

•肿瘤介入 Tumor intervention•

持续经动脉灌注联合栓塞治疗胃癌肝转移疗效评价

王 凯, 王丽英, 刘国兴, 倪田强, 张宗鹏, 刘国斌, 夏宝枢, 尹春辉

【摘要】 目的 探讨持续动脉灌注(TAI)联合动脉栓塞(TAE)治疗肝脏转移瘤的可行性、安全性及疗效。**方法** 回顾性分析 41 例胃癌肝转移患者的临床资料,测量肝脏转移瘤的最大直径,根据 mRECIST 标准计算近期有效率,统计术后发热、腹痛、恶心等并发症的发生率。**结果** 41 例患者中 CR 4 例(9.7%), PR 20 例(48.7%),SD 8 例(19.5%),PD 8 例(19.5%),总有效率 58.4%。中位生存期 25 个月,中位无进展生存期 17 个月。大部分患者在栓塞后出现栓塞后综合征(发热、呕吐、肝区疼痛),Ⅲ度骨髓抑制(发生率 12.2%)、腹泻(发生率 19.5%)等并发症,给予对症治疗后均好转,无严重并发症发生。**结论** 持续 TAI 联合 TAE 治疗肝转移安全、有效,能够显著延长患者的生存期,值得临床推广。

【关键词】 肝转移瘤;经肝动脉灌注化疗栓塞术;介入栓塞

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-12-1160-03

Continuous TAI combined with TAE for the treatment of hepatic metastases from gastric cancer: evaluation of its curative effect WANG Kai, WANG Liying, LIU Guoxing, NI Tianqiang, ZHANG Zongpeng, LIU Guobin, XIA Baoshu, YIN Chunhui. Department of Interventional Medicine, Weifang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang, Shandong Province 261041, China

Corresponding author: YIN Chunhui, E-mail: chunhui6998@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility, safety and efficacy of continuous transcatheter arterial infusion (TAI) combined with transcatheter arterial embolization (TAE) in treating hepatic metastases. **Methods** The clinical data of 41 patients with hepatic metastases from gastric cancer were retrospectively analyzed. The maximum diameter of hepatic metastasis was measured, based on mRECIST standard the short-term effective rate was assessed, and the incidences of postoperative complications, including fever, abdominal pain, nausea, etc., were calculated. **Results** Of the 41 patients, complete remission (CR) was achieved in 4 (9.7%), partial remission (PR) in 20 (48.7%), stable disease (SD) in 8 (19.5%), and progressive disease (PD) in 8 (19.5%). The total effective rate was 58.4%. The median overall survival was 25 months, and the median progression-free survival was 17 months. After treatment, most patients developed post-embolization syndrome (fever, vomiting, pain at liver area), bone marrow inhibition of Ⅲ degree (12.2%), diarrhea (19.5%), etc. The complications were improved after symptomatic treatment. No severe complications occurred. **Conclusion** In treating hepatic metastases from gastric cancer, continuous TAI combined with TAE is safe and effective, it can significantly prolong the survival of patients. Therefore, this therapy is worthy of clinical popularization. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 1160-1162)

【Key words】 hepatic metastasis; transcatheter hepatic arterial chemoembolization; interventional embolization

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.12.010

作者单位: 261041 山东 潍坊市市中医院介入医学科(王 凯、刘国兴、倪田强、张宗鹏、刘国斌、尹春辉)、超声科(王丽英);潍坊市人民医院介入放射科(夏宝枢)

