

# 结直肠癌术前区域动脉灌注化疗的临床价值

袁建华

袁建华, 浙江省人民医院放射科 浙江省杭州市 310014  
袁建华, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事放射学诊断和介入放射学研究。

通讯作者: 袁建华, 310014, 浙江省杭州市上塘路158号, 浙江省人民医院放射科. yjhzzj@sina.com  
电话: 0571-85893086 传真: 0571-85131448  
收稿日期: 2006-11-22 接受日期: 2006-12-18

## 摘要

区域动脉灌注抗癌药物, 肿瘤组织中高浓度的抗癌药物高度抑制肿瘤细胞的活性, 最大限度的杀伤癌细胞, 除了提高肿瘤局部化疗药物浓度外, 较高浓度的化疗药经门静脉回流到肝脏, 对预防肝转移起到非常重要的作用。结直肠癌术前区域动脉灌注化疗, 肿瘤组织学疗效显著, 肿瘤细胞凋亡明显, 能提高手术根治切除率, 减少术后转移和复发, 提高长期生存率, 而且并发症少, 几无痛苦, 为一种微创和安全的治疗方法, 可以作为有效的结直肠癌综合治疗方案。

**关键词:** 区域动脉灌注化疗; 结直肠癌; 价值

袁建华. 结直肠癌术前区域动脉灌注化疗的临床价值. 世界华人消化杂志 2007;15(5):497-499  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/497.asp>

## 0 引言

结直肠癌是我国常见恶性肿瘤, 在恶性肿瘤的发病中居第3位, 近年来有增加趋势。早期大肠癌的预后较好, 根治切除的5 a生存率约为80%以上。但临床上确诊为大肠癌时常为进展期, 约30%已发生转移<sup>[1]</sup>, 手术根治率和生存率低。经动脉灌注化疗药物治疗恶性肿瘤是近年来临床应用最广的介入治疗方法之一, 结直肠癌术前区域动脉灌注化疗(preoperative regional intra-arterial chemotherapy, PRAC)和手术联合应用已有许多报道。我院自1992年以来开展结直肠癌PRAC, 术后12 d左右手术切除肿瘤, 对结直肠癌PRAC后组织学疗效、肿瘤细胞凋亡等进行了评介, 手术根治率和生存率有所提高。

## 1 区域动脉灌注化疗的概念和方法

传统的化疗为静脉化疗或口服化疗, 区域动脉

灌注化疗是相对于全身化疗而言的一种化疗方法, 采用介入方法, 通过导管在肿瘤供血动脉内直接灌注化疗药, 药物直接经导管注入肿瘤供血动脉, 在到达肿瘤组织前, 抗癌药物与血浆蛋白结合率较经静脉给药要低得多, 而且, 经动脉灌注的抗癌药物浓度常常较静脉滴注要高得多。许多抗癌药物的效价与药物浓度呈正比, 在一定浓度范围内, 抗癌药物浓度越高, 疗效越好。同静脉化疗比较, 消化道肿瘤经区域动脉灌注抗癌药物, 肿瘤边缘抗癌药物浓度是全身化疗时的9-68倍<sup>[2]</sup>。经区域动脉灌注抗癌药物, 肿瘤组织中高浓度的抗癌药物高度抑制肿瘤细胞的活性, 最大限度的杀伤癌细胞, 启动肿瘤细胞的凋亡机制。根据肿瘤部位, 右半结肠癌采用肠系膜上动脉插管造影和经导管灌注化疗, 左半结肠癌采用肠系膜下动脉、直肠癌采用肠系膜下动脉及髂内动脉插管造影和经导管灌注化疗。肿瘤供血动脉条件允许, 应尽可能将导管超选择性插入动脉分支。常用化疗方案选用5-氟尿嘧啶0.75-1.0 g或脱氧核苷0.75-1.0 g; 丝裂霉素10 mg或阿霉素类抗癌药物30-40 mg; 顺铂类抗癌药物60-80 mg。通常3组中各选1种联合灌注化疗, 每种药物稀释成50 mL, 0.5 h内灌注完毕。近年来新的抗癌药物卡培他滨、依立替康、奥沙利铂等相继投入临床应用, 疗效有所提高。

