

· 论著 ·

经肝动脉介入治疗肝转移癌的疗效分析

闫东 李槐 魏文强 刘德忠 曾辉英

【摘要】 目的 评价经肝动脉介入治疗(TAIT)在肝转移癌综合治疗中的价值,探讨影响患者预后的因素。**方法** 回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院 1997 年 1 月至 2000 年 6 月收治的 470 例肝转移癌患者共行 TAIT 1231 例次的临床资料,观察其近期、远期疗效和毒副作用,评价 TAIT 对肝转移癌患者的疗效,采用 Cox 回归模型分析可能影响患者预后的因素。**结果** 470 例患者中有 94 例完全缓解,143 例部分缓解,总有效率为 50.4% (237/470),中位生存时间为 13.5 个月,0.5、1、2、3、5 年生存率分别为 86.4%、66.8%、35.6%、16.9%、7.3%,全组无严重并发症发生。原发肿瘤是否切除、肿瘤血供状况、肝转移癌是单发还是多发、有无门静脉栓塞、TAIT 后是否行辅助化疗、原发肿瘤是否为乳腺癌、肿瘤是否累及多个肝叶、TAIT 前是否伴有其他部位转移是影响患者预后的 8 项因素($\chi^2 = 17.322, 12.593, 8.721, 8.573, 8.492, 7.838, 5.623, 5.463, P < 0.05$)。**结论** TAIT 对不能手术的肝转移癌是一种有效姑息性治疗方法。原发肿瘤已切除、肿瘤血供丰富、孤立性肝转移癌、肿瘤仅累及单个肝叶、无门静脉栓塞、原发肿瘤为乳腺癌、TAIT 后行辅助化疗、无其他部位转移的患者,TAIT 疗效较好。

【关键词】 肝肿瘤; 放射摄影术,介入性; 治疗结果

Efficacy of transarterial interventional therapy in the treatment of metastatic liver cancer YAN Dong, LI Huai, WEI Wen-qiang, LIU De-zhong, ZENG Hui-ying. Department of Diagnostic Radiology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China
Corresponding author: LI Huai, Email: lihuai1956@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of transarterial interventional therapy (TAIT) in treating patients with metastatic liver cancer, and to investigate the factors influencing the prognosis of patients. **Methods** From January 1997 to June 2000, 470 patients with metastatic liver cancer had undergone TAIT 1231 times in the Cancer Hospital of the Chinese Academy of Medical Sciences. The clinical data of the patients were retrospectively analyzed. The short-term and long-term efficacy and the side effect of TAIT were assessed. The potential factors influencing the prognosis of the patients were determined by Cox regression analysis. **Results** Complete remission was observed in 94 patients, and partial remission in 143. The total effective rate was 50.4% (237/470). The median survival time was 13.5 months. The 0.5-, 1-, 2-, 3-, 5-year survival rates were 86.4%, 66.8%, 35.6%, 16.9%, 7.3%, respectively. No severe complication occurred. The factors influencing the prognosis of the patients were: the resection of the primary tumor, blood supply of the tumor, multiple metastases of liver cancer, thrombus in the portal vein, adjuvant chemotherapy after TAIT, tumor originated from breast cancer, tumors invading multiple lobes, concurrent metastasis in other sites ($\chi^2 = 17.322, 12.593, 8.721, 8.573, 8.492, 7.838, 5.623, 5.463, P < 0.05$). **Conclusions** TAIT is an effective palliative therapy for metastatic liver cancer which cannot be resected. The factors mentioned above influence the prognosis of patients after TAIT.

