

• 临床研究 •

Arterial infusion of Oxaliplatin for treatment of liver metastases from colorectal cancer after surgery

LI Hui, JIANG Xu, YANG Chaoai, WANG Weixing, CHEN Wenhui,

LIU Jingyu, LIU Hang, YANG Jijin*

(Department of Intervention, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effectiveness, safety and influencing factors of arterial infusion of oxaliplatin for the treatment of colorectal liver metastases after surgery. **Methods** Totally 68 colorectal liver metastases after surgery patients pathologically confirmed received at least two course of arterial infusion of oxaliplatin combined with TACE. According to postoperative intravenous chemotherapy, the patients were divided into group A (no chemotherapy) and group B (chemotherapy). Survival time of patients were followed up. According to the efficacy of solid tumor evaluation criteria the objective effect was evaluated, the adverse reactions were compared between two groups. Cox regression analysis was performed to assess the possible factors influencing survival time. **Results** The median overall survival (OS) of all the 68 patients was 18 months, with complete remission 16 cases, partial remission 26 cases, stable disease 21 cases, stable disease 5 cases, the response rate (RR) was 61.76% (42/68). The median progression-free survival (PFS) was 10 months. The RR, OS and PFS had no statistical difference (all $P > 0.05$). The variables that eventually entered the Cox regression model were tumor differentiation ($P = 0.003$, hazard ratio = 2.202). **Conclusion** Arterial infusion of oxaliplatin and TACE is effective in treating colorectal liver metastases after surgery, with high objective response rate.

[Key words] Colorectal neoplasms; Neoplasm metastasis; Liver; Oxaliplatin

DOI:10.13929/j.1672-8475.201611015

动脉微泵灌注奥沙利铂治疗结直肠癌术后肝转移

李 慧, 江 旭, 杨朝爱, 王卫星, 陈文会, 刘敬禹, 刘 航, 杨继金*

(第二军医大学附属长海医院介入科, 上海 200433)

[摘要] **目的** 探讨动脉微泵灌注奥沙利铂方案 TACE 治疗结直肠癌术后肝转移的有效性、安全性及其影响因素。**方法** 回顾性分析 68 例经病理证实且接受至少 2 个疗程的动脉微泵灌注奥沙利铂方案 TACE 治疗的结直肠癌术后肝转移患者的资料。以 TACE 前是否曾接受全身静脉化疗分为 A 组(未化疗)和 B 组(已化疗)。随访患者生存时间,按实体瘤的疗效评价标准评价客观疗效,对比两组的不良反应。对影响生存时间的可能因素进行 Cox 回归分析。**结果** 68 例患者中位生存期(OS)为 18 个月,中位无进展生存时间(PFS)为 10 个月。经治疗后完全缓解 16 例,部分缓解 26 例,稳定 21 例,进展 5 例;治疗有效率(RR)为 61.76%(42/68)。两组 RR、OS、PFS 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。两组不良反应中程度 $\geq$ I 级的发生率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。最终进入 Cox 回归模型的变量为肿瘤分化程度($P = 0.003$, 风险比 = 2.202)。**结论** 动脉微泵灌注奥沙利铂方案 TACE 治疗结直肠癌术后肝转移疗效确切,具有较高的客观有效率。

[关键词] 结直肠肿瘤;肿瘤转移;肝;奥沙利铂

[中图分类号] R735.3; R735.7; R816 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2017)08-0455-05