通信作者: 尹春辉 E-mail: chunhui6998@126.com

最新的流行病学研究显示胃癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率在常见恶性肿瘤中居第 2 位^[1]。肝转移是影响胃癌患者预后的重要因素^[2],大多数患者在胃癌确诊时已发生肝转移,且呈多发,80%患者无法进行外科根治^[3]。经导管动脉灌注化疗(TAI)能显著增加肿瘤病灶及其周围淋巴组织中的药物浓度,可达口服、静脉给药的 10~30 倍,同时具有作用集中、疗效持久、以及不良反应少等优点^[4-5]。经导管血管栓塞术(TAE)可有效阻断肿瘤病灶的血液供应,延长药物在肿瘤病灶局部停留时间和浓度,引起病灶缺血,提高组织对化疗药物敏感性,组织坏死加速^[6]。本研究将其改良为持续 TAI 联合 TAE 治疗,取得了良好的疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集整理潍坊市中医院介入科 2012 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 41 例胃癌肝转移患者,其中男 30 例,女 11 例;年龄 41~75 岁,平均 62 岁。入选标准:①影像学及病理学确诊为胃癌肝转移;②肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级;③预计生存期 >3 个月;④能够耐受介入手术。排除标准:①肝肾功能严重障碍:总胆红素 >62 $\mu\text{mol/L}$ 、ALT >120 U;②大量腹水、全身多处转移;③全身情况衰竭者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 常规准备,患者取平卧位,Seldinger 法穿刺右侧股动脉,将肝管插至腹腔干,导管位置无误后固定导管和导管鞘,肝素 500 U 加 0.9% NaCl 溶液 20 mL 封管,平车返回病房。病房内药物持续泵入过程:d1 奥沙利铂 85 mg/m^2 ,亚叶酸钙 200 mg/m^2 ,氟尿嘧啶 400 mg/m^2 ,d2 氟尿嘧啶 1 200 mg/m^2 ,持续泵入 48 h,药物泵入过程中密切观察股动脉留置导管处是否渗血,动脉泵有无压力报警,并给予患者常规止吐、胃黏膜保护剂、营养支持治疗,泵药卧

床期间双下肢气压治疗,以防止形成下肢深静脉血栓。氟尿嘧啶泵入完毕后,再于 DSA 透视下造影明确肿瘤供血动脉(即靶血管)(见图 1)并行靶血管栓塞术,栓塞材料为粒径 300~500 μm PVA 或明胶海绵颗粒。术后拔管加压包扎。间隔 4 周重复上述治疗,完成 3 至 4 次上述治疗过程。复查随访上腹部 CT 及肿瘤标志物。



灌注后造影,见肝右叶肿瘤染色,但染色较浅

图 1 DSA 显示肿瘤供血动脉

1.2.2 疗效评价 疗效评价采用 mRECIST 标准。

①目标病灶完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小 >30%;病变进展(PD):基线病灶长径总和增加 >20%或出现新病灶;病变程度(SD):基线病灶长径总和缩小但未达到 PR 或有增加但未达到 PD。②非目标病灶 CR:所有非目标病灶消失和肿瘤标志物水平正常;SD:1 个或多个非目标病灶和/或肿瘤标志物高于正常持续存在;PD:出现 1 个或多个新病灶和/或存在非目标病灶进展。总有效率=CR+PR。

1.2.3 随访 每月复查 1 次,项目为一般实验室检查(肝、肾功能,肿瘤标记物及凝血功能),上腹部 CT (见图 2)或 MR 平扫,影像学资料随访至患者死亡。



①②肿瘤强化不明显,仅在肿瘤边缘可见少量迂曲的血管走行;③示肝右叶肿块体积明显缩小

图 2 TAI 联合 TAE 后 CT 结果

2 结果

2.1 疗效

41 例患者中 CR 4 例(9.7%), PR 20 例(48.7%), SD 8 例(19.5%), PD 8 例(19.5%), 总有效率 58.4%。至 2017 年 1 月, 死亡 31 例(全身衰竭 14 例, 死于肝昏迷 7 例, 死于消化道大出血 7 例, 死于肝肾综合征 3 例), 失访 2 例, 存活 8 例。1、2、3 年生存率分别为 78%、52%、23%。

2.2 并发症

大部分患者在栓塞后出现不同程度的栓塞后综合征(发热、呕吐、肝区疼痛), III 度骨髓抑制 5 例(12.2%)、腹泻 8 例(19.5%)等并发症, 给予对症治疗后均好转, 无严重并发症发生。

