

· 论 著 ·

以手术为主的综合疗法治疗结直肠癌伴肝转移患者的疗效评价

许 哲, 陈 彻, 刘福坤, 黎介寿

(南京军区南京总医院解放军普通外科研究所, 江苏南京 210002)

摘要: **目的:**评价结直肠癌肝转移患者以手术为主综合治疗的临床疗效。 **方法:**总结手术结合术前介入、术中腹腔低渗化疗、术后介入和静脉交替化疗加免疫疗法,治疗结直肠癌肝转移患者 49 例的临床资料。 **结果:**该组 49 例结直肠癌患者原发癌均获切除,同时一期切除肝转移癌。全组患者 1、3 和 5 年累积无病生存率分别为 94%、47% 和 32%,累积总生存率分别为 100%、61% 和 44%。 **结论:**结直肠癌肝转移患者以手术为主的综合治疗安全有效。

关键词: 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 外科手术; 化学疗法

中图分类号: R735.37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2006)11-1006-04

Holistic therapy for the treatment of colorectal cancer with hepatic metastasis

XU Zhe, CHEN Che, LIU Fu-kun, LI Jie-shou

(Research Institute of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective:** To evaluate the effect of holistic therapy based on surgery for the treatment of colorectal cancer with hepatic metastasis. **Methods:** Based on surgery, preoperative interventional arterial chemotherapy, perioperative peritoneal chemotherapy, postoperative interventional arterial, systemic chemotherapy and immunotherapy were performed on colorectal cancer with hepatic metastasis patients in this study. **Results:** All of 49 patients with colorectal cancer received one stage resection of primary tumors and metastatic tumors. One, three and five-year disease free survival rates were 94%, 47%, 32%, respectively, and overall survival rate were 100%, 61%, 44% respectively. **Conclusion:** Holistic therapy based on surgery for the treatment of colorectal cancer with hepatic metastasis was safety and efficacy.

Key words: Colorectal neoplasm; Liver metastasis; Surgery; Chemotherapy

0 引 言

进展期结直肠癌肝转移的发生率约 50% ~

70%,因结直肠癌死亡者中约 50% 是由肝转移所致,未经积极治疗的肝转移癌患者的中位生存期为 5~9 个月^[1]。因此,如何处理肝转移癌成为延

收稿日期: 2006-03-09; 修订日期: 2006-06-13

基金项目: 南京军区南京总医院科研基金资助项目(批准号:00062)

作者简介: 许 哲(1971-),男,江苏淮安人,副主任医师,医学博士,从事普通外科专业。

长晚期结直肠癌患者生存期的关键。我院自2000年至2002年,共收治获手术切除并作随访的结直肠癌伴肝转移患者49例,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本组患者共49例,其中男39例,女10例,年龄28~70岁,中位年龄52岁。所有患者术前均作直肠指诊、血清癌胚抗原、B超、CT、钡灌肠及纤维结肠镜检查,并经术后病理证实为结直肠腺癌伴肝转移。原发癌灶位于升结肠者9例,横结肠者5例,乙状结肠者13例,直肠者22例。癌浸润肌层者14例,浆膜层者25例,浆膜外者10例;癌>3cm者33例;区域淋巴结转移28例。肝转移癌灶1个者11例,2~4个者28例,5个以上者10例。癌灶直径1~10cm,其中集中于肝一叶者25例。所有患者均无腹膜播散转移和肝外血行转移。

1.2 治疗方法 本组患者均接受以下治疗:①术前辅助化疗。包括肝固有动脉介入化疗2个周期,静脉化疗1个周期。采用方案:以奥沙利铂(奥沙利铂)100 mg/m²,亚叶酸钙100 mg/m²,氟尿嘧啶(5-FU)500 mg/m²经肝固有动脉介入化疗,并加用40%碘油10~20 ml栓塞。静脉化疗为第1d奥沙利铂100 mg/m²静脉滴注;第1~5d亚叶酸钙100 mg/m²,5-FU 400 mg/m²静脉滴注,1/d。化疗前后常规肝CT检查。②所有患者的原发癌灶均作根治切除。一期联合行肝转移癌楔形切除或肝段切除,切除所有肿瘤组织;安全边缘肝组织至少达到1cm;但至少保留50%有功能的肝实质,以保证术后肝功