[基金项目] 上海市科委科研课题(14411960300)。

[第一作者] 李慧(1989—),女,安徽芜湖人,硕士,医师。研究方向:介入放射学。E-mail: ziyang89@163.com

[通信作者] 杨继金,第二军医大学附属长海医院介入科,200433。E-mail: jijinyang@sina.com

[收稿日期] 2016-11-12 **[修回日期]** 2017-04-20

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,肝脏是其转移的最常见部位,多数结直肠癌肝转移灶(colorectal liver metastases, CLM)无法获得根治性切除^[1]。以XELOX、FOLFOX、FOLFIRI为代表的化疗方案,其客观有效率约为40%^[2-4],分子靶向药物的应用进一步提高了疗效,但因费用昂贵且延长绝对生存期的效果有限,尚不宜推广。近年来,TACE治疗原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)取得满意疗效,同时其也应用于对CLM的治疗。有研究^[5-7]采用奥沙利铂、氟尿嘧啶(5-FU)方案行TACE治疗CLM的疗效确切^[5-7]。赵明等^[5]采用皮下埋泵间断灌注奥沙利铂然后较长时间灌注5-FU的方法,客观有效率达90%以上^[5],但1个疗程需4周的灌注时间,对临床应用有一定的限制。本研究探讨采用动脉微泵灌注奥沙利铂方案行TACE治疗,分析其对CLM的有效性、安全性及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2006年3月—2014年12月我院收治的68例CLM患者资料,男40例,女28例,年龄34~82岁,平均(58.0±24.0)岁。纳入标准:①经病理证实为CLM,同时及异时肝转移均可,同时肝转移经术中病理确诊,异时肝转移经CT和/或MRI、穿刺病理确诊;②实验室检查血白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$,胆红素 $<$ 正常值上限1.5倍,ALT $<$ 正常值上限3倍,肌酐 $< 120 \mu\text{mol/L}$,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长 $< 4 \text{ s}$;③接受至少2个疗程微泵灌注奥沙利铂方案TACE治疗。排除标准:①除肝脏外,存在其他部位转移灶;②有严重的基础疾病,如严重凝血障碍、严重心、肝、肾功能衰竭等。与原发灶同时发现肝转移患者35例,异时肝转移患者33例。原发灶位于结肠39例,直肠26例,直肠乙状结肠交界3例;病理类型均为腺癌,其中低分化

4例,中低分化5例,中分化52例,中高分化5例,高分化2例。68例患者中,34例原发灶切除术后、TACE术前未接受静脉化疗(A组),另34例曾接受静脉化疗(B组);化疗方案包括:奥沙利铂+5-FU、FOLFOX、mFOLFOX、FP、奥沙利铂+雷替曲塞、奥沙利铂、草酸铂+CF+FUdR、XELOX、伊立替康+希罗达等,具体疗程及剂量因人而异。6例原发灶切除术后、TACE术前曾接受放疗(具体疗程及剂量因病史采集缺失等原因不详)。

1.2 治疗方案 采用Siemens Axiom Artis DSA机或Toshiba INFX-8000V DSA机。于DSA引导下,经肝动脉将奥沙利铂(江苏恒瑞)50 mg(病灶 $> 5 \text{ cm}$ 时可酌情增至100 mg)与适量(5~20 ml)碘油混合进行化疗栓塞,而后留置导管缓慢(1~2 h)灌注100 mg,3~5天后(具体时间根据患者血常规及全身情况而定)嘱患者口服卡培他滨,以14天为一治疗周期,间隔2~3周进行下一疗程,6个疗程后间隔时间可适当延长至8~12周。

1.3 疗效及不良反应评价 TACE术后每2个月左右通过CT和/或MRI复查肝内转移灶,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应或患者放弃治疗,随访至2015年12月31日。采用实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价疗效,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、进展(progressive disease, PD)、稳定(stable disease, SD);每2个疗程后进行1次客观评价;计算治疗有效率(response rate, RR): $RR = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$ 。

综合WHO规定的抗癌药物常见毒副反应分级标准并参考我国国家食品药品监督管理总局不良反应标准分级,制定相关不良反应评判标准,见表1。对表1

表1 各种药物不良反应的评价标准

局部反应	I 级	II 级	III 级	IV 级
恶心及呕吐	每日1~2次,摄入基本正常,不影响活动	每日2~5次,摄入明显减低或活动受限	每日 > 6 次,无明显摄入,需静脉输液	由于低血压休克需其他途径营养
疼痛	不影响活动	影响活动或多次使用非麻醉性止痛药	影响日常活动或多次使用麻醉性止痛药	需急诊就诊
肝功能受损 (ALT、AST升高)	1.25~2.50倍ULN	$> 2.50 \sim 5.00$ 倍ULN	$> 5.00 \sim 10.00$ 倍ULN	> 10.00 倍ULN
白细胞减少	$2.5 \times 10^9/L \sim 3.5 \times 10^9/L$	$1.5 \times 10^9/L \sim 2.4 \times 10^9/L$	$1.0 \times 10^9/L \sim 1.4 \times 10^9/L$	$< 1.0 \times 10^9/L$
血小板减少	$50 \times 10^9 \sim 100 \times 10^9/L$	$30 \times 10^9 \sim 49 \times 10^9/L$	$20 \times 10^9 \sim 29 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$

