

化疗联合微波消融序贯治疗结直肠癌术后肝转移的疗效分析

罗 敏 莫娟梅 李 涛 王红治 闻世龙 姚丽君

摘 要 **目的** 比较单纯化疗、微波消融序贯化疗、化疗序贯微波消融序贯化疗方案治疗结直肠癌术后肝转移的疗效。**方法** 随机选取笔者医院结直肠癌术后肝转移患者 90 例,采用数字表法随机将患者分为单纯化疗组(FOLFIRI 或 FOLFOX 方案)、微波消融序贯化疗组、化疗序贯微波消融序贯化疗组,每组 30 例,观察并记录患者肿瘤缓解率(RR)、不良反应、无疾病进展生存期(PFS)、总体生存期(OS)以及血清癌胚抗原(CEA)和糖蛋白抗原(CA19-9)转阴率。**结果** 与单纯化疗组比较,微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的 RR、PFS、OS 及 CEA、CA19-9 转阴率均显著升高($P < 0.05$),血小板计数减少、恶心、呕吐、骨髓抑制反应均显著降低($P < 0.05$),且化疗序贯微波消融序贯化疗组的白细胞计数减少和神经毒性反应均显著降低($P < 0.05$);与微波消融序贯化疗组比较,化疗序贯微波消融序贯化疗组的 RR、PFS、OS 及 CEA 转阴率均显著升高($P < 0.05$)。**结论** 化疗序贯微波消融序贯化疗方案治疗结直肠癌术后肝转移的疗效优于单纯化疗和微波消融序贯化疗,可有效提高 RR、PFS、OS 及 CEA、CA19-9 转阴率,减少不良反应。

关键词 结直肠癌 肝转移 微波消融 化疗

中图分类号 R735.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.12.021

Analysis of the Curative Effect of Sequential Chemotherapy Combined with Microwave Ablation in the Treatment of Postoperative Liver Metastasis of Colorectal Cancer. Luo Min, Mo Juanmei, Li Tao, et al. Department of Oncology, The Second Nanning People's Hospital, Guangxi 530031, China

Abstract **Objective** To compare the efficacy of chemotherapy alone, microwave ablation sequential chemotherapy, and chemotherapy sequential microwave ablation sequential chemotherapy regimens in the treatment of postoperative liver metastasis of colorectal cancer. **Methods** Ninety patients with liver metastasis after colorectal cancer surgery were randomly selected. The patients were divided into chemotherapy alone group (FOLFIRI or FOLFOX scheme), microwave ablation sequential chemotherapy group, and chemotherapy sequential microwave ablation sequential chemotherapy group by random number method, with 30 cases in each group. The tumor remission rate (RR), adverse reactions, progression free survival (PFS), overall survival (OS), and negative conversion rates of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and glycoprotein antigen (CA19-9) were observed and recorded. **Results** Compared with the chemotherapy alone group, the RR, PFS, OS and negative conversion rates of CEA and CA19-9 of the microwave ablation sequential chemotherapy group and the chemotherapy sequential microwave ablation sequential chemotherapy group were significantly increased ($P < 0.05$), the adverse reactions of thrombocytopenia, nausea and vomiting, myelosuppression were significantly decreased ($P < 0.05$), and the leukopenia and neurotoxicity of the chemotherapy sequential microwave ablation and sequential chemotherapy group were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the microwave ablation sequential chemotherapy group, the RR, PFS, OS and negative conversion rates of CEA of the chemotherapy sequential microwave ablation sequential chemotherapy group were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Chemotherapy sequential microwave ablation sequential chemotherapy is better than chemotherapy alone and microwave ablation sequential chemotherapy for the treatment of liver metastases after colorectal cancer. It could effectively improve RR, PFS, OS and the negative conversion rate of CEA, CA19-9 of patients, and reduce adverse reactions.

Key words Colorectal cancer; Liver metastasis; Microwave ablation; Chemotherapy

结直肠癌是世界第四大致命癌症,每年可造成约

90 万人死亡^[1]。肝脏是结直肠癌远处转移的最常见部位,确诊患者中近 50% 的患者出现肝转移,若不进行治疗,患者中位生存期仅为 6~9 个月,肝切除术是治疗该病的首选,但由于肝转移瘤无法清除,许多患者失去了手术的机会^[2-4]。目前,临床上常采用化

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研项目(Z20170057)

