

· 临床研究 ·

TACE 治疗化疗后进展期结直肠癌肝转移的临床研究

全毅, 何柱光, 李祥厦

(广东省肇庆市第一人民医院肿瘤科 526000)

摘要:目的 探讨采用经导管动脉内化疗栓塞(TACE)治疗化疗后进展期结直肠癌肝转移的临床疗效。方法 选择 45 例采用 FOLFOX6 方案化疗后疗效评估为肿瘤进展的结直肠癌肝转移患者,应用氟尿嘧啶、奥沙利铂及碘油经肝动脉灌注化疗栓塞,观察近期疗效、不良反应及 1 年生存率。TACE 前及 TACE 1 周后抽取患者外周血,应用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群。结果 TACE 1 周后患者外周血丙氨酸转氨酶(ALT)、CD4⁺较 TACE 前升高($P < 0.05$),而 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺的差异无统计学意义($P > 0.05$)。TACE 后常见的不良反应主要有腹痛、恶心、呕吐、发热及肝功能损害等。45 例患者完全缓解 0 例,部分缓解 14 例,稳定 21 例。结论 TACE 可作为治疗一线化疗失败的结直肠癌肝转移有效的二线补救方案。

关键词:化学栓塞,治疗性;结直肠肿瘤;肿瘤转移

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0859-02

Clinical research of TACE treatment of advanced colorectal carcinoma with hepatic metastases after chemotherapy

Quan Yi, He Zhuguang, Li Xiangxia

(Department of Oncology, The First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing, Guangdong 526000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in the treatment of advanced colorectal carcinoma with hepatic metastases after chemotherapy. **Methods** 45 patients with advanced colorectal carcinoma and hepatic metastases who had received FOLFOX6 chemotherapy previously and had been assessed as tumor progression were enrolled. Fluorouracil, oxaliplatin and lipiodol were infused via hepatic artery to perform chemoembolization, and the recent efficacy, adverse reactions and 1-year survival rate were observed. Peripheral blood of patients were collected before and one week after TACE. Flow cytometry was applied to detect the T-lymphocyte subgroups in peripheral blood. **Results** Alanine aminotransferase (ALT) and CD4⁺ in peripheral blood of patients one week after TACE were higher than those before TACE ($P < 0.05$), while the differences of CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺ showed no statistical significance ($P > 0.05$). The common adverse reaction after TACE were mainly abdominal pain, nausea, vomiting, fever and liver function damage. There were 0 case of complete remission, 14 cases of partial remission and 21 cases of stability in 45 patients. **Conclusion** TACE can be served as effective second-line remedial regimen in treatment of patients with colorectal carcinoma and hepatic metastases who failed first-line chemotherapy.

Key words: chemoembolization, therapeutic; colorectal neoplasms; neoplasm metastasis

大肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,结直肠癌患者并发肝转移相当常见,是影响结直肠癌预后的重要因素。手术切除的结直肠癌患者中,40%~50%最终会发生肝转移,10%~25%的结直肠癌患者确诊时即伴有肝转移,25%的患者行结直肠癌根治术后发生延迟性肝转移,而只有10%~25%的肝转移患者适合手术治疗。近来由于 FOLFOX6 化疗方案(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶或亚叶酸钙)的应用提高了治疗有效率,但其对化疗无效的患者,1 年生存率仅为 5.9%^[1]。本课题收集了 45 例 FOLFOX6 方案辅助化疗后处于进展期的结直肠癌肝转移患者,将经导管动脉内化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)方案作为补救治疗措施,对上述患者进行治疗,观察近期临床疗效及其免疫功能变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2005 年 3 月至 2010 年 3 月接受 FOLFOX6 方案辅助化疗后处于进展期的结直肠癌肝转移患者 45 例,男 27 例,女 18 例;年龄 37~65 岁,平均 54 岁;其中,结肠癌 26 例,直肠癌 19 例,均手术后病理诊断证实;肝转移癌单发 17 例,多发者 28 例,转移灶局限于半肝者 25 例。45 例患者均采用标准 FOLFOX6 方案进行化疗,疗程为 2 周,按照

WHO 实体瘤疗效标准进行评价。所有患者身体功能状态(Karnofsky's performance status, KPS)评分在 70 分以上,生存预期 3 个月以上。

