

·综述 General review·

经皮动脉药盒植入术在治疗腹部肿瘤的临床应用现状

李明武, 武文彬, 殷占新, 韩国宏

【摘要】 自 1981 年动脉药盒系统(PCS)首次应用于外科领域以后,PCS 被广泛应用于介入放射学领域。经皮动脉药盒植入灌注化疗兼具创伤小,无需全身麻醉等优点。已有 10 项随机对照研究证实了经皮动脉药盒植入灌注化疗结肠癌肝转移,疗效明显优于系统静脉化疗,而应用于晚期胆道肿瘤、胰腺癌、肝癌的治疗仅在一些 I/II 临床试验和回顾性队列研究中报道。本文阐述经皮动脉药盒植入术治疗腹部肿瘤的适应证、临床应用、并发症以助临床实践。

【关键词】 经皮动脉药盒系统植入术;腹部肿瘤;临床现状

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-08-0739-04

Percutaneous implantation of port-catheter system for the treatment of abdominal neoplasms: present situation in clinical practice LI Ming-wu, WU Wen-bin, YIN Zhan-xin, HAN Guo-hong. Department of Interventional Radiology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province 710032, China

Corresponding author: HAN Guo-hong, E-mail: guohh@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Since intra-arterial chemotherapy with the help of implantation of port-catheter system (PCS) was first used in the surgical field in 1981, PCS has been widely employed in the field of interventional radiology. Intra-arterial chemotherapy by implantation of PCS has some certain advantages such as minimal invasion, no need of general anesthesia, etc. Ten randomized clinic trails have been already reported, which indicate that intra-arterial chemotherapy with PCS is obviously superior to systemic chemotherapy in treating hepatic metastasis form colorectal cancer. As for the treatment of advanced biliary tract cancer, pancreatic carcinoma and hepatocellular carcinoma, the relevant reports can be found only in several phase I/II clinical trials or in some retrospective cohort studies. This paper aims to make a comprehensive review about the indications, clinical applications and complications of PCS in treating abdominal tumors in order to improve the clinical practice. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 739-742)

【Key words】 percutaneous implantation of port-catheter system; abdominal neoplasm; current clinical situation

经皮动脉药盒系统(port-catheter system, PCS)植入术是指在影像设备(X线,超声)引导下经皮穿刺股动脉或左锁骨下动脉,然后在导丝的导引下将导管远端插到靶血管附近,再将导管近端与药盒相连,埋置于下腹壁和左前胸壁而行持续性动脉灌注化疗的方法。本文着重对 PCS 植入术治疗腹部肿瘤的临床应用现状做一综述。

1 PCS 治疗适应证

根据现有文献的循证医学证据我们将 PCS 的适应证分为 3 类。I 类适应证是指经前瞻性随机对照研究已经证实,在一定范围内有明确疗效,如结肠癌肝转移;II 类适应证是回顾性队列研究结果支持在临床上广泛应用的,但是缺乏随机对照研究证实的,如原发性肝癌晚期;III 类是指病例系列报道或者学者推荐可行 PCS,如进展期胆管癌、胆囊癌伴肝转移,胰腺癌肝转移。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.08.022

作者单位:710032 西安 第四军医大学西京消化病医院

介入科

通信作者:韩国宏 E-mail: guohh@fmmu.edu.cn

2 PCS 植入入路的选择

药盒植入可分为经股动脉途径和经左锁骨下动脉途径^[1]。经左锁骨下动脉入路,埋置药盒后对患者的生活影响较小、护理方便,而且导管顺应血流方向,不易移位,但是穿刺左锁骨下动脉时稍复杂,需要积累相应经验。经股动脉入路,技术操作相对简单、避免形成气胸、动脉相对较浅、穿刺难度较小,而且无潜在影响大脑供血引起脑栓塞的风险。经左锁骨下动脉植入的 PCS 导管在主动脉内过于冗长增加患者脑卒中风险^[2]。目前无经左锁骨下动脉入路和股动脉入路对比研究的结果。从治疗腹部肿瘤的角度考虑,动脉药盒的植入途径以股动脉入路、将药盒埋植在髂窝处为佳。

