

• 临床研究 •

肝动脉置管持续灌注化疗和栓塞联合全身静脉化疗治疗 结直肠癌肝转移的疗效观察

李 毅¹, 卿 毅¹, 廖正银², 顾咸庆¹, 谢家印¹, 梁 伟¹, 彭 娜¹, 王 东^{1△}

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042;

2. 四川大学华西医院肿瘤二科, 成都 610041)

摘要:目的 研究 FOLFOX4 方案的肝动脉化疗栓塞联合肝动脉置管持续灌注化疗及静脉化疗对治疗结直肠癌肝转移的有效性及其安全性。方法 对 50 例诊断结直肠癌肝转移行 FOLFOX4 方案的肝动脉化疗栓塞联合肝动脉置管持续灌注及全身静脉化疗患者评价近期疗效并随访其生存状况。结果 50 例患者中有 46 例可评价近期疗效, 无 CR 病例, PR 20 例, SD 15 例, PD 11 例; 所有患者无Ⅲ级以上不良反应发生; 1、2、3 年生生存率分别为 71.4%、36.7%、10.4%, 中位生存期 19.7 个月。结论 基于 FOLFOX4 方案肝动脉化疗栓塞联合肝动脉置管持续灌注及全身静脉化疗治疗结直肠癌肝转移具有良好的近期疗效和总生存期, 患者耐受力良好, 联合治疗具备良好的治疗前景。

关键词: 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 肝动脉栓塞化疗; 动脉持续灌注化疗; FOLFOX4

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.29.011

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)29-3046-03

Observation of therapeutic effect of transcatheter hepatic arterial chemoembolization combined with continuous hepatic artery infusion and intravenous chemotherapy for patients with unresectable liver metastasis from colorectal cancer

Li Yi¹, Qing Yi¹, Liao Zhengyin², Gu Xianqing¹, Xie Jiayin¹, Liang Wei¹, Peng Na¹, Wang Dong^{1△}

(1. Cancer Center, Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical

University, Chongqing 400042, China; 2. Second Department of Oncology,

West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: **Objective** To study the therapeutic safety and efficacy of FOLFOX4-based TACE combined with continuous hepatic artery infusion and intravenous chemotherapy for patients with unresectable liver metastasis from colorectal cancer. **Methods** A total of 50 patients with unresectable liver metastasis from colorectal cancer were treated with continuous hepatic artery infusion and intravenous chemotherapy combined with TACE. Short- and long-term effects including initial treatment response, survival and treatment-related complications were assessed. **Results** The therapeutic effects of 46 patients could be assessed, no CR patient, 20 cases of PR, 15 cases of SD, 11 cases of PD. There were no exceeded III grade side effects or treatment-related complications. The 1-, 3- and 5-year survival rates were 71.4%, 36.7% and 10.4%, respectively. Median survival time was 19.7 months. **Conclusion** Continuous hepatic artery infusion and intravenous chemotherapy combined with TACE may be useful for patients with unresectable liver metastasis from colorectal cancer and side effects could be tolerant. Combined treatment may have a good prospect, but further prospective randomized control studies are needed to confirm this treatment modality.

Key words: colorectal neoplasms; neoplasm metastasis; hepatic artery chemoembolization; continuous artery infusion chemotherapy; FOLFOX4

肝脏具有特殊的解剖和双重供血的特点, 结直肠癌常经门静脉血流转移至肝脏, 确诊结直肠癌时约 20% 的患者已存在肝脏转移, 而肝脏转移是结直肠癌患者死亡的第 1 因素^[1]。结直肠癌患者诊断肝脏转移后中位生存时间为 12~21 个月^[2]。孤立性肝转移癌首选治疗方法为手术切除, 5 年生生存率可达 28%, 但只有 10%~20% 结直肠癌肝转移患者肝脏转移病灶适合手术切除。为了提高不能手术的结直肠癌肝转移患者的治疗效果和改善其生存期, 国内外多家医院对结直肠癌肝转移通过区域动脉灌注化疗进行了研究, 且采用动脉栓塞化疗 (TACE) 联合肝动脉置管持续灌注化疗药物治疗取得了一定的疗效^[3]。2004 年 Goldberg 等^[4]的一项国际多中心临床试验研究发现含奥沙利铂的 FOLFOX 方案治疗转移性结直肠癌的有效率为 45%, 中位生存期为 19.5 个月, 确立 FOLFOX4 方案为转移性结直肠癌的标准化疗方案。第三军医大学大坪医院野

