

• 讲 座 Lecture •

钇-90 微球在治疗手术不可切除且化疗耐药的结直肠癌肝转移中的应用——钇-90 微球放射栓塞系列回顾(七)

刘瑞青, 贾中芝, 曹会存, 曹广劭, 黄浩哲, 王维平

【摘要】 目的 评估钇-90(⁹⁰Y)微球放射栓塞治疗手术不可切除且化疗耐药的结直肠癌肝转移(CRCLM)的有效性和安全性。**方法** 系统性分析 1991 年 1 月至 2017 年 12 月收录在 PubMed 上所有关于 ⁹⁰Y 微球放射栓塞治疗手术不可切除且化疗耐药的 CRCLM 的临床研究。观察指标包括:肿瘤缓解率、肝内疾病进展时间、无进展生存时间、总生存时间及并发症和不良反应。**结果** 共纳入符合标准的临床研究 21 项,其中前瞻性研究 7 项,回顾性研究 14 项。21 项研究的患者总数为 1 923 例,均为手术不可切除且化疗耐药,平均接受了 2.7 种(2~4 种)化疗方案。中位随访时间为 13.4 个月,⁹⁰Y 微球放射栓塞术后 3 个月,中位肿瘤完全缓解率、部分缓解率、疾病稳定率及疾病进展率分别为 0.9%(0~5%),23.0%(0~46.9%),35.4%(10%~71%)及 26.5%(4%~71%)。中位肝内疾病进展时间、无疾病生存时间和总生存时间分别为 6.0、4.8 和 9.8 个月。共 19 篇文献报道了 ⁹⁰Y 微球治疗相关的并发症和不良反应,放射性肝病和胆道系统损伤的中位发生率分别为 13.8%和 1.3%;放射性胃肠溃疡和肠炎的中位发生率分别为 4%和 0.8%;乏力、腹痛、恶心/呕吐以及发热的中位发生率分别为 29%、25.4%、18%和 4.3%。**结论** ⁹⁰Y 微球放射栓塞治疗可以提高不可切除且化疗耐药的 CRCLM 患者的缓解率和生存时间,其严重的并发症发生率,不良反应轻,有望成为一种新的姑息性治疗手段。

【关键词】 钇-90; 放射栓塞; 结直肠癌; 肝转移

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-10-1003-08

The role of yttrium-90 radioembolization in the treatment of unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. A series review of radioembolization with yttrium-90 microspheres (part VII)

LIU Ruiqing, JIA Zhongzhi, CAO Huicun, CAO Guangshao, HUANG Haozhe, WANG Weiping. Henan Provincial People's Hospital/Zhengzhou University, Department of Interventional Therapy, China, 450003; The Affiliated Changzhou No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Department of Interventional Radiology, Changzhou, China, 213003; Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Interventional Radiology, China, 200032; Mayo Clinic, Department of Radiology, Jacksonville, FL, USA, 32224

Corresponding Author: WANG Weiping, E-mail: wang.weiping@mayo.edu

【Abstract】 Objectives To evaluate the efficacy and safety of yttrium-90 (⁹⁰Y) radioembolization in patients with unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases (CRCLM). **Methods** A systematic PubMed search was performed on all clinical trials of ⁹⁰Y microsphere radioembolization for unresectable and chemorefractory CRCLM, dating from January 1991 to December 2017. The following objective data were retrieved and analyzed: tumor response rate (TRR), time to progression (TTP), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and complications and side effects. **Results** A total of 21 clinical studies were eligible for inclusion criteria, including 7 prospective studies and 14 retrospective studies. Of the 21 studies, there was a total of 1 923 patients, all had unresectable and chemorefractory CRCLM with an average of 2.7 (2 to 4) lines of chemotherapy. The median follow-up time was 13.4 months.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.10.023

作者单位: 450003 郑州 河南省人民医院(郑州大学人民医院)综合介入科(刘瑞青、曹会存、曹广劭);南京医科大学附属常州市第二人民医院介入血管科(贾中芝);复旦大学附属肿瘤医院介入治疗科(黄浩哲);美国梅奥医学中心放射科(王维平)

通信作者: 王维平 E-mail: wang.weiping@mayo.edu

At the three months following radioembolization with ^{90}Y microspheres, the median value of patients with complete response rate, partial response rate, stable disease rate and disease progression rate were 0.9% (0–5%), 23.0% (0–46.9%), 35.4% (10%–71%) and 26.5% (4%–71%), respectively. The median times to intrahepatic TTP, PFS, and OS were 6.0 months, 4.8 months, and 9.8 months, respectively. Complications and adverse reactions associated with ^{90}Y microspheres treatment were reported in 19 studies. The median incidences of radioactive liver disease and biliary system injury were 13.8% and 1.3%, respectively; the median incidences of radioactive gastrointestinal ulcers and enteritis were 4% and 0.8%; median incidences of fatigue, abdominal pain, nausea/vomiting and fever, were 29%, 25.4%, 18%, and 4.3%, respectively.