## 2 动脉灌注化疗对肿瘤组织的影响

结直肠癌经区域动脉灌注化疗后, 病理检查表现为癌细胞不同程度的坏死、核变性、肿瘤血管血栓形成、间质纤维增生等, 说明动脉灌注抗癌药物治疗大肠癌疗效确切。参照胃癌组织学疗效评定标准<sup>[3]</sup>, 0级: 无效, 未见癌细胞和组织因治疗引起的变性坏死损害; I级: 轻效, 2/3以下癌细胞发生变性坏死和溶解; II级: 轻显效, 2/3以上癌细胞发生变性坏死和溶解; III级: 显效, 癌细胞全部变性坏死和溶解或消失, 有时可见癌组织为肉芽组织或纤维组织所代替。我院对其中50例结直肠癌介入治疗后进行了组织学疗效评定, 组织学疗效 I 级20例, II 级21例, III

## ■背景资料

恶性肿瘤的区域动脉灌注化疗疗效已得到临床广泛认可。结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 结直肠癌在术前通过区域动脉灌注化疗能提高手术根治切除率, 减少术后转移和复发, 从而提高生存率。

## ■ 研究前沿

国内外多家医院,通过术前区域动脉灌注化疗,观察结肠直肠癌肿瘤组织学改变、细胞凋亡、微血管密度、手术根治切除率,但是,化疗药物选择、药物浓度和药物灌注时间、是否超选择性肿瘤供血动脉插管或留置导管化疗、动脉灌注化疗和外科手术的最佳间隔时间、手术前的多次介入化疗能否进一步提高疗效,如何采用规范的治疗方法等需要更多的研究。

级9例。而且对病理分期Dukes A期、B期和C期各期均有效,有效率达到100%,不同分期之间疗效并无差异<sup>[4]</sup>。邢安堂 *et al*<sup>[5]</sup>报道56例结肠癌PRAC后,组织学疗效0级2例, I级24例, II级28例, III级2例,总有效率达96.4%。肿瘤的发生、生长、转移与肿瘤新生血管的生成密切相关,微血管的数量是估计实体肿瘤发展的重要生物学特性。林清 *et al*<sup>[6]</sup>报道, 28例大肠癌PRAC后,大肠癌组织中心、癌黏膜表面及癌旁组织的微血管密度与对照组比较,癌黏膜表面的微血管密度明显降低,差异有显著性。

## 3 动脉灌注化疗对细胞凋亡的影响

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,是在基因严密控制下主动清除多余细胞或缺陷细胞的正常现象,与肿瘤的发生、发展和治疗密切相关。细胞凋亡的形态学和生化特征与细胞坏死不同,表现为细胞核皱缩、失去细胞间连接、胞质浓集、胞核固缩、染色体边缘胞膜突起、缢断,形成凋亡小体。传统化疗药物治疗效果被认为是其对肿瘤细胞的直接杀伤作用,近年来研究表明化疗药物还可通过诱导癌细胞凋亡来清除肿瘤细胞,使肿瘤缩小或退变。区域动脉灌注化疗诱导癌细胞凋亡是一持续过程,由于介入化疗后凋亡细胞增加使肿瘤生长减慢而产生治疗作用<sup>[7]</sup>。p53基因在化疗药物诱导的癌细胞凋亡过程中发挥重要作用,化疗药物可以阻碍DNA的合成,通过p53基因而诱导癌细胞凋亡<sup>[8-9]</sup>。介入化疗除了化疗药物产生小动脉炎、动脉血栓、引起血管周围癌组织病理性坏死外,通过诱导肿瘤细胞凋亡,使肿瘤缩小或退变。残存肿瘤细胞的大量凋亡,无疑对提高肿瘤手术根治率,降低肿瘤复发和转移有积极的临床意义。我院66例结肠直肠癌中,22例介入治疗前肠镜活检标本的癌细胞凋亡细胞密度为 $31.47 \pm 5.58$ 个/网格,介入治疗后为 $76.69 \pm 17.12$ 个/网格,通过介入治疗癌组织细胞凋亡密度显著增加,两者有显著性差异。肿瘤细胞凋亡与组织学疗效对照,组织学化疗反应越明显者,肿瘤细胞凋亡也越明显<sup>[4]</sup>。代志军 *et al*<sup>[10]</sup>对照45例直肠癌术前介入化疗患者和47例单纯手术治疗患者,癌细胞凋亡指数术前介入化疗组明显高于单纯手术治疗组;局部复发和肝转移发生率明显低于单纯手术治疗组;术后5、10 a生存率也显著高于单纯手术治疗组。近来研究提示,细胞凋亡的失控与肿瘤的发生、发展密切相关,但我院大肠术后标

