

Application of hepatic arterial infusion chemotherapy in liver metastasis of gastric cancer

LIU Baojiang, ZHU Xu*, LIU Peng

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education],
Department of Interventional Therapy, Peking University
Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

[Abstract] Liver metastasis almost occur in patients with the advanced stage of gastric cancer, who have lost the chance of surgery. The multimodality therapies, including chemotherapy, surgery and minimally invasive interventional therapy were recommended in the clinic. Hepatic arterial infusion (HAI) transports cytotoxic agents directly through the artery, leading to the persistent higher plasma medicine level in tumor and lower systemic concentration, which has lower side effects and higher local control rate. The efficacy and the prognostic factors of HAI chemotherapy in the treatment of liver metastases from gastric cancer were reviewed in this article.

[Key words] Stomach neoplasms; Liver; Neoplasm metastasis; Chemotherapy, adjuvant; Hepatic arterial infusion
DOI:10.13929/j.1672-8475.201712003

肝动脉灌注化疗在胃癌肝转移中的临床应用

刘宝将, 朱旭*, 刘鹏

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所介入治疗科 恶性肿瘤发病机制及
转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] 胃癌晚期可发生肝转移, 此时患者多已丧失手术机会。目前临床对胃癌肝转移的治疗方法主要包括化疗、外科手术及微创介入治疗。肝动脉灌注(HAI)化疗通过动脉给药, 使病灶局部血药浓度维持在较高水平, 且外周血药浓度较低, 具有全身不良反应少、肿瘤局部控制率高等优点。本文主要就 HAI 化疗对胃癌肝转移的疗效及预后因素进行综述。

[关键词] 胃肿瘤; 肝; 肿瘤转移; 化学疗法, 辅助; 肝动脉灌注

[中图分类号] R735.2; R735.7; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)08-0509-04

胃癌是常见的恶性肿瘤, 在所有恶性肿瘤中其发病率居第 5 位, 死亡率居第 3 位^[1], 约 50% 胃癌发生于亚洲患者^[2]。多数患者确诊胃癌时已发生转移^[3], 其中 4%~14% 为肝转移, 此时患者 5 年生存率≤

10%^[4-5]。目前对于胃癌肝转移的治疗仍存在争议, 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)^[3]、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)原发性胃癌诊疗指南(2017. V1)^[6]及日本胃癌治疗指南(2014 ver. 4)^[7]均推荐对伴有转移的胃癌采用化疗、放疗、局部治疗如射频消融、灌注化疗等综合治疗。肝动脉灌注(hepatic arterial infusion, HAI)化疗是通过肝动脉导管将化疗药物长时间、稳定地泵入肝脏及肿瘤组织的一种治疗策略。近年来, 有学者^[8]对 HAI 化疗治疗胃癌肝转移进行评价, 认为 HAI 化疗是一种安全、有效的治疗方法, 在晚期胃癌多学科综合治疗中具

[基金项目] 国家自然科学基金(8157070688)。

[第一作者] 刘宝将(1991—), 男, 山东聊城人, 在读硕士。研究方向: 肿瘤介入与治疗。E-mail: lbjrk@163.com

[通信作者] 朱旭, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所介入治疗科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 100142。

E-mail: drzhuxu@163.com

[收稿日期] 2017-12-03 **[修回日期]** 2018-04-26

有重要作用。本文主要对胃癌肝转移 HAI 化疗的疗效及预后影响因素进行综述。

1 HAI 化疗的原理、适应证、禁忌证、常用药物及不良反应

1.1 原理 研究^[9]发现, HAI 化疗治疗肝癌时, 患者肝脏局部药物浓度可高达全身药物浓度的 100~400 倍, 而肿瘤组织药物浓度则高于正常肝组织的 5~20 倍, 且重复性好, 药物速度可控。目前 HAI 化疗已广泛应用于临床^[10]。HAI 化疗多采用 Seldinger 插管法经皮穿刺股动脉或锁骨下动脉, 引入导丝插入导管, 肝动脉造影后超选至靶动脉。采用一次大剂量冲击疗法、留置肝动脉化疗泵持续灌注化疗等方法, 可使药物维持在一定浓度而杀灭肿瘤细胞。