Conclusion Radioembolization with ^{90}Y microspheres can improve the response rate and survival time of patients with unresectable and chemorefractory CRCLM. The rate of severe complications is low and acute toxicity is overall mild, which demonstrates that ^{90}Y Radioembolization can be a promising new palliative treatment. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 1003-1010)

【Key words】 yttrium-90; radioembolization; colorectal cancer; liver metastasis

结直肠癌最常见的转移器官是肝脏,约 50%患者在疾病的进程中发生肝脏转移^[1],且对疾病的预后有着重大的影响。外科手术切除仍然是公认的治愈结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRCLM)的有效方法,但仅有不足 25%患者有机会接受外科手术治疗^[2],并且大部分患者术后仍会复发^[3-4]。对于不可切除的 CRCLM 患者,系统化疗和靶向药物治疗可以使部分患者的肿瘤病灶缩小,并或可重新获得外科手术机会^[2,5-6],但对于不可切除且化疗耐药的 CRCLM 患者,目前可供选择的局部治疗虽然方式众多^[7-9],但都没有取得理想的效果。

钇-90(^{90}Y)微球放射栓塞治疗在不可切除且化疗耐药的 CRCLM 中已经有大量的文献报道^[10-12],本文将对 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗不可切除且化疗耐药的 CRCLM 患者中应用的有效性和安全性作一系统性回顾和分析。

1 材料与方法

1.1 文献检索

检索范围:PubMed(1991 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日);关键词:(colorectal cancer)和(liver metastases 或 hepatic metastases)和(radioembolization 或 yttrium 90 或 ^{90}Y 或 ^{90}Y 或 TheraSphere 或 SIR spheres 或 selective internal radiation therapy 或 SIRT)。限制条件:①语种为英语;②人类。另外,对纳入文献的参考文献进行人工搜索,筛选可能遗漏的文献。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准 纳入标准:①临床性研究,包括前瞻性及回顾性研究;②研究对象必须为不可手术切除且化疗耐药的 CRCLM 患者。排除标

准:①meta 分析、信件、述评和专家观点;②当某医疗中心因增加患者数量或延长随访时间而发表多篇相关研究时,只纳入最新的研究报道。

1.2.2 数据提取 提取的数据包括:病例数、男性患者比例、年龄、病灶位置、肿瘤负荷、肝外转移比例、平均接受化疗方案数、既往肝转移瘤接受治疗方案比例、放射剂量、 ^{90}Y 治疗后是否接受化疗、中位随访时间、肿瘤缓解率(tumor remission rate, TRR)、肿瘤进展时间(time to progression, TTP)、无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、生存率以及并发症和不良反应。

并发症是指 ^{90}Y 微球治疗时发生非靶血管栓塞所引起的组织或器官的放射性损伤,通常为肝外组织或器官,如食管下段、胃肠道、肺,也可以为正常肝脏组织。不良反应是指 ^{90}Y 微球治疗后出现的非特异性临床症状,常见的临床症状包括乏力、厌食、恶心、呕吐、腹痛、以及发热^[13]。

1.2.3 疗效评估以及生存期计算 治疗效果参考实体肿瘤治疗疗效评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)或改良版 RECIST 对肝转移瘤进行评估,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。TRR、TTP、PFS、OS 和生存率均从接受 ^{90}Y 放射栓塞治疗时开始计算。

2 结果

2.1 文献检索

系统检索共获得 264 篇文献,最终入组 21 项临床研究(图 1),包含 1 923 例患者。在 21 项研究中,7 项为前瞻性研究,14 项为回顾性研究,其中 1 项 II 期研究(II 级证据)^[14]和 20 项观察性研究(III 级证据)^[12,15-33]。排除的文献共 243 篇文献,包括 75