本正常段肠黏膜的凋亡细胞密度明显低于结肠直肠癌的凋亡细胞密度。孙保存 *et al*<sup>[11]</sup>观察32例大肠绒毛状腺瘤和33例大肠乳头状腺瘤的凋亡细胞,大肠腺癌和腺瘤的细胞凋亡密度均显著高于非肿瘤黏膜,腺癌的细胞凋亡密度高于腺瘤的细胞凋亡密度,与我院结果相类似。所以,癌组织的发生和发展是否与癌组织的凋亡减少有关尚不能做满意解释。

## 4 区域动脉灌注化疗对手术根治切除率、生存率的影响

结肠直肠癌手术前进行介入化疗的目的是期望提高手术根治切除率,降低术后肿瘤转移和复发,提高生存质量和生存率。我院66例结肠直肠癌经介入化疗后,手术根治58例,根治率为87.9%,我院同期结肠直肠癌单纯手术根治切除率仅为72.9%(70/96)<sup>[12]</sup>。结肠直肠癌手术根治切除率的提高必然提高生存率,本组获得随访结果的病例中,1、3和5 a生存率分别为95.1%、71.1%和48.5%。顾晋 *et al*<sup>[13]</sup>报道44例结肠直肠癌术前经区域动脉灌注化疗,1、3 a生存率分别为93.05%和71.80%,同期单纯手术的1、3 a生存率分别为80.78%和40.76%,两组对比有明显差异。Braun *et al*<sup>[14]</sup>对107例晚期直肠癌患者作了回顾性研究,其中52例术前动脉内联合化疗,结果动脉内化疗组5 a生存率(64.76%)较单纯手术组(38.23%)明显提高。大肠癌术前经导管区域动脉灌注化疗对提高手术根治切除率,提高生存率确有积极的临床意义。

## 5 区域动脉灌注化疗对不同病理分期、不同组织学类型肿瘤的作用

我院66例结肠直肠癌,不同病理分期的结肠直肠癌经过介入化疗均获得较好的组织学反应,不同病理分期的组织学反应相互间无显著性差异。Dukes氏病理分期A、B、C各期的结肠直肠癌经过介入化疗,肿瘤细胞均发生明显的凋亡,不同病理分期肿瘤的细胞凋亡相互间无显著性差异<sup>[4]</sup>,说明经动脉灌注化疗,PRAC对不同病理分期的结肠直肠癌均有效,除了对可以手术切除的大肠癌提高手术根治切除率、提高生存率外,对不能手术根治切除的结肠直肠癌也不失为一种有效的姑息治疗手段。顾晋 *et al*<sup>[13]</sup>对一组结肠癌患者应用COX回归分析方法,对所有患者的性别、年龄、肿瘤的大体类型、大小、生长方式、分化程度、Dukes分期以及是否行PRAC等

临床病理因素对患者生存的影响进行多因素风险分析, 结果发现患者的性别、年龄、肿瘤的病理类型、生长方式、分化程度对于患者的生存影响较小, 而是否行术前区域动脉灌注化疗和肿瘤分期对于患者的生存有明显影响。

肝脏是结直肠癌血行转移的重要靶器官, 约20% II期和50% III期的结直肠癌根治术后发生肝脏转移, 其中, 肝转移灶无法手术切除的患者中位生存期只有6.9 mo<sup>[15]</sup>。而许多结直肠癌患者术前常常已经有肝脏转移。结直肠癌区域动脉灌注的化疗药物除了提高肿瘤局部化疗药物浓度外, 较高浓度的化疗药经门静脉回流到肝脏, 对预防肝转移起到非常重要的作用。许剑民 *et al*<sup>[16]</sup>将110例结直肠癌术前肝动脉联合区域动脉灌注化疗, 112例作为对照组, 随访提示, 术前肝动脉联合区域动脉灌注化疗组和对照组的3 a肝转移率分别为10.0%和19.6%; 3 a无瘤生存率、总生存率、中位生存期, 术前肝动脉联合区域动脉灌注化疗组均较对照组明显提高, 其中III期的结直肠癌差异有显著性。

