色或已行栓塞治疗后,将导管留置于转移病灶相关供血动脉,由体外化疗泵经动脉导管持续灌注化疗药物。

3.3 介入治疗中的药物使用情况

已发生肝转移的胃癌为全身播散性疾病,即使肝转移病灶可切除,其治疗仍离不开系统治疗,多数胃癌的前瞻性随机临床研究并未单独纳入肝转移患者,亦未针对肝转移人群进行亚组分析,肝转移的一线化疗的有效率报道结果不一。目前胃癌肝转移的介入动脉灌注化疗方案不统一,故相关动脉介入化疗的方案也比较多样,在观察介入术后 PFS 的分析中,发现是否使用 OXA 具有统计学意义, $P = 0.008$, $\chi^2 = 7.077$ 。分析其结果可能的原因:铂类化疗药物对于肠型胃癌疗效更好,肝动脉泵入 OXA 时肿瘤区域的药物浓度明显高于静脉^[18],故具有更好的疗效。

对于化疗药物动脉灌注的方法,我们从早期基本参照静脉化疗的时间和药物浓度情况,经过检索文献和临床实践,在动脉灌注的剂量浓度及敏感性等基础的药代学和药动学方面进行了一定程度的探索研究^[19-20]。

综合本研究,我们建议在介入治疗 GCLM 时,针对血管造影时肿瘤血供及染色较为丰富时,应该加强栓塞的研究;在呈现无染色和环形染色时,留置动脉导管持续化疗可能起到的作用更加明显;化疗方案更加推荐使用含有 OXA 的方案;同时联合全身化疗可能对有肝外转移的患者更加适合。

本次回顾性研究中由于时间跨度较大,受限于临床资料的不完全,在疗效评价中没有区分病情进展中肝内的进展或肝外进展,有些不良反应的收集不尽详实,都是下一步研究中应当注意的问题。

[参考文献]

[1] 赵平. 中国肿瘤死亡报告-全国第三次死因回顾抽样调查 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 52 - 62.

[2] Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases from gastric Cancer [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394: 647 - 653.

[3] Kakeji Y, Morita M, Maehara Y. Strategies for treating liver metastasis from gastric Cancer[J]. *Surg Today*, 2010, 40: 287 - 294.

[4] Voboril R. Blood supply of metastatic liver tumors: an experimental study[J]. *Int Surg*, 2005, 90: 71 - 77.

[5] Ojima H, Ootake S, Yokobori T, et al. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2007, 5: 70 - 73.

[6] Schildberg CW, Croner R, Merkel S, et al. Outcome of operative therapy of hepatic metastatic stomach carcinoma: a retrospective analysis[J]. *World J Surg*, 2012, 36: 872 - 878.

[7] Kerr DJ, Mcardle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2003, 361: 368 - 373.

[8] Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal Cancer: a randomized trial of efficacy, quality of Life, and molecular markers (CALGB 9481)[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1395 - 1403.

[9] 闫东, 李槐, 魏文强, 等. 消化道肿瘤肝转移经肝动脉介入治疗的疗效评价及预后影响因素分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29: 867 - 870.

[10] 郑黎, 朱晓黎, 沈健, 等. 肝动脉栓塞化疗联合静脉化疗在胃癌肝转移中的疗效分析 [J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2010, 30: 570 - 572.

[11] Hitoshi O, Sayaka O, Takehiko Y, et al. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2007, 5: 1 - 4.

[12] Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2002; 4543 - 4548.

[13] Cho BC, Kim JH, Kim CB, et al. Paclitaxel and leucovorin-modulated infusional 5-fluorouracil combination chemotherapy for metastatic gastric Cancer [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15: 621 - 627.

[14] Parsons HA, Tsimberidou AM, Pontikos M, et al. Evaluation of the clinical relevance of body composition parameters in patients with Cancer metastatic to the liver treated with hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64: 206 - 217.

[15] Florcken A, Schaefer C, Bichev D, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric Cancer: an analysis in Western patients[J]. *Tumori*, 2011, 97: 19 - 24.

[16] Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, et al. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update [J]. *Eur Radiol*, 2007, 17: 1025 - 1034.

[17] Link H, Aigner KR, Kuehn W, et al. Prospective correlative chemosensitivity testing in high dose intra-arterial chemotherapy for liver metastases[J]. *Cancer Res*, 1986, 46: 4837 - 4840.

[18] Dzodic R, Gomez-Abuin G, Rougier P, et al. Pharmacokinetic advantage of intra-arterial hepatic oxaliplatin administration: comparative results with cisplatin using a rabbit VX2 tumor model[J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15: 647 - 650.

[19] 朱林忠, 朱旭, 杨仁杰, 等. 不同化疗药物介入干预环境下对肝癌细胞系的敏感性 [J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15: 1861 - 1865.

[20] 朱林忠, 朱旭, 杨仁杰, 等. 化疗药与维拉帕米、利多卡因和法莫替丁联用对肝癌细胞系的影响 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16: 90 - 92.

(收稿日期:2012-12-13)
(本文编辑:俞瑞纲)

更正

因本刊排版失误,将 2013 年第 8 期“Solitaire AB 支架在辅助栓塞颅内宽颈动脉瘤中的临床应用”一文的第一作者崔艳峰误排为崔艳蜂,特此更正。