

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

射频消融术联合肝动脉化疗栓塞及西妥昔单抗治疗结直肠癌肝转移的疗效评价

李毅斌, 曹漫明, 胡喜钢, 范子荣, 汪森明

【摘要】 目的 探究射频消融术(RFA)联合肝动脉栓塞化疗术(TACE)及西妥昔单抗(cetuximab)治疗结直肠癌肝转移的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月—2014 年 1 月 49 例结直肠癌肝转移患者,分为治疗组(RFA+TACE+cetuximab)23 例和对照组(TACE+cetuximab)26 例,观察两组患者治疗后实体瘤疗效、1 年总生存率(OS)、1 年无进展生存率(PFS)及不良反应的情况。**结果** 治疗组的完全缓解率达到 73.9%(17/23),明显优于对照组的 26.9%(7/26),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组及对照组的 OS 差异无统计学意义($P>0.05$);但治疗组的 1 年 PFS 为 52.2%,优于对照组的 23.1%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对于无法手术的结直肠癌肝转移患者,RFA 联合 TACE 及西妥昔单抗治疗的近期疗效及 1 年 PFS 优于单纯 TACE 联合西妥昔单抗治疗,具有肿瘤完全坏死率高、肝内复发率低的优点。

【关键词】 结直肠癌肝转移; 射频消融; 肝动脉栓塞化疗; 西妥昔单抗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-02-0129-05

Evaluation of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization and cetuximab in treating hepatic metastases from colorectal cancer LI Yi-bin, CAO Man-ming, HU Xi-gang, FAN Zi-rong, WANG Sen-ming. Department of Oncology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510282, China

Corresponding author: WANG Sen-ming, E-mail: wsenming@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of radiofrequency ablation (RFA) therapy combined with transcatheter artery chemoembolization (TACE) and cetuximab for hepatic metastases from colorectal carcinoma. **Methods** The clinical data of 49 cases with hepatic metastasis from colorectal carcinoma, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2010 to January 2014, were retrospectively analyzed. Based on the therapeutic scheme the patients were divided into the treatment group (using RFA+TACE+cetuximab) and the control group (TACE+cetuximab). The therapeutic effect of solid tumor, one-year overall survival (OS), one-year progression free survival (PFS) and adverse reactions of the two groups were recorded, and the results were compared between the two groups. **Results** The complete remission rate of the treatment group was 73.9%, which was obviously higher than 26.9% of the control group; the difference was statistically significant ($P<0.05$). No statistically significant difference in one-year OS existed between the two groups ($P>0.05$); one-year PFS of the treatment group was 52.2%, which was obviously better than 23.1% of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** For the treatment of inoperable hepatic metastases from colorectal carcinoma, RFA combined with TACE and cetuximab is superior to TACE plus cetuximab in aspects of short-term effect and one-year PFS, besides, this therapy carries higher complete tumor necrosis rate and lower intrahepatic recurrence rate. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 129-133)

【Key words】 hepatic metastasis from colorectal cancer; radiofrequency ablation; hepatic artery chemoembolization; cetuximab

全球每年有 100 万人被诊断为结直肠癌。结直肠癌最常见的远处转移为肝脏转移 (colorectal cancer liver metastasis), 约 50% 患者会发生肝转移, 并常因肝功能衰竭、梗阻性黄疸等原因死亡^[1]。外科手术是治疗结直肠癌肝转移的首选疗法, 经手术治疗的患者 5 年生存率可达到 50%。然而大多数患者由于发现时间较晚而失去了手术治疗的机会, 只有 10%~15% 患者可以接受手术治疗。对于不能手术的结直肠癌肝转移患者目前广泛采用的是以化疗为主的全身治疗和以肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 为主的局部治疗。近年来, 随着医疗仪器性能的进步及非血管介入技术的成熟, 经皮射频消融术 (RFA) 成为了临床治疗肝癌的选择, 能够达到肝脏癌灶完全清除的治疗效果。而在全身治疗方面, 西妥昔单抗 (cetuximab) 等以单克隆抗体为主的靶向药物的使用也使得结直肠癌患者的生存期显著延长。本研究回顾性分析了 2010—2014 年 49 例结直肠癌肝转移患者, 主要目的在于观察 RFA 联合肝动脉化疗栓塞及西妥昔单抗治疗结直肠癌肝转移患者的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集从 2010 年 1 月—2014 年 1 月在我院治疗的结直肠癌肝转移患者, 符合下列入组标准的患者被纳入本研究: ①原发灶通过病理确诊为结直肠癌并已切除, 影像学表现为典型的结直肠癌肝转移; ②肝脏转移病灶经评估不适于外科手术切除; ③对肝脏病灶接受 TACE 或 TACE+RFA 的局部治疗, 手术前及术后随访期间进行影像学评估 (CT 增强扫描或 MRI); ④经病理确诊为 KRAS 基因野生型, 接受含西妥昔单抗治疗在内的全身治疗 (cetuximab+FOLFIRI 方案或 cetuximab+mFOLFOX6 方案), 未曾接受过含除西妥昔单抗以外的其他单克隆抗体在内的全身治疗。排除标准: ①肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级; ②血常规检查血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 者; ③妊娠、哺乳期患者; ④精神异常或因其他原因不能配合治疗的患者。经选择符合上述条件的患者共 49 例, 分为 RFA+TACE+含 cetuximab 全身治疗 (治疗组) 23 例, TACE+含 cetuximab 全身治疗 (对照组) 26 例。其中男 23 例、女 26 例; 年龄为 49~71 岁, 平均为 60.5 岁; 结直肠癌肝转移灶共 77 个, 其中 47 个结节 ≤ 3.0 cm; 49 例患者肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 39 例、B 级 10 例。两组患者