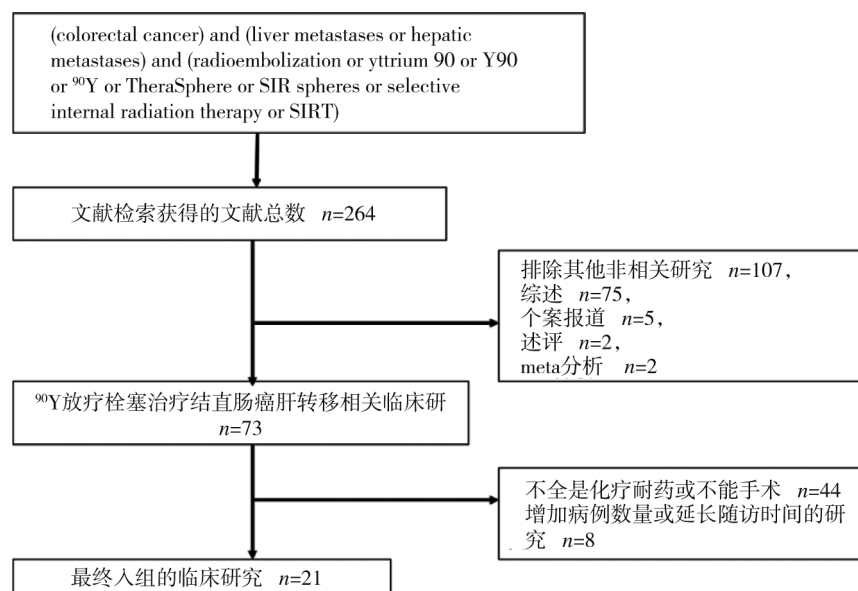


图 1 文献检索流程图

篇综述、5 篇个案报道、2 篇述评、2 篇 meta 分析、44 篇不全是化疗耐药或不能手术的研究、8 篇增加病例数量或延长随访时间的研究,以及 107 篇其他研究。

2.2 患者疾病相关特征特点

在 21 项研究中,1 923 例患者的中位男性患者比例为 67.9%(53.3%~83.3%),中位年龄为 62.4 岁(56~67 岁);病灶累及肝脏两叶、肿瘤负荷小于 25%,肝外转移以及肝转移瘤接受手术切除的患者中位比例分别为 75.4%(7%~95%)、64.5%(40%~92%)、41.2%(6%~85%)和 21.1%(0~46%)。化疗方案数平均为 2.7 种(2~4 种),接受 ⁹⁰Y 的中位放射剂量为 1.8 GBq(0.9~2.5 GBq)。共有 17 篇研究应用 SIR-Sphere,3 篇研究应用 TheraSphere,1 篇研究使用了 SIR-Sphere 和 TheraSphere 两种微球。表 1 总结了 21 项研究的患者统计学资料和肿瘤特点。

2.3 疗效评估

中位随访时间为 13.4 个月(4~47 个月),其中 13 项研究报道了肿瘤缓解率,治疗后 3 个月的中位 CR、PR、SD 和 PD 率分别为 0.9%(0~5%)、23.0%(0~46.9%)、35.4%(10%~71%)和 26.5%(4%~71%);报道中位肝内 TTP、PFS 以及 OS 的文章数目不一,分别涉及 5 篇、6 篇和 21 篇,经过统计分析后,中位肝内 TTP、PFS 以及 OS 分别为 6.0 个月(1~15 个月)、4.8 个月(1~9 个月)和 9.8 个月(4~15 个月)。对于生存率,各研究中随访时间有较大的差异,只有 1 项研究报道 60 个月生存率,即 7%;有 3 项研究报道 36 个月生存率,中位 14%(13%~15%);

5 项研究报道 24 个月生存率,中位 17.9%(29%~52%);6 项研究报道 12 个月生存率,中位 41.2%(29%~52%);共有 5 项研究报道 6 个月生存率,中位 65.6%(53%~85%)。表 2 总结了 21 项研究所包括的病例数、疗效和生存率具体情况。

2.4 并发症及不良反应

在 21 篇文献中,有 19 篇(1 860 例患者)报道了 ⁹⁰Y 放射栓塞相关的并发症和不良反应。表 3 列出了纳入患者并发症和不良反应。

放射性肝病(radiation-induced liver disease, RILD)是最常见的并发症,中位发生率为 13.8%(0~83%),其中 1 例出现了肝衰竭。放射性胆道系统损伤的中位发生率为 1.3%(0~5%),其中包括 17 例胆囊炎和 3 例胆道狭窄。放射性胃溃疡和肠炎的中位发生率分别为 4%(0~10%)和 0.8%(0~5%)。另外,有 8 篇文章报道了继发性胸腔积液,中位发生率为 0.5%;2 篇文章报道了血细胞减少情况,发生率分别为 2%和 12%,1 篇^[15]研究报道了 7%(3/42)的患者出现皮肤炎,其中 2 例表现为面部潮红,1 例表现为皮疹。