3 PCS 临床应用现状

3.1 结肠癌肝转移

自 20 世纪 90 年代以来已有 10 项随机对照试验证实了 PCS 化疗结肠癌肝转移的确切疗效。Kemeny 等^[3]报道了 PCS 化疗对比系统静脉化疗治疗结肠癌肝转移的随机对照试验结果:动脉药盒纳入 68 例患者,系统静脉化疗纳入 67 例患者;化疗方案是氟尿嘧啶和四氢叶酸。结果显示两组中位生存期各为 24.4 和 20 个月($P = 0.003$);客观反应率各为 47%和 24%($P = 0.012$),三级以上不良反应 PCS 显著少于系统静脉化疗。Bertino 等^[4]肯定了 PCS 灌注化疗在结肠癌肝转移的地位及作用,同时指出期望新药的开发通过 PCS 的给药方式能够使结肠癌肝转移患者临床获益更多。尽管随后的 Mocellin 等^[5]荟萃分析纳入 10 个 PCS 动脉灌注疗法与系统静脉化疗的随机对照试验 1 277 例结肠癌肝转移的患者得出:PCS 灌注化疗具较好的肿瘤反应率($RR = 2.26, 95\%CI: 1.80 \sim 2.84, P < 0.000 1$)。这个荟萃分析的结果引起了很多学者关注,指出 PCS 动脉灌注化疗应该与系统静脉化疗联合应用会使结肠癌肝转移患者更多获益。近来,Arai 等^[6]用 PCS 联合系统静脉化疗治疗 25 例的多中心 1/2 期试验:肿瘤的客观反应率和中位生存期为 72%和 49.8 个月($95\%CI, 27.5 \sim 78.1$),三级以上不良反应仅为 15%。因此在结肠癌肝转移的患者中 PCS 动脉灌注化疗值得肯定和推荐。

3.2 原发性肝癌晚期

晚期肝癌是指伴有门静脉侵犯,淋巴结或远处转移的原发性肝癌。当前对于晚期肝癌总体疗效仍

然不令人满意^[7]。目前在一线治疗失败之后的晚期肝癌患者,还没有值得推荐的二线治疗方案。Shao 等^[8]对 23 例原发性肝癌索拉非尼治疗失败后行 PCS 动脉灌注化疗顺铂、5-氟尿嘧啶的初步试验结果:48%(11 例)患者伴有门静脉侵犯,83%(19 例)患者肝功能 Child A 级,客观部分反应率(PR)为 26.1%(6 例),中位至疾病进展时间为 4.4 个月,中位生存期为 7.5 个月,作者认为此方案可作为晚期原发性癌初次治疗失败后的二线方案。Poggi 等^[9]用西妥西单抗、顺铂和 5 氟尿嘧啶 PCS 动脉灌注治疗索拉非尼治疗失败的 12 例晚期肝癌,部分反应率为 41.6%,肿瘤控制率为 83.3%,仅 2 例在治疗期间出现进展。Oh 等^[10]用 5-氟尿嘧啶、顺铂经 PCS 动脉灌注治疗 54 例晚期肝癌的结果:肿瘤反应率为 22.2%(12 例),其中位生存期 Child A/Child B 为 8.7 和 3.7 个月;三级以上化疗药物不良反应为 90%。由于 Child B/C 的患者较短的生存期,较多的化疗药物不良反应,PCS 动脉灌注化疗应该谨慎对待。另外当肝功能恶化(转氨酶大于正常值的 5 倍)或者受基础疾病限制不能行 TACE 时,PCS 动脉灌注化疗是一种可选择的策略^[11]。国内陈世晔等^[12]用 p53 基因药盒灌注晚期肝癌的病例对照研究结果显示:治疗组的平均生存期为 238.1 d,对照组为:80.7 d,并且治疗组术后的生活质量(卡氏评分)较术前有显著差异($P < 0.05$)。因此对于一线药物治疗失败和不能耐受 TACE 的晚期肝癌患者,PCS 动脉灌注化疗是备选策略。