结直肠癌PRAC, 肿瘤组织学疗效显著, 肿瘤细胞凋亡明显, 能提高手术根治切除率, 减少术后转移和复发, 延长生存时间, 并发症少, 为一种微创和安全的治疗方法。化疗药物选择、药物浓度和药物灌注时间、是否超选择性肿瘤供血动脉插管或留置导管化疗、动脉灌注化疗和外科手术的最佳间隔时间、手术前的多次介入化疗能否进一步提高疗效等, 值得进一步研究。

## 6 参考文献

- 1 Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391-399
- 2 Maurer CA, Borner M, Bushler MW. Regional chemotherapy of gastro-intestinal cancer. *Dig Surg* 1997; 14: 9-22
- 3 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范第四分册胃癌. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 50-51
- 4 袁建华, 赵仲生, 胡庭扬, 茹国庆, 俞文强, 陈方宏, 罗祖炎, 毛颖民, 邓高里, 董全进, 屠世良. 经动脉导管化疗对大肠癌组织学疗效和细胞凋亡的影响. *中华放射学杂志* 2003; 37: 1074-1077
- 5 邢安堂, 任宏, 吴放, 王荣, 陶勇博, 刘刚. 术前区域动脉灌注化疗对结直肠癌组织学疗效及预后的影响. *现代肿瘤医学* 2006; 14: 969-971
- 6 林清, 李志霞, 张立军, 张树荣, 徐工学, 郭连瑞, 安大力. 术前动脉灌注化疗对大肠癌微血管密度的影响. *中华肿瘤杂志* 2002; 24: 84-86
- 7 Wadler S. Systemic treatment of advanced colorectal cancer: Incorporating new agents into the therapeutic strategy. *Seminars Colo Rectal Surgery* 2002; 13: 269-276
- 8 Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1462
- 9 Hannun YA. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood* 1997; 89: 1845-1853
- 10 代志军, 王西京, 高洁, 刘小旭, 郭新宇. 术前介入化疗对直肠癌细胞凋亡的影响. *消化外科* 2005; 4: 357-359
- 11 孙保存, 张乃鑫, 赵秀兰, 惠京, 章明放, 王欣, 刘易欣. 大肠癌和腺瘤中的细胞凋亡及其调控基因表达. *中华病理学杂志* 1997; 26: 137-140
- 12 袁建华, 赵仲生, 胡庭扬, 俞文强, 陈方宏, 罗祖炎, 茹国庆, 董全进, 屠世良. 介入联合手术综合治疗大肠癌的临床应用. *介入放射学杂志* 2003; 12: 345-347
- 13 顾晋, 彭亦凡, 马朝来, 冷希圣, 王怡, 徐光炜. 手术前区域动脉灌注化疗治疗结肠直肠癌的远期疗效观察. *中华外科杂志* 2002; 40: 404-406
- 14 Braun EM, Kikot VA, Ugrinov OG, Lishchishina EM. Neoadjuvant intra-arterial polychemotherapy of locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 228-232
- 15 Takahashi Y. Gastrointestinal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31: 1275-1279
- 16 许剑民, 钟芸诗, 牛伟新, 任黎, 赖衍翰, 王建华, 颜志平, 程洁敏, 秦新裕. 术前肝动脉联合区域动脉灌注化疗预防结直肠癌术后肝转移. *中华医学杂志* 2006; 86: 88-92

## ■同行评价

作者结合自己多年的研究, 并综合相关文献, 从基础研究和临床随访观察, 肯定了术前区域动脉灌注治疗结直肠癌的疗效, 是临床综合治疗结直肠癌可选择的有效手段, 具有很高的临床指导意义。

电编 张敏 编辑 张焕兰