注:ULN:正常值范围的上限,ALT、AST的ULN均为40 U/L

中未涉及的临床异常情况,按照下列标准对不良反应进行强度分级评估:Ⅰ级,短时间(<48 h)不适,无需治疗;Ⅱ级,轻、中度限制日常活动,无需或只需少量医疗干预;Ⅲ级,明显限制日常活动,需日常生活照顾及医疗干预;Ⅳ级,极度限制日常活动,显著地(对生命有危险并能够导致人体永久的或显著的伤残、对器官功能产生永久损伤)需要日常生活照顾及医疗干预。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。两组 RR 及各种不良反应中程度≥Ⅰ级的发生率比较采用 χ^2 检验,中位生存期(overall survival, OS)、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)的比较采用 Log-rank 检验和 Breslow 检验。对可能影响生存时间的多种因素[性别(X1)、年龄(X2)、肿瘤原发部位(X3)、淋巴结转移(X4)、肿瘤分化程度(X5)、治疗分组(X6)、中位 OS(T)、生存结局(Y)]行 Cox 比例风险回归模型分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 68 例患者共接受 TACE 治疗 347 例次,1 例患者 TACE 治疗 3~14 次,中位次数 7 次。A 组、B 组患者分别接受 181、166 例次 TACE。68 例患者的中位 OS 为 18 个月,中位 PFS 为 10 个月,见图 1、2;A 组中位 OS 及 PFS 分别为 19 个月及 12 个月,B 组分别为 17 个月及 9 个月,见图 3、4。68 例中,CR 16

例,PR 26 例(图 5),SD 21 例,PD 5 例,RR 为 61.76% (42/68),A、B 组的 RR 分别为 67.65% (23/34)、55.88% (19/34)。两组各疗效评价指标见表 2。两组 RR 差异无统计学意义($\chi^2=1.38, P>0.05$),OS、PFS 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 2 A 组与 B 组患者疗效评价指标(例, $n=34$)

组别	RECIST 标准			
	CR	PR	SD	PD
A 组	9	14	10	1
B 组	7	12	11	4
合计	16	26	21	5

2.2 药物不良反应 A 组和 B 组治疗后不良反应主要为恶心及呕吐、疼痛、肝功能受损、白细胞减少、血小板减少,多为Ⅰ~Ⅱ级(表 3),均经对症处理后好转,无治疗相关死亡发生。两组不良反应(恶心及呕吐、疼痛、肝功能受损、白细胞减少、血小板减少)中程度≥Ⅰ级的发生率差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 4。

2.3 影响因素 以 T、Y 为因变量,以 X1、X2、X3、X4、X5、X6 为协变量,变量引入标准 $\alpha_{入}=0.10$ 、排除标准 $\alpha_{出}=0.20$,结果显示最终进入模型的变量为 X5 ($P=0.003$,风险比=2.202)。

表 3 各种不良反应的程度分级(例)

不良反应	0 级		Ⅰ 级		Ⅱ 级		Ⅲ 级		Ⅳ 级	
	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组
恶心及呕吐	16	12	14	16	3	4	1	2	0	0
疼痛	18	14	9	11	5	7	2	2	0	0
肝功能受损	17	12	15	19	2	3	0	0	0	0
白细胞减少	26	24	8	9	0	1	0	0	0	0
血小板减少	29	25	5	8	0	1	0	0	0	0

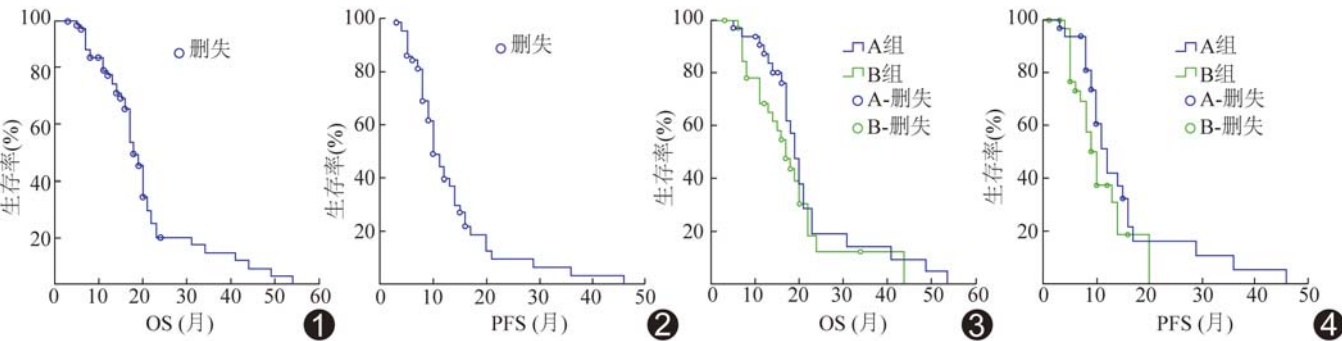


图 1 CLM 患者 OS 生存函数图 图 2 CLM 患者 PFS 生存函数图 图 3 两组患者 OS 生存函数图 图 4 两组患者 PFS 生存函数图

表 4 A 组与 B 组患者各种不良反应中程度 $\geq$ I 级的发生率比较[%(例), $n=34$]

