

· 论 著 ·

替吉奥联合 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂 治疗转移性肝癌的临床研究

郭晓光, 王虎明

包头市肿瘤医院肿瘤外科, 内蒙古 包头 014010

摘要: **目的** 探讨口服替吉奥联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗转移性肝癌的临床疗效。**方法** 2008年3月至2011年3月56例胃癌远端根治术后肝转移患者,按照治疗方法分为实验组(26例肝转移癌78个)及对照组(30例肝转移癌90个)。实验组予TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥治疗;对照组进行TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗。肿瘤总数168个,肿瘤平均最大直径(2.9 ± 1.3)cm,治疗后定期进行影像学 and 肿瘤标志物检查。**结果** 56例患者共接受了144例次的TACE治疗。治疗1个月后进行增强CT检查,实验组26例78个肿瘤中70个完全消融,完全消融率为89.74% (70/78);对照组30例90个肿瘤中61个完全消融,完全消融率为67.78% (61/90),实验组肿瘤完全消融率明显高于对照组($P < 0.01$)。随访3~24个月,实验组肿瘤局部复发率[11.54% (9/78)]明显低于对照组[24.44% (22/90), $P < 0.05$]。1、2年生存率实验组分别为76.92%、57.69%,对照组分别为40.00%、20.00%;实验组1、2年生存率明显高于对照组(P 均 < 0.01)。两组患者治疗后均未出现严重并发症。**结论** 胃癌术后TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥治疗转移性肝癌较单纯TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂具有较高的肿瘤消融率、较低的肿瘤局部复发率及较高的生存率。

关键词: 胃癌; 肝癌, 转移性; 替吉奥; 奥沙利铂; 肝动脉化疗栓塞术; 肝动脉灌注

中图分类号: R 735 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)05-0559-04

Effect of S-1 combined with TACE sequential hepatic artery infusion with oxaliplatin for treating metastatic liver cancer

GUO Xiao-guang, WANG Hu-ming

Department of Tumor Surgery, Baotou Cancer Hospital, Baotou, Inner Mongolia 014010, China

Corresponding author: WANG Hu-ming, E-mail: whm086@163.com

Abstract: Objective To explore the clinical effect of S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil potassium) capsules combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) sequential hepatic artery infusion with oxaliplatin for the treatment of metastatic liver cancer (MLC). **Methods** Fifty-six patients with MLC after distal gastric cancer radical operation between March 2008 and March 2011 were divided into two groups according to treatment method: experiment group (26 cases, 78 tumors) and control group (30 cases, 90 tumors). The therapy of S-1 combined with TACE sequential hepatic artery infusion with oxaliplatin were given in experiment group, TACE sequential hepatic artery infusion with oxaliplatin only was given in control group. The total number of tumors was 168, and the largest tumor diameter was (2.9 ± 1.3) cm. The examinations of imaging and tumor markers were regularly performed after treatment. **Results** Fifty-six patients received 144 case-times TACE therapies. Enhanced CT at one month after treatment showed that in experiment group, out of 78 tumors, 70 were complete ablation, namely the complete ablation rate was 89.74% (70/78); in control group, out of 90 tumors, 61 were complete ablation, namely the complete ablation rate was 67.78% (61/90). The complete ablation rate in experiment group was significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). The results followed-up for 3 to 24 months revealed that the tumor local recurrence rate in experiment group was significantly lower than that in control group [11.54% (9/78) vs 24.44% (22/90), $P < 0.05$]. The 1- and 2-year survival rates were 76.92% and 57.69% in experiment group, and 40.00% and 20.00% in control group; the 1- and 2-year survival rates in experiment group significantly increased compared with control group (all $P < 0.01$). After treatment, severe complications were not found in two groups. **Conclusions**

Compared with TACE sequential hepatic artery infusion with oxaliplatin only, TACE sequential hepatic artery infusion with oxaliplatin combined with oral S-1 has the advantages of higher tumor ablation rate, lower tumor local recurrence rate and higher survival rate for the treatment of liver metastasis after gastric cancer resection.