作者单位:530031 南宁市第二人民医院肿瘤科

通讯作者:罗敏,副主任医师,电子信箱:coffee911@126.com

疗、热消融、免疫疗法等治疗结直肠癌术后肝转移。然而,单纯化疗的控制效果远达不到预期,为进一步提高治疗效果,笔者采用化疗序贯微波消融序贯化疗方案治疗结直肠癌术后肝转移取得了较优的疗效,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:随机选取 2017 年 6 月~2018 年 12 月笔者医院收治的结直肠癌术后肝转移患者 90 例,且根据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南需行 FOLFIRI(伊立替康+四氢叶酸钙+5-氟尿嘧啶)或 FOLFOX(奥沙利铂+四氢叶酸钙+5-氟尿嘧啶)方案治疗。采用数字表法将患者随机分为单纯化疗组、

微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组,每组 30 例,患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

纳入标准:①患者经结直肠癌根治术治疗,术后病理诊断出现肝转移;②肝转移瘤单个最大直径 $\leq 6.0\text{cm}$,数目 <5 个;③无其他远处转移;④无微波及化疗禁忌证;⑤无法手术或患者本人拒绝手术;⑥患者年龄为 18~80 岁。排除标准:①患者预期生存期 <8 周;②心脏、肝脏、肾脏等严重不全者;③发现肝外转移灶。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审核批准,所有入组患者均知情并同意参与本研究。

表 1 患者一般资料比较[$n,(\bar{x}\pm s)$]

组别	n	男性	女性	年龄(岁)	肝转移瘤直径(cm)	肝转移瘤数目(个)	原发病灶		肝转移时间	
							结肠	直肠	同时	异时
单纯化疗组	30	15	15	61.77 $\pm$ 12.81	3.44 $\pm$ 1.07	2.73 $\pm$ 0.74	19	11	12	18
微波消融序贯化疗组	30	14	16	62.83 $\pm$ 12.04	3.31 $\pm$ 1.19	2.97 $\pm$ 0.61	21	9	10	20
化疗序贯微波消融序贯化疗组	30	18	12	61.07 $\pm$ 10.52	3.46 $\pm$ 1.18	2.93 $\pm$ 0.78	22	8	9	21
F/χ^2		1.158		0.170	0.139	0.930	0.726		0.689	
P		0.561		0.844	0.870	0.398	0.696		0.709	

2. 治疗方法:单纯化疗组根据患者病情给予 FOLFIRI 或 FOLFOX 方案治疗,两种治疗方案均以 14 天为 1 个周期,化疗 6 个周期。微波消融序贯化疗组先行超声引导下微波消融术,术后 2 周再行化疗 6 个周期。化疗序贯微波消融序贯化疗组先行化疗 2 个周期后再行微波消融术,术后 2 周再给予化疗 4 个周期。微波消融术具体步骤为:术前 1 天根据 CT 进行肿瘤定位,预估穿刺位点。使用 2% 利多卡因对穿刺点进行局部麻醉,在超声引导下将微波电极插入肿瘤中央偏深部区域,尽量沿肿瘤长轴进针,设定微波频率为 2450MHz,微波功率为 60~80W,根据肿瘤大小和位置确定消融时间 6~15min,消融后缓慢拔出微波电极,于穿刺点行针道消融 10~20s,然后局部消毒包扎。

3. 观察指标:(1)临床疗效评价:各组行肝脏 CT 增强检查评估治疗后患者肿瘤控制状况。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行临床疗效评估,记录患者完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)例数,肿瘤缓解率(RR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)不良反应评价:根据 NCICCTC 3.0 标准进行化疗不良反应评价,分为 0~4 级,3~4 级为严重不良反应。(3)生存情况评

价:各组患者经治疗后,对其进行为期 3 年的随访,以电话形式随访(3~6)个月/次,记录患者的无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)、总体生存期(overall survival, OS)。(4)肿瘤血清标志物检测:各组患者于治疗前、后抽取外周血液 3ml,离心分离血清,采用全自动生化分析仪检测血清癌胚抗原(CEA)、糖蛋白抗原(CA19-9)水平,记录患者转阴例数。

4. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析和 LSD-t 检验。计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存时间以中位数表示,组间比较采用 Log-rank χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肿瘤疗效比较:各组患者的临床疗效结果显示,与单纯化疗组比较,微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的 RR 均显著升高($P<0.05$),且化疗序贯微波消融序贯化疗组的 RR 显著高于微波消融序贯化疗组($P<0.05$),详见表 2。