3.3 进展期胆道系统肿瘤

胆系肿瘤(biliary tract cancer, BTC)是一种起源于胆管皮的恶性肿瘤。目前手术切除仍是惟一可能治愈的手段。大多数患者在发病时已为晚期或已发生远处转移,无法根治性切除肿瘤。

在早期阶段,一些学者在晚期胆道肿瘤的 PCS 动脉灌注化疗就进行了一些探索。Tanaka 等^[13]对 11 例肝内胆管癌行 PCS 动脉灌注 5-氟尿嘧啶,阿霉素,丝裂霉素 C 的初步临床试验结果:总肿瘤反应率达到 64%(7 例),中位生存期为 26 个月。Shitara 等^[14]对 20 例肝内胆管癌患者行 PCS 动脉灌注丝裂霉素 C 加缓释微球的初步临床试验:总肿瘤反应率 50%(10 例),至疾病进展时间为 8.3 个月,中位生存期为 14.1 个月。

2010 年 Valle 等^[15]报道了关于吉西他滨联合顺铂与单用吉西他滨治疗晚期胆道肿瘤随机对照试验结果:中位生存期各为 11.3 个月和 8.1 个月。

当吉西他滨、顺铂在系统静脉化疗显示出优越的结果之后, Inaba 等^[16]用吉西他滨动脉灌注化疗治疗不可切除性肝内胆管癌的 I/II 期试验 (JIVROSG-0301), 此研究中 I 期入组 16 例患者, II 期入组 13 例患者, 在 I 期试验中, 患者未能耐受大剂量 (1 000 mg/m²)。在 II 期患者中, 9 例患者的吉西他滨的剂量加到大剂量 (1 000 mg/m²); 但是总的客观反应率仅 7.7%, 而三级不良反应: 神经毒性反应 (20%), 肝功能恶化 (20%), 恶心呕吐 (8%)。此方案过低的肿瘤反应率, 经药盒动脉灌注没有比系统静脉化疗具有优势。Sinn 等^[17]动脉灌注奥沙利铂、亚叶酸钠、氟尿嘧啶治疗晚期胆道肿瘤的 II 期试验, 总体的肿瘤反应率: 16%, 肿瘤控制率可达 65%, 中位无疾病进展时间为 6.5 个月, 中位生存期为 13.5 个月, 而仅有轻微的毒性反应。微侵袭性的 PCS 显示良好肿瘤控制率和较低的毒性反应。

综上所述, 对于晚期胆道肿瘤, 当前指南推荐以吉西他滨、顺铂为基础的一线系统静脉化疗方案并不适合于 PCS 动脉灌注化疗, 而以氟尿嘧啶为基础的联合化疗方案可能更适合于 PCS 动脉灌注治疗晚期胆道肿瘤, 但是需要进一步大样本临床试验数据来支持。

3.4 晚期胰腺癌及肝转移

胰腺癌是预后非常差的一类肿瘤, 其 5 年生存率低于 5%。目前针对于晚期胰腺癌肝转移的 PCS 动脉灌注化疗仅有一些小样本的实验性研究和个案报道证实其可行性和安全性。陈世晞等^[18]报道的经动脉药盒输注吉西他滨治疗 37 例晚期胰腺结果: 肿瘤的部分缓解率为 5.4%, 疾病控制率为 43%; 治疗组对比对照组疼痛缓解率 (27.2%比4.8%, $P = 0.002$), 中位生存期 (6.25 比 4.41 个月, $P < 0.01$)。Doh 等^[19]报道 1 例胰腺癌术后肝内多发转移患者, 吉西他滨系统静脉化疗联合 PCS 动脉灌注氟尿嘧啶, 26 周期后, 肝内肿块完全消失, 患者生存 34 个月。Tajima 等^[20]对胰腺癌术后肝转移的 5 例患者行 PCS 灌注吉西他滨和氟尿嘧啶, 客观反应 2 例, 5 例均获肿瘤控制。PCS 由于提高了局部血药浓度, 保证了其高效性, 降低了全身不良反应。鉴于 PCS 对晚期胰腺癌肝转移只得得益于小样本临床研究的结果, PCS 动脉灌注的疗效需进一步确定。