组别	恶心及呕吐	疼痛	肝功能受损	白细胞减少	血小板减少
A 组	52.94(18/34)	47.06(16/34)	50.00(17/34)	23.53(8/34)	14.71(5/34)
B 组	64.71(22/34)	58.82(20/34)	64.71(22/34)	29.41(10/34)	26.47(9/34)
χ^2 值	0.40	0.44	0.64	0.22	1.14
P 值	0.636	0.618	0.52	0.815	0.42

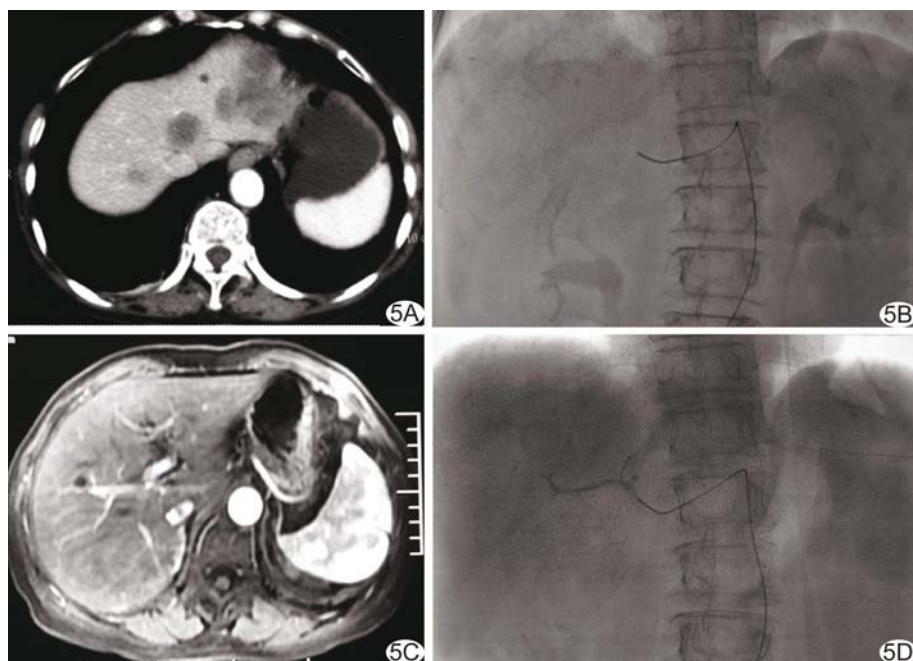


图 5 患者女, 66 岁, 结肠癌术后 A. 腹部 CT 示伴肝多发转移癌; B. 第 1 次肝 TACE 术, 肝内见多发淡薄结节状肿瘤染色影; C. 3 个月后肝脏 MRI 示左叶病灶基本坏死, 右后叶病灶仍有活性; D. MR 检查后次日, 第 3 次肝 TACE 术, 肝内未见明显肿瘤染色影

3 讨论

目前对 CLM 的首选根治方法为手术切除, 但因肿瘤多发或巨大无法切除, 仅 15%~20% CLM 患者确诊时适合手术治疗^[8]。研究^[9-10]表明 TACE 治疗 HCC 效果确切, 对 CLM 患者行 TACE 治疗可降低 CLM 切除术后的肝内复发率, 提高患者存活率。

关于治疗 CLM 的 TACE 术中药物选择尚无统一标准。临床试验^[11-12]表明, 奥沙利铂具有较优的治疗效果, 与卡培他滨联合化疗具有协同作用, 可明显提高对晚期结直肠癌的疗效。本研究将奥沙利铂与适量的碘油经肝动脉注入肿瘤进行化疗栓塞。依据药代动力学, 奥沙利铂需以 130 mg/m² 的剂量通过静脉滴注 2 h 才能发挥其最大药效; 但 TACE 时, 药物均以注射器推注, 无法持续 2 h。为兼顾奥沙利铂的时间依赖性, 本研究留置导管于肝动脉, 通过自动注药泵将其缓慢灌注 1~2 h, 延长药物在肿瘤的作用时间, 使病灶局部保持高浓度, 从而提高疗效。本研究中, TACE 术