Key words: Gastric cancer; Liver cancer, metastatic; S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil potassium) capsules; Oxaliplatin; Transcatheter hepatic artery chemoembolization; Hepatic artery infusion

肝脏是胃癌最易转移的脏器,因此胃癌肝转移在世界范围内是十分常见的恶性肿瘤^[1]。肝动脉化疗栓塞术(TACE)序贯肝动脉灌注奥沙利铂应用于临床后,在肝脏恶性肿瘤领域内得到广泛应用^[2]。近年来,替吉奥[S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil potassium) capsules]治疗消化道肿瘤在国内外迅速兴起,尤其是胃癌的治疗,国外报道替吉奥对肝癌有抑瘤作用,目前已成为临床治疗肝脏恶性肿瘤的手段之一^[3]。本研究采用替吉奥联合 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗胃癌术后肝转移患者,获得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 3 月至 2011 年 3 月收集 56 例胃癌术后肝转移患者,按照治疗方法分为实验组 26 例,对照组 30 例。实验组进行 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥治疗;对照组仅给予 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗。病例选择以胃癌术后 30 d 后,肿瘤最大径 < 6.0 cm,数目 < 3 个,无肝内血管、胆管主要分支及下腔静脉的侵犯为原则。肝功能分级采用 Child-Pugh 分级方法,转移性肝癌(MLC)诊断均通过胃癌术后病理证实。实验组 26 例,男性 18 例,女性 8 例;年龄 45 ~ 76 岁,中位年龄 59.0 岁;肿瘤最大直径为 1.0 ~ 6.0 cm,平均(2.9 ± 1.3)cm;78 个肿瘤,位于左肝 33 个,右肝 43 个,尾状叶 2 个;肝功能 Child-Pugh A 级 9 例, B 级 10 例, C 级 7 例;甲胎蛋白(AFP)升高 21 例,阴性者 5 例。对照组 30 例,男性 21 例,女性 9 例;年龄 41 ~ 80 岁,中位年龄 61.0 岁;肿瘤最大直径为 0.7 ~ 6.0 cm,平均(2.6 ± 1.5)cm;90 个肿瘤,位于左肝 40 个,右肝 50 个;肝功能 Child-Pugh A 级 12 例, B 级 13 例, C 级 5 例;AFP 升高 23 例,阴性者 7 例。原发肿瘤均来源于胃。两组患者性别、年龄、肿瘤大小、位置、AFP 升高比率、肝功能 Child-Pugh 分级比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 术前常规检查血、尿常规,凝血功能,肝肾功能,肝炎标志物,甲胎蛋白, X 线胸片及心电图,血小板 < $5 \times 10^9/L$ 者输入血小板;行超声、增

强 CT/MRI 影像学检查,了解肿瘤大小、部位、数目、血供情况,制定治疗方案。做好术前准备,有严重并存症者行适当的相应处理。

1.2.2 TACE 麻醉方法 TACE 一般采用局部麻醉(2%利多卡因) + 静脉麻醉(异丙酚 + 芬太尼);术中监测生命体征。

1.2.3 TACE 治疗方法 所有患者经皮经股动脉穿刺置入导管,在 DSA 造影提示下,导管经腹腔动脉、肠系膜上动脉,置入肝总动脉,造影明确肿瘤的主要供养血管分布后,术中要求肝癌肝动脉供血、寄生及侧支供血、分别行超选择插管,如果发现动静脉瘘,给予 2 mm² 明胶海绵颗粒若干栓塞治疗。常用化疗药物为 5-氟尿嘧啶 500 mg、吡柔比星 20 mg、丝裂霉素 4 mg;栓塞剂为超液化碘油 5 ~ 15 ml。栓塞毕留置导管要求留置于肝固有动脉或肝左、右动脉分支内。栓塞后动脉化疗方案为:奥沙利铂 65 ~ 85 mg/m²,经动脉第 0 ~ 4 小时泵入,治疗结束后,拔出动脉留置导管,压迫器或弹力绷带压迫止血。