能恢复。③术中化疗。所有患者术中以5-FU 500 mg静脉滴注,关腹前腹腔内置顺铂80 mg加蒸馏水500 ml行腹腔低渗化疗。④术后化疗。均交替予以经肝固有动脉介入化疗和静脉化疗,方案同前,21d为1个周期,共6个周期。⑤免疫治疗。以胸腺肽α1 1.6 mg、白细胞介素-2(IL-2)20万单位皮下注射,于化疗周期第8~11d和第15~18d,1/d。术后随访8~65个月,中位随访39个月。

1.3 统计学分析 应用STATISTICA统计软件(美国StatSoft, Inc., 5.0版),生存率资料的单因素分析应用Kaplan-Meier法作生存曲线,计算生存率。非结直肠癌死亡患者按统计要求列为截尾数据处理。

2 结果

2.1 治疗效果 本组49例患者无手术死亡。经术前化疗后,复查CT显示肝转移癌灶有不同程度

的缩小,无一例进展(图1、图2),均一期手术切除。术后并发膈下积液并感染5例、切口感染1例。中位疾病无进展生存时间37个月,中位总生存时间46个月。以Kaplan-Meier法计算,全组患者的1、3和5年累积无病生存率(disease free survival rate, DFS)分别为94%、47%和32%,总生存率(overall survival rate, OS)分别为100%、61%和44%(图3、图4)。与文献报道比较,生存率结果令人满意。

2.2 化疗的不良反应 本研究中患者常见的不良反应有:肢端麻木、感觉异常等周围神经毒性反应,恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,白细胞和血小板减少,肝肾功能异常,脱发和静脉炎等。多数患者能耐受化疗。未发生感染,也无化疗引起的死亡。

