

- [18] Shao Q, Zhu L, Li T, et al. Mechanical recanalization using Solitaire AB device for severe thromboembolic events in endovascular treatment of intracranial aneurysms[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40: 1706-1712.
- [19] 崔 炜. 解读最新证据:再议双联抗血小板治疗持续时间问题[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23: 173-176.
- [20] 李明武, 刘 伟, 郭庆东. 支架辅助弹簧圈栓塞治疗破裂颅内动脉瘤研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15: 555-557.
- [21] 祝 源, 李 俊, 杨 铭, 等. 支架辅助弹簧圈栓塞颅内动脉瘤抗血小板聚集的治疗方案[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33: 728-732.
- (收稿日期:2019-10-11)
(本文编辑:边 佳)

• 临床研究 Clinical research •

微粒-TACE 联合伊马替尼治疗进展期胃肠道间质瘤肝转移临床疗效观察

教 劲, 杨孔武, 穆茂媛, 石明涛, 利 峰, 蔡 争, 杨明镇, 石荣书

【摘要】 目的 评估应用明胶海绵微粒 TACE(GSM-TACE)联合伊马替尼治疗进展期胃肠道间质瘤(GIST)肝转移的临床疗效及安全性 **方法** 2013 年 1 月—2019 年 1 月收治 9 例不能外科手术的胃肠道间质瘤肝转移患者,规律服用伊马替尼治疗进展后,选用 GSMs-TACE 联合伊马替尼治疗,对患者的临床资料,CT 随访结果,介入治疗的并发症及预后等情况进行总结和分析。术后采用改良实体瘤评价标准(mRECIST)标准评估疗效,术后每月随访 1 次。**结果** 9 例 GIST 肝转移均为接受伊马替尼治疗 6~30 个月进展的患者,且无外科根治性手术指征;9 例患者共接受 17 次 GSM-TACE 治疗;根据 mRECIST 评价标准,完全缓解(CR)4 例,部分缓解(PR)5 例;中位生存时间(24±4.4)个月;无肝脓肿形成,未发生与介入相关的严重并发症。**结论** GSM-TACE 联合伊马替尼治疗胃肠道间质瘤肝转移是一种安全的、有效的治疗方法。

【关键词】 肝动脉灌注化疗栓塞;胃肠间质瘤;肝转移瘤;伊马替尼

中图分类号:R735.3 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2020)-08-0820-04

TACE with gelatin sponge microparticles combined with imatinib for liver metastases from advanced gastrointestinal stromal tumors: clinical observation of curative effect AO Jin, YANG Kongwu, MU Maoyuan, SHI Mingtao, LI Feng, CAI Zheng, YANG Mingzhen, SHI Rongshu. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou Province 563003, China

Corresponding author: SHI Rongshu, E-mail: shirongshujieru@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization with gelatin sponge microparticles (GSMs-TACE) combined with imatinib in treating liver metastases from advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). **Methods** From January 2013 to January 2019, a total of 9 patients with liver metastases from inoperable GIST, whose metastatic lesions failed to response to regular oral imatinib treatment, were treated with GSMs-TACE in combination with imatinib. The clinical data, CT follow-up results, complications of interventional therapy and prognosis were summarized and analyzed. The curative effect was evaluated by modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST). The patients were followed up once a month. **Results** All 9 patients with liver metastases from inoperable GIST had been treated with imatinib for 6-30 months but the lesions were still progressing, and the

patients had no indications of radical surgery. Then, the patients had to receive GSMs-TACE treatment. A total of 17 GSMs-TACE procedures were carried out in 9 patients. According to mRECIST, complete response (CR) was achieved in 4 patients and partial remission (PR) in 5 patients. The median survival time was (24±4.4) months. No serious complications such as hepatic abscess formation or intervention-related adverse reactions occurred. **Conclusion** For liver metastases from GIST, GSMs-TACE combined with imatinib is a safe and effective treatment. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 820-823)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; gastrointestinal stromal tumor; liver metastasis; imatinib