1.2 TACE 治疗方法 应用 Seldinger 技术穿刺右股动脉,插管至腹腔干动脉、肠系膜上动脉进行造影,了解转移癌的血供情况,超选择插至靶血管行灌注化疗及化疗栓塞。介入治疗方案:先行靶动脉灌注四氢叶酸钙 0.2 g 及氟尿嘧啶 1.0 g,再根据肿瘤血供、大小将奥沙利铂 100~150 mg 与超液化碘油 5~10 mL 充分乳化后行靶动脉栓塞,栓塞剂根据肿瘤染色程度决定剂量,最大碘油剂量达 10 mL。治疗间隔时间为 3~4 周。

1.3 检测方法及主要试剂 采用 FACS Vantage 流式细胞分析仪(美国 Becton Dickinson 公司)进行外周血 T 淋巴细胞亚群[白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞/CD8⁺ T 细胞]分析检测,严格按试剂盒说明书操作。小鼠抗人 CD3、CD4、CD8 单克隆抗体试剂盒均由博士德生物有限公司提供。

1.4 观察指标 所有患者于 TACE 前和 TACE 1 周后采集外周静脉血,检测外周血 T 淋巴细胞亚群变化。并定期进行临床生化及血常规检查以评估治疗的毒性反应。复查腹部及盆腔 CT,胸部正、侧位 X 线片,检测血癌胚抗原(carcinoem-

bryonic antigen, CEA) 等, 2 次介入治疗后进行肿瘤评估。按照 WHO 抗肿瘤药物客观疗效标准评价疗效, 完全缓解: 所有可见病灶消失至少维持 4 周以上; 部分缓解: 各病灶最大两条垂直径线之乘积的总和减少 50% 以上, 维持 4 周以上, 无病灶进展, 无新病灶出现; 稳定: 肿瘤体积缩小低于 50% 或增大低于 25%, 无新病灶出现; 进展: 肿瘤体积增大不低于 25% 或出现新病灶。毒性反应按 WHO 抗癌药物毒性反应分度标准进行评价, 将其分为 0~IV 度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TACE 前、后肝功能的比较 TACE 1 周后患者血丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 较 TACE 前升高 ($P < 0.05$), 总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 及清蛋白在 TACE 前、后变化不大 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 TACE 前、后患者肝功能情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	ALT(U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	清蛋白(g/L)
TACE 前	45	75.2 \pm 30.4	21.3 \pm 11.4	30.4 \pm 4.2
TACE 1 周后	45	115.1 \pm 35.3*	26.2 \pm 14.6	29.8 \pm 3.6

*: $P < 0.05$, 与 TACE 前比较。

2.2 TACE 前、后外周血 T 淋巴细胞亚群的比较 TACE 1 周后患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞较 TACE 前有所升高, 但 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的差异无统计学意义, 仅 TACE 前、后 CD4⁺ 的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 TACE 前、后患者外周血 T 细胞亚群的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
TACE 前	45	64.5 \pm 5.7	35.6 \pm 6.3	32.7 \pm 5.4	1.2 \pm 0.7
TACE 1 周后	45	67.7 \pm 6.5	43.2 \pm 5.8*	33.5 \pm 6.5	1.5 \pm 0.8

*: $P < 0.05$, 与 TACE 前比较。

2.3 并发症 TACE 后常见的不良反应主要有腹痛、恶心、呕吐、发热及肝功能损害等, 经对症处理后上述症状缓解。化疗药物的不良反应, 如奥沙利铂的末梢神经毒性、骨髓抑制等均限于 I~II 度。所有病例均未发生严重并发症。

2.4 近期疗效 45 例患者共行化疗栓塞术 93 次, 每例 2~3 次。其中, 完全缓解 0 例, 部分缓解 14 例, 稳定 21 例, 肿瘤进展 10 例。0.5 年生存率为 100.0%, 1 年生存率为 63.5%, 本组病例的中位生存期为 13.8 个月。

3 讨 论

结直肠癌患者并发肝转移相当常见, 是结直肠癌治疗失败的主要原因。据报道肠癌患者中 35% 发生肝转移, 但只有 10%~25% 的肝转移患者适合手术治疗, 结直肠癌肝转移如不进行治疗, 其自然生存期仅为 6~9 个月^[2]。近年来奥沙利铂、伊立替康等药物的应用提高了结直肠癌的治疗有效率。Goldberg 等^[3]于 1999 年 5 月至 2001 年 4 月组织了一项国际多中心研究, 比较了 5-氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂 3 个不同组合对未经治疗的转移性结直肠癌的疗效和毒性作用, 结果发现, 采用氟尿嘧啶、四氢叶酸钙、奥沙利铂治疗的患者, 其中位肿瘤进展时间为 8.7 个月, 有效率为 45%, 中位生存期为 19.5