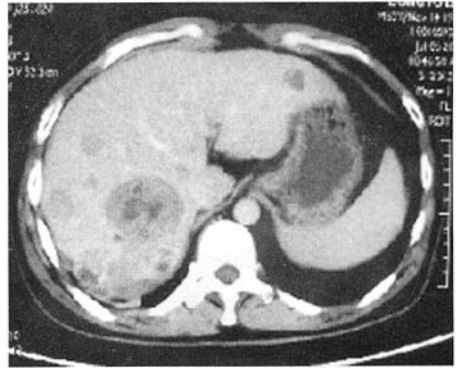


图1 术前未化疗前肝CT所见

Figure 1 Preoperative liver CT scan before chemotherapy

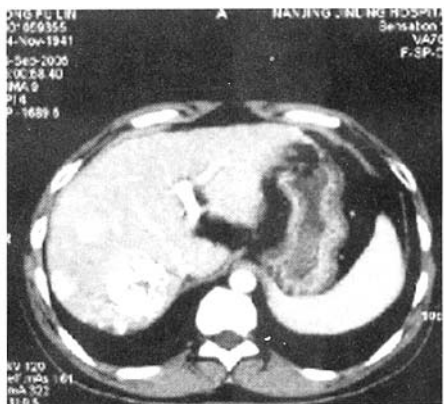


图2 术前化疗3个周期后肝CT所见

Figure 2 Preoperative liver CT scan after 3 cycles chemotherapy

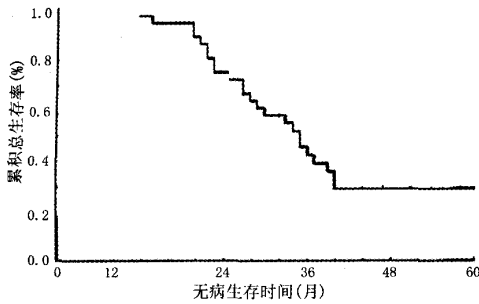


图3 49例患者累积无病生存率
Figure 3 Cumulative disease free survival rate of 49 cases

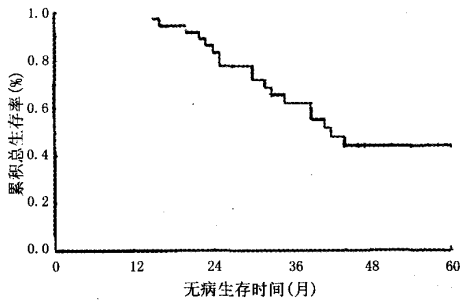


图4 49例患者累积总生存率
Figure 4 Cumulative overall survival rate of 49 cases

3 讨 论

肝转移是结直肠癌最常见的器官转移,也是其主要的致死原因,如果条件允许,原发灶切除后尽可能切除肝转移病灶,能最大限度地减轻患者的肿瘤负荷,延长生存期。手术切除也是唯一有可能治愈此病的治疗方式^[2-5]。有文献报道,局限性肝转移切除后的3年和5年生存率分别为40%与25%^[6]。这些肝转移切除后的生存率相当Dukes C期原发性结直肠癌手术后期期望的生存情况,切除局限性肝转移后有望从Dukes D期降为Dukes C期,表示积极治疗可使一部分患者重新获得生存的希望。手术的目的是切除转移灶,对肝转移癌手术可作局部的楔形切除,也可作肝段切除,并保证周围有不少于1.0 cm的正常肝组织边界。以往主张在原发灶切除后2~3个月再切除肝转移灶,近期对这一概念有所改变,即采用同期切除的方法也是安全的^[7]。我们观察到,经过积极的围手术期处理,在保留50%以上肝组织的前提下,无一例患者出现肝功能衰竭及相关死亡,证明一期手术切除结直肠癌原发灶和肝转移灶是安全可行的。

部分肝切除虽然是治疗肝转移癌的最可靠方法,但根据Jamagin等^[8]制订的评分标准,有超过

60%的结直肠癌肝转移患者的肝转移灶无法切除。近年来,针对这些患者的情况,采用术前辅助化疗,使肿瘤缩小甚至消失,提高切除率。这要归功于化疗药物的更新换代,尤其是奥沙力铂的临床应用^[9]。本研究中结直肠癌肝转移患者术前经肝固有动脉介入化疗2个周期、静脉化疗1个周期后,复查CT显示肝转移癌灶有不同程度的缩小。全组患者均一期切除肝转移灶。

目前认为,结直肠癌肝转移灶切除后能取得较好的治疗效果,但遗憾的是肝转移癌切除后仍然有较高的复发率,其复发率为60%~70%,其中20%~30%复发仅限于肝。伴随手术操作,必然有大量癌细胞进入血循环和腹腔,术中静脉化疗和腹腔低渗化疗有助于杀灭癌细胞,减少术后复发。术后化疗分介入化疗和静脉化疗。介入化疗能提高局部药物浓度,有效控制肝潜在残留的转移癌,而静脉化疗有助于控制全身潜在的微小转移灶^[10],因此我们选择两者交替进行。

通过上述方法减轻肿瘤负荷后再行免疫治疗,可以提高患者免疫监视功能,能有效抑制肿瘤进展。我们观察到,胸腺肽 $\alpha 1$ 作为一种免疫增强剂,与IL-2联合应用可显著改善被化疗抑制的机体免疫功能,加速T淋巴细胞的恢复,减少化疗的不良反应,增强患者对化疗的耐受性^[11]。我们的结果表明,术前化疗后一期手术切除结直肠癌原发灶和肝转移灶,结合术中腹腔低渗化疗、术后介入、静脉交替化疗加免疫治疗,患者1、3和5年累积DFS分别为94%、47%和32%,累积OS分别为100%、61%和44%,效果令人满意。这一手术联合化疗和免疫疗法方案治疗结直肠癌肝转移值得关注。

参考文献:

- [1] 季加孚. 结直肠癌肝转移的治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(7): 398-400.
- [2] Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results [J]. Ann Surg, 2000, 231(4): 487-499.
- [3] Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma [J]. Ann Surg, 2000, 231(5): 743-751.
- [4] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Surgical approach to liver metastasis with hepatic hilar invasion [J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(59): 1467-1469.
- [5] 刘福坤, 杨中祥, 许哲, 等. 经尾骶部入路局部切除术治疗早期直肠肿瘤[J]. 医学研究生学报, 2004, 17(9): 817-819.
- [6] Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of

- colorectal liver metastasis[J]. *World J Surg*,1995,19(1):59-71.
- [7] Martin R, Paty P, Fong Y, *et al*. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis [J]. *J Am Coll Surg*,2003,197(2):233-241.
- [8] Jamagin WR, Fong Y, Ky A, *et al*. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease [J]. *J Am Coll Surg*,1999,188(1):33-42.
- [9] 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]. *J Clin Oncol*,2002,20(6):1499-1505.
- [10] 刘福坤,许 哲,祁晓平,等. 结直肠癌术后复发和生存因素分析[J]. *医学研究生学报*,2000,13(5):298-300.
- [11] 许 哲,陈 彻,刘福坤,等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对结直肠癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*,2004,7(1):40-43.