1.2 适应证及禁忌证 HAI 化疗的适应证包括: ①失去外科手术机会的原发性肝癌和继发性肝癌患者; ②肝功能较差或难以超选择性插管者; ③肝癌外科手术后复发或术后预防性灌注化疗。HAI 化疗无绝对禁忌证, 但对严重肝功能障碍、大量腹腔积液、重度黄疸及外周血白细胞 $<3 \times 10^9/L$ 者应慎用。

1.3 HAI 化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、顺铂(cisplatin, CDDP)、丝裂霉素(mutamyci, MMC)、阿霉素及其衍生物、奥沙利铂、伊立替康等均为常用的灌注化疗药物, 主要通过肝脏代谢, 外周药物浓度较小, 较为安全^[11]。

1.4 不良反应 HAI 化疗的不良反应分为药物毒性反应及导管相关并发症。消化道症状为最常见的药物毒性反应, Barnett 等^[12]分析 HAI 化疗后 4 580 例患者, 发现约 22% 出现消化道症状。5-FU 与消化道症状及骨髓抑制有明显相关性, 伊立替康与骨髓抑制明显相关, 另外 5-FU 也与硬化性胆管炎及化学性肝炎明显相关^[13]。导管相关并发症一般与导管尖端插入动脉的位置及导管型号等有关^[14]。在操作过程中采取一些预防措施, 如选择适当直径的导管以及进行保护性栓塞等有利于减少不良反应^[11]。

2 HAI 化疗治疗胃癌肝转移的疗效

2.1 有效性及患者生存结果 多项研究^[15-20]对于胃癌肝转移 HAI 化疗的有效性、患者生存结果见表 1, 不同研究中报道的中位生存期及 HAI 化疗有效率的差别可能与化疗方案的选择、原发灶的病理类型等有关。

2.2 HAI 化疗在胃癌肝转移手术切除中的应用 临床仅 0.4%~1.0% 的胃癌患者可接受根治性切除术, 患者 5 年生存率约 10%~20%^[5], 且其中 60%~75% 术后发生局部复发或远处转移。HAI 化疗可有效防止

胃癌肝转移病灶切除术后复发, 延长患者生存期^[15-21]。预防性 HAI 化疗尤适用于胃癌肝转移的高风险患者。陈继红等^[18]对胃癌并多发性肝转移患者姑息性胃切除术后应用 HAI 化疗, 发现 HAI 化疗组中位生存期为 13.7 个月, 无 HAI 化疗组为 9.4 个月, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

研究^[22]表明, 术前灌注化疗可减轻肿瘤负荷, 提高手术成功率, 减少术后复发, 延长患者生存期; 同时可为不可切除的患者争取手术切除机会。与全身化疗相比, 对无肝转移胃癌患者行根治性切除术后 HAI 化疗可明显延缓患者术后出现肝转移的时间^[23]。

2.3 HAI 化疗与其他治疗疗效对比

2.3.1 与全身静脉化疗对比 胃癌肝转移常用治疗方案为全身静脉化疗^[7], 但不良反应明显, 患者耐受性差。目前暂无国际公认的标准化疗方案。对人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阴性或低表达的患者, 仍以 5-FU 为基础化疗药物, 联合紫杉类或铂类; 对 HER-2 表达阳性的患者可考虑应用曲妥珠单抗克隆抗体。FOLFOX 方案(5-FU、奥沙利铂、亚叶酸钙)是东亚国家胃癌的首选方案, 目前常用的 FOLFOX 方案有效率为 54%~72.6%, 患者中位生存期为 6.9~11.9 个月^[24]; 另有研究^[25]报道, 应用 XELOX 方案治疗患者的中位生存期为 9.4 个月。王怀璋等^[19]对比分析 HAI 化疗及全身静脉化疗的疗效, 发现观察组(HAI 化疗, 23 例)及对照组(全身静脉化疗, 26 例)近期有效率分别为 100% 及 23.1%; 患者 1、2、3 年生存率分别为 100%、73.9%、39.1% 及 57.7%、30.8%、11.5%, 观察组中位生存期为 24 个月, 而对照组仅为 12 个月; 且观察组中更少出现不良反应(腹腔积液发生率 17.40% vs 42.30%, $P<0.05$)。与全身静脉化疗相比, HAI 化疗可减少不良反应, 提高患者的生活质量, 并延长其生存时间。