个月。但对于一线化疗失败的患者, Miyanari 等^[1]研究认为化疗无效者的 1 年生存率为 5.9%, 无 1 例超过 2 年。目前, FOLFOX6 方案被公认为一线化疗方案, 失败者可改用 FOLFIRI (亚叶酸+5-氟尿嘧啶+伊立替康) 方案。本研究选择了 45 例 FOLFOX6 化疗方案失败的结直肠癌肝转移患者, 对其进行 TACE 补救治疗, 45 例患者共行化疗栓塞术 93 次, 无肝转移灶完全消失病例, 但有 14 例肝转移灶明显缩小, 达到部分缓解; 0.5 年生存率为 100.0%, 1 年生存率为 63.5%, 本组病例的中位生存期为 13.8 个月, 取得了良好的近期疗效。这提示结直肠癌肝转移患者行 FOLFOX6 化疗方案治疗失败的患者采用 TACE 补救治疗也能取得较好的疗效, TACE 后患者肝功能检查提示 ALT 有所升高, 经保肝、对症治疗后恢复正常, 而 TBIL 及清蛋白等指标均无明显变化, 提示患者可耐受 TACE。本研究亦显示结肠癌肝转移患者在治疗后, T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均比治疗前有所升高, 其中 CD3⁺ 与 TACE 前比较差异有统计学意义, 表明 TACE 后活化 T 细胞明显增多, 以细胞免疫改变为主, 表明抗肿瘤治疗有利于提高患者的细胞免疫功能, 增强机体的抗癌能力, 提高机体的自体免疫机能。

有报道指出单发乏血供、多发富血供和多发乏血供转移瘤采用动脉介入行 2 个疗程化疗灌注, 平均生存期分别为 17.3 个月、11.7 个月、7.9 个月, 这提示化疗栓塞疗效明显优于化疗灌注, 有研究指出行化疗栓塞治疗的患者平均中位生存期明显高于全身化疗, 认为其原因主要在于肝动脉内局部灌注可使肿瘤组织局部药物浓度增高, 同时行动脉碘油栓塞后, 可使肿瘤组织血供减少, 癌组织坏死; 碘油与抗癌药物混合后, 抗癌药物在肿瘤组织内缓慢释放, 使癌细胞长时间接受高浓度抗癌药物作用。周期性介入化疗, 可减少患者痛苦、降低治疗费用。近年来有较多研究显示, 对于 III 期结直肠癌患者, 术前介入治疗可降低术后肝转移的风险及术后转移复发风险^[4-9]。因此, 肝动脉介入化疗栓塞为肝转移性结直肠癌患者提供了一条较好的治疗途径。TACE 可使肿瘤组织供血明显减少。由于混合抗癌药物的超液态碘油长期滞留于肿瘤区, 使抗癌药物缓慢释放, 在肿瘤局部长期保持高浓度, 局部杀伤肿瘤细胞的作用显著。研究认为 TACE 可缩小肿瘤体积, 抑制肿瘤生长, 并使部分不能手术切除的肝转移灶缩小至可行手术切除的大小, 提高了患者生存期^[10-15]。因此, 作者认为, 对于一线化疗方案失败后的结直肠癌肝转移患者, TACE 可以作为二线补救治疗措施, 在全身静脉化疗基础上配合介入治疗可作为晚期结直肠癌的治疗方案。

参考文献:

- [1] Miyanari N, Mori T, Takahashi K, et al. Evaluation of aggressively treated patients with unresectable multiple liver metastases from colorectal Cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2002, 45(11):1503-1509.
- [2] Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, et al. Recurrence patterns after curative resection of colorectal Cancer in patients followed for a minimum of ten years[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(53):1362-1366.
- [3] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus (下转第 863 页)

的剂量分布,而使邻近危及器官得到很好保护,急、慢性不良反应明显降低。张富利等^[1]研究了术后宫颈癌不同放疗的剂量学,结果表明 IMRT 计划的膀胱、直肠、小肠 D50 均低于常规 4 野和 2 野计划,而左、右股骨头 D50 的差异无统计学意义,认为在宫颈癌术后放疗中,IMRT 较常规放疗有剂量学优势。

文献报道 IMRT 在宫颈癌术后放疗中的剂量学优势仅限于与常规放疗的比较,而对于非手术患者,文献报道较少。本研究中,手术组与非手术组宫颈癌患者靶区计划不均匀性指数和适型指数无明显差异,表示靶区计划相似度高。本研究在靶区勾画标准相似条件下,宫颈癌患者术后小肠、膀胱、股骨头的受照剂量总体上高于非手术组,与术后盆腔结构改变有关,但差异无统计学意义,直肠受照剂量总体上非手术组高于手术组,差异也无统计学意义。因此,无论是手术治疗还是非手术治疗的宫颈癌患者,只要靶区设计合理,不会增加危及器官的受照剂量,也不会增加放疗相关的不良反应。

参考文献:

[1] Jaggi R, Moran J, Marsh R, et al. Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast Cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(5): 1594-1603.