表 2 各组患者的临床疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	RR
单纯化疗组	30	2(6.67)	9(30.00)	16(53.33)	3(10.00)	11(36.67)
微波消融序贯化疗组	30	3(10.00)	18(60.00) *	8(26.67) *	1(3.33)	21(70.00) *
化疗序贯微波消融序贯化疗组	30	4(13.33)	24(80.00) *	2(6.67) **	0(0.00)	28(93.30) **
χ^2		0.741	15.475	16.010	3.663	21.900
<i>P</i>		0.905	0.000	0.000	0.318	0.000

与单纯化疗组比较, * *P* < 0.05; 与微波消融序贯化疗组比较, # *P* < 0.05

2. 不良反应情况比较:监测患者出现不良反应的情况,与单纯化疗组比较,微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的小血小板计数减少、恶心、呕吐、骨髓抑制反应均显著降低(*P* < 0.05),且化

疗序贯微波消融序贯化疗组的白细胞计数减少和神经毒性反应也显著降低(*P* < 0.05),各组腹泻反应比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 3。

表 3 各组患者不良反应比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	分级	血小板计数减少	白细胞计数减少	恶心、呕吐	腹泻	骨髓抑制	神经毒性
单纯化疗组	30		19(63.33)	16(53.33)	14(46.67)	6(20.00)	13(43.33)	13(43.33)
		1 级	3	1	2	1	1	2
		2 级	6	5	5	2	4	5
		3 级	8	7	6	3	6	5
		4 级	2	3	1	0	2	1
微波消融序贯化疗组	30		9(30.00) *	8(26.67)	5(16.67) *	4(13.33)	4(13.33) *	7(23.33)
		1 级	2	1	0	1	1	1
		2 级	4	5	2	2	2	4
		3 级	3	2	3	1	1	2
		4 级	0	0	0	0	0	0
化疗序贯微波消融序贯化疗组	30		6(20.00) *	5(16.67) *	4(13.33) *	3(10.00)	3(10.00) *	4(13.33) *
		1 级	1	0	1	1	1	1
		2 级	3	2	3	2	2	2
		3 级	2	3	0	0	0	1
		4 级	0	0	0	0	0	0
χ^2			13.141	9.870	10.629	1.259	11.700	7.159
<i>P</i>			0.001	0.007	0.005	0.654	0.003	0.028

与单纯化疗组比较, * *P* < 0.05

3. 患者生存情况比较:以 PFS 和 OS 评价患者的生存情况,单纯化疗组、微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的的病死率分别为 76.67% (23/30)、46.67% (14/30)和 30.00% (9/30)。其中,单纯化疗组、微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的中位 PFS 分别为 12(95 % CI:8.1 ~ 15.9)、20(95 % CI:17.4 ~ 22.6)和 21(95% CI:18.7 ~ 23.3)个月,与单纯化疗组比较,微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的 PFS 均显著升高(*Log - rank* χ^2 = 4.573, 14.646, *P* < 0.05),且化疗序贯微波消融序贯化疗组的 PFS 显著高于微波消融序贯化疗组(*Log - rank* χ^2 = 4.026, *P* < 0.05);单纯化疗组、微波消融序贯化疗

组、化疗序贯微波消融序贯化疗组的中位 OS 分别为 23(95 % CI:18.3 ~ 27.7)、27(95 % CI:21.9 ~ 32.1)、34(95 % CI:32.6 ~ 35.4)个月,与单纯化疗组比较,微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的 OS 均显著升高(*Log - rank* χ^2 = 3.996, 14.515, *P* < 0.05),且化疗序贯微波消融序贯化疗组的 OS 显著高于微波消融序贯化疗组(*Log - rank* χ^2 = 3.914, *P* < 0.05),详见表 4、图 1、图 2。

4. 患者肿瘤血清标志物比较:血清 CEA 和 CA19 - 9 水平阳性是反映结直肠癌肝转移病情加重的常见标志物,比较各组患者血清 CEA 和 CA19 - 9 转阴率,结果显示,与单纯化疗组比较,微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的 CEA 和 CA19 - 9 转

表 4 各组患者的生存情况比较(月,中位生存时间)

组别	n	PFS	OS
单纯化疗组	30	12	23
微波消融序贯化疗组	30	20 *	27 *
化疗序贯微波消融序贯化疗组	30	21 **	34 **
Log-rank χ^2		16.283	14.893
P		0.000	0.001