肝脏是胃肠道间质瘤(GIST)最常见的转移部位,20%~60%GIST转移发生在肝脏^[1]。因此,肝转移控制的程度是决定患者长期生存的主要因素之一^[2]。目前针对转移性GIST(MGIST)的标准治疗推荐伊马替尼作为一线治疗^[3]。中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)推荐对于部分无法实施外科手术的GIST肝转移患者。肝动脉栓塞(HAE)可以考虑作为姑息治疗方式^[4]。

既往研究证实TACE治疗GIST肝转移瘤取得良好的疗效^[5-7]。复习国内外文献TACE/TAE治疗GIST肝转移所运用的栓塞剂有:碘化油^[7]、PVA颗粒^[2]、Embosphere[®]^[8]以及Bead Block。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年1月至2019年1月于遵义医科大学附属医院接受GSMs-TACE治疗的50例GIST患者。入选标准:①根据《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)》^[4]明确GIST肝转移;②原发性病灶切除术后规律口服伊马替尼大于6个月以上,且影像学检查评估肝内肿瘤进展;③无法外科手术或消融手术治疗;④肝功能Child-Pugh分级为A、B级;⑤无严重心、肺、肾等脏器功能异常及出血正常;⑥预计生存期在3个月以上。剔除标准:肝外转移;肿瘤占整个肝脏比例≥70%;肝功能Child-Pugh分级为C级;ECOG体力评分>2分;过敏体质或者有肝外重要脏器器质性病变;依从性差,无法规律随访或治疗。符合入组标准的9例患者(见表1)。其中男6例,女3例,年龄为39~72岁,平均(55.0±11.6)岁。GIST原发肿瘤位于小肠4例,直肠1例,十二指肠1例,腹膜后3例。所有患者GSM-TACE术前均接受临床体格检查、实验室检查和增强CT或MRI。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用Seldinger法穿刺右侧股动

表1 患者一般临床资料及伊马替尼治疗情况

序号	年龄/性别	原发瘤部位	CD117/CD34检测	转移期限/月	肿瘤直径/cm	转移瘤数
1	71/M	小肠	(+)/(+)	36	13.8	1
2	68/F	后腹膜	(++)/(++)	13	16.5	1
3	65/M	直肠	(++)/(-)	37	15.3	1
4	43/M	十二指肠	(+++)/(+)	10	11.7	1
5	45/M	后腹膜	(++)/(-)	0*	5.4	4
6	46/M	后腹膜	(+)/(+)	0*	8.5	5
7	59/M	小肠	(+)/(+)	13	4.1	>5
8	69/M	小肠	(+)/(+)	31	4.3	>5
9	39/F	小肠	(+)/(++)	16	5.6	3

*表示肝内转移与原发病灶同时发现

脉,5 F RH导管常规行腹腔动脉、肝总动脉造影,根据肿瘤部位、大小及肿瘤染色是否完整等情况,辅助行膈动脉、肠系膜上动脉、胃左动脉、右肾动脉等造影,以明确肿瘤所有供血动脉,然后以2.7 F微导管超选择插管至供血动脉,不能超选择插管则行肝段栓塞。根据肿瘤大小选择顺铂(60~100 mg)或洛铂(20~40 mg)以注射用水稀释至60~90 mL,选择直径150~350 μm或350~560 μm GSM(杭州艾力康医药科技有限公司,规格:100 mg,产品批号:080722)混合成微粒悬浮液,于肿瘤区域供血动脉内,透视下经导管缓慢推注微粒悬浮液,栓塞停止标准是肿瘤染色完全消失,区域动脉内血流停滞。术后常规予以4~7 d保肝、补液对症治疗。

1.2.2 伊马替尼治疗方案 所有患者TACE术后第4天开始服用伊马替尼,初始剂量为每天300 mg或400 mg,建议饭后服用,直至患者病情出现进展,或因不能耐受药物不良反应而停药。