战外科研究所肿瘤中心采用 FOLFOX4 方案进行肝动脉灌注化疗栓塞, 术后留置导管于肝动脉持续灌注化疗, 2 周后再采用上述方案进行全身静脉化疗, 取得了较好的结直肠癌肝转移治疗效果。现将本中心于 2008 年 1 月至 2010 年 1 月采用此方法治疗的 50 例结直肠癌肝转移患者情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 50 例患者均为第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心 2008 年 1 月至 2010 年 1 月住院患者, 均经组织病理学和(或)细胞学检查及 CT 影像学检查明确诊断为结直肠癌肝转移, 影像学上均有可测量的肿瘤病灶, KPS 评分大于 80 分, 肝功能评级为 Child A 和 B 级。其中男 32 例, 女 18 例, 年龄 45~75 岁, 中位年龄 58.1 岁; 结肠癌 35 例, 直肠癌 15 例。患者中 42 例为手术后出现肝转移, 出现肝转移时间 8~13 个月, 中位时间 11 个月; 8 例为原发病灶确诊时即存

在肝转移,其原发病灶均行姑息性手术切除。肝脏孤立性转移者 6 例,由于病变范围大或合并其他脏器非肿瘤性病变不能耐受手术未行手术治疗;42 例患者肝内病变广泛或存在 2 个以上不位于同一肝叶的病灶;2 例患者同时合并肺转移。

1.2 治疗方法 化疗方案采用标准的 FOLFOX4 方案,第 1 周采用肝动脉灌注和肝动脉置管持续泵入治疗,第 3 周采用静脉给药,每 4 周重复一次上述方案。

1.2.1 肝动脉灌注化疗栓塞和肝动脉置管持续泵注化疗 采用改良 Seldinger 穿刺法行股动脉穿刺插管,术中选择 5F-RH 或 Yashra 导管置于腹腔干动脉及肝固有动脉造影,腹腔干动脉造影(欧乃派克 300 mg/mL,4 mL/s,总量 20 mL,压力 300 Psi),肝固有动脉造影(欧乃派克 300 mg/mL,2 mL/s,总量 10 mL,压力 200 Psi)。根据造影显示的肝内病变范围及血供情况先于肝固有动脉经动脉导管内推注 L-OHP 85 mg/m² 和 5-FU 400 mg/m²,灌注化疗结束后常规以 Progeat 微导管(日本泰尔茂)超选择至肝转移肿瘤靶动脉的主干给予碘化油(法国 Laboratoire Guerbet)5~20 mL 行栓塞治疗。若存在动静脉瘘者先予以明胶海绵栓塞微粒行栓塞治疗,再重复造影,动静脉瘘消失后再行碘化油行栓塞治疗。栓塞治疗后,将导管留置于肝固有动脉,常规肝素盐水封管,返回病房后再采用泰尔茂便携式输液泵给予 5-FU 600 mg/m² 动脉泵注持续 22 h,d1、d2, LV 200 mg/m²,5-FU 使用前 2 h 静脉输入。在动脉持续泵注药物治疗中每 2 h 经动脉导管推注 1 次肝素盐水(50 U/mL) 20 mL,防止动脉内血栓形成。

1.2.2 静脉化疗 静脉化疗方案:L-OHP 85 mg/m² 静脉滴注 d15;LV 200 mg/m²,5-FU 使用前 2 h 静脉输入,d15、d16;5-FU 400 mg/m² 静脉推注 d15、d16,5-FU 600 mg/m²,持续 22 h,d15、d16。

1.3 疗效及不良反应评价和随访

1.3.1 疗效评价 每个患者接受 2 个周期的完整治疗后评价近期疗效。疗效标准参考实体瘤近期疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。疗效判断依据为治疗前、后 CT 影像表现。如果患者肝脏有多个可测量病灶而不能全部评价时,选择 5 个目标病灶评价,其余则作为非目标病灶观察。

1.3.2 疗效计算 临床有效率(RR):(CR+PR)/总例数×100%;临床受益率(CBR):(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.3.3 不良反应评价 化疗毒性按 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性表现及分级标准观察评价,分为 0~Ⅳ级。

1.3.4 随访 所有评价了近期疗效的患者均接受随访,以电话或门诊复诊的形式随访至 2011 年 6 月。生存期的计算以患者诊断为结直肠癌肝转移的日期为起点,至随访终点仍生存及失访者作为截尾值处理,以月为单位计算。

2 结果

2.1 肝动脉造影情况 TACE 治疗中,肝动脉造影 18 例(36%)表现为富血供型,影像上表现为肝动脉增粗、迂曲,可见粗细不均、走行紊乱的肿瘤血管。实质期及静脉可见明显的圆形或类圆形肿瘤染色。32 例(64%)表现为乏血供型,影像表现为动脉期及实质期肿瘤染色不明显,仅见肝动脉分支较纤细,血管被牵拉直或弧形移位,无或仅见少量纤细的新生血管,静脉期肿瘤淡染。