[2] Kang H, Yorke ED, Yang J, et al. Evaluation of tumor motion effects on dose distribution for hypofractionated intensity-modulated radiotherapy of non-small-cell lung cancer [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2010, 11(3): 3182.

[3] Werbrouck J, Duprez F, De Neve W, et al. Lack of a correlation between γ H2AX foci kinetics in lymphocytes and the severity of acute normal tissue reactions during IMRT

treatment for head and neck Cancer [J]. *Int J Radiat Biol*, 2011, 87(1): 46-56.

[4] 郑亚琴,邢晓汾,邢玉荣,等. 宫颈癌术后调强放疗照射野设计的探讨 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2010, 30(2): 191-194.

[5] Loisel C, Koh WJ. The emerging use of IMRT for treatment of cervical Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(12): 1425-1434.

[6] 王平,郑芳,李炜修,等. 宫颈癌发病年龄及病因变化趋势研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 78(12): 1835-1837.

[7] 李隆玉,乔志强,张燕玲. 不同病理类型宫颈癌发病年龄趋势的初步观察 [J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34(6): 338-340.

[8] Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical Cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 261-266.

[9] 张玉海,李月敏,夏火生,等. 宫颈癌术后不同放疗技术剂量学比较研究 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2010, 27(1): 1583-1587.

[10] 陈真云,盛修贵,李慧芹,等. 调强放射治疗在宫颈癌术后治疗中的临床研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(7): 539-542.

[11] 张富利,陈静,陈建平,等. 宫颈癌术后盆腔调强放疗计划方法的剂量学比较研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(1): 37-39.

(收稿日期:2011-09-01 修回日期:2012-02-11)

(上接第 860 页)

leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 23-30.

[4] 赵明,潘长穿,李旺,等. 肝动脉灌注氟尿苷优化结直肠癌肝转移患者的化疗方案的探索性研究 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2011, 32(3): 348-354.

[5] 许剑民,钟芸诗,牛伟新,等. 术前肝动脉联合区域动脉灌注化疗预防结直肠癌术后肝转移 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(2): 88-92.

[6] 卢冠铭,龚艺贞,黎乐群. 经皮射频消融与无水乙醇注射治疗合并肝硬化的小肝癌疗效比较的 Meta 分析 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(14): 1805-1807.

[7] 全毅,刘建刚,蔡悦成,等. 经肝动脉化疗栓塞联合肿瘤间质治疗肝癌临床研究 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(8): 924-926.

[8] 庄兴俊,欧娟娟,高云姝,等. 高强度聚焦超声联合肝动脉介入化疗治疗 45 例中、晚期肝癌的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(1): 46-47.

[9] 程乐,陈康,张雪斌,等. 肝转移性结肠癌的介入治疗 [J]. *实用医技杂志*, 2005, 12(21): 3050-3050.

[10] 林刚,樊双义,马朋林,等. 射频消融术治疗肝脏肿瘤的临床观察 [J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16(24): 3802-3805.

[11] 陈颖华,陆敏强,许尔蛟,等. 射频消融治疗肝癌肝移植术后肿瘤肝内复发的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(23): 3647-3650.

[12] 于杰. 经皮水冷微波、射频消融和手术切除治疗早期肝细胞癌的前瞻性对照研究 [D]. 北京:军医进修学院, 2010.

[13] 周佩. 肝癌微波消融联合细胞免疫治疗的实验及临床初步研究 [D]. 北京:军医进修学院, 2009.

[14] 陈颖华,陆敏强,张彤,等. 射频消融治疗肝癌肝移植术后肿瘤肝内复发的临床分析 [J]. *器官移植*, 2010, 1(2): 84-87.

[15] 刘建勇,陆伟,周永和,等. 超声引导下经皮微波消融治疗邻近危险区域肝癌临床观察 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(4): 375-377.

(收稿日期:2011-11-13 修回日期:2012-02-16)