

● 论著 ●

CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子联合化疗治疗结直肠癌肝转移的疗效分析

张念华 陈高峰 李寿杰 高海利 武如通

(广东省第二人民医院肿瘤科 广州 510095)

摘要:目的:评价 CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子联合化疗治疗结直肠癌肝转移的临床价值。方法:选取 42 例在我科接受化疗的结直肠癌肝转移患者,随机分为两组,其中研究组 21 例,在化疗的同时并植入 ^{125}I 放射性粒子治疗,对照组 21 例,仅接受化疗。对所有患者按实体瘤疗效评价标准进行评价。结果:研究组完全缓解 2 例、部分缓解 16 例、稳定 3 例、进展 0 例,对照组完全缓解 0 例、部分缓解 11 例、稳定 8 例、进展 2 例。研究组客观反应率为 85.7%(18/21),对照组客观反应率为 52.4%(11/21),研究组的客观反应率较对照组明显升高($P=0.022$)。治疗过程中两组均未发现严重不良事件,大多不良反应都是轻微、一过性的。两组在 III~IV 度毒性反应方面并无明显差异。结论:CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子联合化疗治疗结直肠癌肝转移在提高临床疗效的同时,不良反应并未增加。

关键词:结直肠癌肝转移;化疗; ^{125}I 放射性粒子;近距离放射疗法

Clinical Observation of CT Guided ^{125}I Implantation Combined with Chemotherapy in Treating Liver Metastasis of Colorectal Cancer

ZHANG Nian-hua, CHEN Gao-feng, SHI Qing-hua, LI Shou-jie, GAO Hai-li, WU Ru-tong

(The Department of Oncology, Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095)

Abstract: Objective: To evaluate the clinical value of CT guided ^{125}I implantation combined with chemotherapy in treating liver metastasis of colorectal cancer. Methods: 42 cases of colorectal cancer with liver metastasis were received chemotherapy in our department, 21 cases received chemotherapy combined with CT guided radioactive ^{125}I implantation (experimental group), 21 cases received chemotherapy alone (control group). The effects were evaluated according to response evaluation criteria in solid tumors. Results: In the experimental group, complete response (CR) was 2, 16 had partial response (PR), 3 had stable disease (SD), and 0 had progressive disease (PD). While in the control group, CR was 0, 11 had PR, 8 had SD, and 2 had PD. The objective reaction rate in the experimental group was 85.7% (18/21), and was 52.4% (11/21) in the control group, the differences was higher group than that in the control group ($P=0.022$). During the follow-up periods, most toxicity were low-grade and transient, and clinically significant adverse event was not observed. The III~IV toxicities during treatments between the experimental group and control group were no difference. Conclusion: CT guided ^{125}I implantation combined with chemotherapy is more effective than chemotherapy alone in colorectal cancer patients with liver metastasis, and the adverse reactions were not increased.

Key words: Liver metastasis of colorectal cancer; Chemotherapy; ^{125}I radioactive particle; Brachytherapy

中图分类号: R730.55

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.10.001

结直肠癌是我国较常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率逐年增高。肝脏是晚期结直肠癌最常见的转移部位^[1-2],结直肠癌患者在初诊时有 15%~25% 已发生肝脏转移,晚期患者有 50%~70% 出现肝脏转移^[3]。肝脏转移是影响结直肠癌患者生存率的主要因素,其治疗一直是临床研究的热点,手术治疗是结直肠癌肝脏转移最为有效的方法,但仅有 10%~25% 肝脏转移患者有机会接受手术切除^[4]。目前肿瘤微创治疗在肝脏转移的综合治疗中越来越重要。植入 ^{125}I 放射性粒子治疗肝脏转移瘤具有可靠的局部疗效,并且副反应小,越来越多的被应用到肝脏转移瘤的治疗中。本研究通过在 CT 引导下对结直肠癌肝转移患者植入 ^{125}I 放射性粒子,分析其与化疗联合的疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2005 年 12 月~2011 年 3 月