1.2.4 替吉奥治疗方案 实验组术后第 2 天开始给予替吉奥口服化疗。早晚餐后口服,第 1 周与 3 周每日连续给药,第 2 与 4 周休息,根据 TACE 间隔,每 4 ~ 6 周为 1 个周期。接受 3 个或以上周期的化疗。根据体表面积(S)确定替吉奥初始剂量:按 $S < 1.25 \text{ m}^2$ 、 $1.25 \text{ m}^2 \leq S < 1.5 \text{ m}^2$ 和 $S \geq 1.5 \text{ m}^2$,分别给予替吉奥 40 mg/次、50 mg/次和 60 mg/次。

1.2.5 疗效判断及随访 检测术前和术后 7 d 患者肝功能情况并进行比较,监测术后 AFP 水平变化,术中术后并发症发生情况及患者的生存时间。所有患者均行介入治疗 1 或 2 次及 2 次以上,每次间隔 30 ~ 45 d,经彩色超声或超声血管造影显示肿瘤供血和碘油沉积及患者全身情况,再根据肿瘤大小的变化,以确定是否延长治疗间隔及是否继续介入治疗。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验;采用 Kaplan-Meier 生存分析计算生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能和肿瘤标志物 AFP 水平

变化的比较 与治疗前比较,两组术后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBL)水平明显升高,AFP 水平明显降低(P 均 <0.01);且实验组术后 ALT、TBL、AFP 水平均低于对照组(P 均 <0.01)。见表 1。术后随访中,实验组 AFP 降至正常的构成比优于对照组($P<0.01$)。见表 2。提示实验组比对照组对肝损害更小、对癌组织的破坏更彻底。

2.2 局部疗效 实验组 26 例患者 78 个肿瘤共行 44 例次的 TACE,其中 18 例分别接受了 2 次的 TACE。对照组 30 例患者 90 个肿瘤共行 100 例次的 TACE。治疗后 1 个月行增强 CT 检查,实验组 26 例 78 个肿瘤中 70 个完全消融;对照组 30 例 90 个肿瘤中 61 个完全消融;实验组完全消融率明显高于对照组($P<0.01$)。随访 3~24 个月,肿瘤局部复发实验组为 9 个,对照组为 22 个,实验组局部复发率明显低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 远期疗效 26 例实验组患者 1、2 年生存率分别为 76.92%、57.69%,30 例对照组患者 1、2 年生存

率分别为 40.00%、20.00%,实验组 1、2 年生存率均高于对照组(P 均 <0.01)。见图 1。

表 1 两组患者治疗前后肝功能、AFP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	TBL(mol/L)	例数	AFP($\mu\text{g/L}$)
实验组					
治疗前	26	46.71 \pm 25.52	18.81 \pm 3.65	20	4980.20 \pm 796.50
治疗后	26	140.46 \pm 60.21	28.18 \pm 6.16	20	637.70 \pm 574.98
对照组					
治疗前	30	45.23 \pm 21.33	17.72 \pm 3.69	25	3957.50 \pm 793.90
治疗后	30	250.33 \pm 58.43	38.40 \pm 5.72	25	1470.20 \pm 636.80
P_1 值		<0.01	<0.01		<0.01
P_2 值		<0.01	<0.01		<0.01
P_3 值		<0.01	<0.01		<0.01

注: P_1 表示实验组治疗前后的比较; P_2 表示对照组治疗前后的比较; P_3 表示治疗后两组间的比较。

表 2 两组治疗前 AFP 升高患者治疗后变化情况比较 例(%)

组别	例数	AFP 升高	AFP 较术前下降	AFP 降为正常
实验组	20	3(15.50)	4(20.00)	13(65.00)
对照组	25	11(44.00)	9(36.00)	5(20.00)
P 值			<0.01	

