

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

雷替曲塞 TACE 治疗胃癌术后肝转移的近期疗效观察

姚 玮, 张君儒, 陈连锁, 巩祥胜, 郭 丽, 张振山, 王旭初, 冯娜娜

【摘要】 目的 探讨雷替曲塞在 TACE 治疗中晚期原发性肝癌中的疗效及安全性。**方法** 收集 2012 年 1 月至 2015 年 1 月胃癌术后肝转移患者 52 例, 将患者随机分为观察组($n=26$)和对照组($n=26$)。观察组: 雷替曲塞(3 mg/m^2)联合奥沙利铂(100 mg/m^2)、吡柔比星(40 mg/m^2)行 TACE 治疗; 对照组: 5-氟尿嘧啶(500 mg/m^2)联合奥沙利铂(100 mg/m^2)、吡柔比星(40 mg/m^2)行 TACE 治疗。每间隔 4~6 周行 1 次 TACE。TACE 术 2 个周期根据改良的实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价疗效。评价两组介入治疗的客观有效率(RR)、疾病控制率(DCR)及不良反应发生率。**结果** 观察组和对照组的 RR 分别为 50.0%、19.2%($P<0.05$); DCR 分别为 84.6%、53.8%($P<0.05$)。两组的不良反应主要为恶心、呕吐、骨髓抑制、发热及转氨酶升高, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 雷替曲塞较 5-氟尿嘧啶在 TACE 治疗胃癌术后肝转移近期疗效显著, 不良反应可耐受。

【关键词】 胃癌; 肝转移; 经肝动脉灌注化疗栓塞术; 雷替曲塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-02-0125-04

Interventional perfusion chemoembolization with raltitrexed for postoperative hepatic metastasis from gastric cancer: analysis of short-term effect YAO Wei, ZHANG Jun-ru, CHEN Lian-suo, GONG Xiang-sheng, GUO Li, ZHANG Zhen-shan, WANG Xu-chu, FENG Na-na. Department of Interventional Vascular Surgery, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei Province 061001, China

Corresponding author: YAO Wei, E-mail: yaoyao2008-11@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with raltitrexed in treating postoperative hepatic metastasis from gastric cancer. **Methods** A total of 52 patients with postoperative hepatic metastasis from gastric cancer, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2012 to January 2015, were collected. The patients were randomly divided into the study group ($n=26$) and the control group ($n=26$). TACE using raltitrexed (3 mg/m^2) combined with oxaliplatin (100 mg/m^2) and epirubicin (40 mg/m^2) was performed for the patients of the study group; while TACE using fluorouracil (5-FU, 500 mg/m^2) combined with oxaliplatin (100 mg/m^2) and epirubicin (40 mg/m^2) was employed for the patients of the control group. TACE was carried out once every 4~6 weeks. Two weeks after the treatment, the response was evaluated based on RECIST criteria. The objective response rate (RR), disease control rate (DCR) as well as the incidence of adverse reactions of the two groups were calculated. **Results** The RRs of the study group and the control group were 50.00% and 19.23% respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The DCRs of the study group and the control group were 84.61% and 53.85% respectively, and the difference was also statistically significant ($P<0.05$). The main adverse events in both groups were nausea, vomiting, bone marrow suppression, fever, elevation of transaminase level, etc., the differences between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** In treating postoperative hepatic metastasis from gastric cancer with TACE, combination

use of raltitrexed with epirubicin and oxaliplatin is superior to 5-FU combined with epirubicin and oxaliplatin in achieving more excellent short-term effect, besides, the adverse reactions can be well tolerated by the patients.(J Intervent Radiol, 2016, 25: 125-128)

【Key words】 gastric cancer; liver metastasis; transcatheter hepatic arterial chemoembolization; raltitrexed

