

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.08.019

伊立替康肝动脉化疗栓塞联合 5-Fu/CF 静脉化疗治疗结直肠癌肝转移的临床观察

徐 华, 刘安文, 谢春英, 吴建兵

Clinical Study of TACE with Irinotecan and Lipiodol Combining with Intravenous Chemotherapy of CF/5-Fu in Treatment of Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer

XU Hua, LIU An-wen, XIE Chun-ying, WU Jian-bing

Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and toxicity of TACE using Irinotecan and lipiodol combining with intravenous CF/5-Fu in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. **Methods** Twenty six cases with hepatic metastasis from colorectal cancer were treated by the above-mentioned method, every three weeks was a cycle. **Results** Two cases had complete response, eight cases had partial response, thirteen cases had stable disease and three cases with progressive disease. Gross efficiency rate was 38.46% and the stability rate was 50%. The clinical beneficial response rate was 88.46%. Median time to progression was 7.3 months and median overall survival time was 14.2 months. The common treatment related adverse events were neutropenia and delayed diarrhea. Toxic effect was light. **Conclusion** TACE using Irinotecan and Lipiodol combining with intravenous CF/5-Fu in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer is an effective and well tolerated regimen.

Key words: Irinotecan; Hepatic metastasis; Colorectal cancer; Intervention

摘要:目的 评价伊立替康介入栓塞联合 5-Fu/CF 静脉化疗治疗结直肠癌肝转移的疗效和毒性。**方法** 结直肠癌肝转移患者行 TACE 术,伊立替康(CPT-11)加超液化碘油化疗栓塞,介入完成后即行 5-Fu/CF 静脉化疗,每 3 周重复。**结果** 全组 26 例患者共接受了 98 个周期化疗,平均 4 个周期(3~6 周期)。CR 2 例(7.69%),PR 8 例(30.77%),SD 13 例(50%),PD 3 例(11.54%);临床获益率 88.46%(23/26);中位疾病进展时间 7.3 月;中位生存期 14.2 月。最常见的毒副反应是中粒细胞减少,消化道反应,多为 I~II 级。**结论** 伊立替康肝动脉化疗栓塞联合 CF/5-Fu 静脉化疗治疗结直肠癌肝转移疗效肯定,毒性反应可以耐受。

关键词: 伊立替康;肝转移癌;结直肠癌;介入

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2009)08-0696-03

0 引言

结直肠癌肝转移是影响结直肠癌预后的重要因素。25%的结直肠癌患者确诊时即伴随肝转移,另 25%患者则在根治术后出现延迟性肝转移。手术切除肝转移灶是目前唯一能达到治愈的治疗手段,但仅 10%~20%结直肠癌肝转移患者适合手术切除^[1]。如何通过积极的综合治疗改善结直肠癌肝转移患者的预后,一直是国内外的研究热点。我们于 2003 年 2 月~2005 年 8 月应用伊立替康(Irinotecan, CPT-11)肝动脉化疗栓塞联合 CF/5-Fu 静脉化

疗治疗结直肠癌肝转移 26 例,疗效肯定,毒性反应可以耐受,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

结直肠癌肝转移患者共 26 例,男 18 例,女 8 例;年龄 29~72 岁,中位年龄 54 岁。全部病例均经病理证实,并有客观可测量病灶,其中结肠癌 20 例,直肠癌 6 例;5 例患者原发灶未切除。初治者 7 例,复治者 19 例。复治患者既往用药包括 CF、5-Fu、DDP、L-OHP 等。Karnofsky(KPS)评分≥60 分,血常规、肝肾功能、心电图基本正常。

1.2 治疗方法

所有病例均行经股动脉改良 Seldinger 技术穿

收稿日期:2008-07-08;修回日期:2008-08-18

作者单位:330006 南昌大学第二附属医院肿瘤科

作者简介:徐华(1971-),女,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤内科治疗工作

刺,肝动脉 DSA 造影,根据 DSA 表现和转移灶的多少决定化疗药及碘油用量。介入治疗中伊立替康(CPT-11)100~200 mg 加超液化碘油 5~20 ml 充分混合后沿导管缓慢灌注,用量多少以肿瘤完全充填为标准。介入完成后即行静脉化疗:CF 200 mg/m² 2 h, d1、2;5-Fu 400 mg/m² bolus, 随后用 5-Fu 600 mg/m² 22 h d1、2。每 3 周重复。一般至少 2 个周期。