表 3 56 例肝脏恶性肿瘤的局部疗效

项目	例数	肿瘤数(个)	平均最大直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	完全消融		局部复发	
				肿瘤数(个)	完全消融率(%)	肿瘤数(个)	完全消融率(%)
实验组	26	78	2.9 \pm 1.3	70	89.74	9	11.54
对照组	30	90	2.6 \pm 1.5	61	67.78	22	24.44
P 值			>0.05		<0.01		<0.05

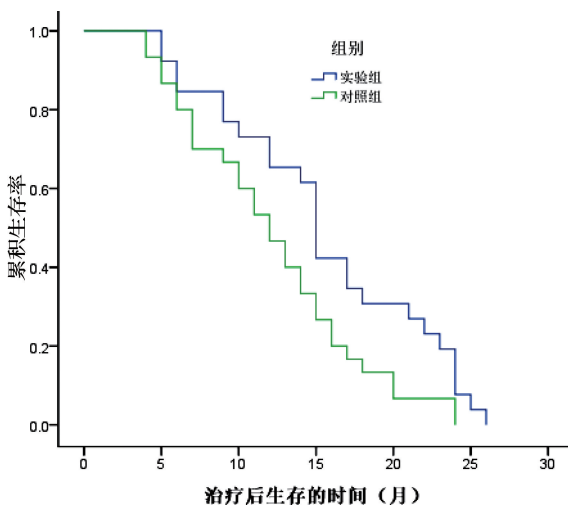


图 1 实验组与对照组患者生存曲线

2.4 并发症 56 例 MLC 患者的主要并发症均与开腹手术有关,包括切口感染、腹水、胸腔积液、肺炎、肝功能异常等。两组无手术相关的死亡病例出现。治疗后 89.29% (50/56) 患者出现发热,多为中度发热,少数患者高热;80.36% (45/56) 患者伴恶心、呕吐,乏力、食欲减退;46.43% (26/56) 患者出现轻度骨髓抑制(白细胞减少为主);所有患者都有不同程度的肝功能损害(主要为 ALT 及 TBL 升高),有 4 例

出现肝衰竭(其中 2 例伴有肝昏迷,肝肾综合征)。总体上实验组比对照组并发症多见。

3 讨论

胃癌早期即可发生播散和转移,最终只有最高达 20.7% 的患者能够获得根治性手术治疗的机会^[4]。传统的非手术治疗如 TACE、无水乙醇瘤内注射(PEI),疗效有限,只能起到延缓肿瘤生长的作用,而且反复的 TACE 可能导致肝功能衰竭而失去再治疗的机会^[5]。本研究 56 例 MLC 患者均为中晚期,肿瘤为不可切除或有手术禁忌。为保留足够的肝脏避免术后发生肝功能衰竭,采取 TACE 治疗的方法,以最大限度降低肝功能的损害,保护剩余的肝脏组织^[6]。近年来,口服替吉奥治疗肝癌、肠癌、胃癌应用于临床,取得了明显的疗效^[7-9]。本研究实验组患者 1、2 年生存率分别为 76.92%、57.69%,对照组患者 1、2 年生存率分别为 40.00%、20.00%。实验组病例完全消融率达 89.74% (70/78),随访 3~24 个月,局部复发率为 11.54%,局部疗效明显,与刘力等^[10-11]射频消融治疗原发性肝癌单个病灶的完全消融率 87.7%,多发病灶的完全消融率 71.4%,病灶直径

3~5 cm 者复发率为 10.0% 的疗效相近;与杨学伟等^[12]报道肝癌肝切除术后的 1、2 年生存率 75.0%、57.1% 相似,高于射频消融 1 年生存率的 69.7%。有文献报道 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗中晚期肝癌患者 1、2 年累积生存率分别为 76%、44%^[13],本研究实验组结果与其相近,表明口服替吉奥联合 TACE 肝动脉灌注奥沙利铂治疗在原位灭活肿瘤的同时能够有效地延长患者的生存率,疗效确切,生存率较 TACE 肝动脉灌注奥沙利铂治疗患者要高。从随访情况看,多数患者经治疗后生存状况有不同程度的改善。

