

钇⁹⁰ 治疗不可切除且化疗耐受结直肠癌肝转移的研究进展

贾中芝 朱春富 秦锡虎

【摘要】 结直肠癌肝转移是临床上常见的肝脏转移性肿瘤,预后差。不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移患者成为临床上治疗的难点。钇⁹⁰ 治疗不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移安全有效,其肿瘤控制率为 63%~78%,中位生存时间为 10.5 个月,1、2、3 年患者生存率分别为 44%、20%、14%。对于部分患者钇⁹⁰ 治疗较分子靶向药物及其他局部微创治疗具有明显的优势。虽然钇⁹⁰ 治疗不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移取得了一定的疗效,但仍需多中心随机对照研究进一步验证其有效性及安全性。

【关键词】 结直肠肿瘤; 肝转移; 钇⁹⁰; 治疗

Research progress of Yttrium-90 in the treatment of unresectable and chemotherapy-tolerant colorectal liver metastasis Jia Zhongzhi, Zhu Chunfu, Qin Xihu. Department of Interventional Radiology, No. 2 People's Hospital of Changzhou, Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China
Corresponding author: Qin Xihu, Email: qinxihu@126.com

【Abstract】 Colorectal liver metastasis (CRLM) is a common liver metastatic tumor with poor prognosis. It was very difficult to treat patients with unresectable and chemotherapy-tolerant CRLM. With the tumor control rate ranging from 63% to 78%, Yttrium-90 is both safe and effective in treating unresectable and chemotherapy-tolerant CRLM. The median survival time is 10.5 months, and the 1-, 2-, 3- year overall survival rates of patients are 44%, 20% and 14% respectively. For a certain portion of patients, Yttrium-90 has distinct advantages over molecular targeted drugs and other local minimally invasive treatment. Though Yttrium-90 treatment has showed certain curative effect, its safety and effectiveness require further confirmation through multi-center randomized controlled trial.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Liver metastases; Yttrium-90; Therapy

肝脏是胃肠道恶性肿瘤最常见的转移器官,在结直肠癌患者的自然病程中,高达 80% 的患者会出现结直肠癌肝转移^[1]。对于此类患者,外科手术(包括手术切除和肝移植)是唯一的治愈性手段。但结直肠癌肝转移病灶常常多发,由于患者的肝功能、体能状况等原因,能够接受手术治疗的患

者低于总体患者的 25%^[2-3]。分子靶向药物治疗和系统性化疗一直在结直肠癌及结直肠癌肝转移的治疗过程中起着重要的作用,但仍有一部分患者出现分子靶向药物不敏感或化疗耐受^[2,4-6]。不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移患者成为临床上治疗的难点^[7]。

目前,有关结直肠癌肝转移局部治疗的报道逐渐增多,主要包括:RFA、放疗、TACE、局部无水酒精注射治疗、钇⁹⁰ 放射微粒栓塞治疗^[8-13]。以上局部治疗均有一定疗效,但适应证不尽相同、疗效不一^[1,14-16]。目前尚无循证医学证据证明哪一种治疗方法更优,所以针对结直肠癌肝转移的治疗方案仍存在较大的争议^[1,14-16]。

近年来,有关钇⁹⁰ 放射微粒栓塞治疗不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移患者的报道逐渐增多,且取得了一定疗效^[6,10,17-19]。本文就钇⁹⁰ 治疗结直肠癌肝转移患者的研究进展进行总结。

1 钇⁹⁰ 放射微粒治疗肿瘤的原理及优势

钇⁹⁰ 是一种放射性核素,它的半衰期为 64.2 h,发出高能量的纯 β 射线,最高能量为 2.27 MeV,在组织内最大射程为 11 mm,其 87% 的能量在注入 8 d 内释放出来,而后衰变为稳定的锆⁹⁰^[20]。1 MBq 钇⁹⁰ 在每千克人体组织释放 50 Gy 射线,治疗剂量的钇⁹⁰ 聚集在肿瘤部位, β 射线剂量足以杀死局部的肿瘤细胞,从而有效控制肿瘤^[20]。