胃癌是目前最为常见的恶性肿瘤之一,胃癌术后的复发和转移是影响预后的主要因素,其中以肝转移最为常见,占 5%~29%^[1],是晚期胃癌患者死亡的主因。TACE 是一种有效的治疗转移性肝癌的方法,通过插管至肿瘤供血动脉进行用药和栓塞,提升肿瘤细胞周围药物的浓度及药物接触时间,达到提高疗效和减少不良反应的目的。雷替曲塞(raltitrexed)是一种特异性胸苷酸合成酶(TS)抑制剂,它在细胞内代谢成多种聚合谷氨酸而发挥抗肿瘤作用。雷替曲塞目前主要用于晚期结肠直肠癌及胃癌的治疗。本研究拟采用雷替曲塞联合奥沙利铂、吡柔比星治疗胃癌肝转移,以评价雷替曲塞介入栓塞治疗在胃癌肝转移中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取本院在 2012 年 1 月—2015 年 1 月收治的胃癌术后 2 个月以上发现肝转移患者 52 例:男 39 例,女 13 例,男女比例为 3:1;年龄 32~76 岁,平均 53.1 岁。胃癌原发部位:胃窦部 33 例,胃体 16 例,胃底 3 例。原发癌病理分型:高分化腺癌 19 例,中分化腺癌 17 例,低分化腺癌 11 例,印戒细胞癌 5 例。胃癌术后 2 个月经影像学及实验室检查明确肝转移,其中肝转移灶侵犯单叶者 13 例,双叶者 34 例,弥漫性肝转移 5 例。所有患者治疗前 4 周末接受其它抗癌治疗,既往均未使用过雷替曲塞进行化疗。预计生存期>3 个月,KPS 评分 ≥ 70 ,治疗前 WBC $> 4.0 \times 10^9/L$,PLT $> 80 \times 10^9/L$,胆红素<正常值上限 1.5 倍,丙氨酸转氨酶<正常值上限 3 倍,肌酐 $< 120 \mu\text{mol/L}$,无严重心肺疾患。将患者随机分为观察组及对照组,观察组 26 例以雷替曲塞联合奥沙利铂、吡柔比星行 TACE 治疗;对照组 26 例以 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂、吡柔比星行 TACE 治疗,两组患者在性别、年龄、病理分型上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究使用患者的各种资料时,均经过患者及其家属同意,并通过本院伦理委员会的批准。所有患者至少完成 2 次 TACE 治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 介入治疗采用右侧股动脉 Seldinger 技术穿刺,以 5 FRH 导管依次行腹腔动脉、肝总动脉及肠系膜上动脉造影,明确病灶部位、大小、数量及供血动脉情况,了解有无门静脉侵犯。选用微导管行肿瘤供血动脉超选择插管,根据病灶部位及大小进行灌注化疗栓塞,如果发现动静脉瘘,给予明胶海绵颗粒栓塞治疗。观察组灌注化疗剂量为雷替曲塞 3 mg/m^2 ,吡柔比星 40 mg/m^2 ;对照组灌注化疗剂量:5-氟尿嘧啶 500 mg/m^2 ,吡柔比星 40 mg/m^2 ,灌注时间不少于 20 min,超液态碘化油视病灶情况选择用量(不超过 20 ml)。栓塞后将导管置于腹腔干动脉,经导管缓慢灌注奥沙利铂 100 mg/m^2 ,灌注时间不少于 15 min,弹力绷带压迫止血,结束手术。术后常规保肝、止吐、补液、支持对症治疗,并观察和记录发热、恶心、呕吐等不良反应。术后 4 d 复查血常规及肝肾功能。每次介入治疗前均行腹部 CT 或 MR 检查,治疗间隔 4~6 周,直至疗效评价完全缓解(CR)或出现肝功能 Child-Pugh C 级及不可耐受的并发症。

1.2.2 疗效及不良反应评价

1.2.2.1 根据改良的实体瘤疗效评价标准 RECIST 标准^[2]进行疗效评价:所有目标病灶消失为完全缓解(CR);基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解(PR);基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶为病变进展(PD);基线病灶长径总和未达有缩小但未达到 PR 或有增加但未达到 PD 为病变稳定(SD)。以 CR+PR 计算客观有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。介入治疗 2 次后(8~9 周)开始评价疗效。