在年龄、病理分型、病灶大小以及肝功能分级等一般资料方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。所有患者治疗前签署知情同意书并符合伦理学要求。

表 1 两组患者基本临床特征

参数	治疗组	对照组	P 值
例数	23	26	
平均年龄/岁	59.9	61.0	0.477
性别/例			
男	11	15	0.490
女	12	11	
原发灶/例			
结肠	18	18	0.475
直肠	5	8	
肿瘤数目/例	1.6 \pm 0.70	1.6 \pm 0.69	0.949
肿瘤直径/cm			
≤ 3	23	24	0.631
>3	13	17	
肝功能 Child-Pugh 分级/例			
A	20	19	0.229
B	3	7	
全身治疗方案/例			
cetuximab+FOLFIRI	15	20	0.365
cetuximab+mFOLFOX6	8	6	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组与对照组的所有患者皆规律接受西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 或 FOLFIRI 在内的全身治疗。西妥昔单抗用法: 首次 400 mg/m², 静脉滴注 120 min, 后续每周 250 mg/m², 静脉滴注 60 min, 每周给药 1 次或双周方案: 500 mg/m², 2 周重复 1 次。每次使用西妥昔单抗前常规预处理, 给与抗组胺药物肌肉注射, 地塞米松 10 mg 静脉推注。mFOLFOX6 方案: 奥沙利铂 (L-OHP) 85 mg/m², d1, 亚叶酸钙 (CF) 400 mg/m², d1, 氟尿嘧啶 (5-FU) 400 mg/m², 静脉推注, d1, 5-FU 2.4 mg/m² 静脉泵入 46 h, d1、2, 2 周重复 1 次。FOLFIRI 方案: 伊立替康 (CPT-11) 180 mg/m², d1, CF 400 mg/m², d1, 5-FU 400 mg/m², 静脉推注 d1, 5-FU 2.4 mg/m² 静脉泵入 46 h, d1、2, 2 周重复 1 次, 每 4 周评价疗效。

对照组在接受含西妥昔单抗的全身治疗基础上, 根据疾病进展情况, 对肝脏转移灶行 TACE 治疗。TACE 在局部浸润麻醉下进行, 患者取仰卧位, 穿刺前常规消毒皮肤, 铺洞巾, 2% 利多卡因局部浸润麻醉。在腹股沟韧带下 1~2 cm 股动脉搏动最强处进行穿刺。采用 Seldinger 技术, 经皮股动脉穿刺进入导管。常规使用 5 F 导管, 必要时可使用 3 F 微导管同轴超选择性插管, 根据转移瘤的部位将导管选择进入肝左或肝右动脉或其分支, 进行化学栓塞

术。常用化疗药物有 5-Fu 500~1 000 mg、表阿霉素 10~20 mg、丝裂霉素 4~6 mg, 栓塞剂为超液化碘油 5~15 ml。将化疗药物及栓塞剂充分混匀形成乳剂, 在 X 线电视监护下缓慢注入。每次治疗间隔不小于 6 周。