2.3.2 与姑息性切除术对比 病灶 <5 cm、单叶转移是姑息性切除胃癌肝转移的最佳指征^[26]。研究^[27]报道, 对胃癌伴多发性肝转移患者进行姑息性手术切除并不能提高患者的生存率。陈俊强等^[28]收集 24 例胃癌伴多发性肝转移但无肝外转移的患者, 对其中 10 例行 HAI 化疗(HAI 组), 14 例行姑息性胃切除术(姑息切除组), 发现 HAI 化疗组中位生存期明显长于姑息切除组[(476 $\pm$ 118)天 vs (202 $\pm$ 25)天, $P=0.0198$]。对于胃癌伴肝内多发转移患者, HAI 化疗疗效优于姑息性切除治疗。

表 1 不同研究中 HAI 化疗治疗胃癌肝转移的有效性 & 患者生存结果

第一作者	发表年	样本量(例)	化疗方案	疗效				有效率(%)	总生存率(%)			生存期(月)
				CR	PR	SD	PD		1 年	3 年	5 年	
Fukami Y ^[15]	2017	14	FEM	—	—	—	—	79	71.4	42.9	42.9	29.9*
Seki H ^[16]	2016	14	FEM	2	4	3	5	42.86	64.2	14.3	7.14	12.7*
Ota T ^[17]	2009	11	5-FU	3	7	0	1	90.91	—	—	—	8~34
陈继红 ^[18]	2009	14	5-FU	4	7	—	—	78.57	63	18	—	13.7*
王怀璋 ^[19]	2004	23	EFP	8	15	0	0	100	100	73	39	24*
Takeno A ^[20]	2003	19	—	3	2	0	14	26.32	—	—	—	29.8*

注:5-FU;5-氟尿嘧啶;FEM;5-FU、表柔比星、丝裂霉素;EFP;5-FU、顺铂、足叶乙甙;CR:完全缓解;PR 部分缓解;SD:稳定;PD:进展;有效率=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%;*:中位生存期

2.4 HAI 化疗联合 TACE 胃癌肝转移中的应用

HAI 化疗联合其他局部治疗方案,有利于提高患者生存率,延长生存时间^[8],HAI 化疗联合肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是常见的联合治疗方案,保证疗效的关键在于寻找并栓塞肿瘤侧支血供,对富血供病灶尤其应积极进行栓塞。HAI 化疗联合 TACE 时可减少化疗药物用量,以进一步减少患者全身不良反应^[29-30]。

3 影响 HAI 化疗的预后因素

影响 HAI 治疗胃癌肝转移疗效的预后因素主要为有无肝外转移、胃癌肝转移发生时间、化疗方案的选择及患者血清 CEA 水平等^[13]。

3.1 肝外转移 胃癌肝转移患者伴肝外转移时预后差,生存期短。Kumada 等^[31]发现,对不可切除胃癌肝转移患者采用同样 HAI 化疗方案,无肝外转移者与伴肝外转移者 1 年生存率分别为 56.5%、23.0%,中位生存期为 12.9、8.8 个月,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2 胃癌肝转移发生时间 同时性肝转移患者预后较异时性肝转移更差。Kumada 等^[31]发现,HAI 化疗治疗同时性肝转移患者的有效率明显低于其治疗异时性肝转移患者的有效率[41.7%(15/36) vs 74.1%(20/27), $P < 0.05$]。Nashimoto 等^[32]研究结果显示,19 例同时性肝转移患者及 9 例异时性肝转移患者 HAI 化疗后 2 年生存率分别为 10.5%及 53.3%。