1.2.2.2 围术期处理:治疗前常规检查血常规、肝肾功能、心电图。治疗结束后 1 个月复查病情,包括一般检查、实验室检查、心电图、腹部增强 CT。观察两组不良反应发生情况;不良反应按 WHO 抗癌药物急性与亚急性不良反应表现和分度标准^[3]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件。率的比较采用 χ^2 检

验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝动脉造影表现

7 例(13.5%)表现为富血供、染色较均匀,31 例(59.6%)表现为肿瘤边缘环形染色,14 例(26.9%)表现为乏血供或不染色;观察组平均使用碘化油 6.5 ml,对照组平均使用碘化油 7.2 ml,两组患者没有统计学差异,具有可比性。治疗后 2 个周期后,观察组 26 例中 CR 1 例,PR 12 例,SD 9 例,PD 4 例。客观有效率 CR+PR 50.0%、疾病控制率 CR+PR+SD 84.6%,对照组 26 例无 CR 病例,PR 5 例,SD 9 例,PD 11 例。客观有效率 CR+PR 19.2%、疾病控制率 CR+PR+SD 53.8%,两组患者客观有效率及疾病控制率比较,有统计学意义 $P<0.05$ 。

表 1 观察组与对照组疗效比较

组别	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
观察组(26 例)	1	12	9	4	13(50.0%)	22(84.6%)
对照组(26 例)	0	5	9	10	5(19.2%)	14(53.8%)
χ^2 值					5.438	5.778
P 值					0.040	0.016

2.2 不良反应

两组患者不良反应主要为骨髓抑制、恶心呕吐、发热、转氨酶升高,大多数为 1~2 级,可耐受,无 4 级不良反应。骨髓抑制主要表现为白细胞减少及贫血,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。发热两组亦无明显差异。所有患者术前给予托烷司琼 5 mg 静脉点滴,术后对症给予止吐、抑酸治疗,两组的恶心、呕吐发生率(26.9%比 30.8%)的差异无统计学意义($P>0.05$)。两组转氨酶升高比较无统计学意义($P>0.05$)。见表 2

表 2 观察组与对照组不良反应比较 例(%)

不良反应	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
白细胞减少	5(19.2)	9(34.6)	1.564	0.349
贫血	5(19.2)	6(23.1)	0.115	1.000
恶心呕吐	7(26.9)	8(30.8)	0.094	1.000
发热	10(38.5)	12(46.2)	0.315	0.779
转氨酶升高	18(69.2)	16(61.5)	0.340	0.771

3 讨论

胃癌早期可发生播散和转移,外科胃切除手术被认为是最为直接有效的方式之一,约 20.7%患者能够获得根治性手术治疗的机会。研究表明进行胃切除后的患者,在 3~30 个月后会不同形式的复发或转移^[4-5]。可能与原发灶的分化程度、浆膜面的浸润以及淋巴结转移等有关,其中肿瘤血供是发

生转移的重要因素,病灶的微血管越是丰富,就越容易引起肿瘤细胞通过血液循环转移;微血管密度以及微血管中表达的表皮生长因子与胃癌的肝转移有很密切的联系^[6]。国外学者提出可以使用多种疗法相结合的方式处理肝转移肿瘤:Suzuki 等^[7]报道 3 例患者先切除原发灶或者转移灶,然后继以介入治疗,术后均获得了 5~7 年的生存时间。国内报道使用奥沙利铂介入栓塞并留管灌注联合替吉奥口服化疗治疗胃癌术后肝转移总有效率 64.3%^[8]。胃癌肝转移介入治疗组中位生存期为 12.1 个月,而未治疗组中位生存期为 3.9 个月^[9]。TACE 是治疗胃癌术后肝转移有效手段之一,可延缓病情发展,提高患者生存率。本研究胃癌术后肝转移患者采用 TACE,唯随访时间短未将生存期纳入研究,在今后将进一步完善研究。