后 1 周患者其开始服用卡培他滨, 14 天为 1 周期。间隔 2~3 周进行下一疗程, 6 个疗程后间隔时间可适当延长至 8~12 周, 较常规静脉化疗 3 周的间隔时间更长, 减少了患者的就诊次数。

胡江鸿等^[13]采用传统 XELOX 方案治疗结直肠癌根治术后复发, 发现 RR 为 46.2%, 中位 PFS 为 9.6 个月。本课题组前期采用改良 XELOX 方案治疗结直肠癌伴肝转移的研究^[14]结果显示, 18 例患者中位 OS 为 14 个月, 中位 PFS 为 8 个月, RR 为 50.0%。本研究中, 68 例患者的 RR 达 61.76%, 中位 PFS 为 10 个月。XELOX 方案在杀伤肿瘤细胞的同时, 对人体正常细胞也造成很大损伤。本研究提出的动脉微泵灌注奥沙利铂方案不仅可

提高有效性。本研究中患者常见不良反应包括恶心及呕吐、疼痛、肝功能受损、白细胞减少、血小板减少、外周感觉神经毒性, 大部分不良反应 $\leq$ II 级。TACE 一方面可发挥栓塞肝动脉作用, 阻断肿瘤的供血使其缺氧, 另一方面可通过动脉灌注药物, 增加肿瘤细胞对药物的敏感性。传统便携式输液泵常以 5 ml/h 的速度恒速给药, 一般需持续 48 h, 对血管有一定刺激性, 且易渗透至血管外, 引起组织炎症。还可因肢体受压、静脉留置针折叠、堵塞、温度变化等影响药液输入速度^[15], 影响药效的发挥。本研究通过留置导管于动脉内, 1~2 h 即可将药物全部泵入病灶内, 不仅可缩短治疗时间、减少传统化疗泵可能出现的一系列并发症, 且动脉用药更具有靶向性, 可提高病灶局部药物浓度, 从而增强疗效。

本研究中, 两组 RR、OS 及 PFS 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 但两组的生存函数曲线在治疗后

0~6 个月重合,治疗后 7、19、21、41 个月左右存在 4 处交点,表明在治疗后 7~19 个月、21~41 个月,A 组的生存率高于 B 组,提示 A 组接受本方案治疗的效果优于 B 组,对 CLM 患者根治术后应直接行动脉微泵灌注奥沙利铂方案 TACE 治疗。但本研究样本量较小,所得结论尚需扩大样本量进行进一步研究证实。

总之,动脉微泵灌注奥沙利铂方案效果确切,安全性更好,不良反应基本可耐受,可作为治疗 CLM 的一线治疗方案,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] Aruu M, Aldrighetti L, Castoldi R, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg*, 2008, 32(1):93-103.
- [2] Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*, 2005, 16(8):1311-1319.
- [3] Atlam R, Haller DG, Poston G, et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer: An expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann Oncol*, 2010, 21(8):1579-1584.
- [4] Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2):229-237.
- [5] 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. *中山大学学报(医学科学版)*, 2011, 32(3):348-354.
- [6] Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, et al. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):4888-4896.
- [7] Faleone A, Ricci S, Brnnetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13):1670-1676.
- [8] Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer*, 2009, 45(17):2947-2959.
- [9] Kemeny NE, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1999, 341(27):2039-2048.
- [10] Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6):1499-1505.
- [11] Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7):679-687.
- [12] Sakamoto J, Clin K, Kondo K, et al. Phase II study of a 4 week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(2):231-236.
- [13] 胡江鸿. 奥沙利铂联合卡培他滨一线治疗结直肠癌根治术后复发患者的分类及回归树分析. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(7):639-643.
- [14] 李慧,江旭,杨朝爱,等.改良 XELOX 方案治疗结直肠癌伴肝转移的临床研究. *实用放射学杂志*, 2015, 31(9):96-100.
- [15] 张燕,陈友燕,黄蓓. PICC 置管接化疗泵用于老年晚期肿瘤患者持续化疗的护理. *当代医学*, 2012, 18(4):130-131.

文章题名要求

▲题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要、特定的内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定主题词。

▲中文题名一般不宜超过 20 个字,必要时可加副题名。

▲英文题名应与中文题名含义一致。

▲题名应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学公式和化学式。