在我院肿瘤科进行治疗的结直肠癌肝转移患者的临床资料,共 42 例患者,其中男 25 例,女 17 例;年龄 32~78 岁,中位年龄 59 岁。所有病例均经病理确诊为结直肠癌,有 CT 或 MRI 检查证实为肝转移患者,其中结肠癌 27 例、直肠癌 15 例。

1.2 仪器设备 CT 机为美国通用公司制造的螺旋 CT(16 排),在 120 kV 的条件下按 5 mm 厚度行薄层扫描。计算机立体定位系统(TPS 系统)为北京飞天兆业生产的(型号 HGGR23000)。 ^{125}I 放射性粒子由天津赛德公司生产,在术前必须进行高温灭菌、消毒。 ^{125}I 放射性粒子是钛合金圆柱体,钛合金壁厚 0.05 mm,长度 4.5 mm,直径约 0.8 mm,圆柱体内有银柱吸附 ^{125}I 核素。单个粒子的活度在 0.76~0.84 mCi 之间。手术过程中采用 18 G 穿刺针,使用配套植入枪通过针道将粒子送至肿瘤局部。

1.3 植入 ^{125}I 放射性粒子的操作方法 所有患者在

治疗前均进行 CT 扫描明确全身肿瘤情况，将 CT 扫描结果输入计算机立体定位系统(TPS)，进行 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗计划设计。运用 TPS 系统勾画出肿瘤病灶的轮廓，计算出所需粒子的数量，同时确定肿瘤周边匹配剂量，由此确定穿刺针进针点的位置及方向。¹²⁵I 放射性粒子植入一般按 0.5~1.0 cm 的间距进针。完善术前常规检查，无手术禁忌、签署知情同意书后即可安排手术治疗。术前两小时常规禁食、禁水，术中严密监测患者心跳、呼吸、血氧、血压等生命体征。参考术前增强 CT 扫描结果，进行 CT 平扫确定肝脏转移瘤的位置及大小，结合放射性粒子植入治疗计划，确定穿刺针的位置及方向，使穿刺针避开肋骨、血管、胆管。对穿刺针进针点使用利多卡因进行局麻。将 18G 粒子穿刺植入针沿局麻点穿刺进针，反复进行 CT 扫描，并根据扫描结果调整进针方向及深度，最终插入至肿瘤病灶局部。CT 扫描确定进针位置满意后，予以拔出针芯，针尾接粒子植入器，通过针道将 ¹²⁵I 放射性粒子送至肿瘤病灶。按放射性粒子植入治疗计划植入相应数目的粒子，行 CT 平扫确定粒子布源满意后，予以拔出穿刺针，消毒并包扎伤口，结束手术。

1.4 化疗方案 研究组在植入 ¹²⁵I 放射性粒子 2 天后给予 FOLFOX 方案化疗，对照组给予 FOLFOX 方案化疗。两组患者均在接受 2 程 FOLFOX 方案化疗后进行临床疗效评价，对于临床疗效评价进展的患者，更换为 FOLFIRI 方案化疗。

1.5 患者疗效评价 植入 ¹²⁵I 放射性粒子术后 2 月(对照组 2 程化疗后)行 CT 扫描，进行疗效评价。参照 WHO 实体瘤疗效评价标准，比较治疗前后肝脏转移瘤的大小。

1.6 统计学分析 统计学分析由 SPSS13.0 软件完成，计数资料采用卡方检验，计量资料采用 t 检验。通过绘制 Kaplan-Meier 生存曲线比较两组生存差异，运用 log-rank 检验对生存进行统计学分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析 研究组 21 例结直肠癌肝脏转移患者共植入 ¹²⁵I 粒子 1 150 颗，所有患者均完成放射性粒子植入治疗计划，每位患者 ¹²⁵I 粒子植入数目 35~110 颗，平均 55 颗。图 1 所示为 1 例患者在接受粒子植入前后病灶情况，该病灶为结肠癌肝转移，在粒子植入前最大平面约为 6 cm×5.5 cm×4.5 cm，根据治疗计划，共植入 ¹²⁵I 放射性粒子 90 粒，2 月后复查 CT，病灶几乎完全消失，仅存 ¹²⁵I 粒子影。