1.3 评价标准

近期疗效按 1981 年 WHO 统一标准评价,取病灶最大径及与其相垂直的经线,两者长度相乘,得到最大垂直乘积,再将各病灶最大垂直乘积相加,分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效率 RR = CR + PR,临床获益率 CBR = CR + PR + SD。毒副反应按 WHO 标准分为 0~IV 级。总生存期(OS):从开始治疗至死亡或未次随访时间。疾病进展时间(TTP):自开始治疗至肿瘤复发或进展的时间。

2 结果

2.1 疗效

全组患者共接受了 98 个周期化疗,平均 4 个周期(3~6 周期)。CR 2 例(7.69%),PR 8 例(30.77%),SD 13 例(50%),PD 3 例(11.54%)。CBR 88.46%(23/26),OS 4~23 月;MST 14.2 月;TTP 2~19 月,中位 TTP 7.3 月。

2.2 毒性反应

最常见的毒副反应是中性粒细胞减少,消化道反应,包括恶心、呕吐及迟发性腹泻,多为 I~II 级。全组无治疗相关性死亡,见表 1。

表 1 26 例患者化疗的毒副反应(例,%)
Table 1 Toxic and side reaction of chemotherapy in 26 patients(case,%)

Toxic reaction	I~II	III~IV
Nausea	16(61.53)	0(0)
Vomiting	11(42.31)	1(3.85)
Delayed diarrhea	10(38.46)	1(3.85)
Acute cholinergic syndrome	9(34.62)	0(0)
Neutropenia	8(30.77)	2(7.69)
Thrombocytopenia	5(19.23)	0(0)
Anemia	4(15.38)	0(0)
Fever	1(3.85)	0(0)
Infect	1(3.85)	0(0)
Alopecia	11(42.31)	0(0)

2.3 毒副反应的处理

伊立替康的剂量限制性毒性为迟发性腹泻和骨髓抑制。迟发性腹泻为用药后 24h 后发生的腹泻,于第一次稀便后立即口服易蒙停 4 mg,以后每 2 h 口服 2 mg,直至腹泻停止,并及时补液和复查电解质,防止水、电解质紊乱。骨髓抑制发生后及时应用细胞集落刺激因子(G-CSF)。

3 讨论

伊立替康为半合成喜树碱衍生物,抗癌活性强,CPT-11 主要作用于真核细胞 DNA 的拓扑异构酶 I,阻碍 DNA 复制和 RNA 转录,引起不可逆的 DNA 键断裂,最终导致细胞死亡。CPT-11 对转移性大肠癌,无论是初治还是在 5-Fu 治疗失败后作为二线药物,均取得肯定疗效^[2-3]。黄勇等^[4]应用 CPT-11 周疗法治疗了 24 例 5-Fu 耐药的转移性大肠癌,有效率达 16.7%,近半数(45.8%)病例 SD,平均生存期 11 月。庄潮平等^[15]应用卡培他滨联合依立替康或恩度治疗耐药晚期结直肠癌,依立替康组有效率为 32%,肿瘤进展时间 6.2 月。

由于肝脏有门静脉、肝动脉双重供血,结直肠癌发生肝转移概率很高。结直肠癌肝转移的非手术治疗包括全身静脉化疗和针对肝脏的局部治疗。对于大多数肝转移患者,可能同时存在肺、骨等脏器转移而危及生命,全身化疗是目前最常见手段。但全身化疗对靶器官的药物浓度低,难以形成有效浓度,而恶性肿瘤的疗效在一定范围内与药物浓度呈正比关系。针对肝脏的局部治疗虽然能提高肝脏局部的药物浓度,提高疗效,但对于减少其他部位如肺、腹腔的转移复发作用不明显,能否延长患者的生存时间也存在争议^[6-7]。经肝动脉化疗栓塞术(TACE)可发挥肝动脉栓塞术和化疗药物的协同作用,在破坏肿瘤血供使肿瘤细胞处于缺氧环境的同时,增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,碘油与抗癌药物混合后,抗癌药物在肿瘤组织内缓慢释放延长了化疗药物在肝脏的作用时间,使药物在肿瘤局部保持高浓度,也使不良反应减少。TACE 最初被用于原发性肝癌的治疗,近年来有研究提示对于结直肠癌肝转移有一定疗效。文献报道 TACE 术后肿瘤明显缩小占 40%,肿瘤停止生长 24%,中位生存期 8.5~23 月不等^[8]。2005 年 Wasser 等^[9]报道了 21 例结直肠癌肝转移患者共行 68 次 TACE 术,中位生存期为 13.8 月,无疾病生存期为 5.8 月。我们将全身治疗及局部治疗结合起来,采用伊立替康肝动脉化疗栓塞及 CF/5-Fu 全身静脉化疗治疗 26 例结直肠癌肝转移患者,有效率达 38.46%,半数(50%)病例达 SD,平均生存期 MST 14.2 月,中位 TTP 7.3 月。本