不良反应主要包括乏力、腹痛、恶心/呕吐及发热,这些症状的中位发生率分别为:29%、25.4%、18%和 4.3%,其中 1~2 级中位发生率为 47.8%(22%~95%),3~4 级中位发生率为 3.3%(0~9%)。

3 讨论

随着新的化疗药物和生物制剂的不断出现,采用一线化疗药物治疗手术不可切除 CRCLM 患者的

表 1 21 项临床研究患者的特点

文献来源	病例数	男性比例/%	中位年龄/岁	两叶病灶/%	肿瘤负荷/%			肝外转移/%	平均化疗方案数	既往局部肝脏治疗比例/%			平均剂量/Gbq	⁹⁰ Y 治疗后接受化疗/%	SIR-Sphere/TheraSphere/例数
					<25	25~50	>50			肝切除	消融	其他			
Fidelman N et al.(2016)	21	67	58	86	48	52(26~50)		6	—	14.3	14.3	5	2.5	—	21/0
Rosenbaum CE et al.(2016)	42	69	62	—	85.7	0.1	0	29	—	19	1	1	1.5	—	42/0
Damm R et al. (2016)	106	66	63	7		15.7		28.3	3	28		0	1.7	—	106/0
Shady W et al. (2016)	49	57	57	—	90	10		84.7	2	44.6	—	55.3	—	—	49/0
Jakobs et al. (2017)	104	70.2	64	—	63.5	33.7		54.8	—	—	—	—	1.6	—	104/0
Maleux G et al. (2016)	71	72	62.5	82	—	—	—	31	—	14	8	—	1.8	—	71/0
Golfieri et al. (2015)	52	76.9	62.7	55.8	77.6	22.4		43.1	2	46.2	—	—	1.7	—	52/0
Kalva SP et al. (2014)	45	53.3	66.7	—	66.7<10	33.3>10		49	3	4	13	18	1.1	—	45/0
Saxena et al. (2015)	302	65	63.7	86	54	32	14	41	—	27	4	1	1.7	—	302/0
Lewandowski et al. (2014)	214	60	—	83	81	15	4	42	—	9	7	6	2.4	—	214/0
Nace et al. (2011)	51	68.6	64	—	—	—	—	58.3	—	23.5	21.5	9.8	0.9	—	1/0
Fahmueller YN et al. (2012)	49	67.3	63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	49/0
Bester et al. (2012)	224	63.4	67	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.8	—	224/0
Seidensticker R et al. (2012)	29	75.9	62	—	44.8	36.5	0	48	3	24.1	3.4	17.2	1.8	31	0/29
Evans et al. (2010)	140	62.9	65	90	56	35	9	35	—	—	—	49	1.8	—	140/0
Cosimelli et al. (2010)	50	74	64	70	40	60	0	—	4	24	—	—	1.7	28	50/0
Cianni R et al. (2009)	41	73.2	61.2	95.1	61	14.6	24.4	10	—	0	0	0	1.8	0	0/41
Mulcahy et al. (2009)	72	65	61	83	78	19	3	40	2.3	—	—	—	2.4	—	72/0
Jakobs TF et al. (2009)	41	73.2	61	—	58.5	41.5		17	2.8	29.3	20	4.9	—	—	41/0
Kennedy AS et al. (2006)	208	62	62	—	—	—	—	—	2	9	4	29	1.8	—	—/—
Murthy R et al. (2005)	12	83.3	58	91.7	33.3	25	41.7	83	—	—	—	—	—	33.3	0/12
中位数	—	67.9	62.4	75.4	64.5	28.7	10.7	41.2	2.7	21.1	8.8	15.1	1.8	23.08	—
标准差	—	7	2.6	25.1	17.8	17.1	14.2	21.6	0.7	13.7	7.4	18.6	0.4	15.5	—
范围	—	53.3~83.3	57~67	7~95	40~90	10~60	0~42	6~85	2~4	0~46	0~22	0~55	0.9~2.5	0~33	—