1.2.3 疗效及不良反应的评定 ①术后1周行肝脏CT平扫,术后1、3、6和12个月行增强CT检查以观察病灶坏死程度,大小变化,以及是否存在残余病灶或新发病灶,以后每半年行增强CT检查1次,用于评估治疗效果及确定是否需要再次接受介入治疗。随访截止至2019年1月。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为首次接受TACE治疗到肿瘤发生进展或(因任何原因)死亡之间的时

间。总生存期(overall survival, OS)为首次接受 TACE 开始至死亡的时间。②肿瘤反应的评价参照改良实体肿瘤评价标准(mRECIST):完全缓解(CR):所有目标病灶动脉增强显影全部消失;部分缓解(PR):目标病灶动脉增强长径总和缩小 $\geq 30\%$;病变进展(PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;病变稳定(SD):基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19 统计软件进行统计分析:计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,生存率采用 Kaplan-Meier 统计方法。

2 结果

2.1 生存时间和生存率

随访时间(6~48 个月),中位生存时间(24 ± 4.4)月。截止至 2019 年 1 月本组患者全部存活,无失访。

2.2 疗效评估

截止发稿,根据 mRECIST 1.1 标准评价肿瘤反应(表 2)。完全缓解 4 例,部分缓解 5 例,无新发展病灶及肝外转移病例。

表 2 GSMs-TACE 联合伊马替尼治疗的临床疗效评估

序号	行 TACE 次	mRECIST	并发症	TACE 后伊马替尼剂量	随访时间/月
1	1	PR	PES	300 mg	24
2	2	CR	None	400 mg	20
3	3	CR	None	300 mg	48
4	2	PR	PES	400 mg	30
5	1	CR	None	400 mg	17
6	2	CR	PES	400 mg	35
7	3	PR	PES	400 mg	38
8	2	PR	None	300 mg	6
9	1	PR	None	400 mg	21

PES: post embolized syndrome

2.3 栓塞后并发症

9 例患者共行 17 次 TACE 手术。术后均有不同程度胃区不适,恶心呕吐,无发热,剧烈腹痛症状;上述症状在 24 h 内缓解。所有病例均未见胃肠道出血、肝脓肿、胆管损伤及胆囊坏死等严重并发症。

3 讨论

本研究结果表明,采用 GSMs-TACE 联合伊马替尼治疗 GIST 肝转移瘤,为一线治疗失败,且不能外科手术的进展期 GIST 肝转移患者提供了可选择的治疗方案。肝脏是 GIST 常见的转移部位,一旦发生肝转移,外科手术联合伊马替尼是比较有效的治

疗手段^[2]。但是对于肿瘤较大,分布在不同肝段不能外科手术的肝转移瘤,伊马替尼被认为是一线治疗方案。然而,长期使用伊马替尼治疗有 80% 患者会出现继发性耐药。即使二线或三线治疗的苏尼替尼及瑞戈非尼也分别仅能延长 PFS 约 4.8 及 3.9 个月^[9-10]。中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013 年版)推荐对于部分无法实施外科手术的 GIST 肝转移患者,动脉栓塞(TAE)可以考虑为姑息性治疗方式^[4]。

前期关于 TACE/TAE 在 GIST 肝转移治疗中的价值得到认可,但是行 TACE/TAE 如何选择栓塞剂目前国内外没有统一标准。林均华等^[11]国内学者首次报道 4 例 GIST 肝转移患者,选择碘化油联合明胶海绵动脉栓塞,结果显示未见明显疗效。Cao 等^[7]回顾分析了 60 例对伊马替尼耐药的 GIST 伴肝转移的患者,其中 22 例 TACE 联合 TKI 或支持治疗,中位生存时间 68.5 周,明显优于单纯伊马替尼及支持治疗对照组 25.7 周。但是,Cao 等^[8]回顾分析了 45 例伊马替尼耐药 GIST 肝转移患者,其中 19 例选用 Embosphere®-TAE 与常规碘化油联合明胶海绵栓塞比较,结果显示 Embosphere 微球栓塞的反应率及延期肿瘤进展均优于传统的碘化油栓塞。国外学者报道 110 例 GIST 肝转移的患者接受 PVA 颗粒-TACE 联合 TKI 治疗,其中 85 例进行确切影像学评估,中位生存时间为 17.2 个月^[5];Kobayashi 等^[6]研究报道 14 例 GIST 肝转移患者,选用 PVA 颗粒行 TACE 治疗,其中 13 例进行确切影像学评估,1 例 PR,12 例 SD,中位生存时间为 9.7 个月。本研究采用 GSM-TACE 联合伊马替尼治疗中位生存时间达 24.4 个月,优于既往选择 TACE 的文献治疗报道,分析原因与本研究病例较少,可能有偏差,但同时也说明 GSMs-TACE 方法具有良好的初步临床疗效。