2.2 临床近期疗效 50 例患者中有 2 例在治疗 1 个周期后因其他原因未继续治疗,2 例因肿瘤以外原因死亡不能评价疗效。其余 46 例患者均在采用动脉、静脉联合治疗 2 个周期(4

次连续化疗)后评价疗效。46 例可评价疗效患者中无 CR 病例,PR 20 例(43.48%),SD 15 例(32.61%),PD 11 例(23.91%),总有效率为 43.48%,临床获益率为 76.09%。

2.3 生存分析 46 例可评价疗效患者 1、2、3 年生存率分别为 71.4%、36.7%、10.4%,中位生存期 19.7 个月。生存曲线见图 1。

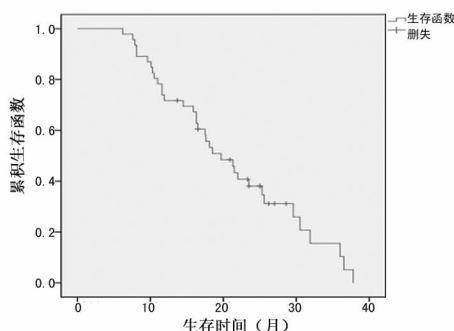


图 1 所有可评价疗效患者累积生存曲线

2.4 不良反应 绝大多数急性和亚急性不良反应为胃肠道反应和骨髓抑制。恶心、呕吐者 8 例(16.70%);白细胞下降者 10 例(20.80%);血小板下降者 5 例(10.40%);腹泻 28 例(60.87%);所有患者均出现转氨酶增高(100.00%),胆红素增高者 35 例(76.09%)。按化疗药物的不良反应评级标准分级均在 I~Ⅱ级,对症治疗后 4~7 d 恢复正常。

3 讨论

肝脏是结直肠癌血行转移的重要靶器官,约 20%Ⅱ期和 50%Ⅲ期结直肠癌患者根治术后发生肝脏转移,而出现肝转移明显影响患者预后,其中肝转移灶无法手术切除的患者中位生存期只有 6.9 个月^[5]。目前,对不能手术的结直肠癌肝转移患者主要采取全身静脉化疗为主的综合治疗,而抗癌药物杀伤癌细胞的效果取决于药物有效浓度与药物在肿瘤内存留时间的乘积,肿瘤组织中高浓度的抗癌药物能高度抑制肿瘤细胞的活性,能最大限度地杀伤癌细胞^[5]。近年来,研究证实抗癌药物直接经导管注入肿瘤供血动脉,药物分流明显减少,同时化疗药物可导致血管狭窄甚至闭塞,血流流速减慢,极大地提高了肿瘤局部的药物浓度,致肿瘤边缘抗癌药物浓度常常较静脉滴注高得多,可达全身静脉化疗的 9~68 倍,肝脏局部药物浓度较全身药物浓度提高 100~400 倍,肿瘤内药物浓度高于正常肝组织 5~20 倍^[6],持续灌注化疗还可维持一定的全身血药浓度,有利于控制病灶的肝外扩散^[7]。但 Meta 分析结果并不支持单独给予肝动脉灌注 5-FU 治疗结直肠癌肝转移,与全身静脉化疗比较肝动脉灌注只能提高肝脏局部反应率,但这种局部有效并不能转化为生存优势^[8]。肝脏转移灶的血供来源于肝动脉,门静脉不参与供血,因此,有研究通过化疗性栓塞和放射性栓塞来提高肝转移治疗效果。常用栓塞剂为碘化油,可通过周围小动脉进入肝窦,选择性沉积在肿瘤组织内,携带化疗药物可起化疗与栓塞双重作用,使药物直接接触肿瘤细胞作用时间增长,但由于转移性肝癌的血供不丰富,术中碘化油栓塞的量相对原发性肝癌栓塞时较少,对肿瘤的控制有一定的影响。国内一项回顾性对照研究显示 TACE 和静脉化疗相比在近期疗效上显示出一定的优势,在延长生存期的远期疗效上并无优势^[9],但最近意大利一项多中心的临床试验显示采用包被伊立替康的药物洗脱微球肝动脉栓塞化疗治疗结直肠癌肝转移较单纯全身静脉化疗明显提高疗效,总生存期从 15 个月延长至

22 个月,无疾病进展生存期由 4 个月延长至 7 个月,肝外进展时间也延长了 4 个月^[10]。本研究发现对于乏血供的肝脏转移肿瘤的控制主要是在于一个相对高浓度及稳定血药浓度的化疗药物,而栓塞治疗所起的作用相对较小,而富血供者两者均有较好的作用。