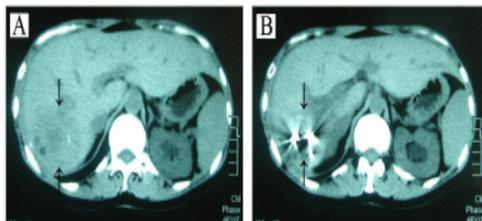


图 1 结直肠癌肝转移患者术前及术后情况。A:放射性粒子植入治疗术前；B:放射性粒子植入治疗后 2 个月，肿瘤病灶明显缩小，病灶区域可见放射性粒子影，疗效评价 PR。

两组患者均顺利完成治疗计划，所有患者均在植入 ¹²⁵I 放射性粒子术后 2 个月(对照组 2 程化疗后)进行增强 CT 扫描，行疗效评价。42 例患者中完全缓解 2 例、部分缓解 27 例、疾病稳定 11 例、疾病进展 2 例，其中研究组完全缓解 2 例、部分缓解 16 例、疾病稳定 3 例、疾病进展 0 例，对照组完全缓解 0 例、部分缓解 11 例、疾病稳定 8 例、疾病进展 2 例。研究组客观反应率为 85.7%(18/21)，对照组的客观反应率为 52.4%(11/21)，研究组的客观反应率较对照组明显升高，两组之间的差别具有统计学意义(P=0.022)。

2.2 生存比较 患者随访时间 5~29 个月，中位随访时间为 17 个月。全部患者 1 年和 2 年生存率分别为 52.4%(22/42)和 16.7%(7/42)，研究组和对照组 1 年生存率分别为 61.9%(13/21)和 42.9%(9/21)，2 年生存率分别为 23.8%(5/21)和 9.5%(2/21)。研究组的 1 年和 2 年生存率均高于对照组，但两组患者生存率之间的差别并无统计学意义(Log-Rank 检验，P=0.15)。见图 2。

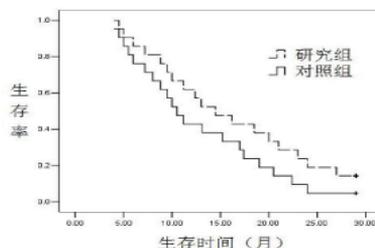


图 2 两组患者生存曲线比较(Log-Rank 检验，P=0.15)

2.3 患者不良反应情况 两组患者主要不良反应均表现为骨髓抑制和消化道反应。骨髓抑制有：白细胞降低、贫血、血小板降低等。经药物对症处理和成分输血后，大多数骨髓抑制可缓解。其他出现频率较高的不良反应有发热、乏力、恶心、呕吐、肝区疼痛等。肝区疼痛的发生率研究组稍高于对照组，可能与植入 ¹²⁵I 放射性粒子过程中行肝脏穿刺导致的局部刺激有关。在植入 ¹²⁵I 放射性粒子后 2~3 d，肝区疼痛明显缓解。手术过程中有 2 例患者出现皮下出血，

经压迫止血,出血停止后予以更换穿刺点,皮下出血未影响植入 ^{125}I 放射性粒子。术中、术后未出现胆汁瘘、腹膜炎等严重并发症。

3 讨论

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,在我国的发病率逐年增高,肝脏转移是造成结直肠癌患者死亡的主要原因。结直肠癌患者超过 50% 会出现肝脏转移,肝脏转移的治疗直接影响着患者的总体预后^[5]。手术治疗是结直肠癌肝脏转移最为有效的方法,但仅有 10%~25% 肝脏转移患者有机会接受手术切除,肝脏转移无法手术切除的患者其 5 年生存率极低,低于 5%^[6]。对于不可手术切除的结直肠癌肝脏转移患者建议接受综合诊疗。多学科综合诊疗包括化疗、靶向治疗及局部微创治疗。局部微创治疗方法有: ^{125}I 放射性粒子植入术、射频消融术、化学消融术、肝脏放疗、肝动脉栓塞化疗术等^[7-9]。有些患者经过综合治疗后,肝脏转移瘤有可能被手术切除。