“—”: 原文未提供数据

表 2 接受 ⁹⁰Y 微球放射栓塞的 CRCLM 患者疗效及总生存期

文献来源	病例数	评估标准	CR/%	PR/%	SD/%	PD/%	中位随访时间/月	肝内 TTP/月	PFS*/月	中位 OS/月	生存率/%				
											6 个月	12 个月	24 个月	36 个月	60 个月
Fidelman N et al.(2016)	21	RECIST 1.1	0	5	11	4	4.4	1	1	4.4	—	—	—	—	—
Rosenbaum CE et al.(2016)	42	RECIST 1.1	—	4	27	10	—	3	—	9.2	—	—	—	—	—
Damm R et al. (2016)	106	—	—	—	—	—	6	—	3.5	6.7	—	—	—	—	—
Shady W et al. (2016)	49	RECIST 1.0	—	46.9	32.7	20.4	47.1	—	—	12.7	—	52	23	15	—
Jakobs et al. (2017)	104	—	—	—	—	—	—	—	—	10.2	—	—	—	—	—
Maleux G et al. (2016)	71	—	—	—	—	—	—	4.4	6	8	65	30	6	—	—
Golfieri et al. (2015)	52	RECIST 1.0	0	35.9	23.1	41	7	—	—	11	—	—	—	—	—
Kalva SP et al. (2014)	45	RECIST	0	2	71	13	5	—	—	6.2	53	29	—	—	—
Saxena et al. (2015)	302	RECIST	1	38	33	29	7.2	—	—	10.5	66	42	21	13	7
Lewandowski et al. (2014)	214	—	—	—	—	—	—	—	—	10.6	—	—	—	—	—
Nace et al. (2011)	51	RECIST	0	12.9	64.5	22.6	—	—	—	10.2	59	44	20	14	—
Fahmueller YN et al. (2012)	49	RECIST	0	18.4	10.2	71.4	—	—	—	8.8	—	—	—	—	—
Bester et al. (2012)	224	—	—	—	—	—	—	—	—	11.9	—	—	—	—	—
Seidensticker R et al. (2012)	29	RECIST	0	41.4	17.2	37.9	—	—	5.5	8.3	—	—	—	—	—
Evans et al. (2010)	140	—	—	—	—	—	—	—	—	7.9	—	—	—	—	—
Cosimelli et al. (2010)	50	RECIST	2	22	24	44	11	—	3.7	12.6	85	50.4	19.6	—	—
Cianni R et al. (2009)	41	RECIST	4.9	41.5	34	20	—	—	9.3	11.8	—	—	—	—	—
Mulcahy et al. (2009)	72	RECIST	3.1	37.5	44.5	14.8	26.2	15	—	14.5	—	—	—	—	—
Jakobs TF et al. (2009)	41	RECIST	0	17	61	10	7.9	6.8	—	10.5	—	—	—	—	—
Kennedy AS et al. (2006)	208	—	—	—	—	—	13	—	—	10.5*	—	—	—	—	—
Murthy R et al. (2005)	12	RECIST	0	0	41.7	33.3	—	—	—	4.5	—	—	—	—	—
中位数	—	—	0.9	23	35.4	26.5	13.4	6	4.8	9.8	65.6	41.2	17.9	14	7
标准差	—	—	1.6	16.8	19.3	17.9	13.4	5.4	2.8	2.7	12	9.8	6.8	1	—
范围	—	—	0~5	0~46.9	10~71	4~71	4~47	1~15	1~9	4.4~14.5	53~85	29~52	6~23	13~15	7

注: CR: 完全缓解(complete response);PR: 部分缓解(partial response);SD: 稳定(stable disease);PD: 进展(progressive disease); TTP: 肝内肿瘤进展时间(time to progression);PFS: 无疾病进展时间(progression-free survival);OS: 总生存时间(overall survival); 肝内 TTP、PFS 和 OS 是从 ⁹⁰Y 微球放射栓塞治疗肝转移的时间开始计算; “—”: 原文未提供此数据; *CEA 有反应的患者的 PFS