(责任编辑:蔡明虹; 英文编辑:李幼生)



(上接第 1005 页)

天皮下注射 1 次,1~2 h 起效,提供恒定而理想的基础胰岛素分泌,控制血糖能维持 24 h。使用甘精胰岛素提供基础胰岛素,同时应用其他方法如口服降糖药物或使用短效胰岛素、超短效胰岛素,提供用餐时胰岛素分泌,能较好地控制血糖,低血糖发生率低^[4,5]。另外,对人胰岛素过敏者,换用甘精胰岛素可获得较好的治疗效果。

本研究共 17 例 2 型 DM 患者,应用胰岛素泵强化治疗 2 周后,血糖控制较理想,停用胰岛素泵后,再应用甘精胰岛素加口服降糖药物,调整药物剂量,使血糖控制在较理想的范围内。统计应用胰岛素泵时基础胰岛素与甘精胰岛素用量间的关系,结果显示,每天应用甘精胰岛素量约为应用胰岛素泵时基础量的 55%,两者呈直线相关关系,有显著性统计学意义;每天甘精胰岛素量约为应用胰岛素泵时的胰岛素总量 35%,两者呈直线相关关系,有显著性统计学意义。应用胰岛素泵使血糖平稳后,胰岛素剂量约为 30~60 u,停用胰岛素泵后所需甘精胰岛素为 10~20 u,与推荐剂量相符。应用胰岛素泵简便安全,为临床医师进行强化治疗提供经验。从 17 例患者中可看出,甘精胰岛素可与多种药物联合应用,如新一代磺脲类、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、苯丙氨酸衍生物等,这些药物治疗方案简单、方便、有效,低血糖发生率少,无药物不良反应,可提高患者对治疗的依从性,有利于控制血糖。

目前,应用长效胰岛素类似物甘精胰岛素,提供基础胰岛素用量,再加服降糖药或餐前短效胰岛素,是比较理想的强化治疗方法,但国内应用甘精胰岛素的经验尚少,这种比较量化的方法为临床医师更改强化方法提供一定的经验。它无需从小剂量

(10 u/d)慢慢调整,可根据胰岛素泵治疗时每天胰岛素基础量的 1/2 或总量的 1/3,直接估计所需甘精胰岛素的剂量。根据血糖适当微调,能在较短的时间内调整出理想的治疗方案,缩短患者的住院时间,减少家庭和社会的经济负担。减少甘精胰岛素基础量的原因可能是由于血糖平稳后,解除高血糖对胰岛 β 细胞的毒性作用, β 细胞功能较前恢复所致^[6],随着血糖的控制, β 细胞功能恢复,甘精胰岛素的剂量也可逐渐减少。在随访过程中,有 2 例患者逐渐减少了甘精胰岛素剂量。由于研究的例数有限,该剂量关系及其对胰岛 β 细胞功能的长期作用,有待进一步证实和研究。

参考文献:

- [1] Lee SW, Im R, Magbual R. Current perspectives on the use of continuous subcutaneous insulin infusion in the acute care setting and overview of therapy [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2004,27(2):172-184.
- [2] 马建华,毛晓明. 糖耐量异常与新诊断的 2 型糖尿病患者红细胞谷胱甘肽水平及相关因素分析[J]. *医学研究生报*,2005,18(6):536-538.
- [3] 杜 宏,赵 明,王 坚. 西布曲明对肥胖患者血清瘦素及胰岛素水平的影响[J]. *医学研究生报*,2003,16(1):38-40.
- [4] Fain JA. Unlock the mysteries of insulin therapy [J]. *Nursing*, 2004,34(3):41-43.
- [5] Lum S. Insulin glargine: a new once-daily basal insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. *Heart Dis*, 2003,5(3):231-240.
- [6] Bruomesso D, Pianta A, Mari A, *et al*. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*,1999,48(1):99-105.

(责任编辑:张 锐; 英文编辑:李晓军)