肝脓肿是肝内恶性肿瘤行 TACE 治疗严重的并发症之一。GIST 肝转移瘤 TACE 治疗术后同样有并发肝脓肿的报道;有学者报道 14 例 GIST 肝转移患者选择 Embosphere® Microspheres、Bead Block® 及 Embozene® Microspheres 作为栓塞剂,在 24 次 TACE 过程中并发肝脓肿 1 例^[6];Maluccio 等^[12]报道的 24 例患者,采用 PVA 微球栓塞,45 次 TACE 并发肝脓肿 2 例;Cao 等^[8]报道的 19 次 TACE 中并发 2 例肝脓肿;Stampfl 等^[13]在动物模型实验中,选用不同直径的 Embozene 微球栓塞肝动脉证实,肿瘤及正常肝组织坏死程度与栓塞微球大小及密度有密切观察。本研究采用直径为 150~350 μm 、350~

560 μm 可吸收性 GSM 作为栓塞剂, 在 17 次的 TACE 中, 不仅肿瘤坏死比较彻底, 而且均无肝脓肿形成, 表明 GSM 在 GIST 肝转移瘤动脉栓塞是比较安全的。

本研究不足, 首先是小样本单中心回顾性研究报道, 以后将进行多中心、大样本、长期随机对照研究, 以进一步证实 GSM-TACE 治疗 GIST 肝转移瘤的有效性和安全性。

总之, 尽管目前研究病例数较少, 初步的临床观察结果表明 GSM-TACE 联合伊马替尼治疗胃肠道间质瘤肝转移是安全的、有效的。

[参考文献]

- [1] Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117:289-293.
- [2] Shi YN, Li Y, Wang LP, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with liver metastases. An 18-year experience from the GIST cooperation group in North China[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017,96:e8240.
- [3] Caram MV, Schuetze SM. Advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumors: systemic treatment options[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104: 888-895.
- [4] 中国 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011 年版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15: 301-307.
- [5] Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors[J]. *Cancer*, 2006, 107: 2833-2841.
- [6] Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32: 574-581.
- [7] Cao G, Li J, Shen L, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for gastrointestinal stromal tumors with liver metastases[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 6134-6140.
- [8] Cao G, Zhu X, Li J, Guo J, et al. A comparative study between Embosphere® and conventional transcatheter arterial chemoembolization for treatment of unresectable liver metastasis from GIST[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26:124-131.
- [9] Chen YY, Yeh CN, Cheng CT, et al. Sunitinib for taiwanese patients with gastrointestinal stromal tumor after imatinib treatment failure or intolerance[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 2113-2119.
- [10] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of sorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381: 295-302.
- [11] 林钧华, 刘鲁明, 周振华. 胃肠道间质瘤肝转移介入治疗疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2006, 15:283-285.
- [12] Maluccio MA, Covey AM, Schubert J, et al. Treatment of metastatic sarcoma to the liver with bland embolization[J]. *Cancer*, 2006, 107: 1617-1623.
- [13] Stampfl S, Bellemann N, Stampfl U, et al. Arterial distribution characteristics of embozene particles and comparison with other spherical embolic agents in the porcine acute embolization model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20: 1597-1607.

(收稿日期:2019-07-01)

(本文编辑:俞瑞纲)