表 3 接受 ^{90}Y 微球放射栓塞的 CRCLM 患者术后并发症及副作用发生比例

文献	病例数	放射性肝病(RILD)	放射性胆道及胆囊疾病	放射性胃肠道疾病		放射栓塞后综合征				栓塞综合征等级	
				胃肠道炎	胃肠道溃疡	疲乏	腹痛	恶心呕吐	发热	1 或 2 级	3 或 4 级
Fidelman N et al. (2016)	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rosenbaum CE et al. (2016)	42	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Damm R et al. (2016)	106	7	1	—	3	—	—	—	—	—	—
Shady W et al. (2016)	49	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Jakobs et al. (2017)	104	5	1.9	—	2.9	14.4	8.7	—	—	—	—
Maleux G et al. (2016)	71	—	0	—	7	55	47	7	20	—	—
Golfieri et al. (2015)	52	2	0	2	2	6	17	0	23	—	—
Kalva SP et al. (2014)	45	0	0	0	0	18	24	4	0	36	9
Saxena et al. (2015)	302	2.6	0	1	0.3	17	18	26	0	—	—
Lewandowski et al. (2014)	214	10	0	0	0	50	26	20	0	—	0
Nace et al. (2011)	51	17.6	4	0	5.9	22	16	12	0	—	—
Fahmueller YN et al. (2012)	49	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Beste et al. (2012)	224	2.9	1.8	1.8	3.2	12	18	7	0	—	—
Seidensticker R et al. (2012)	29	10.3	0	0	10.3	69	—	48.3	0	—	—
Evans et al. (2010)	140	3.6	3.6	2.1	4	—	—	20	—	—	—
Cosimelli et al. (2010)	50	0.2*	—	0	8	0.2*	16	0.2*	—	38	0
Cianni R et al. (2009)	41	2.4	4.9	4.9	0	0	—	12.2	0	22	2.4
Mulcahy et al. (2009)	72	27	—	0	1	61	25	21	6	—	—
Jakobs TF et al. (2009)	41	83	2.4	0	4.9	—	71	53.7	—	95.1	4.9
Kennedy AS et al. (2006)	208	28.5	0	0	5	39	13	46	2	—	—
Murthy R et al. (2005)	12	0	0	0	5	—	—	41.7	0	—	—
中位数	—	13.8	1.3	0.8	4	29	25.4	18	4.3	47.8	3.3
范围	—	0~83	0~5	0~5	0~10	0~69	9~71	0~54	0~23	22~95	0~9

* 包含其他肿瘤肝转移的患者;“—”:原文未提供此数据

生存率已经有了明显的提高。联合氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂等方案,肿瘤的反应率为 50%~56%,中位生存期为 6.4~12.9 个月^[34-36]。另外,有 4%~37%的少数患者在一线化疗之后成功降期,从而可以进行手术切除^[37-38]。但是,也有相当部分患者对化疗无效,即手术不可切除且化疗耐药。对于 CRCLM 患者的治疗手段非常有限,而且肝脏转移肿瘤是导致死亡的主要原因^[39]。所以,局部控制肝脏转移肿瘤对于 CRCLM 患者治疗和预后中起着重要作用。

局部治疗肝脏转移肿瘤的方法有立体定位放射治疗、TACE、微波或冷冻消融等等。这些手段的选择取决于肿瘤的大小、范围以及所在的解剖位置^[40]。 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗可以直接将高强度的放射性颗粒通过选择性动脉灌注进入肿瘤组织。由于 ^{90}Y 具有纯 β 射线的特性,在对肿瘤组织有强烈杀伤作用的同时,对射程以外的邻近正常肝组织并不影响,是一种有效的局部治疗的方法^[41]。这种方法在过去的很多研究中都显示了延长生存期和低毒性的作用^[20,42-43]。

本研究所包括的 21 项 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗 CRCLM 的临床研究中,所有 1 923 例患者不但失去了手术治疗的机会,而且很多患者曾经接受过其他局部治疗,包括肝脏部分切除(21.1%)、肿瘤消融

(8.8%)以及 TACE(15.1%)。另外,这些患者还接受了至少一种化疗方案(2~4 种)并且宣告失败。需要指出的是,本研究所包括的患者中,中位肝脏两叶侵犯达 75.4%,肝外转移为 41.2%。这一群体的自然转归显然是非常悲观的。但是却显示 ^{90}Y 微球放射栓塞在这样一群患者中,3 个月获得完全缓解为 0.9%、客观缓解率为 23.0%,疾病控制稳定为 35.4%。从患者应用 ^{90}Y 微球放射栓塞治疗开始计算,mPFS 为 4.8 个月,mOS 为 9.8 个月,这个结果与对化疗敏感的不可切除的结直肠癌肝转移相似^[34-36]。Seidensticker 等^[12]比较了 ^{90}Y 微球放射栓塞和最佳对症支持治疗 CRCLM,结果显示前者的 mOS 为 8.3 个月,而后者仅为 3.5 个月。对于化疗耐药后的 CRCLM 采用生物制剂如西妥昔单抗中位生存期为 6.1 个月,帕尼单抗为 6.4 个月,最佳对症支持治疗为 4.6 个月^[44-45]。所以, ^{90}Y 微球放射栓塞治疗使 CRCLM 患者的总生存率得到提高,是一个临床值得关注和可以应用的技术。