治疗组的患者均先行 TACE 治疗, 4 周内再接受 RFA 治疗。RFA 在局部浸润麻醉+静脉全麻下进行。所有的 RFA 治疗都通过飞利浦 Brilliance64 排螺旋 CT 进行引导。RFA 治疗仪器使用美国 Covidien Iic 公司生产的 Cool-Tip 射频系统 CTRF220, 其射频频率为 480 kHz, 射频功率为 0~200 W, 消融针使用单束 ACT1530。根据 CT 片所示病变部位, 决定患者取仰卧位、俯卧位或侧卧位, 并在 CT 扫描定位下选择穿刺点和进针方向, 在皮肤表面定位标记。常规消毒皮肤, 铺洞巾, 2%利多卡因局浸润麻醉至肝脏包膜, 应用消融穿刺针沿 CT 确定的部位, 根据 CT 确定的角度、方向穿刺到病变中心位置。射频治疗条件设定中心温度 90 ℃, 消融时间为每点次持续 10 min。若肿瘤直径 ≤ 3.0 cm, 行 1 点次热消融治疗; 若 > 3.0 cm, 则根据肿瘤的形状、大小及位置制定多点重叠消融的方案。CT 下显示消融范围超出肿瘤 0.5 cm 则认为消融完毕, 随后对针道进行电凝以避免出血和针道种植性转移。术后予以积极抗炎对症处理。

1.2.2 疗效评价

1.2.2.1 近期疗效评价: 在接受治疗过程中, 完成

RFA 或 TACE 治疗结束的第 4 周进行增强 CT 扫描确定病灶活性情况并根据改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)^[2]评价疗效。mRECIST 标准要求测量增强区域为准, 肿瘤完全缓解(CR)动脉增强期所有病灶无增强, 部分缓解(PR)和进展(PD)分别为动脉期对比增强病灶直径之和至少缩小 30%或增加 20%, 既不符合 PR 也不符合 PD 属于稳定(SD)。

1.2.2.2 远期疗效评价: 至少随访 1 年, 主要终点指标为 1 年总生存率(OS)及无进展生存率(PFS)。

1.2.2.3 术后并发症情况。

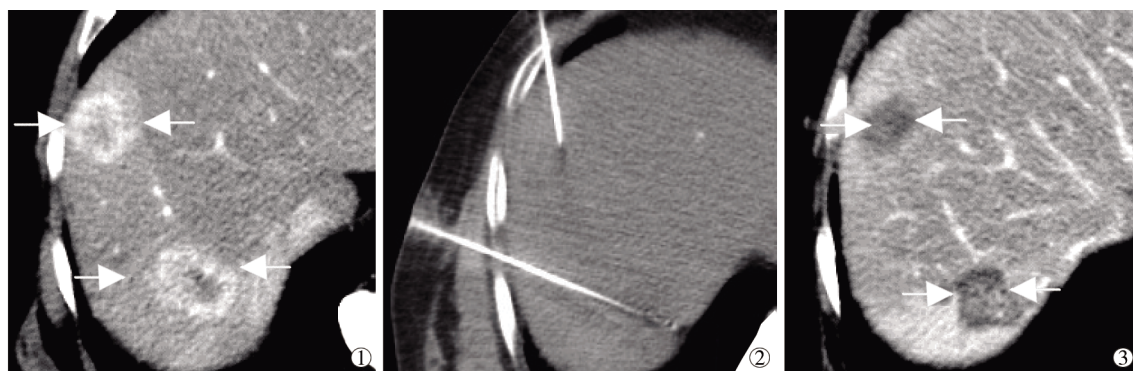
1.3 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行统计学分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组比较用 t 检验, 统计前经方差齐性检验。采用 Fisher 检验比较计数资料的分布差异。生存率采用 Kaplan-Meier 法计算。

2 结果

2.1 近期疗效评价

患者治疗结束后的第 4 周进行增强 CT 扫描评价疗效, 根据 mRECIST 标准, 治疗组 CR 17 例、PR 6 例(图 1); 对照组 CR 7 例、PR 16 例, SD 3 例。治疗组的完全缓解率明显优于对照组, 经 SPSS 统计软



①治疗前 CT 增强扫描显示病灶动脉期明显强化(↑); ②RFA 治疗病灶; ③RFA 4 周后复查 CT 增强扫描显示病灶完全消融(↑), 疗效评价为完全缓解(CR)

图 1 RFA 治疗 4 周后疗效评价为完全缓解

件 χ^2 检验差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 远期疗效评价

患者生存率经 Kaplan-Meier 方法计算, 随访结果显示, 治疗组及对照组的 1 年生存率分别为 82.6% 和 73.1%, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 但治疗组的 1 年 PFS 为 52.2%, 优于对照组的 23.1%, 差异有统