我科使用的粒子为 ^{125}I 放射性粒子。 ^{125}I 放射性同位素半衰期为 59.6 d,可释放出 X 射线和 γ 射线。植入肿瘤局部的 ^{125}I 粒子可持续释放出 X 射线和 γ 射线,在 6 个月内(大约 3 个半衰期)局部组织吸收剂量可高达 160~180 Gy,有效杀灭癌细胞。 ^{125}I 放射性粒子的作用机制决定了局部组织吸收剂量明显高于常规放疗,对于常规放疗不敏感肿瘤,如结直肠癌、恶性黑色素瘤、软组织肉瘤等,同样具有较好的疗效。 ^{125}I 粒子有效杀伤范围为 1.7 cm,随着距离延长,其放射活性明显下降。粒子在释放出放射线的过程中,对肿瘤周围正常组织造成亚致死性损伤,这种损伤在一定范围内能够修复,因此放射性粒子对周围正常组织器官影响较小。

本研究通过对结直肠癌肝转移患者在 CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子联合化疗治疗,与单纯化疗相比,其近期疗效明显提高。通过术后 2 个月行 CT 扫描进行疗效评价,接受放射性粒子植入术的 21 例患者中取得完全缓解 2 例、部分缓解 16 例,客观反应率为 85.7%; 而对照组 21 例患者中无完全缓解,仅有 11 例患者取得部分缓解,客观反应率为 52.4%,两者之间的差别具有统计学差异。研究组和对照组 1 年生存率分别为 61.9% 和 42.9%,2 年生存率分别为 23.8% 和 9.5%,研究组较对照组具有生存优势,但 Log-Rank 检验并无统计学意义($P=0.15$)。植入 ^{125}I 放射性粒子属于局部治疗手段,局部效果确切^[9-10]。由于结直肠癌原发灶属于空腔脏器病灶,

不适合应用放射性粒子植入术治疗,我们只对其肝脏转移灶进行放射性粒子植入术,同时病人接受全身化疗治疗。但肿瘤作为一种全身性疾病,特别是在肝脏转移发生后,常常合并全身其他部位潜在转移,其全身性疾病的趋势越来越明显。在这种背景下,加强局部治疗很难逆转肿瘤全身性疾病的趋势,故两组患者在 1 年、2 年生存率比较方面未见差异。

在不良反应方面,植入 ^{125}I 放射性粒子并未带来明显的全身不良反应,仅仅增加了局部的疼痛反应,如肝区疼痛、穿刺口红肿等。病人耐受性良好,患者并未出现因放射性粒子植入术导致的化疗延迟或停止化疗。CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子的优势在于肿瘤及其周围器官显示清楚,有效保证进针位置和深度,能够避开重要脏器和器官,术中并未出现胆瘘、胰瘘、大出血、腹膜炎等并发症^[11]。在 TACE 治疗的基础上,联合 ^{125}I 粒子植入治疗肝癌伴门静脉癌栓患者,共有 20 例门脉癌栓患者接受治疗,有效率为 75%,经治疗后明显改善患者的生存质量及生存期,所有患者均未发生严重并发症^[12]。放射性粒子联合 TACE 治疗原发性肝癌能够明显提高疗效,延长患者的中位疾病进展时间,且安全性较好^[13]。 ^{125}I 放射性粒子植入治疗原发性肝癌疗效确切,对于那些难治性、复发性、转移性肝癌,其不失是一种较好的选择^[14]。