3.3 化疗方案 HAI 化疗方案是影响胃癌肝转移患者预后的重要因素。目前临床常用 HAI 化疗方案与胃癌化疗方案类似。Yonemura 等^[33]报道,MMC 静脉给药(39 例)、MMC HAI 给药(19 例)及 MMC+CDDP HAI 给药(24 例)治疗胃癌肝转移的有效率分别为 4%、29%及 73%,患者中位生存时间分别为 2.9、2.9 及 11.8 个月,MMC+CDDP HAI 给药效果最佳。Hashimoto 等^[34]对 17 例胃癌肝转移患者进行

HAI 化疗,其中 7 例(FEM 方案组)采用 5-FU、表柔比星及 MMC,10 例(非 FEM 方案组)采用其他化疗药物,2 组有效率分别为 33.3%、10.0%,患者 1 年生存率分别为 51.4%、10.0%,中位生存期分别为 430 天、147 天,FEM 组优于非 FEM 组。

3.4 血清 CEA 水平 研究^[15]报道,血清 CEA 水平变化是胃癌肝转移 HAI 化疗的预后因子,术前 CEA 水平越高,预后越差。

4 展望

HAI 化疗因局部控制率高、不良反应少、可重复性好在胃癌肝转移局部治疗中具有优势,在肝切除术前及术后的辅助化疗、联合 TACE 治疗等方面均显示出较好的应用前景。有学者^[35]发现,对于可切除的胃癌肝转移进行 HAI 化疗,亦可获得较长的无进展生存期。但另有研究^[36]表明,HAI 化疗虽可提高治疗胃癌肝转移的近期有效率,却并不能提高患者的总生存率。近年有关 HAI 化疗治疗胃癌肝转移的研究多为病例报道或小样本研究,有待今后开展大样本随机对照试验,进一步验证 HAI 化疗用于胃癌肝转移的安全性及有效性。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015,65(2):87-108.
- [2] Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. World J Gastroenterol, 2014,20(16):4483-4490.
- [3] Ajani JA, D'amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3. 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2016,14(10):1286-1312.
- [4] Kakeji Y, Morita M, Maehara Y. Strategies for treating liver metastasis from gastric cancer. Surg Today, 2010,40(4):287-294.
- [5] Martella L, Bertozzi S, Londero AP, et al. Surgery for liver metastases from gastric cancer: A Meta-analysis of observational studies. Medicine (Baltimore), 2015,94(31):e1113.

