



大肠癌新辅助化疗疗效评价研究新进展

李永宝

广西柳州钢铁集团有限公司医院肿瘤科 545002

【摘要】新辅助化疗在大肠癌治疗中具有重要作用,其主要是指切除恶性肿瘤手术前实施局部或全身化疗,这种治疗方法能够有效缩小原发性肿瘤或转移病灶,也能有效提升治愈率、降低复发率。但是采用新辅助化疗可能会错过“手术机会窗口期”,应评估这种化疗治疗肿瘤的效果,以此判断能否直接手术或者是等待最佳手术时机。本文将重点探讨分析下大肠癌新辅助化疗疗效评价研究新进展。

【关键词】大肠癌;新辅助化疗;疗效评价;新进展

【中图分类号】R735.34 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1674-9561(2017)02-206-02

近几年来,大肠癌在我国的发病率呈现出逐年上升趋势,主要采取手术治疗,并辅助化疗及放疗等实施综合治疗,是一种重要围手术期辅助治疗手段。手术前实施化疗意义重大,能有效减少术后局部复发、远处转移及延长患者生存期等等。

1 大肠癌手术前全身化疗

大肠癌患者手术前全身化疗通常使用经周围静脉持续滴注或口服给药形式,促使药物通过血液循环到肿瘤部位,以此达到抑制、杀伤肿瘤细胞作用^[1]。结合使用亚叶酸钙与5-氟尿嘧啶治疗大肠癌能显著提升患者的远期生存率,是进展期大肠癌治疗首选方案。新辅助化疗能促使肿瘤体积缩小或完全消失,促使肿瘤一次性地切除^[2]。随着化疗新药的不断研制推出,如依利替康,其是一种水溶性半合成衍生物,卡培他滨则是新一代的5-FU口服制剂,能够模拟持续静脉滴注5-FU效果,且毒副作用较小,属于安全、高效且方便的化疗药物,已经被美国FDA批准列入进展期结直肠癌一线使用药物^[3]。

2 大肠癌术前区域性化疗

大肠癌患者实施全身化疗所产生的毒副作用较强,还会使肿瘤局部药物浓度较低、定位能力较差等,对此应逐渐研究一些区域性化疗方法,进一步改进与提高化疗方法。

2.1 大肠癌术前动脉灌注化疗

大肠动脉供血是分段进行的,具有较强的区域性,彼此吻合很少。肠系膜上下静脉与脾静脉收集静脉回流中的大肠血液,最后注入到门静脉,依据这种解剖特点实施动脉区域性化疗来注入化疗药物^[4]。经血管性介入化疗主要是指受X线电视引导,选择或超选择特制导管插入肿瘤区主要营养动脉,对其直接实施抗癌药物的注射,以此提高治疗效果,这种新辅助治疗方法疗效较好,出现并发症也比较少^[5]。随着介入技术提高,可以将最初化疗药物注入到肠系膜上下动脉,也可以依据肿瘤具体部位实施选择性地插管给药,直接插管到结肠中动脉及上动脉等等,在最短时间内使化疗药物最精确地定位在肿瘤部位,提高肿瘤周围化疗药物浓度,以此达到直接杀死肿瘤细胞、缩小瘤体及使瘤体变软的作用,对进一步手术切除局部肿瘤作用较大,并且患者全身毒副反应也较轻^[6]。科学研究结果显示:经过动脉插管到肿瘤部位再注入的抗癌药物,肿瘤内药物浓度比一般周围静脉或口服药高10-30倍,局部浓度也会增加1倍,杀死肿瘤细胞的作用也能增加10倍^[7]。

2.2 大肠癌术前淋巴靶向区域化疗

大肠癌最常见的转移途径是淋巴转移,淋巴转移程度与大肠癌预后与术后复发关系直接相关。淋巴结靶向化疗也叫做药物性淋巴清扫,因为淋巴结系统有吞噬大分子物质及微粒特性,其能作为载体通过化疗药物构成共价结合或吸附等形式构成淋巴靶向给药系统,促使进入体内的药物经过淋巴途径吸收。因为淋巴回流比较慢,仅仅是血循环的十分之一,因此药物代谢比较慢,淋巴管吸收化疗药物后能在结直肠壁及肿瘤组织内维持较高的药物浓度,并有效杀伤癌细胞^[8]。注入其中的化疗药物能在淋巴结内逐渐向周围缓慢释放,使

其浓度在较长时间内保持有效浓度,以此杀伤淋巴系统内癌细胞并抑制淋巴转移、降低肿瘤复发率,患者生存时间由此得以延长^[9]。患者血循环药物量减少就能减少药物副作用。化疗药物及载体结合能改变药代动力学,但是还能保持化学活性,以此达到抑制肿瘤生长作用。也可以使用经内镜瘤灶直接给药,这种方法效果较好,应用范围也较广^[10]。淋巴结靶向化疗能有效抑制大肠肿瘤淋巴结转移几率,促使肿瘤体积变小及提高患者生存及生活质量^[11]。

