

肝动脉介入联合人参皂甙 Rg3 和卡培他滨转化性治疗大肠癌术后肝转移 40 例

Conversion Therapy Based on Transarterial Interventional Therapy and Oral Ginsenoside Rg3 and Capecitabine for 40 Cases with Colorectal Carcinoma Complicated with Liver Metastasis Postoperation // BU Qing-hai, XU Shi-bin, ZHOU Yue

卜庆海,徐士斌,周 跃
(响水县人民医院,江苏 响水 224600)

摘要:[目的]观察肝动脉介入联合人参皂甙 Rg3 和卡培他滨转化性治疗大肠癌术后肝转移的临床疗效。[方法]40 例大肠腺癌术后 1~4 年肝转移患者,因转移灶大或多发,或与血管关系密切等原因,无法手术切除。以肝动脉介入灌注奥沙利铂 200mg,氟尿苷 500mg,根据造影情况选择适量碘化油栓塞,介入后第 3d 口服人参皂甙 Rg3 胶囊 2 次/d,2 片/次,直到病情进展。第 7d 口服卡培他滨 1 000mg 2 次/d,d₁₋₁₄。28d 为 1 个周期,2 个周期后评价。[结果]CR 2 例,PR 17 例,SD 13 例,PD 8 例,RR 率为 47.5%。22 例(55%)转外科作二期手术切除,术中证实 18 例(45%)获 R₀ 切除。所有患者均无严重不良反应。[结论]肝动脉介入联合人参皂甙 Rg3 和卡培他滨转化性治疗大肠癌术后肝转移安全有效。

关键词:肠肿瘤;肝转移;肝动脉介入;氟尿苷;卡培他滨;人参皂甙 Rg3
中图分类号:R735.3⁴ **文献标识码:**B **文章编号:**1671-170X(2011)06-0457-03

肝脏是大肠癌最易发生转移部位之一,如不采取治疗,中位生存期仅 8 个月。目前,外科手术是治疗可手术大肠癌肝转移金标准^[1],但临床上相当部分患者发生转移时已不能手术切除。2009 年 NCCN 指南将不能切除的肝转移经化疗后转移灶可切除的治疗定义为转化性治疗(conversion therapy)。我们 2006 年 2 月至 2008 年 10 月在江苏省肿瘤医院学习期间采用以奥沙利铂、氟尿苷配合碘化油肝动脉介入(transarterial interventional therapy, TAIT)联合人参皂甙 Rg3、卡培他滨口服转化性治疗大肠癌肝转移作了有益尝试,报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

40 例大肠癌肝转移患者均为早期结肠镜明确诊断为大肠腺癌,术前评价无远处转移,行外科手术切除,术后半年内都采取了辅助治疗。术后 1~4 年多排螺旋 CT(MDCT)复查提示肝占位,结合病史,经科内会诊考虑肝转移。因转移灶大或多发,或与血管关系密切等原因,经与外科会诊确认手术切除难度大。

所有患者 Child 分级均 A 级, Karnofsky 评分 ≥80 分。治疗前血常规、肝肾功能、心肌酶谱、电解质、心电图、胸部 X 线片正常。治疗前均签署介入治疗及化疗知情同意书。患者资料见表 1。

表 1 40 例大肠癌肝转移患者一般资料

临床资料	例数	百分比
性别		
男性	26	65.0
女性	14	35.0
中位年龄(岁)	53(41~66)	
既往治疗(化疗)		
FOLFOX4	14	35.0
PF	4	10.0
OLF	13	32.5
XELOX	9	22.5
ECOG 评分		
0	19	47.5
1	17	42.5
2	4	10.0
转移时间		
1 年	9	22.5
2 年	18	45.0
3 年	8	20.0
4 年	5	12.5
最大转移灶直径>5cm	16	40.0
转移数目>4 个	14	35.0
转移灶分布		
单叶	22	55.0
≥两叶	18	45.0

收稿日期:2011-01-05;修回日期:2011-04-28

1.2 治疗方法

介入前 30min 推注托烷司琼 5mg 预防消化道反应, 介入治疗采用右股动脉 Seldinger 技术穿刺, 在 DSA 下以 4~5F RH 肝管插管至腹腔干造影, 根据造影情况, 超选至转移瘤供血血管。根据转移瘤数目、范围及血供情况行肝动脉灌注化疗(transarterial infusion, TAI) 和 (或) 栓塞治疗 (transarterial embolization, TAE), 注入药物选用 5%GS 100ml+奥沙利铂 200mg, NS 100ml+氟尿苷 500mg, 根据病灶大小及血管染色情况选用超液化碘油栓塞。术后第 3d 开始口服人参皂甙 Rg3 胶囊, 2 次/d, 2 片/次, 直到病情进展。术后第 7d 开始服用卡培他滨每次 1 000mg, 2 次/d, d₁₋₁₄。以介入治疗当日开始算起 28d 为 1 个周期, 2 个周期后作手术切除前治疗评价。