钇⁹⁰ 放射微粒栓塞治疗肿瘤具有以下特点:(1)由多个微小的点状放射源组成,利用肝内肿瘤病灶的供血及肿瘤组织单位面积含微血管密度高的特点,选择性将导管送至肿瘤供血动脉,然后缓慢注入钇⁹⁰ 放射微粒,微粒优先滞留于肿瘤内及周边血管内,使肿瘤病灶接受高剂量的放射治疗(通过电离辐射生物学效应直接或间接破坏肿瘤细胞内化学键,如 DNA 化学键,从而杀死肿瘤细胞),而正常肝实质仍在耐受剂量范围内。(2)能量高。(3)射线射程短,对周围组织及医务人员影响小,免于治疗后放射隔离。(4)材料生物相容性好。(5)为微创治疗,患者耐受性良好^[20]。

2 钇⁹⁰ 放射微粒的临床疗效

目前,临床上使用的钇⁹⁰ 放射微粒商品有两种:玻璃微粒在 1999 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准并用于治疗不能切除的肝脏恶性肿瘤;另一种是树脂微粒,在 2002 年被 FDA 批准用于治疗肝脏恶性肿瘤^[20]。两者虽然载体不同:玻璃载体和树脂载体,但多数研究者认为两种形式的微

粒治疗效果比较,差异无统计学意义^[20]。

有关钇⁹⁰放射微粒治疗不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移的研究发现:钇⁹⁰放射微粒治疗不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移的肿瘤控制率为 63%~78%,中位肿瘤控制率为 77%;结直肠癌肝转移患者中位生存时间为 10.5 个月,1、2、3 年生存率分别为 44%、20%、14%^[17-18,21-23]。

一篇临床 II 期研究结果表明:使用替吉奥、奥沙利铂联合西妥昔单抗治疗不可切除的结直肠癌肝转移,共 33 位患者平均接受 4 个周期(0~10 个周期)的治疗,肿瘤总控制率为 63.6%(45.1%~79.6%),中位无进展生存时间为 9.7 个月(6.2~11.8 个月),中位生存时间为 31.6 个月^[24]。与钇⁹⁰治疗比较,肿瘤控制率稍低于钇⁹⁰治疗(63.6%比 77%),中位生存时间明显优于钇⁹⁰治疗(31.6 个月比 10.5 个月)。此研究患者的中位生存时间是钇⁹⁰治疗的 3 倍,这与 48.5%的患者在分子靶向药物联合系统化疗后接受了手术治疗有关。可以推断出分子靶向药物联合系统化疗的疗效不差于钇⁹⁰治疗。但分子靶向药物的疗效与肿瘤的基因表达类型有关,如西妥昔单抗,它是嵌合型 IgG1 单克隆抗体,分子靶点为表皮生长因子受体,对携带野生型 KRAS 基因的患者的治疗优势非常明显,而对携带突变型 KRAS 基因的患者无效^[25]。由于以上因素的影响,分子靶向药物治疗结直肠癌肝转移的疗效是否一定优于钇⁹⁰治疗,仍需进一步随机对照研究证实。而钇⁹⁰治疗结直肠癌肝转移不受肿瘤的基因表达类型影响,且为微创治疗,在保证疗效的同时,可被绝大多数结直肠癌肝转移患者接受。

一项随机、双盲、多中心的 3 期临床研究报道:接受最佳支持治疗的结直肠癌肝转移患者的中位生存时间为 6.3 个月(4.8~7.6 个月),而接受钇⁹⁰治疗的结直肠癌肝转移患者中位生存时间为 10.5 个月,证明钇⁹⁰治疗可以明显延长结直肠癌肝转移患者的中位生存时间(10.5 个月比 6.3 个月),使得此类患者受益^[26]。此研究进一步证明了钇⁹⁰的确切疗效。