组结果与国内外有关研究结果相一致且略有提高,毒副反应较轻。

我们认为,伊立替康肝动脉化疗栓塞联合 CF/5-Fu 静脉化疗治疗结直肠癌肝转移将局部化疗与全身化疗联合,优势互补,克服了各自的不足,疗效肯定,毒性反应可以耐受,是值得推荐的一种治疗方案。但由于病例数少,还有待进一步累积病例验证。

参考文献:

[1] Adam R. Current surgical strategies for the treatment of colorectal cancer liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2004, 2(suppl):21-26.

[2] Saltz L B, Cox J V, Blank C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2000, 343(13):905-914.

[3] 钱羽,臧爱华. 晚期转移性结直肠癌内科治疗进展[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(1):70-73.

[4] 黄勇,秦叔逵,钱军,等. 伊立替康周疗法治疗转移性大肠癌的

临床观察[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(2):110-112.

[5] 庄潮平,蔡高阳,李廷汉,等. 卡培他滨联合血管内抑素或依立替康治疗奥沙利铂耐药晚期结直肠癌[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(2):175-180.

[6] Oshowo A, Gillams AR, Lees WR, et al. Radiofrequency ablation extends the scope of surgery in colorectal liver metastasis[J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29(3):244-247.

[7] Oshowo A, Gillams AR, Harrison E, et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases[J]. Br J Surg, 2003, 90(10), 1240-1243.

[8] Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases Indication technique results[J]. Rofo, 2002, 174(6):675-683.

[9] Wasser K, Giebel F, Fischbach R, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using degradable starch microspheres (spherex): personal investigations and review of literature[J]. Radiologe, 2005, 45(7):633-643.

[编辑:贺文;校对:周永红]

• 简讯 •

《肿瘤防治研究》杂志诚聘审稿专家

《肿瘤防治研究》杂志是由中华人民共和国卫生部主管、中国抗癌协会主办的肿瘤医学学术期刊,是传播我国肿瘤学领域最新科研成果和学术进展的重要载体,是外界了解我国肿瘤学领域的一个重要窗口。多年来,本刊一直以“百花齐放、百家争鸣”为办刊的指导原则,严格执行同行审稿、编审专家组集体定稿的制度。本刊审稿专家队伍以编委为主体,由近百位具有较深学术造诣的肿瘤学各专业学者组成,这支高水平的审稿专家队伍对于《肿瘤防治研究》杂志保持学术权威性和领先地位发挥着重要的作用。

为了进一步提高审稿质量,加快审稿速度,提高论文发表时效性,满足广大作者与读者的热切需求,本刊决定面向全国公开遴选肿瘤学领域各学科(专业)审稿专家,使更多有学识、有水平,并热心期刊工作的优秀专家参与到本刊审稿工作中来,从而进一步提高本刊学术质量,更好地发挥《肿瘤防治研究》杂志作为我国肿瘤学领域主流学术期刊应有的作用。凡具备下述条件者,请和我们联系:

1. 学风严谨,关心并支持《肿瘤防治研究》杂志的各项工作;
2. 热心审稿工作并对此项工作有一定了解,有充裕的时间和充沛的精力,能承诺按时反馈审稿意见;
3. 有较深的学术造诣,熟悉并了解肿瘤学相关领域在国内外的现状和发展趋势;
4. 精于科学研究和论文写作,近年来发表过多篇学术论文或曾主编出版过学术专著;
5. 具有高级技术职称或博士学位;
6. 有相对固定的工作单位,通讯方便、快捷,懂电脑操作,能进行网络审稿。

具备以上条件,并愿意承担《肿瘤防治研究》杂志审稿工作的肿瘤学各学科专家,请向编辑部索取并填写《肿瘤防治研究杂志审稿专家登记表》,连同个人简历一份,通过电子邮件发送到编辑部邮箱(hongwu1222@126.com),经审查合格后予以确认。

通信地址:武汉武昌卓刀泉南路 116 号《肿瘤防治研究》编辑部

邮政编码:430079

电话/传真:027-87670126

联系人:刘红武

E-mail: hongwu1222@126.com

网址: http://www.zlfzyj.com http://www.zlfzyj.com.cn