3 大肠癌新辅助化疗疗效评价研究新进展

3.1 新辅助化疗疗效的CT及MRI评价方法

测量肿瘤消退状况的最通用的测量方式是CT,临床上使用CT评价直肠癌新辅助化疗疗效主要是借助化疗前后平扫图像、重建图像等^[12],通过图像观察结直肠癌的T、N、M分期变化,也可以使用WHO标准及实体瘤疗效评价标准(RECIST)对病变大小变化实施衡量^[13]。准确测量肿瘤缓解程度的关键是CT类型及损伤尺寸,WHO标准在进展期结直肠癌新辅助化疗疗效评价的符合率为80%,RECIST评价符合率是83.08%^[14]。CT能够评价新辅助化疗,但是实施新辅助化疗后的CT对T、N分期准确度都将出现下降。磁共振成像(MRI)比CT的评价效果会更好,因此临床上很少再使用CT作为肿瘤消退的判断了。使用MRI评价T分期敏感度能达到92.45%,但是在鉴别T1、T2期方面有困难^[15]。研究肿瘤消退过程中,很多学者研究者都会从多种角度评价该方式对肿瘤消退的效果。相关研究结果证明:动态MRI的PI值能作为肿瘤消退判定标准,分析众多的关于MRI实验研究中,记录消退者为阳性、无消退者为阴性,然后记录下平均敏感度及特异度,能够分析得出:肿瘤消退平均敏感度为50.4%,平均特异度是91.2%,由此能判断出MRI能评价直肠肿瘤消退^[16]。此外还可以采取其他测量工具如正电子发射型计算机断层显像(PET-CT),这是一种较新的肿瘤检查影像技术,这种技术较好地评估患者病情。

3.2 新辅助化疗疗效的正电子发射型计算机断层显像(PET-CT)评价方法

肿瘤检查中一个比较新的影像技术是PET-CT,结直肠癌原发病灶是18F-FDG,敏感性高达100%,这有利于早期发现肿瘤^[17]。这种疗效评价方法的主要观察依据是CT表现,诊断准确率是75.00%。其对黏液成分含量高、肿瘤细胞含量少的腺癌来说,18F-FDG摄取比较低^[18]。相关医学研究结果显示:较低新辅助化疗后摄取值与PCR有关,能经过摄取值对肿瘤消退情况进行评价^[19]。也有一些科学研究显示:使用PET-CT评价为完全缓解的患者中,有70%患者有残余癌组织^[20],使用PET判定为没有完全缓解的患者中,有16%患者病理结果显示是CR,这可能是PET不能捕捉微观残留病变^[21]。

4 结语

新辅助化疗疗效评价进展近几年来取得了较大发展与突破,这种化疗方法手段在结直肠癌综合治疗中也具有积极作用

(下转第208页)



[5]Zuk P A. Tissue Engineering Craniofacial Defects With Adult Stem Cells? Are We Ready Yet?[J]. Pediatric Research, 2008, 63(5):478-86.

[6]Bednarczuk T, Gopinath B, Ploski R, et al. Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for a needle in a haystack?[J]. Clinical Endocrinology, 2007, 67(1):3.

[7]Kim B J, Lee S H, Bae S J, et al. ORIGINAL ARTICLE: The association between serum thyrotropin (TSH) levels and bone mineral density in healthy euthyroid men[J]. Clinical Endocrinology, 2010, 73(3):396.

[8]Zaidi M, Davies T F, Zallone A, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss[J]. Current Osteoporosis Reports, 2009, 7(2):47-52.

[9]Gregorio G B D, Yamamoto M, Ali A A, et al. Attenuation of the self-renewal of transit-amplifying osteoblast progenitors in the murine bone marrow by 17 β -estradiol[J]. Journal of Clinical Investigation, 2001, 107(7):803-12.

[10]Okazaki R, Inoue D, Shibata M, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta[J]. Endocrinology, 2002, 143(14):2349-2356.

[11]Brown K V, Li B, Guda T, et al. Improving bone formation in a rat femur segmental defect by controlling bone morphogenetic protein-2 release[J]. Tissue Engineering Part A, 2011, 17(13-14):1735-1746.

[12]Yang S, Wei D, Wang D, et al. In vitro and in vivo synergistic interactions between the Runx2/Cbfa1 transcription factor and bone morphogenetic protein-2 in stimulating osteoblast differentiation[J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2003, 18(4):705-715.

[13]田龙.P38MAPK 信号通路在骨形态发生蛋白 2 诱导骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞中的作用[D]. 辽宁医学院, 2013.

[14]Sheng M H C, Lau K H W, Baylink D J. Role of Osteocyte-derived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone[J]. Journal of Bone Metabolism, 2014, 21(1):41.

[15]Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro[J]. European Journal of Endocrinology, 2005, 152(3):327-332.

[16]Wang S, Mu J, Fan Z, et al. Insulin-like growth factor 1 can promote the osteogenic differentiation and osteogenesis of stem cells from apical papilla[J]. Stem Cell Research, 2012, 8(3):346-356.