最近研究报道经左锁骨下动脉留置导管行 FOLFOX4 方案肝动脉化疗栓塞加灌注治疗不能手术及射频治疗且内科化疗无效结直肠癌肝转移有效率达 34%,从介入治疗开始计算中位生存期 22 个月,中位无疾病进展生存期 10 个月^[11]。尽管 TACE 联合肝动脉置管持续滴注化疗治疗肝转移癌有其优势,但其治疗仍主要针对肝转移灶本身。虽然肝转移灶局部控制较好,近期疗效明显,但无法控制其他部位转移。而静脉化疗优势在于化疗药物经静脉注射后能迅速分布于全身各器官,能有效杀灭血液中未定植的癌细胞及全身微小转移灶,能达到预防骨髓、骨骼、肺等远处转移的目的,理论上亦能控制肝脏转移灶。因此,在肝动脉灌注化疗栓塞和术后留置导管肝动脉持续灌注化疗基础上再联合全身静脉化疗则有可能解决肝外其他部位转移致远期疗效不佳的问题。目前,各个学者报道的具体治疗方案不一,近期疗效及中位生存时间、无疾病进展时间均有较大差别,目前,尚无大宗病例的临床试验报道。2000 年英国的一项前瞻性随机对照临床研究发现 29 例肝动脉灌注联合全身静脉滴注 5-FU 和亚叶酸钙与 30 例单纯全身静脉滴注 5-FU 和亚叶酸钙治疗结直肠癌肝转移比较只能增加肝转移灶的部分缓解率,而死于肝外转移进展时间及总生存时间均无明显差异,未能解决肝外转移致总生存期无明显改善的问题^[12]。2009 年美国一项 49 例无法手术切除结直肠癌肝转移患者的 I 期临床试验研究则发现经肝动脉灌注氟尿苷和地塞米松联合全身静脉灌注奥沙利铂或伊立替康治疗后患者局部有效率高达 92%(包括 CR 8%和 PR 84%),使 47%原来无法手术患者变为可以手术治疗,原来未应用化疗者中位生存时间长达 50.8 个月,既往接受过治疗者中位生存时间也长达 35 个月^[13]。大型随机对照 III 期临床试验显示 FOLFOX4 方案在全身静脉化疗治疗晚期大肠癌的有效率、TTP、OS 各方面均优于 IFL 方案。同时有研究发现肝动脉灌注奥沙利铂联合静脉滴注亚叶酸钙和 5-FU 治疗不能手术且全身静脉化疗失败的结直肠癌肝转移患者取得中位生存期 16 个月和中位无疾病进展生存期 7 个月的良好疗效^[14]。因此,作者在此基础上首次提出基于 FOLFOX4 方案的 TACE 联合肝动脉置管持续灌注化疗及全身静脉化疗一线治疗不能手术的结直肠癌肝转移患者,共治疗 50 例,46 例可评价疗效的病例中总有效率(CR+PR)为 43.48%,临床获益率(CR+PR+SD)为 76.09%,中位生存期 19.7 个月,无 III 级及以上的不良反应发生,与 Barber 等^[15]的 Meta 分析结果肿瘤缓解率 41%和中位生存期 15 个月相比略高,初步证明了该方案的有效性及安全性。

参考文献:

[1] Benoist S, Pautrat K, Mitry E, et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases [J]. *Br J Surg*, 2005, 92(9): 1155-1160.

[2] Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(28):3806-3815.

[3] 赵燕,汪森明,张健. 结直肠癌肝转移经肝动脉栓塞及持续灌注化疗的临床疗效[J]. *癌症*, 2002, 21(4):421-423.

[4] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1):23-30.

[5] Takahashi Y. Gastrointestinal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31(8):1275-1279.

[6] Lorenz M, Muller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma[J]. *Clin Oncol*, 2000, 18(2):243-246.

[7] 高中度,茅爱武,朱元禄,等. 大肠癌肝转移的介入治疗[J]. *肿瘤研究与临床*, 1999, 11(5):318-319.

[8] Mocellin S, Pilati P, Lise M, et al. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(35):5649-5654.

[9] 水会锋,葛莲英. 肝动脉化疗栓塞与静脉化疗治疗结直肠癌肝转移的疗效[J]. *中国癌症防治杂志*, 2010, 2(1):18-21.

[10] Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy(FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(4):1387-1395.

[11] 宗登伟,郭晨阳,黎海亮,等. 经左锁骨下动脉留置导管肝动脉化疗栓塞加灌注治疗结直肠癌肝转移疗效观察[J]. *当代医学*, 2010, 16(5):34-36.

[12] Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al. Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(5):468-473.

[13] Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21):3465-3471.

[14] Boige V, Malka D, Elias D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1):219-226.

[15] Barber FD, Mavligit G, Kurzrock R. Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(5):425-436.