一项单中心 564 例结直肠癌肝转移患者接受 TACE 治疗报道^[11]:肿瘤部分缓解率为 16.7%,肿瘤稳定率为 48.2%,肿瘤进展率为 16.7%;1、2、3 年患者生存率分别为 62%、28%、7%。TACE 治疗肿瘤完全缓解患者和肿瘤部分缓解患者明显低于钇⁹⁰治疗的效果,而 TACE 治疗肿瘤稳定及肿瘤进展患者稍优于钇⁹⁰治疗患者;TACE 治疗 1、2 年生存率优于钇⁹⁰治疗,而 3 年生存率明显差于钇⁹⁰治疗。这证明 TACE 与钇⁹⁰治疗均能改善患者肿瘤控制率及生存率,但哪种方法疗效更优,有待进一步证实。钇⁹⁰治疗的不良反应要明显小于传统的 TACE 治疗,并提示患者对钇⁹⁰治疗的耐受性和接受度更高。这也间接反映了钇⁹⁰治疗较 TACE 治疗的优势。

3 钇⁹⁰治疗结直肠癌肝转移的安全性

钇⁹⁰放射微粒栓塞治疗本质属于介入治疗,故仍有血管损伤的风险^[8]。因钇⁹⁰放射微粒属于微栓塞,所以发生栓塞后综合征的几率较低,但仍有一定比例的患者术后会出现乏力、右季肋区疼痛、恶心、呕吐等不适症状,多在术后 1~2 d

内自行缓解^[20,27]。Nace 等^[18]报道 51 例结直肠癌肝转移患者行钇⁹⁰放射微粒栓塞治疗后乏力的发生率为 22%,腹上区疼痛发生率为 16%,恶心呕吐的发生率为 12%,无严重并发症发生。

多项研究结果表明^[20,28-29]:放射损伤主要有:(1)放射性肝损伤:最常表现为一过性胆红素、转氨酶升高,一般无须特殊治疗。(2)放射性肺炎:是由于异常分流导致的钇⁹⁰放射微粒分布于肺组织,治疗前应对可能存在的异常分流进行评估。(3)放射性消化道损伤:以胃十二指肠炎及溃疡为主,与一般的消化道溃疡不同,钇⁹⁰放射微粒多引起浆膜面损伤,常表现为剧烈腹痛,不易处理。(4)胆道并发症主要包括胆囊炎、胆管炎、胆汁淤积等,发生率较低。(5)骨髓抑制:表现为淋巴细胞计数减少,临床罕见。

4 钇⁹⁰治疗的注意事项

患者的选择:一般的结直肠癌肝转移患者均能耐受钇⁹⁰治疗,但以下情况除外:(1)妊娠或哺乳期妇女。(2)TBil > 2 mg/dL。(3)Child-Pugh 分级高于 B 级^[7]。(4)卡式评分 < 70 分。(5)患有其他严重的肝外疾病^[6]。

由于钇⁹⁰治疗是近距离放射治疗,所以要求钇⁹⁰放射微粒完全分布于肿瘤组织,避免其异位分布于正常肝组织、胆囊或肝外组织(胃、肠、肺等器官),从而降低放射性肝损伤的发生率,避免放射性胆囊炎、胃肠炎、肺炎的发生。采取的措施包括:(1)治疗前使用锝^{99m}标记大颗粒聚白蛋白来模拟钇⁹⁰分布,评估肝-肺(主要是肝动脉-肝静脉漏导致)、肝-胃肠分流等,如果肺分流率 > 10% 而 < 20%,则钇⁹⁰放射微粒应相应减量,如果肺分流 > 20%,则禁止钇⁹⁰放射微粒治疗。(2)术中要了解肝脏、胃肠、胆囊等脏器血管分布,识别肿瘤供血动脉后超选插管进入肿瘤供血动脉,然后按照规范要求缓慢注射钇⁹⁰放射微粒,最大限度降低异位栓塞的发生率。(3)注射钇⁹⁰放射微粒过程中避免反流导致的异位栓塞。

5 小结

钇⁹⁰放射微粒治疗不可切除且化疗耐受的结直肠癌肝转移是安全有效的,对于部分患者钇⁹⁰治疗较分子靶向药物及其他局部微创治疗具有明显的优势,但对钇⁹⁰治疗结直肠癌肝转移的研究目前处于起步阶段,仍需要进一步多中心随机对照研究证实其疗效。

参考文献

- [1] Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1999, 6(1):39-49.
- [2] Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies [J]. Surg Oncol, 2007, 16(1):71-83. DOI:10.1016/j.suronc.2007.05.001.
- [3] Matias M, Casa-Nova M, Faria M, et al. Prognostic Factors after Liver Resection for Colorectal Liver Metastasis [J]. Acta Med Port, 2015, 28(3):357-369.