4 并发症及防治

PCS 的并发症可分为操作相关并发症和化疗药物并发症 (表 1)。PCS 操作相关并发症包括血肿、气

胸、导管移位、肝动脉栓塞、药物渗漏、层流及反流, 药盒周围皮肤感染、伤口愈合延迟、脑卒中等。其中 PCS 术后最主要的并发症是导管移位和肝动脉栓塞。关守海等^[21]报道 348 例经左锁骨下动脉药盒系统植入术的患者中, 导管移位率为 7.1%, 靶血管与腹主动脉间的头向夹角偏小和其相关。在缝合切口前应再次透视观察留置管头的位置是否满意, 预留较长的留置管于靶动脉内; 靶动脉过短时, 可将留置的管头端置于其开口上方的主动脉内^[22]。植入导管的直径和放置的靶血管直径相近显著增加肝动脉栓塞的发生率, 常规抗凝疗法能降低血管栓塞事件的发生。对于患者消瘦明显, 腹股沟处皮下脂肪偏少者易出现切开愈合不良伴感染, PCS 宜以左锁骨下动脉穿刺入路为佳^[23]。

表 1 PCS 并发症及其防治

PCS 并发症防治	
PCS 技术并发症	
气胸	透视或超声下导引穿刺, 闭式引流
血肿	超声导引穿刺、延长压迫时间
导管移位	重新调整导管位置, 或者更换导管
化疗药物渗漏	重新连接药盒和导管
动脉栓塞	使用内径更细的导管, 保证肝动脉的血运
层流、返流	重新调整导管位置, 或者更换导管
中风	防止导管在主动脉过于冗长
药盒皮肤感染、伤口愈合延迟	注药时皮肤严格消毒, 充分引流
PCS 药物并发症	
胃十二指肠溃疡	胃右动脉栓塞, 调整导管位置, 药物治疗
十二指肠炎、胆囊炎	对症处理、导管越过胆囊动脉
肝动脉胆管瘘	肝动脉栓塞或支架植入
胆管纤维化	支架植入、球囊扩张

PCS 术后的药物并发症主要包括胃十二指肠溃疡, 十二指肠炎、胆囊炎、肝动脉胆管瘘、胆管纤维化。行胃右动脉栓塞是防止胃十二指肠溃疡的有效方法^[24]。Ito 等^[25]报道结肠直肠癌肝转移 PCS 术后的少见并发症胆管硬化的发生率 5.5%, 主要位于胆总管; 其发生的概率和化疗药物的剂量呈正相关, 可行支架植入或球囊扩张修正。Venturini 等^[26]报道的 204 例 PCS 术后的患者中, 有 2 例发生肝动脉胆管瘘, 及时行肝动脉栓塞得以修正。

当前, 经皮 PCS 动脉灌注化疗结肠癌肝转移的有效性和安全性已经被大量随机对照研究充分证实; 在晚期原发性肝癌一线药物-索拉非尼治疗失败的患者 PCS 动脉灌注疗法仍是值得备选的方案; 然而, 更适合的 PCS 动脉灌注的化疗方案仍需进一步的研究来确认。晚期胰腺癌的 PCS 治疗由于较低肿瘤反应率仍然处于初步探索阶段。

[参 考 文 献]