与单纯化疗组比较, * $P < 0.05$;与微波消融序贯化疗组比较, # $P < 0.05$

讨 论

结直肠癌肝转移是结直肠癌治疗中的一大挑战,也是影响患者预后的重要因素。对于可切除的单灶或多灶肝转移,根治性肝转移切除术切除肝病变更可行的。然而,临床上患者常因肝内转移瘤多发、位置临近大血管胆管、肝功能储备差以及合并其他严重的基础疾病等失去手术的机会。据报道,只有 10% ~ 15% 的肝转移患者可进行肝部分切除术^[5]。在结直肠癌肝转移瘤的治疗中,使用热消融法安全、有效,被认为是肝切除术的一种替代方式,且对于与其他器官和主要血管/胆管适当位置的距离 < 3cm (最好距离 < 2cm) 的肿瘤,消融治疗是最有效的^[6,7]。

热消融术中微波消融和射频消融在结直肠癌肝转移治疗中较为普遍^[8]。然而微波具有优于射频的优势:微波可穿透生物材料,改善了向周围组织的传导,组织加热更均匀^[9,10]。大量研究证实,微波消融治疗结直肠癌肝转移瘤避免了广泛的肝切除,同时保证了治疗效果,该手术具有安全、可行、重现性好、微创等优点,并且可以对切除困难部位的病变进行消融^[11,12]。另有相关文献也显示,射频消融治疗的患者中有 4% ~ 33% 发生了严重并发症,肝脏病变在 12 ~ 49 个月随访时的局部进展率为 2.8% ~ 29.7%,而微波消融治疗的患者中只有 0% ~ 19% 发生了并发症,肝脏病变在 5 ~ 19 个月随访时的局部进展率为 2.7% ~ 12.5%^[13]。笔者认为对于无法手术或拒绝手术的患者,微波消融术可作为治疗结直肠癌术后肝转移的首选途径。

然而,微波消融治疗被归类为局部治疗,结直肠癌肝转移主要是血源性转移。因此,微波消融和全身化学疗法对于杀死循环中的癌细胞,抑制肿瘤复发和控制肿瘤进展是必不可少的。FOLFIRI 和 FOLFOX 均为转移性结直肠癌患者的一线化疗方案,但 FOLFOX 易引起神经病变,FOLFIRI 易引起胃肠道不良反应,且患者 OS 也并不理想^[14]。近年来研究显示,射频消融联合 FOLFOX 治疗无法手术的结直肠癌肝转移患者的疗效及 OS 显著优于单纯 FOLFOX,前者病死率为 65.0%,中位 OS 为 45.6 个月,而后者病死率为 89.8%,中位 OS 为 40.5 个月,表明在化疗的基础上联用消融可有效提高患者 OS^[15]。在肿瘤标志物中,血清 CEA 和 CA19-9 水平常作为结直肠癌早期疗效及疾病进展的预测指标^[16]。研究表明微波消融术联合化疗夹心模式治疗直结肠癌术后肝转移瘤安全可靠,可有效促进 CEA 和 CA19-9 转阴,疗效优于

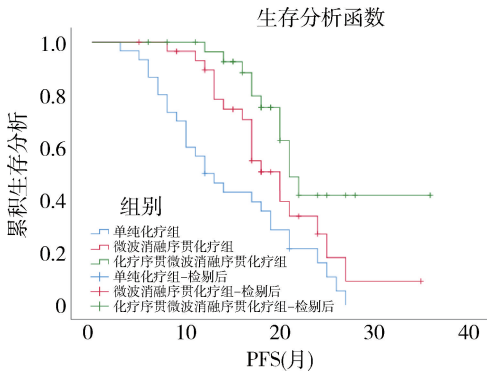


图 1 各组患者 PFS 的 Kaplan - Meier 曲线

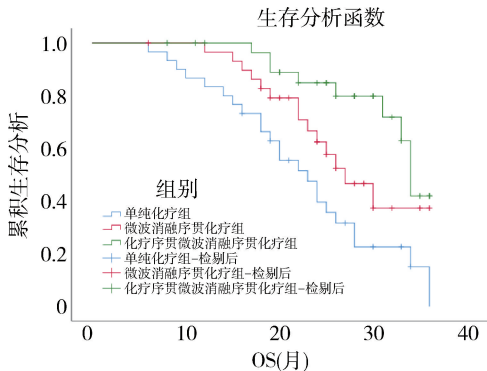


图 2 各组患者 OS 的 Kaplan - Meier 曲线

阴率均显著升高($P < 0.05$),且化疗序贯微波消融序贯化疗组的 CEA 转阴率显著高于微波消融序贯化疗组($P < 0.05$),详见表 5。

表 5 各组患者血清 CEA 和 CA19-9 转阴率比较[$n(\%)$]