- [4] Feng QY, Wei Y, Chen JW, et al. Anti-EGFR and anti-VEGF agents: important targeted therapies of colorectal liver metastases [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15): 4263-4275. DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4263.
- [5] Sotelo MJ, García-Paredes B, Aguado C, et al. Role of cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15): 4208-4219. DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4208.
- [6] 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(7): 937-945.
- [7] Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2014, 5(5): 374-387. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.064.
- [8] Gulec SA, Pennington K, Wheeler J, et al. Yttrium-90 microsphere-selective internal radiation therapy with chemotherapy (chemo-SIRT) for colorectal cancer liver metastases: an in vivo double-arm-controlled phase II trial [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(5): 455-460. DOI: 10.1097/COC.0b013e3182546c50.
- [9] 韩国宏, 帖君. 转移性肝癌的介入治疗 [J]. *中华消化外科杂志*, 2014, 13(3): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.03.004.
- [10] Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(4): 537-547. DOI: 10.1007/s00432-013-1564-4.
- [11] Gruber-Rouh T, Naguib NN, Eichler K, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(5): 1225-1231. DOI: 10.1002/ijc.28443.
- [12] Yun D, Kim S, Song I, et al. Comparative analysis of Laparoscopic versus open surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumors [J]. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2014, 18(4): 122-128. DOI: 10.14701/kjhbps.2014.18.4.122.
- [13] Veltri A, Guarnieri T, Gazzera C, et al. Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): size as the leading prognostic factor for survival [J]. *Radiol Med*, 2012, 117(7): 1139-1151. DOI: 10.1007/s11547-012-0803-3.
- [14] Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy [J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 192-201. DOI: 10.1002/hep.27057.
- [15] Bai H, Huang X, Jing L, et al. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(138): 373-377.
- [16] Yang S, Alibhai SM, Kennedy ED, et al. Optimal management of colorectal liver metastases in older patients: a decision analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(11): 1031-1042. DOI: 10.1111/hpb.12292.
- [17] 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(5): 865-873. DOI: 10.1007/s00432-010-0948-y.
- [18] 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. DOI: 10.1155/2011/571261.
- [19] Petre EN, Sofocleous CT, Solomon SB. Ablative and catheter-directed therapies for colorectal liver and lung metastases [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(1): 117-133. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.09.007.
- [20] Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications [J]. *Radiographics*, 2005, 25(Suppl 1): S41-55. DOI: 10.1148/rg.25si055515.
- [21] Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(12): 1711-1720.
- [22] 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(8): 1187-1195. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.05.013.
- [23] 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(6): 1179-1186. DOI: 10.1007/s00270-009-9658-8.
- [24] Oki E, Emi Y, Miyamoto Y, et al. Phase II Trial of S-1 and Oxaliplatin Plus Cetuximab for Colorectal Cancer Patients with Initially Unresectable or Not Optimally Resectable Liver Metastases (KSCC1002) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1245/s10434-015-4771-1.
- [25] Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B, et al. KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis [J]. *Health Technol Assess*, 2014, 18(62): 1-132. DOI: 10.3310/hta18620.
- [26] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 619-629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
- [27] Kuei A, Saab S, Cho SK, et al. Effects of Yttrium-90 selective internal radiation therapy on non-conventional liver tumors [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(27): 8271-8283. DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8271.
- [28] Wright CL, Werner JD, Tran JM, et al. Radiation pneumonitis following yttrium-90 radioembolization: case report and literature review [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23(5): 669-674. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.01.059.
- [29] Riaz A, Awais R, Salem R. Side effects of yttrium-90 radioembolization [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 198. DOI: 10.3389/fonc.2014.00198.

(收稿日期: 2015-10-26)

(本文编辑: 张玉琳)