【Key words】 Liver neoplasms; Radiography, interventional; Treatment outcome

肝脏是恶性肿瘤易发生转移的器官之一,由于多种原因仅有 10% ~ 20% 的肝转移癌患者在发现时能够手术切除,而绝大多数患者没有手术切除的机会^[1-2]。对于这些患者临床上大多采用姑息性治疗^[3]。其中经肝动脉介入治疗(transarterial interventional therapy, TAIT)在综合治疗中占有越来越重

要的地位。本研究回顾性分析我院 1997 年 1 月至 2000 年 6 月 470 例连续行 TAIT 治疗的肝转移癌患者的临床资料,评价 TAIT 在肝转移癌综合治疗中的价值,并探讨影响患者预后的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组肝转移癌患者 470 例,其中男 294 例,女 176 例;年龄 27 ~ 81 岁,中位年龄 56 岁。原发肿瘤部位:结直肠 161 例,胃 67 例,乳腺 56 例,肺 42 例,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2009.02.012

作者单位: 100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科
(闫东、李槐、刘德忠、曾辉英),流行病学研究室(魏文强)

通信作者: 李槐, Email: lihuai1956@hotmail.com

胰腺 34 例,食管 22 例,胃肠间叶组织 16 例,卵巢 13 例,鼻咽部 10 例,胆囊 10 例,壶腹部 6 例,肾 5 例,其他部位 28 例。肝转移癌单发 78 例,其中累及肝右叶 57 例,累及肝左叶 13 例,累及多个肝叶 8 例;肝转移癌多发 392 例,其中累及肝右叶 77 例,累及肝左叶 14 例,累及多个肝叶 301 例。发现原发肿瘤至发现肝转移时间为 0~218 个月。

1.2 原发肿瘤和肝转移癌的诊断

1.2.1 原发肿瘤的诊断:349 例患者原发肿瘤经手术切除,65 例患者通过内镜或经皮穿刺取得肿瘤组织,病理检查明确诊断;其余 56 例由 1 名主任医师、2 名副主任医师、1 名高年资主治医师阅读 CT 和(或)MRI 检查结果,结合临床病史及各种血清学检查资料,并参考 B 超检查结果作出临床诊断。

1.2.2 肝转移癌的诊断:4 例患者切除原发肿瘤同时行肝转移癌切除,通过病理检查获得诊断;466 例未切除肝转移癌患者,由上述医师作出临床诊断。

1.3 治疗方法

TAIT 前均行血管造影检查,根据转移癌数目、侵犯范围及血供情况行肝动脉灌注化疗(transarterial infusion,TAI)和(或)栓塞治疗(transarterial embolization,TAE)。依第 1 次血管造影检查情况将肝转移癌分为血供缺乏型和血供丰富型。本组中 128 例为血供丰富型。化疗药物依原发肿瘤而定,单药、双药或三药联合应用。栓塞剂使用碘化油和(或)明胶海绵。

首次行 TAIT 适应证:卡氏评分 ≥ 70 分,WBC $\geq 3.5 \times 10^9/L$,PLT $\geq 50 \times 10^9/L$,肝肾功能检测结果在正常参考值 3 倍以内。

470 例患者共行 TAIT 1231 例次,行 3 次以上治疗者 189 例。333 例行 TAI+TAE,98 例仅行 TAI,39 例行皮下植入化疗药盒经肝动脉持续灌注化疗。

1.4 疗效评估

疗效评估采用 WHO 制定的标准。所有可测量肿瘤完全消失且持续 4 周以上者评价为完全缓解;各肿瘤最大两垂直径之积总和减少 50% 以上且持续 4 周以上者评价为部分缓解;各肿瘤最大两垂直径之积总和增大 $<25\%$,减少 $<50\%$,且持续 4 周以上者评价为稳定;至少有 1 个肿瘤双径乘积增大 25% 以上,或出现新肿瘤者则评价为进展。

1.5 随访

经电话随访 1~99 个月,其中 57 例失访,随访率为 87.9% (413/470)。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。采用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率,预后影响因素的单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

470 例患者中,完全缓解率为 20.0% (94/470),部分缓解率为 30.4% (143/470),总有效率为 50.4% (237/470)。至随访结束时,386 例死亡,生存时间 1~99 个月。原发肿瘤部位对肝转移癌患者疗效的影响见表 1。