植入 ^{125}I 放射性粒子治疗晚期恶性肿瘤还处于探索阶段,我们在结直肠癌肝转移患者中的研究发现,植入 ^{125}I 放射性粒子联合化疗能够显著缩小肿瘤。病人耐受性良好,患者并未出现因放射性粒子植入术导致的化疗延迟或停止化疗。结直肠癌作为一种全身性疾病,特别是在肝转移发生后,常常合并其他部位潜在的转移,其全身性疾病的趋势更加明显,在这种情况下,单靠加强局部治疗很难逆转这种趋势。植入 ^{125}I 放射性粒子作为一种局部治疗手段,如何将其与肿瘤的全身治疗相结合是今后研究的重点。

参考文献

- [1] Paschos KA, Majeed AW, Bird NC. Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer-pathobiological pathways with clinical significance [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (14): 3719-3737
- [2] Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, et al. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review [J]. JAMA Surg, 2013, 148(4): 385-391
- [3] Wei AC, Sandhu L, Devitt KS, et al. Practice patterns for the management of hepatic metastases from colorectal cancer: a mixed methods analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(5): 1567-1574

(下转第 16 页)

表 2 两组治疗后 cTnT 及 Hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cTnT (ng/ml)	Hs-CRP (mg/ml)
观察组	32	0.28± 0.12*	1.76± 0.91*
对照组	31	0.36± 0.21	2.37± 1.12

注:与对照组比较,*P<0.05。

2.3 不良反应 两组患者在溶栓治疗前后血常规、尿常规、肾功及凝血均未检出明显异常。

3 讨论

20 世纪 80 年代早期已经证实,冠状动脉内的血栓形成是急性心肌梗死的主要原因,而早期、有效和持续地开通梗死相关动脉是改善急性 STEMI 患者预后的关键。我国由于经济和医疗资源分布的不均衡,有相当一部分 ST 段抬高型心肌梗死患者就诊于不具备急诊 PCI 条件的医院,或者由于其他原因使首次医疗接触至 PCI 时间明显延长。所以,对有适应证的急性 STEMI 患者,溶栓是挽救其生命的最有效手段之一^[8]。瑞替普酶是 t-PA 的一个衍生物^[9],应用方便,静脉给药时间较短且血管再通率较高,国内临床研究显示瑞替普酶 60 min 的再通率为 50.9%,明显优于阿替普酶组的 39.3% (P<0.05),具有统计学意义。瑞替普酶较其它溶栓剂有一定优势,经溶栓后患者症状大多较前有明显缓解,但溶栓治疗仍存在一些并发症,血管再通心肌再灌注后心肌细胞损伤产生的氧自由基明显增多,电稳定性下降,部分患者可出现再灌注心律失常^[10]甚至并发心衰、休克、心肌穿孔等严重并发症而导致死亡。

从中医角度,急性心肌梗死属“胸痹、真心痛”范畴,其发病机制主要为心脉痹阻;治则为以通为主;治疗上以活血化瘀为主。现代有很多医家从瘀血论治心肌梗死取得了良好疗效。而丹红注射液主要由丹参、红花两味药组成,丹参具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痛的功效;红花具有活血通经、散瘀止痛的功效,两者共奏活血化瘀、通经止痛的作用,两药相辅祛瘀生新,除邪而不伤正;丹参主沉降,红花主升浮,二药同用,一升一降,内外通和,行气活

血之功尤为显著,对心肌梗死引起的各种症状具有明显的缓解作用。从现代药理研究看,其有效成分为丹参酮、红花黄色素及丹参酚酸,可降低纤维蛋白原及血清血脂含量,可抑制血小板黏附,降低血液黏稠度,扩张冠脉,增加冠脉血流量和心肌血供,改善微循环,且具有一定的溶解血栓,阻止血栓形成和促进血栓溶解作用,改善心肌缺血缺氧,并能清除氧自由基,改善脂质过氧化损伤,拮抗钙离子内流,改善 ATP 酶的活性^[7]。本研究采用早期应用瑞替普酶溶栓联合丹红注射液治疗急性 STEMI 可明显提高血管再通率,并降低再灌注心律失常、严重心力衰竭及心梗后心绞痛的发生率,明显改善患者近期疗效。但该研究病例数较少,观察时间较短,期待大规模临床随机对照研究进一步证实。