1.3 疗效评价

近期客观疗效按照 RECIST 标准评价, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD), 以 CR+PR 计算客观有效率(RR)。应用 CT 或 MRI 检测肿瘤大小, 统计生活质量(QOL)。不良反应按 WHO 抗癌药物毒性反应评价标准进行评价, 分为 0~4 级。

2 结果

2.1 近期疗效

40 例大肠癌肝转移患者均顺利进行 2 个周期介入转化治疗, 获 CR 2 例, PR 17 例, SD 13 例, PD 8 例。RR 率为 47.5%。MDCT 观察 CR+PR 患者主要表现为转移灶直径缩小, 数目减少, 部分患者由肝脏的多叶转移转化为单叶病灶, 转移灶与血管由原分界不清变清楚。经随访, 22 例(55.0%)转外科作二期手术切除, 术中及术后病理证实 18 例(45.0%)获 R₀ (切缘肉眼无肿瘤残留, 镜下未见癌细胞)切除。

2.2 生活质量

治疗前主要临床表现为纳差、乏力、消瘦、右上腹隐痛等, 治疗后均得到改善, Karnofsky 评分提高 14 例(35%), 主要表现为不适症状好转, 体力状况改善, 食欲增加, 体重增加。

2.3 不良反应

所有患者均无严重不良反应, 主要以胃肠道反应和介入栓塞综合征(发热、腹痛、肝功能损害)为

主, 肝功能损害经疏普罗宁和联苯双酯治疗后恢复。发热、腹痛为一过性, 对症治疗好转。无肾功能损害, 神经毒性及手足综合征多为 1~2 级, 血液学毒性少见。见表 2。

表 2 患者不良反应情况

不良反应	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞减少	34	5	1	0	0
恶心、呕吐	2	16	14	8	0
腹泻	38	2	0	0	0
手足综合征	35	4	1	0	0
发热	34	6	0	0	0
腹痛	28	12	0	0	0
周围神经炎	30	9	1	0	0
转氨酶升高	32	7	1	0	0
便秘	19	20	1	0	0
口腔炎	37	3	0	0	0
口干、舌燥	32	8	0	0	0

3 讨论

超过半数的大肠癌患者最终会发生转移, 肝脏是大肠癌最易发生转移的靶器官, 50%~75%的患者在大肠癌晚期发生肝转移^[2], 外科手术切除是大肠癌肝转移惟一可能获得治愈的手段。大肠癌肝转移按转移灶可切除性分为可切除、潜在可切除和不可切除三类, 对于潜在可切除者通过术前化疗可缩小转移灶, 使患者转化为可切除者(即转化性治疗), 对可切除者, 术前化疗既可降低复发率, 又能延长无进展生存期。欧洲学者认为肝转移灶较大、多发, 与大血管密切或侵及 2 个以上肝叶者直接切除困难, 应经有效治疗缩小肿瘤后再转化为手术切除^[3]。因此, 使肝转移灶由不可切除变为可切除成为肿瘤科医生争取的重要目标。目前多选用全身静脉化疗来达到减瘤减期为外科手术创造条件, 而抗肿瘤血管生成药物联合介入性动脉灌注给药为大肠癌肝转移转化治疗提供了新的方法。

正常肝组织由门静脉(75%)和肝动脉(25%)共同供血, 而肝内恶性肿瘤主要由肝动脉供血, 据报道^[4,5]肝转移瘤的血供 40%~100%来源于肝动脉, 这就为肝动脉介入(TAIT)治疗奠定了理论基础。TAIT 是以局部治疗为主的一种方法, 治疗时将导管插入肝动脉内注射药物, 因此到达局部药物浓度 100%。经动脉选择性插管给药与静脉给药的不同点在于, 前者药物与病变器官恶性肿瘤组织有 100%接触过程, 而

静脉给药没有此过程,正是这一特点使得 TAIT 局部治疗效果明显,肿瘤缓解率高,从而增加手术切除机会。赵平等^[6]报道,消化道肿瘤肝转移经 TAIT 后有效率达 45.2%。闫东等^[7]报道 266 例消化道肿瘤肝转移患者 TAIT 后近期疗效 CR 48 例 (18%),PR 73 例 (27.4%),总有效率 45.5%,高于全身化疗的 15%~30%^[8]。药代动力学显示^[9]:经肝动脉给予 5-Fu 或氟尿苷,其 97%~99%在肝脏代谢,肝脏摄取率 95%以上,首过效应(first pass effect)十分明显。说明这些药物经肝动脉灌注至靶器官,在局部药物剂量加大的同时,可以明显减少肝外器官对药物的吸收量,所以经动脉灌注化疗的不良反比全身化疗轻。