表 1 不同部位原发肿瘤肝转移患者的疗效

原发肿瘤部位	例数	生存率(%)					中位生存时间(月)
		0.5 年	1 年	2 年	3 年	5 年	
结直肠	161	91.6	68.6	22.5	13.0	4.9	15.6
胃	67	84.8	47.1	18.6	7.6	7.6	12.0
乳腺	56	94.6	75.9	35.2	18.6	0	19.0
肺	42	92.6	30.0	12.0	8.0	0	8.5
胰腺	34	58.7	31.1	10.4	3.5	0	9.0
食管	22	-	-	-	-	-	9.5
胃肠间叶组织	16	-	-	-	-	-	23.3
卵巢	13	-	-	-	-	-	11.0
鼻咽部	10	-	-	-	-	-	14.8
胆囊	10	-	-	-	-	-	6.5
壶腹部	6	-	-	-	-	-	13.8
肾	5	-	-	-	-	-	10.0
其他	28	-	-	-	-	-	12.0
合计	470	85.3	58.0	21.7	11.6	5.9	13.5

注:“-”为未统计

2.2 毒副作用

全组 314 例次出现肝功能损害,主要表现为转氨酶和(或)胆红素 I~II 度升高;71 例次出现 I~II 度骨髓抑制,表现为白细胞及血小板不同程度降低。所有毒副作用于治疗后 10~20 d 消失。

2.3 预后影响因素

2.3.1 单因素分析结果:患者性别、血供状况、肝转移癌是单发还是多发、有无门静脉栓塞、原发肿瘤是否切除、TACE 后是否行辅助化疗、原发肿瘤部位是否为乳腺、肺、胰腺及 TACE 前有无其他部位转移与患者预后关系密切,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.834, 11.589, 28.430, 9.212, 30.731, 10.173, 7.406, 7.818, 9.950, 6.229, P < 0.05$)。

2.3.2 Cox 回归模型分析结果:原发肿瘤是否切除、肿瘤血供状况、肝转移癌是单发还是多发、有无门静脉栓塞、TAIT 后是否行辅助化疗、原发肿瘤是否为

乳腺癌、肿瘤是否累及多个肝叶、TAIT 前是否伴有其他部位转移共 8 项因素影响患者预后。见表 2。

3 讨论

由于肝脏具有明显的首过效应、恶性肿瘤供血主要来自肝动脉、血管的解剖结构和 TAIT 的易操作性等优势,使得肝脏恶性肿瘤行 TAIT 的有效率明显高于全身化疗。本组中位生存时间为 13.5 个月,可能与其中 33 例患者生存时间和随访时间不足 3 个月有关。本组生存时间不足 3 个月的患者均伴有 2 项以上危险因素。这提示伴有 2 项以上危险因素的患者,应考虑以支持治疗为主的综合治疗。

3.1 TAIT 治疗不同部位原发肿瘤肝转移的疗效

本组胃肠道间质瘤肝转移行 TAIT 治疗者中位生存时间明显高于姑息性治疗者。因患者肿瘤发现较早,均未联合伊马替尼治疗,这提示胃肠道间质瘤肝转移患者的 TAIT 疗效明显。但本组患者例数较少,需进一步积累经验。而行 TAIT 的乳腺癌患者中位生存时间明显高于全身化疗患者^[4]。TAIT 全身毒副作用较小,患者通常可以接受,笔者推荐乳腺癌肝转移患者应首选 TAIT。消化道恶性肿瘤肝转移者,TAIT 疗效均好于临床上全身化疗^[5]。胰腺癌为疗效最差的恶性实体肿瘤之一。本组胰腺癌肝转移患者行 TAIT 的中位生存时间略高于手术切除的中位生存时间,因此建议胰腺癌肝转移患者首选 TAIT。非小细胞肺癌肝转移发生率为 38%~60%^[4]。本组患者行 TAIT 后,1 年生存率为 30.0%,明显高于临床上全身化疗患者的生存率,且全身毒副作用小,提示非小细胞肺癌仅发生肝转移的患者应首选 TAIT。