^{90}Y 微球放射栓塞的安全性已经得到了大量的研究所证实。这一技术除了评估在 CRCLM 患者当中的疗效,同时对并发症以及不良反应也进行了系统分析。放射性肝病是较为常见的并发症。在所有 21 个纳入的研究者,16 篇文章对放射性肝病进行了报道,中位发生率为 13.8%。 ^{90}Y 微球放射栓塞所造

成的肝脏损伤大多数患者临床表现轻微,不需要特殊治疗,但也有报道其中的 1 例最终导致肝衰竭^[29]。肝功能损伤与多种因素有关,如基础肝脏疾病、肿瘤负荷,以及放射性剂量等等,但文献没有能够进一步提供这一类详细的数据。

胆道系统的损伤包括放射胆管损伤或胆囊炎,前者与肝动脉有关,后者与 ⁹⁰Y 微球栓塞胆管动脉相关。共有 15 篇纳入文章报道了胆道系统的并发症,中位发生率为 1.3%。共有 3 例胆道狭窄,其中 2 例进行了逆行胰胆管造影术(ERCP),并进行支架植入治疗。胆囊炎的发生率较胆管狭窄常见,共有 17 例,其中 2 例对症处理未见好转后行外科胆囊切除,其余均对症处理后好转。放射性消化道损伤包括放射性胃肠炎和胃溃疡,中位发生率分别为 0.8%(0~5%)和 4%(0~10%)。胃肠道损伤都与非靶器官灌注放射性微球有关,其预防措施在本系列讲座的二、三部分进行了详细的介绍^[46-47]。此外有作者建议患者术后口服质子泵抑制剂,减少胃酸分泌,减轻对胃黏膜的刺激^[24]。有 8 篇文章报道了 ⁹⁰Y 微球放射栓塞后出现胸腔积液,中位发生率为 0.5%。研究发现,放射性胆囊炎和胃肠道溃疡的发生率随着时间延长而增加,Bester 等^[27]等报道 ⁹⁰Y 治疗后 1 个月发现 2 例(0.6%)胆道损伤,6 例(1.8%)胃炎,2 例(0.6%)胃溃疡,而治疗后 3 个月又新增了 11 例(3.2%)胃溃疡,6 例(1.8%)胆囊炎。因而,临床医生不能忽视延迟性放射性损伤,患者需要在接受治疗以后至少在 3 个月内进行严密随访。

⁹⁰Y 微球放射栓塞的不良反应包括乏力、腹痛、恶心/呕吐及发热症状,中位发生率分别为 29%、25.4%、18%和 4.3%。与传统 TACE 相比较,其发生率低且严重程度轻^[13]。在我们的统计数据显示,1~2 级栓塞综合征占 47.8%(22~95%),只需对症处理即可,而 3~4 级只有 3.3%(0~9%)。

本文主要的不足之处为绝大部分的研究为观察性研究(95%),其中回顾性研究占 67%,部分研究也受到样本量的限制。另外,在纳入的研究之间存在明显异质性,包括:1)有些研究使用树脂微球,而其他使用玻璃微球;2)每项研究中,伴有肝外转移、肿瘤负荷以及其他不良预后因素的患者比例不同;3)每项研究中患者的体力状态评分以及使用的化疗方案的不同;4)各中心使用的客观疗效评估方法不统一。以上这些差异影响研究结果的解释。

总之,本研究证实了 ⁹⁰Y 微球放射栓塞治疗手术不可切除且化疗耐受 CRCLM 患者的有效性和安

全性,这种治疗方案可以提高此类患者的缓解率延长生存期,其严重的并发症率低,不良反应轻,有望成为一种新的姑息性治疗手段。

[参考文献]

- [1] Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22: 699-704.
- [2] Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies [J]. *Surg Oncol*, 2007, 16: 71-83.
- [3] Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4575-4580.
- [4] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1007-1016.
- [5] Falcone A, Ricci S, Brunetti 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]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1670-1676.
- [6] Miura JT, Gamblin TC. Transarterial chemoembolization for primary liver malignancies and colorectal liver metastasis [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24: 149-166.
- [7] Lee BC, Lee HG, Park IJ, et al. The role of radiofrequency ablation for treatment of metachronous isolated hepatic metastasis from colorectal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e4999.
- [8] Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis [J]. *Ann Surg*, 2014, 259: 1195-1200.
- [9] Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, et al. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24: 162-171.
- [10] Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3687-3694.
- [11] Chua TC, Bester L, Saxena A, et al. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137: 865-873.
- [12] Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-