奥沙利铂、氟尿嘧啶(5-Fu)是目前结直肠癌化疗的主要药物,卡培他滨和氟尿苷都是 5-Fu 的前体药物。卡培他滨口服经肠道吸收后,在酶的作用下,使 5'DFCR 转化为 5'DFUR,最终在肿瘤组织内转变为抗代谢药物 5-Fu。同时,根据转移瘤的血供情况在药物灌注的基础上给予碘化油栓塞,近期肿瘤缩小明显。

1971 年 Folkman 提出了肿瘤生长和转移依赖于血管形成的学说,根据这一理论,陆续研制出抗肿瘤血管生成药物应用于临床。人参皂甙 Rg3(参一胶囊)是我国研制出的抗肿瘤血管生成口服中成药,其活性成分 20(R)-人参皂甙 Rg3 单体具有特殊的抗肿瘤作用,研究证实^[10]其能明显抑制血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维生长因子的表达,减少金属基质蛋白酶的分泌,从而控制肿瘤新生血管的形成,抑制肿瘤复发、扩散和转移,增强自然杀伤细胞和白细胞介素 2 的活性,合并化疗有增效减毒作用。高勇等^[11]研究发现人参皂甙 Rg3 对肿瘤诱导的新生血管形成具有明显的抑制作用,且作用随剂量增加而增强。经过多中心、双盲、随机临床研究,NCCN 指南(中国版)目前已将其列为晚期非小细胞肺癌治疗的一线药物。而对于肺癌之外的其它肿瘤治疗同样值得关注,余桂芳等^[12]发现,三氧化二砷和人参皂甙 Rg3 单独和联合应用均能显著抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞的黏附能力,抑制细胞游走与穿透基底膜能力。于雁等^[13]研究证实人参皂甙 Rg3 对淋巴结微转移的大肠癌患者有治疗作用,可抑制肿瘤转移,提高患者生存率。

肝动脉介入转化性治疗目前已成为大肠癌肝转

移重要治疗手段,Clavien 等^[14]报道以肝动脉介入新辅助化疗的 23 例患者,6 例(26%)获得切除,治疗有效患者的 3 年生存率为 84%;MAKCC 临床试验中,44 例大肠癌治疗失败并伴有肝内广泛转移的患者接受联合肝动脉介入治疗后,客观有效率为 82%。

从目前初步观察结果来看,肝动脉介入联合人参皂甙 Rg3、卡培他滨转化性治疗大肠癌术后肝转移安全有效,为转化治疗提供了新的方法,特别是对肝脏局部转移灶缩小效果明显,为外科转移灶手术切除提供更多机会,值得临床进一步推广观察。

参考文献:

- [1] Leporrier J, Maurel J, Chiche L, et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer [J]. Br J Surg, 2006, 93(3):465-474.
- [2] 王彬, 叶颖江. 努力提高结直肠癌肝转移的切除率 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(4):329-332.
- [3] Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or downstaging-time for a new staging system in advanced colorectal cancer? [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18):2702-2706.
- [4] Lffer UT, Mefzger U. Intraportal chemotherapy for colorectal hepatic metastases [J]. World J Surg, 1995, 19(2):246-251.
- [5] Penfecost MJ. Transcatheter treatment of hepatic metastases [J]. AJR Am J Roentgenol, 1993, 160(6):1171-1175.
- [6] 赵平, 王成峰, 李玉升, 等. 结直肠癌肝转移仍应积极治疗 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(30):2094-2096.
- [7] 闫东, 李槐, 魏文强, 等. 消化道肿瘤肝转移经肝动脉介入治疗的疗效评价及预后影响因素分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(11):867-870.
- [8] Wagman LD, Kemeny MM, Leong L, et al. A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver [J]. J Clin Oncol, 1990, 8(11):1885-1893.
- [9] Sugurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, et al. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion in man [J]. J Clin Oncol, 1987, 5(11):1836-1840.
- [10] Iishi H, Tatsuta M, Baba M, et al. Inhibition by ginsenoside Rg3 of bombesin-enhanced peritoneal metastasis of intestinal adenocarcinomas induced by azoxymethane in Wistar rats [J]. Clin Exp Metastasis, 1997, 15(6):603-611.
- [11] 高勇, 王杰军, 许青. 人参皂甙 Rg3 抑制肿瘤新生血管形成机制研究 [J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(3):179-181.
- [12] 余桂芳, 曾文铤, 朱科伦, 等. 三氧化二砷与人参皂甙 Rg3 联合对人肝癌 SMMC-7721 细胞侵袭转移能力的影响 [J]. 疑难病杂志, 2007, 6(1):23-26.
- [13] 于雁, 张广美, 苏君, 等. 人参皂甙 Rg3 对大肠癌淋巴结微转移的影响 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(12):742-743.
- [14] Clavien PA, Selzner N, Morse M, et al. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy [J]. Surgery, 2002, 131(4):433-442.