组别	n	CEA	CA19-9
单纯化疗组	30	2(6.67)	4(13.33)
微波消融序贯化疗组	30	10(33.33) *	13(43.33) *
化疗序贯微波消融序贯化疗组	30	20(66.67) **	18(60.00) *
χ^2		23.664	14.119
P		0.000	0.001

与单纯化疗组比较, * $P < 0.05$;与微波消融序贯化疗组比较, # $P < 0.05$

单纯化疗,进一步提示微波消融联合化疗效果更优,但该研究样本例数及观察指标较少,具有一定的局限性^[17]。

本研究比较了单纯化疗、微波消融序贯化疗、化疗序贯微波消融序贯化疗 3 种方案治疗结直肠癌术后肝转移患者的疗效,发现与单纯化疗组比较,微波消融序贯化疗组和化疗序贯微波消融序贯化疗组的 RR、PFS、OS 及 CEA、CA19-9 转阴率均显著升高,血小板计数减少、恶心、呕吐、骨髓抑制反应均显著降低,且化疗序贯微波消融序贯化疗组的白细胞计数减少和神经毒性反应均显著降低,表明微波消融可增加局部疗效,与全身化疗相辅相成,减少不良反应并增加患者生存时间,进一步提高疗效并改善预后;此外,化疗序贯微波消融序贯化疗组的 RR、PFS、OS 及 CEA 转阴率均显著高于微波消融序贯化疗组,进一步表明化疗序贯微波消融序贯化疗夹心模式的效果更优,笔者推测其原因可能是全身化疗首先抑制了肿瘤生长和血源性转移,这是先行微波局部消融无法达到的,化疗后序贯微波消融增加了局部疗效,再辅以化疗进一步使患者达到完全缓解,这不仅同时兼顾了全身与局部治疗,还一定程度上减少了医疗资源的浪费。对于无法手术或拒绝手术的结直肠癌术后肝转移患者,化疗序贯微波消融序贯化疗方案可能是其首选途径。

综上所述,本研究表明化疗序贯微波消融序贯化疗方案治疗结直肠癌术后肝转移的疗效优于单纯化疗和微波消融序贯化疗,可有效提高 RR、PFS、OS 及 CEA、CA19-9 转阴率,且不良反应较少,值得临床进一步应用及推广。

参考文献

- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, *et al.* Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480
- Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(6): 1274-1298
- Stewart CL, Warner S, Ito K, *et al.* Cytorreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? [J]. *Curr Probl Surg*, 2018, 55(9): 330-379
- Datta J, Narayan RR, Kemeny NE, *et al.* Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases: a review [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(8): 768-776
- Puijk RS, Ruars AH, Vroomen LGPH, *et al.* Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 821
- Benson AB - Rd, D'Angelica MI, Abbott DE, *et al.* NCCN guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 1. 2017 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(5): 563-573
- Phelip JM, Tougeron D, Leonard D, *et al.* Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR) [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(10): 1357-1363
- Sparchez Z, Mocan T, Radu P, *et al.* Microwave ablation in the treatment of liver tumors. A better tool or simply more power? [J]. *Med Ultrason*, 2020, 22(4): 451-460
- Camacho JC, Petre EN, Sofocleous CT. Thermal ablation of metastatic colon cancer to the liver [J]. *Semin Intervent Radiol*, 2019, 36(4): 310-318
- Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(1): 49-58
- Hu Y, Yang Z, Sun Y. Analysis of the feasibility of microwave ablation for colorectal liver metastases: a preliminary report [J]. *Wid-eochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2020, 15(1): 30-35
- Takahashi H, Kahramangil B, Berber E. Local recurrence after microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: results of a surgical series [J]. *Surgery*, 2018, 163(4): 709-713
- Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, *et al.* Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies [J]. *Radiol Med*, 2014, 119(7): 451-461
- Neugut AI, Lin A, Raab GT, *et al.* FOLFOX and FOLFIRI Use in stage IV colon cancer: analysis of seer-medicaid data [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(2): 133-140
- Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, *et al.* Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(9): dx015
- Jia J, Zhang P, Gou M, *et al.* The role of serum CEA and CA19-9 in efficacy evaluations and progression-free survival predictions for patients treated with cetuximab combined with FOLFOX4 or FOLFIRI as a first-line treatment for advanced colorectal cancer [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019, 6812045
- 胡正清, 文兆明, 俞根, 等. 微波消融术联合化疗夹心模式治疗直结肠癌术后肝转移瘤的观察 [J]. *江西医药*, 2016, 51(8): 749-752

(收稿日期: 2021-06-29)

(修回日期: 2021-07-22)