3.2 影响 TAIT 疗效的因素

3.2.1 肿瘤血供状况:血供丰富型肝转移癌患者行 TAIT 时,肿瘤更容易暴露于高浓度的化疗药物中。对于这类患者,可将化疗药物与栓塞剂混合成乳剂注入肿瘤血管内,进一步提高肿瘤局部药物浓度,延

长肿瘤与药物的接触时间。

3.2.2 原发肿瘤是否切除:切除原发肿瘤可减轻机体的肿瘤负荷,并且此类患者肿瘤向外侵犯较少。

3.2.3 TAIT 后辅助化疗:肝脏存在双重血供,单一的 TAIT 不能达到理想疗效,且在发生肝转移的同时,可能已经存在其他部位的微小病灶。在控制肝转移的同时,应积极行全身化疗,消灭微小病灶,以控制病情整体进展。

3.2.4 转移癌侵犯范围和肿瘤数目:多发肝转移癌或累及多个肝叶者病程相对较晚,进展较快,TAIT 效果不佳,甚至还能加剧肝功能衰竭。

3.2.5 伴其他部位转移或门静脉栓塞:TAIT 前已有其他部位转移者累积生存率明显低于仅限于肝脏的转移者。此时单一治疗肝内转移癌已难以奏效,因此应根据轻重缓急,选择合适的治疗手段。

3.2.6 皮下植入化疗药盒经肝动脉持续灌注化疗:本组经肝动脉持续灌注化疗者较常规 TAIT 者中位生存时间延长,但无统计学意义。可能是本组病例数相对较少,且多为全身化疗失败的患者所致。

总之,肿瘤血供丰富、原发肿瘤已切除、TAIT 后辅助化疗和原发肿瘤部位为乳腺是肝转移癌患者的保护性因素;而多发肝转移癌、肿瘤累及多个肝叶、伴有其他部位转移和门静脉栓塞为危险因素。伴有 2 项以上危险因素者,应尽量不行 TAIT,而行以支持治疗为主的综合治疗。

参考文献

- [1] Seidenfeld J, Korn A, Aronson N. Radiofrequency ablation of unresectable liver metastases. J Am Coll Surg, 2002, 195(3): 378-386.
- [2] Rueres T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. Eur J Cancer, 2002, 38(7): 1023-1033.
- [3] 张宗明. 中晚期肝治疗方法的选择. 中国现代普通外科进展, 2008, 11(1): 4-6.
- [4] Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. Hematol Oncol Clin North Am, 2002, 16(4): 947-967.
- [5] 周向毅, 廖彦, 黄维德. 肿瘤内局部注射化疗治疗胃癌肝转移. 中华消化外科杂志, 2008, 7(2): 152.

表 2 Cox 回归模型分析影响患者预后的因素

影响因素	β	S	χ^2 值	RR	95% 可信区间	P 值
原发肿瘤已切除	-0.517	0.124	17.322	0.596	0.467~0.761	<0.05
血供丰富	-0.417	0.117	12.593	0.659	0.524~0.830	<0.05
多发肝转移癌	0.523	0.177	8.721	1.687	1.192~2.386	<0.05
伴有门静脉栓塞	1.070	0.365	8.573	2.914	1.424~5.962	<0.05
TAIT 后行辅助化疗	-0.617	0.212	8.492	0.540	0.356~0.817	<0.05
原发肿瘤为乳腺癌	-0.476	0.170	7.838	0.621	0.445~0.867	<0.05
肿瘤累及多个肝叶	0.319	0.134	5.623	1.375	1.057~1.790	<0.05
伴有其他部位转移	0.278	0.119	5.463	1.321	1.046~1.669	<0.05

(收稿日期: 2008-11-28)

(本文编辑: 张玉琳)