雷替曲塞是 TS 特异性抑制剂。TS 是胸腺嘧啶脱氧核苷三磷酸盐(TTP)合成过程的关键酶,而 TTP 又是 DNA 合成的必需核苷酸,肿瘤细胞 DNA 合成途径的关键酶是 TS,抑制 TS 可导致 DNA 断裂和细胞凋亡,因此抑制 TS 的活性常常作为抗肿瘤治疗的一个靶点^[10]。研究表明,雷替曲塞通过主动运输进入细胞后很快被代谢成一系列聚合谷氨酸,这些代谢物比母药发挥更强的酶抑制作用,同时其半衰期为 198 h,一次给药后能长时间滞留在细胞内保持较高的浓度,持续发挥抗肿瘤作用^[11]。国内外研究资料显示,雷替曲塞单药的疗效优于 5-氟尿嘧啶,且毒性小、活性高、不良反应轻微、使用方便,且缓解率优于 5-氟尿嘧啶,更易于被患者接受^[12]。本研究结果显示观察组的 RR、DCR 均明显优于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);两组患者不良反应之间无明显统计学意义,考虑与联合多种化疗药物及样本量较小有关。本研究表明雷替曲塞联合奥沙利铂及吡柔比星介入下 TACE 对胃癌术后肝转移的治疗优于 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂及吡柔比星方案,值得在临床中应用。

综上所述,在治疗胃癌术后肝转移的患者,雷替曲塞联合吡柔比星及奥沙利铂肝动脉灌注化疗栓塞术有效率及疾病控制率较 5-氟尿嘧啶联合吡柔比星及奥沙利铂肝动脉灌注化疗栓塞术治疗显著,不良反应相当,为我们治疗胃癌术后肝转移提供了一种很好的选择。但本研究存在一定局限性,没有长期随访生存率;同时病例数目相对较少,产生了一定程度的偏倚。因此,其远期疗效有待于更大样本、更长时间以及更严格的随机对照研究。

[参考文献]

- [1] 刘晓红, 曹智新, 耿明, 等. Wnt-5a 基因在胃癌中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18: 1222-1226.
- [2] Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria[J]. Jpn J Clin Oncol, 2003, 33: 533-537.
- [3] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 56-58.
- [4] Sano T, Sasako M, Kinoshita T, et al. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature[J]. Cancer, 1993, 72: 3174-3178.
- [5] Saka M, Morita S, Fukagawa T, et al. Present and future status of gastric cancer surgery[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41: 307-313.
- [6] Achyut BR, Yang L. Transforming growth factor- β in the gastrointestinal and hepatic tumor microenvironment[J]. Gastroenterology, 2011, 141: 1167-1178.
- [7] Suzuki R, Shibata T, Niinobu T, et al. Three long surviving patients with gastric cancer metastasizing to the liver under interdisciplinary therapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27: 1997-2000.
- [8] 李海伟, 魏宏, 罗娅红, 等. 奥沙利铂介入栓塞并留管灌注联合替吉奥口服治疗胃癌术后肝转移的近期疗效[J]. 山东医药, 2014, 54: 64-65.
- [9] 孙卫东, 任普海, 冯晓峰, 等. 介入治疗在胃癌以及胃癌肝转移治疗中的应用价值[J]. 交通医学, 2012, 26: 217-220.
- [10] Waldman BC, Wang Y, Kilaru K, et al. Induction of intrachromosomal homologous recombination in human cells by raltitrexed, an inhibitor of thymidylate synthase[J]. DNA Repair (Amst), 2008, 7: 1624-1635.
- [11] Wilson KS, Malfair Taylor SC. Raltitrexed: optimism and reality[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5: 1447-1454.
- [12] Hao MC, Yin XZ, Wang H, et al. Synthesis of anticancer drug raltitrexed[J]. Chin J Med Chemistry, 2007, 17: 368-371.

(收稿日期:2015-06-28)

(本文编辑:俞瑞纲)