- [6] 吴一龙,徐瑞华,沈琳,等.胃癌诊断和治疗//中国临床肿瘤学会(CSCO).原发性胃癌诊疗指南(2017.V1).北京:人民卫生出版社,2017:49-56.
- [7] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, 2017,20(1):1-19.
- [8] Jerraya H, Saidani A, Khalfallah M, et al. Management of liver metastases from gastric carcinoma: Where is the evidence? *Tunis Med*, 2013,91(1):1-5.
- [9] 王建华.肝癌的介入治疗进展//中华医学会.中华医学会第一次全国介入医学学术会议.北京:中华医学会,2001:82-85.
- [10] Leal JN, Kingham TP. Hepatic artery infusion chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015,24(1):121-148.
- [11] Florcken A, Schaefer C, Bichev D, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: An analysis in Western patients. *Tumori*, 2011,97(1):19-24.
- [12] Barnett KT, Malafa MP. Complications of hepatic artery infusion: A review of 4580 reported cases. *Int J Gastrointest Cancer*, 2001,30(3):147-160.
- [13] 刘鹏,朱旭,杨仁杰,等.72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析.介入放射学杂志,2013,22(9):742-746.
- [14] Imamine R, Shibata T, Shinozuka K, et al. Complications in hepatic arterial infusion chemotherapy: Retrospective comparison of catheter tip placement in the right/left hepatic artery vs. the gastroduodenal artery. *Surg Today*, 2017,47(7):851-858.
- [15] Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Adjuvant hepatic artery infusion chemotherapy after hemihepatectomy for gastric cancer liver metastases. *Int J Surg*, 2017,46:79-84.
- [16] Seki H, Ohi H, Ozaki T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using fluorouracil, epirubicin, and mitomycin C for patients with liver metastases from gastric cancer after treatment failure of systemic S-1 plus cisplatin. *Acta Radiol*, 2016,57(7):781-788.
- [17] Ota T, Shuto K, Ohira G, et al. Evaluation of hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastasis from gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009,36(12):2019-2021.
- [18] 陈继红,魏少忠,陈健,等.肝动脉灌注化疗治疗胃癌同时多发性肝转移的疗效观察.肿瘤防治研究,2009,36(10):879-881.
- [19] 王怀璋,王程虎,郭晨阳.留置肝动脉导管化学治疗胃癌肝转移23例.中国肿瘤临床与康复,2004,11(4):65-67.
- [20] Takeno A, Fujitani K, Tsujinaka T, et al. Evaluation of arterial infusion chemotherapy for liver metastasis from gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2003,30(11):1631-1634.
- [21] Koderu Y, Fujitani K, Fukushima N, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: A review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer*, 2014,17(2):206-212.
- [22] 李占武,王利.进展期胃癌术前区域动脉灌注化疗进展.中华胃肠外科杂志,2013,16(2):197-200.
- [23] 许宇彪,李碧锦,何二松,等.基于生存分析的肝动脉灌注化疗预防胃癌肝转移的临床研究.中外医学研究,2014,12(30):22-23.
- [24] Haghighi S, Kasbkar H, Esmailpour K, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) as first line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016,17(7):3277-3280.
- [25] Zhang W, Yu Y, Fang Y, et al. Systemic chemotherapy as a main strategy for liver metastases from gastric cancer. *Clin Transl Oncol*, 2015,17(11):888-894.
- [26] 何裕隆.胃癌肝转移的外科治疗.中华胃肠外科杂志,2014,17(2):105-107.
- [27] Chang YR, Han DS, Kong SH, et al. The value of palliative gastrectomy in gastric cancer with distant metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2012,19(4):1231-1239.
- [28] 陈俊强,詹文华,何裕隆,等.肝动脉灌注化疗和姑息性胃切除治疗胃癌多发性肝转移患者的疗效比较.中华胃肠外科杂志,2003,6(6):372-374.
- [29] Chen H, Liu P, Xu HF, et al. Low-dose, short-interval target vessel regional chemotherapy through the hepatic artery combined with transarterial embolization in gastric cancer patients with liver metastases after failure of first-line or second-line chemotherapy: A preliminary analysis. *Anticancer Drugs*, 2014,25(1):92-100.
- [30] 陆若飞,施海辉,黄桃辉.经肝动脉灌注化疗栓塞术与单纯肝动脉灌注术对胃癌肝转移瘤的疗效对比.实用癌症杂志,2015,30(1):63-65.
- [31] Kumada T, Arai Y, Itoh K, et al. Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. *Oncology*, 1999,57(3):216-223.
- [32] Nashimoto A, Tsuchiya Y, Sasaki J, et al. Evaluation of hepatic arterial infusion chemotherapy using reservoir for liver metastases from gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1998,25(9):1402-1405.
- [33] Yonemura Y, Matuki N, Sakuma H, et al. Effect of intra-hepatoarterial infusion of MMC and CDDP for gastric cancer patients with liver metastases. *Surg Today*, 1992,22(3):253-259.
- [34] Hashimoto M, Tsuji Y, Tomita I, et al. Evaluation of intra-arterial infusion chemotherapy for liver metastasis from gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1997,24(12):1715-1718.
- [35] Toyokawa T, Ohira M, Sakurai K, et al. Long-term survival with complete remission after hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastasis from gastric cancer: A case report. *World J Surg Oncol*, 2015,13:268.
- [36] Ojima H, Ootake S, Yokobori T, et al. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2007,5:70.