计学意义($P < 0.05$)。

2.3 术后并发症

两组患者术后发热、纳差及疼痛的不良反应较为常见, 持续时间不一, 经对症处理后皆可好转。无血管损伤内出血及消化道出血病例, 无围手术期死亡。

3 讨论

在结直肠癌肝转移的一、二线治疗中,西妥昔单抗无论是联合以伊立替康还是以奥沙利铂为主的化疗方案均可取得较高的有效率和良好的远期生存率^[3]。TACE 可缩小肿瘤体积,抑制肿瘤生长,是结直肠癌肝转移患者常用的局部治疗手段^[4]。TACE 联合单克隆抗体等靶向药物治疗结直肠癌肝转移能延长患者生存期,提高患者的生活质量^[5]。而 RFA 安全可靠,不良反应小,也是结直肠癌肝转移的有效疗法之一^[6-7]。本研究把含西妥昔单抗的全身治疗与 RFA、TACE 等局部治疗方案相结合,明显提高了晚期结直肠癌肝转移的患者的治疗效果。

尽管治疗组与对照组治疗后皆能达到较高的肿瘤坏死总有效率(CR+PR),分别为 100%(23/23)和 88.5%(23/26),但治疗组的完全缓解率(CR)达到 73.9%(17/23),明显优于对照组的 26.9%(7/26)。而在远期疗效方面,治疗组的 1 年 PFS 达到 52.2%,也明显优于对照组的 23.1%。考虑到含西妥昔单抗的全身治疗本身就能显著延长患者的生存期,两组的 1 年 OS 并没有显著性差异,在后续研究中应该延长随访时间以更加明确 RFA 对结直肠癌肝转移患者生存率的影响。

RFA 的出现为结直肠癌肝转移提供了新的治疗方式选择,对于直径 ≤ 3 cm 单个转移灶,RFA 可取得与手术切除相似的治疗效果^[8]。对不宜手术的结直肠癌肝转移患者,RFA 与 TACE 的联合应用是现今的主要趋势^[9]。在局部治疗方面,RFA 与 TACE 治疗两者相辅相成:①由于肝转移瘤具有肝动脉和门静脉的双重血供,单纯 TACE 常难以取得满意疗效。②对于乏血供的肿瘤,TACE 的治疗效果较差,而 RFA 因为风险过大,不适于治疗邻近大血管或重要脏器的肿瘤。两者结合可以互相补足彼此的不足之处,更好地控制肿瘤进展。③TACE 后由于碘油积聚,更易于 RFA 治疗时准确定位。④RFA 理论上可以彻底杀灭肝内转移病灶,经过 RFA 治疗可以降低肝内复发率,减少 TACE 次数,更有利于提高患者的生活质量。

虽然对于不可切除的仅有肝转移的结直肠癌患者,目前的标准治疗模式是化疗联合靶向药物的全身治疗。然而根据 Ruers 等^[10]的 EORTC 40004/CLOCC 研究,2012 年已报告的首要研究终点中就已指出,30 个月的 OS 在全身治疗联合 RFA 组明显延长。在 2015 年的 ASCO(美国临床肿瘤学会)会议报告了随访 9.7 年的长期生存数据,结果提示,联

合 RFA 组的中位 OS 期为 45.6 个月,明显优于仅化疗组的 40.5 个月^[11]。赵明等^[12]的研究也指出,RFA 联合化疗及靶向治疗药物使得患者生存期得到了延长。这证明了全身治疗联合局部治疗可以改善患者的临床预后,在临床治疗当中具有重要的意义。

西妥昔单抗针对肿瘤患者 KRAS 基因检测为野生型群组是有效的。近年临床又推出了新的靶向药贝伐单抗(bevacizumab),能明显抑制肿瘤新生血管生成,减少肿瘤的血供、氧供和营养物质供应而达到抑制肿瘤生存^[13]。Heinemann 等^[14]的 Fire-3 研究表明:西妥昔单抗+FOLFIRI(即伊立替康、5FU 和 LV 方案)相比贝伐单抗+FOLFIRI 更能延长患者的生存期,对于 KRAS+BRAF 双野生型的患者一线治疗应该首选西妥昔单抗+FOLFIRI。所以本文在设计实验的时候选用了西妥昔单抗作为全身治疗中的靶向药方案。且西妥昔单抗与贝伐单抗两者抗肿瘤机制不同,在其中一种单抗耐药的时候,替换另一种单抗仍能展现出一定疗效。在临床治疗过程中,应该根据患者的基因分型等具体情况选用最适合患者的靶向治疗药物及局部治疗方案。

[参考文献]