- dominant colorectal metastases[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 1066-1073.
- [13] 郑丽丽, 贾中芝, 王斯妮, 等. 钇-90 微球放射栓塞治疗肝脏恶性肿瘤的不良反应和并发症——钇-90 微球放射栓塞系列回顾(五)[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27: 190-196.
- [14] Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103: 324-331.
- [15] Fidelman N, Kerlan RK, Hawkins RA, et al. Radioembolization with ⁹⁰Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: final report of a prospective pilot study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7: 860-874.
- [16] Rosenbaum CE, van den Hoven AF, Braat MN, et al. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a prospective cohort study on circulating angiogenic factors and treatment response[J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6: 92.
- [17] Damm R, Seidensticker R, Ulrich G, et al. ⁹⁰Y radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 509.
- [18] Shady W, Kishore S, Gavane S, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG90PET/CT can predict overall survival after ⁹⁰Y radioembolization of colorectal liver metastases: a comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85: 1224-1231.
- [19] Jakobs TF, Paprottka KJ, Raessler F, et al. Robust evidence for long-term survival with ⁹⁰Y radioembolization in chemorefractory liver-predominant metastatic colorectal cancer[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27: 113-119.
- [20] Maleux G, Deroose C, Laenen A, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of chemorefractory colorectal liver metastases: technical results, clinical outcome and factors potentially influencing survival[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55: 486-495.
- [21] Golfieri R, Mosconi C, Giampalma E, et al. Selective transarterial radioembolisation of unresectable liver - dominant colorectal cancer refractory to chemotherapy[J]. *Radiol Med*, 2015, 120: 767-776.
- [22] Kalva SP, Rana RS, Liu R, et al. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for liver metastases from colorectal cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40: 288-293.
- [23] Saxena A, Meteling B, Kapoor J, et al. Is yttrium - 90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 794-802.
- [24] Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: 1861-1869.
- [25] Nace GW, Steel JL, Amesur N, et al. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience[J]. *Int J Surg Oncol*, 2011, 2011: 571261.
- [26] Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann RT, et al. Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and serum biomarkers in patients with metastasized colorectal cancer undergoing selective internal radiation therapy[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 5.
- [27] Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 96-105.
- [28] Evans KA, Richardson MG, Pavlakakis N, et al. Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 1521-1526.
- [29] Cianni R, Urigo C, Notarianni E, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32: 1179-1186.
- [30] Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium - 90 microspheres [J]. *Cancer*, 2009, 115: 1849-1858.
- [31] Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19: 1187-1195.
- [32] Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin ⁹⁰Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65: 412-425.
- [33] Murthy R, Xiong H, Nunez R, et al. Yttrium 90 resin microspheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases after failure of multiple chemotherapy regimens: preliminary results[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16: 937-945.
- [34] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343: 905-914.
- [35] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 23-30.
- [36] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2335-2342.
- [37] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival[J]. *Ann Surg*, 2004, 240: 644-657.
- [38] Beppu T, Hayashi N, Masuda T, et al. FOLFOX enables high resectability and excellent prognosis for initially unresectable colorectal liver metastases[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30: 1015-1020.

- [39] Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21: 501-506.
- [40] Xing M, Kooby DA, El-Rayes BF, et al. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver: an evidence-based review[J]. J Surg Oncol, 2014, 110: 182-196.
- [41] Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, et al. Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles[J]. Am J Clin Oncol, 2012, 35: 91-99.
- [42] Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with ⁹⁰Y microspheres—safety, efficacy, and survival[J]. Radiology, 2008, 247: 507-515.
- [43] Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, et al. ⁹⁰Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study[J]. J Nucl Med, 2016, 57: 665-671.
- [44] Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7: 243-256.
- [45] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 1658-1664.
- [46] 贾中芝, 赵 添, 王斯妮, 等. 钇-90 微球放射栓塞治疗肝脏恶性肿瘤患者的术前评估与术后随访——钇-90 微球放射栓塞系列回顾(二)[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 1057-1062.
- [47] 贾中芝, 赵 添, 王斯妮, 等. 钇-90 微球治疗肝脏恶性肿瘤的术前肝血管评估——钇-90 微球放射栓塞系列回顾(三). [J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 1151-1159.
- (收稿日期:2018-03-21)
(本文编辑:俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址: www.j-i-m.net

邮箱: j_intervent_med.@163.com