3 讨论

肝转移是影响胃癌患者预后的关键因素, 抑制肝脏转移瘤生长能够有效延长患者的生存期。对于单发转移患者, 外科手术是最佳治疗方案; 但是, 胃癌发生肝转移时往往是多发, 此时难以实施外科根治术。而全身静脉化疗不良反应大, 降低了患者的生存质量, 且易产生耐药。动脉灌注治疗具有靶点药物浓度高, 不良反应小等优点, 现已成为肝转移瘤的首选治疗方法。胃肠道肿瘤的化疗药以 5-Fu 最为常用^[7]。临床研究显示持续 24 h 给药疗效优于 6 h 给药^[8]。但是, 目前肝动脉持续 TAI 在临床应用相对较少, 大样本的研究报道尚无, 有关动脉持续 TAI 的经验主要来自结直肠癌肝转移和胰腺癌的治疗。本研究中采用留置导管于腹腔干并给予持续灌注的方式干预, 该方法的优势: ①充分利用了 5-Fu 的时间依赖性特点; 持续动脉灌注 5-Fu 使其在有效治疗浓度内延长了与肿瘤组织的接触时间, 最大程度杀灭肿瘤细胞。②最大程度杀灭了乏血供瘤组织内的癌细胞, 弥补了 TAE 栓塞不完全的缺点。肝转移瘤多为乏血供, 短时间内大剂量冲击治疗时到达转移瘤内的化疗药剂量少, 杀灭肿瘤细胞的能力有限; 而持续 TAI 能够持续地向肿瘤组织内输送高浓度的化疗药, 抗肿瘤能力显著增强。③不良反应少。研究表明: 氟脲苷药物在肝脏的首过提取率高达 90%以上, 持续动脉灌注的药物浓度虽然很高, 但全身其他组织和器官药物接受量却很少, 实现了

病变局部高浓度, 而正常组织和器官低浓度, 局部疗效高, 全身不良反应轻的理想状态^[8]。研究中大部分患者在栓塞后出现不同程度的栓塞后综合征(发热、呕吐、肝区疼痛), III 度骨髓抑制(发生率 12.2%)、腹泻(发生率 19.5%)等并发症, 可以看出并发症多与栓塞有关, 而化疗的不良反应发生率较低。

TAE 能够有效地阻断肿瘤组织的血液供应, 增加瘤组织内的 CO₂ 浓度, 增加对化疗药物的敏感性。持续性 TAI 联合 TAE 能够将两者的优势处分发挥, 极大地增强了抗肿瘤疗效。本研究中总有效率 58.4%; 中位生存期 25 个月, 中位无进展生存期 17 个月, 明显高于文献报道大剂量冲击治疗的 11 个月。本研究的总有效率低于文献报道的 70%, 而中位生存期却高于文献报道, 说明对于持续灌注化疗能够显著延长对持续灌注化疗敏感患者的生存期。

综上所述, 采用以 5-Fu 为基础的动脉持续灌注联合靶动脉栓塞治疗晚期胃癌肝转移, 具有安全, 疗效确切等优点, 值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 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: 314-316.
- [2] 谈绪国, 孔玉莲, 王 玉, 等. 胃癌肝转移介入治疗效果分析[J]. 中国社区医师, 2013, 15: 55.
- [3] 姚 玮, 张君儒, 陈连锁, 等. 雷替曲塞 TACE 治疗胃癌术后肝转移的近期疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 125-128.
- [4] 冯涛聚, 王 炜, 李付涛. 68 例胃癌肝转移瘤进展期患者介入治疗的回顾性分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11: 78-79.
- [5] 黄巧胜, 陈少锋, 钟泽龙, 等. 雷替曲塞经不同给药方式的药动学分析[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 157-162.
- [6] 王可武, 樊 娟, 王秀明, 等. 不同介入疗法对胃癌肝转移瘤疗效的分析[J]. 安徽医药, 2012, 16: 1114-1116.
- [7] Kim DW, Talati C, Carcinoma KH. Beyond sorafenib-chemotherapy[J]. J Gastrointest Oncol, 2017, 8: 256-265.
- [8] Nagal H, Kanayama M, Higami K, et al. Twenty-four hour intra-arterial infusion of 5-fluorouracil cisplatin, and leucovorin is more effective than 6-hour infusion for advanced hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13: 280-284.

(收稿日期: 2018-06-05)

(本文编辑: 俞瑞纲)