[17]Zhang Z Y, Huang A W, Fan J J, et al. The potential use of allogeneic platelet-rich plasma for large bone defect treatment: immunogenicity and defect healing efficacy[J]. Cell transplantation, 2013, 22(1):175-87.

[18]李洪涛, 段建民, 张宏斌, 等. 液氮冻融洗涤血小板对人牙髓细胞增殖的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2010(6):314-316.

[19]朱丽华, 张贤, 张艳红, 等. 杜仲诱导骨髓间充质干细胞成骨分化的有效部位[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(36):6758-6761.

[20]张贤, 蔡建平, 张艳红, 等. 杜仲诱导大鼠间充质干细胞成骨分化中成骨与成脂相关转录因子的表达[J]. 中国组织工程研究, 2010, 14(19):3523-3526.

[21]Harikumar K B, Aggarwal B B. Resveratrol: a multitargeted agent for age-associated chronic diseases[J]. Cell Cycle, 2008, 7(8):1020-1035.

[22]Bäckesjö C M, Li Y, Lindgren U, et al. Activation of Sirt1 Decreases Adipocyte Formation During Osteoblast Differentiation of Mesenchymal Stem Cells †[J]. Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research, 2006, 21(7):993-1002.

(上接第 206 页)

用与意义, 也得到很多学者的接受与认可。随着不断推出化疗新药、新技术及新疗法在临床上的应用, 术前化疗在治疗大肠癌中的作用越来越大, 效果也将会越来越好, 化疗过程中应评估化疗在治疗肿瘤中的效果, 使用最新最科学的辅助化疗疗效评价方法及手段, 以此判断能否直接手术或者是等待最佳手术时机, 提升治疗疗效。

参考文献:

- [1] 于韬, 罗娅红, 李森, 等. 应用 MDCT 曲面重建评价进展期直肠癌新辅助化疗疗效[J]. 当代医学, 2010, 16(8):64-67.
- [2] 艾潇琳, 汪晓东, 李立. 大肠癌新辅助化疗疗效评价方法的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(7):773-776.
- [3] 李伟, 吴瑶强, 崔大伟, 等. 中低位进展期直肠癌患者新辅助治疗疗效评价[J]. 中国医药指南, 2012, 10(8):191-193.
- [4] 刘东博. 新辅助治疗方案治疗低位进展期直肠癌的疗效评价[J]. 中国药物与临床, 2015(7):1032-1033.
- [5] 罗娅红, 于韬, 何翠菊, 等. RECIST 标准在进展期结直肠癌新辅助化疗 CT 评价上的应用价值[C]// 东北三省放射学学术会议. 2010.
- [6] 孙燕来. 局部进展期直肠癌新辅助放化疗疗效评价[J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(4):435-439.
- [7] 郭伟, 胡文庆, 陕柏峰, 等. 新辅助化疗治疗进展期结直肠癌的疗效研究[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(12):1752-1754.
- [8] 邱兴. 结直肠癌新辅助治疗的疗效评价及相关基因 / 蛋白的表达与意义[D]. 北京中医药大学, 2012.
- [9] 邓文山, 孙献国, 樊胜彬, 等. 复方苦参注射液联合新

辅助化疗治疗结肠癌患者的疗效研究[J]. 健康前沿, 2016, 23(4).

[10] 王润红. 50 例进展期结直肠癌新辅助化疗的疗效及对预后的影响[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(10):26-27.

[11] 刘君. 新辅助化疗治疗大肠癌的近期临床效果评价[J]. 世界临床医学, 2016, 10(15).

[12] 黄金亮, 王继见. 结直肠癌新辅助化疗的研究进展[J]. 中外医疗, 2012, 31(6):188-189.

[13] 束宽山, 苏昭然, 孙学工, 等. 新辅助化疗治疗进展期直肠癌 52 例临床分析[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(10):801-802.

[14] 吕国利, 白松, 王晓斌, 等. 大肠癌新辅助化疗进展[J]. 中国老年保健医学, 2011, 09(6):68-70.

[15] 梁承友, 罗毅, 刘顺顺, 等. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗大肠癌的临床疗效观察[J]. 中国内镜杂志, 2014, 20(3):265-269.

[16] 郝雅静, 邢军, 任基伟, 等. 直肠癌新辅助放化疗影像学疗效评价现状及展望[J]. 医学综述, 2014, 20(19):3580-3582.

[17] 张炜, 关克勤. 结直肠癌新辅助化疗的进展[J]. 中国医药咨讯, 2011, 03(15):79-79.

[18] 谭铭辉. 新辅助化疗结合腹腔镜手术治疗进展期结直肠癌近期效果分析[J]. 辽宁医学院学报, 2015, 36(6):47-49.

[19] 赵传宾, 杨旭. 结直肠癌新辅助化疗的研究新进展[J]. 科学咨询, 2014(46):6-8.

[20] 叶静华. 新辅助化疗对结肠癌患者手术切除效果的临床研究[J]. 医学信息, 2013(13):195-196.

[21] 成向廷, 金鹤. 术前新辅助化疗对局部晚期结直肠癌根治效果的临床观察[J]. 引文版: 医药卫生, 2015(5):52-52.