参考文献

[1]吕云,高彦.瑞替普酶与阿替普酶在急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗中的临床对比分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(11):1197-1199

[2]胡莉华,胡桃红,丁力平,等.早发和老年急性心肌梗死发病特点的比较[J].心血管康复医学杂志,2012,21(5):492-495

[3]陈在嘉,高润霖.冠心病[M].北京:人民卫生出版社,2007.822-901

[4]胡增军,徐莹,杜景栢.丹红注射液对急性心肌梗死溶栓治疗再灌注损伤防治作用的研究[J].卫生职业教育,2011,18(8):138-139

[5]韩景宜.丹红注射液联合溶栓治疗早期急性心肌梗死对血管再通率的影响[J].中国误诊学杂志,2010,10(15):3556

[6]金元玖,李正信,金龙哲.丹红注射液对急性心肌梗死溶栓再通患者心肌保护作用的研究[J].中国全科医学,2011,14(32):3678-3680

[7]韩国杰,刘文洪,杨大为,等.丹红注射液对急性心肌梗死再灌注损伤的效果观察[J].人民军医,2012,55(6):514-515

[8]中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393

[9]Jamialahmadi O,Fazeli A,Hashemi.Najafabadi S,et al.A novel clot lysis assay for recombinant plasminogen activator[J].Biotechnol Lett,2015,37(3):593-600

[10]尚玉金.丹红注射液联合倍他乐克治疗急性心肌梗死合并心律失常的疗效观察[J].中国现代药物应用,2012,6(10):14-15

(收稿日期:2016-09-23)

(上接第 3 页)

[4]Smith JJ,D'Angelica MI.Surgical management of hepatic metastases of colorectal cancer [J].Hematol Oncol Clin North Am,2015,29(1):61-84

[5]Worni M,Shah KN,Clary BM.Colorectal cancer with potentially resectable hepatic metastases: optimizing treatment [J].Curr Oncol Rep,2014,16(10):49-60

[6]Hasegawa K,Takahashi M,Ohba M,et al.Peroperative chemotherapy and liver resection for hepatic metastases of colorectal cancer[J].J Hepatobiliary Pancreat Sci,2012,19(5):503-508

[7]Correa-Gallego C,Fong Y,Gonen M,et al.A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases[J].Ann Surg Oncol,2014,21(13):4278-4283

[8]Li S,He N,Li W,et al.Debulking treatment with CT-guided percutaneous

radiofrequency ablation and hepatic artery infusion of floxuridine improves survival of patients with unresectable pulmonary and hepatic metastases of colorectal cancer[J].Chin J Cancer,2014,33(6):295-305

[9]郭宏杰.CT 引导下放射性粒子 ¹²⁵I 植入治疗肺癌 14 例临床分析[J].中国临床新医学,2014,4(7):334-335

[10]刘岩,刘瑞宝,王平,等.经导管植入 ¹²⁵I 放射性粒子治疗肝癌伴门静脉癌栓 19 例[J].介入放射学杂志,2014,1(23):35-37

[11]刘东莲,萨日娜,白云飞.¹²⁵I 放射性粒子植入在晚期肝癌治疗中的临床研究[J].解放军医药杂志,2014,7(26):78-80

[12]赵风雷,罗文哲,王建杰.经导管植入 ¹²⁵I 放射性粒子联合 TACE 治疗肝癌伴门静脉癌栓的疗效观察[J].黑龙江医药科学,2015,38(1):128-129

[13]欧盛秋,韦长元,马亦龙,等.¹²⁵I 放射性粒子联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(17):1373-1375

[14]韦长元,杨伟萍,覃庆洪,等.¹²⁵I 放射性粒子治疗原发性肝癌的疗效研究[J].中国普通外科杂志,2014,23(7):893-897

(收稿日期:2016-09-19)