- [1] Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, et al. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14: 63 - 68.
- [2] Hirota T, Yamagami T, Tanaka O, et al. Catheter redundancy in the aortic arch increases the risk of stroke in left subclavian arterial port-catheter systems [J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16: 471 - 476.
- [3] 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.
- [4] Bertino JR. Implantable pump for long - term chemotherapy administration via the hepatic artery; has it fulfilled its promise? [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 4528 - 4529.
- [5] Mocellin S, Pilati P, Lise M, et al. Meta - analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal Cancer; the end of an era? [J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 5649 - 5654.
- [6] Arai Y, Ohtsu A, Sato Y, et al. Phase I/II study of radiologic hepatic arterial infusion of fluorouracil plus systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal Cancer; Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI [J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 1261 - 1267.
- [7] Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, et al. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2010, 116: 4590 - 4596.
- [8] Shao YY, Liang PC, Wu YM, et al. A pilot study of hepatic arterial infusion of chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma who have failed anti-angiogenic therapy [J]. Liver Int, 2013, 33: 1413 - 1419.
- [9] Poggi G, Montagna B, Melchiorre F, et al. Hepatic intra-arterial cetuximab in combination with 5 - fluorouracil and cisplatin as salvage treatment for sorafenib - refractory hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2011, 31: 3927 - 3933.
- [10] Oh MJ, Lee HJ, Lee SH. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma as first-line therapy[J]. Clin Mol Hepatol, 2013, 19: 288 - 299.
- [11] Nagano H. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma; intraarterial infusion chemotherapy combined with interferon[J]. Oncology, 2010, 78: 142 - 147.
- [12] 陈世晞, 陈 骏, 徐卫东, 等. 动脉灌注 p53 基因治疗晚期肝癌的初步临床应用 [J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 127 - 129.
- [13] Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma initial experience[J]. Eur J Radiol, 2002, 41: 42 - 48.
- [14] Shitara K, Ikami I, Munakata M, et al. Hepatic arterial infusion of mitomycin C with degradable starch microspheres for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008, 20: 241 - 246.
- [15] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract Cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 362: 1273 - 1281.
- [16] Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al. Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301)[J]. Am J Clin Oncol, 2011, 34: 58 - 62.
- [17] Sinn M, Nicolaou A, Gebauer B, et al. Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract Cancer: a phase II study [J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 2399 - 2405.
- [18] 陈世晞, 徐卫东, 尹国文, 等. 经动脉药盒输注吉西他滨治疗 37 例晚期胰腺癌[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12: 413 - 415.
- [19] Doh J, Sho M, Tanaka T, et al. A case of postoperative multiple liver metastases of pancreatic cancer successfully treated by combination chemotherapy with weekly high-dose 5-FU hepatic arterial infusion plus systemic infusion of gemcitabine [J]. Gan To Kagaku Ryoho[J]. 2009, 36: 2087 - 2089.
- [20] Tajima H, Ohta T, Kitagawa H, et al. Pilot study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5 - fluorouracil for patients with postoperative liver metastases from pancreatic Cancer[J]. Exp Ther Med, 2011, 2: 265 - 269.
- [21] 关守海, 陈 勇, 姜在波, 等. 经皮左锁骨下动脉导管药盒系统置入术后留置管移位的原因及处理 [J]. 介入放射学杂志, 1999: 31 - 33.
- [22] 陈 勇, 李彦豪, 单 鸿, 等. 经皮左锁骨下动脉导管药盒系统植入术的并发症及其处理[J]. 中华放射学杂志, 1997: 30 - 32.
- [23] 姜建威, 程洁敏, 李新胜, 等. 介入性导管药盒系统废用的原因及预防措施[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 127 - 128.
- [24] Inaba Y, Arai Y, Matsueda K, et al. Right gastric artery embolization to prevent acute gastric mucosal lesions in patients undergoing repeat hepatic arterial infusion chemotherapy [J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 957 - 963.
- [25] Ito K, Ito H, Kemeny NE, et al. Biliary sclerosis after hepatic arterial infusion pump chemotherapy for patients with colorectal Cancer liver metastasis; incidence, clinical features, and risk factors[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19: 1609 - 1617.
- [26] Venturini M, Angeli E, Salvioni M, et al. Complication after percutaneous transaxillary implantation of a catheter for intraarterial chemotherapy of liver tumors; clinical relevance and management in 204 patients[J]. AJR, 2004, 182: 1417 - 1426.

(收稿日期:2013-12-24)

(本文编辑:俞瑞纲)