由于肝动脉解剖变异多、肝脏多源血供、门静脉供血以及肿瘤侧支循环形成等原因,经 TACE 仍难以彻底根治肿瘤^[14-15]。TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥治疗,肿瘤完全坏死率较 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂联合治疗高,TACE 不能完全阻断肿瘤的血供,肿瘤组织局部的缺血、缺氧可刺激血管内皮生长因子的分泌增加,促进新生血管的形成,降低栓塞化疗的效果^[16]。因此 TACE 复发率高,远期疗效仍不尽如人意,但 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥治疗后,复发率较低。常见副反应有发热,多为肿瘤组织毁损的吸收热,一般体温在 38℃ 以下不需处理,如超过 38℃,白细胞升高可予抗生素治疗,1 周内体温均可恢复正常。骨髓抑制(白细胞减少为主),伴恶心、呕吐,乏力、食欲减退;实验组与对照组都有不同程度的肝功能损害(主要为 ALT 及 TBL 升高),部分出现肝衰竭,肝功能越差则副反应越明显,伴有肝硬化的患者很容易出现肝衰竭。因此,治疗前应尽可能将肝功能调整到较佳状态,术后积极进行护肝治疗,对防止肝功能衰竭有重要意义,总体上实验组比对照组副反应多见,但无较重并发症发生。

总之,口服替吉奥联合 TACE 序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗胃癌肝转移安全有效,且远期疗效较好,具有重要的临床价值。

参考文献

[1] Cao DX, Li ZJ, Jiang AO, et al. Osteopontin as potential biomarker

and therapeutic target in gastric and liver cancers[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(30):3923-3930.

- [2] Wang YY, Zhang W, Qian S, et al. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(3):1141-1148.
- [3] Furuse J, Okusaka T, Kaneko S, et al. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and efficacy of S-1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12):2606-2611.
- [4] 朱燕华, 吴云林, 李晨, 等. 10 年间早期胃癌手术率演变及经验[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(1):9-12.
- [5] Becker G, Soezgen T, Olschewski M, et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(39):6104-6109.
- [6] 李国文. TACE 在原发性肝癌中的应用现状与进展研究[J]. *江西医药*, 2012, 47(12):1109-1111.
- [7] 薛耀辉, 付相建, 杨光华. 替吉奥持续口服治疗转移性肝癌的临床观察[J]. *西南国防医药*, 2011, 21(8):851-852.
- [8] 边灿军, 祝瑾, 孙晴, 等. 奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期肠癌的临床研究[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(20):3133-3134.
- [9] 张大海, 蔡忠芳, 马海锋, 等. 替吉奥胶囊联合三维适形放疗在胃癌进展期的应用效果[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(9):1411-1413.
- [10] 刘力, 隋秀芳, 叶显俊, 等. 经皮射频消融治疗肝癌的疗效评估[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(10):1260-1262.
- [11] 高军喜, 高莹, 谷昊, 等. 肝癌结节射频消融后残留瘤的术中超声造影判定[J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(1):25-28.
- [12] 杨学伟, 将小峰, 曹良启, 等. 肝切除联合射频消融治疗多发性肝癌 36 例疗效分析[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(11):1820-1822.
- [13] 高嵩, 朱旭, 杨仁杰, 等. TACE 联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙肝动脉化疗治疗中晚期原发性肝癌[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21(5):377-383.
- [14] 徐明洲. TACE 联合冷循环微波刀治疗肝癌 62 例分析[J]. *中国临床研究*, 2013, 26(5):451-452.
- [15] Kim HY, Park JW. Clinical trials of combined molecular targeted therapy and locoregional therapy in hepatocellular carcinoma: past, present, and future[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(1):9-17.
- [16] Seki A, Hori S. Transcatheter arterial chemoembolization with docetaxel-loaded microspheres controls heavily pretreated unresectable liver metastases from colorectal cancer: a case study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(5):613-616.

收稿日期:2015-02-02 修回日期:2015-02-26 编辑:石嘉莹