- [1] House MG, Ito H, Gonen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution[J]. J Am Coll Surg, 2010, 210: 744-752.
- [2] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [3] Sotelo MJ, Garcia-Paredes B, Aguado C, et al. Role of cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 4208-4219.
- [4] 全毅, 何柱光, 李祥厦. TACE 治疗化疗后进展期结直肠癌肝转移的临床研究[J]. 重庆医学, 2012, 41: 859-860.
- [5] Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani LA, et al. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth[J]. Anticancer Res, 2014, 34: 575-584.
- [6] 范卫君, 张亮, 顾仰葵, 等. 大肠癌肝转移的射频消融治疗[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 75-77.
- [7] 王建华, 王小林. 腹部介入放射学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1998.
- [8] 邵子力, 吴健, 陈敏山, 等. 射频消融与手术切除治疗结直肠癌肝转移的疗效比较[J]. 广东医学, 2012, 33: 1410-1413.
- [9] 孙崇启, 赵静. 射频消融技术临床应用现状[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 502-504.
- [10] Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a rando-

- mized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004)[J]. Ann Oncol, 2012, 23: 2619-2626.
- [11] Ruers T, Coevorden F van, Pierie J, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC - NCRI CCSG - ALM Intergroup 40004 (CLOCC)[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2008, 26: 4012.
- [12] 赵明, 王健鹏, 吴沛宏, 等. 射频消融治疗结直肠癌肝转移及其预后因素分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 1587-1592.
- [13] Di Bartolomeo M, Maggi C, Ricchini F, et al. Bevacizumab treatment in the elderly patient with metastatic colorectal cancer[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 127-133.
- [14] Heinemann V, Von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 1065-1075.
- (收稿日期: 2015-07-20)
(本文编辑: 俞瑞纲)

• 病例报告 Case report •

肝素诱发血小板减少症1例

刘超, 张庆辉, 吴刚, 韩新巍, 宋丽娜

【关键词】 肝素; 血小板减少; 血栓; 介入治疗

中图分类号: R528.1 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2016)-02-0133-03

Heparin-induced thrombocytopenia: report of one case LIU Chao, ZHANG Qing-hui, WU Gang, HAN Xin-wei, SONG Li-na. Department of Intervention, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: HAN Xin-wei, E-mail: hanxinwei2006@163.com

【Key words】 heparin; thrombocytopenia; thrombosis; interventional therapy (J Intervent Radiol, 2016, 25: 133-135)

肝素是预防及治疗血栓形成性疾病最常应用的药物之一,其少见但严重的并发症是血小板减少,即肝素诱发的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)。HIT以血小板减少合并或不合并动静脉血栓形成为主要特征,具有较高的致残率及致死率,临床中应给予足够的认识及重视。本文通过回顾病例并对相关文献进行复习,希望能够引起广大介入医师的关注,以免误诊、延误治疗。

1 临床资料

患者女,43岁,因“右下肢肿胀伴疼痛3个月,胸痛、胸闷6 d”以“①急性肺栓塞②下肢深静脉血栓形成(DVT)”由当地医院转入我院。入院体检:心率75次/min,呼吸24次/min,双

肺可闻及干湿啰音,右下肢压凹性水肿。实验室检查:血小板(PLT)计数 $121 \times 10^9/L$ [参考范围: $(100 \sim 300) \times 10^9/L$], 凝血酶原时间(PT)34 s (参考范围: 9.6 s~14 s), 国际正常化比值(INR)1.9 (参考范围: 0.8~1.2), D-二聚体 $8.20 \mu g/ml$ (参考范围: $0 \sim 0.3 \mu g/ml$)。肺动脉CTA: 右肺上、下动脉及左肺上、下动脉管腔内均可见多发不规则低密度充盈缺损,提示两肺多发栓塞。下肢彩色多普勒超声(超声)示: 右侧股总静脉至胫后静脉血栓形成。心脏彩超: 右心大, 三尖瓣中量返流, 肺动脉高压(53 mmHg)。于入院后第3天行“下腔静脉、右下肢深静脉造影, 肺动脉造影搅拌溶栓及下腔静脉滤器置入并右下肢深静脉留管术”, 术后常规应用低分子肝素、华法林、尿激酶等抗凝溶栓。入院后第7天复查: PLT $93 \times 10^9/L$, PT 41.70 s, INR 3.6, D-二聚体 $5.40 \mu g/ml$ 。此时患者血小板已有下降趋势, 但并未引起我们的重视, 考虑到INR值已经超过目标值高限, 我们还是停用了低分子肝素。第9天再次复查, PLT $45 \times 10^9/L$, PT 34.60 s, INR 3.16, D-二聚体 $1.027 \mu g/ml$ 。患者胸

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.010

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院介入科

通信作者: 韩新巍 E-mail: hanxinwei2006@163.com