

中晚期肝癌化学免疫治疗与单纯TAE 治疗疗效比较

倪婆达 陈成伟 茹素娟 程永德

摘要: 本文采用肝动脉化学栓塞(TAE)后 1~2 周内行 LAK/IL₂ 的化学免疫治疗(Chemo-immunotherapy CIT)中晚期肝癌(Mid-advanced HCC)42 例(CIT 组), TAE 治疗 27 例为对照(TAE 组)。结果: I 期 HCC 2 年生存率 47.4%, I 期 HCC 部分缓解率(PR)和 3 个月、半年、1 年生存率分别为 39.1%、73.9%、56.5% 和 34.7%, 显著高于 TAE 组 I 期 HCC 2 年生存率 16.7%, ($P < 0.05$) 和 I 期 HCC 部分缓解率为 6.7%, 3 个月、半年、1 年生存率 40.0%、13.3% 和 6.7%, $P < 0.05$; I 期 HCC 1 年内肝外转移率(25.5%)明显低于 TAE 组(66.7%, $P < 0.05$)。表明化学免疫治疗能显著提高中晚期肝癌疗效。

关键词: 肝癌 化学免疫疗法 肝动脉灌注化疗 栓塞

Comparison of the Effects with Chemo-Immunotherapy and TAE on Mid-Advanced Hepatocellular Carcinoma

Ni Liu-da Chen Chen Chen-wei et al

Shanghai Liver Disease Research Center of Nanjing Military Area

ABSTRACT: The comparison of effects with chemo-immunotherapy (CIT) using LAK/IL after 1~2 weeks of TAE and TAE in the treatment of mid advanced HCC were reported. Forty-two patients had been treated by CIT (CIT group) and twenty-seven by TAE (TAE group) served as for controll were studied. The mean survial times were 21.5 and 9.6 months respectively in stage, II, III of HCC, significantly longer than that of TAE (14.3 and 3.4 months respectively, $P < 0.05$). 2 years survival rate in stage II and 3, 6, 12 months survial rates in stage III were 47.4%, 73.9%, 56.5% and 34.7% respectively, significantly higher than those of the controll group (16.7%, 40.0%, 13.3% and 6.7% respectively, $P < 0.05$). The partial remmission (PR) rate was 39.1% in stage III HCC, significantly higher than that in TAE group (6.7%, $P < 0.05$). The results showed chemo-immunotherapy was more favorable for mld-advanced HCC.

Key Words: Chemo-immunotherapy (CIT) Transarterial Embolization (TAE)
Hepatic cell carcinoma (HCC)

综合治疗是当前肿瘤治疗方向, 我们采用肝动脉化疗栓塞(TAE)和LAK/IL-2为主体的化学免疫治疗法(Chemo-immunotherapy, CIT)治疗中晚期肝癌(Mid-advanced HCC)42例, 与单用 TAE 疗治 27 例相比, 疗效明显提高, 现报告如下。

临 床 资 料

一、临床资料

自 1989 年 12 月至 1992 年 12 月连续收治

作者单位: 200233 南京军区上海肝病临床研究中心

121例中晚期肝癌,均经临床和CT证实。其中42例采用化学免疫治疗(CIT组),27例仅用TAE治疗对照(TAE组)。诊断和分期均符合

全国肝癌防治研究协作会议标准(1977年,上海),入院2周内死亡的终末期患者除外。临床资料见表1,两组具有可比性。

表 1 69例HCC临床资料

组别	n	性别 男/女	平均 年龄	临床分型			分期		SB >34.24umol/L	中至大量 腹水	肝外 转移	AFP 阳性
				单纯	硬化	炎症	I	II				
TAE组	27	23/4	49.8	2	24	1	12	15	9	4	5	23
CIT组	42	36/6	48.1	1	40	2	19	23	15	9	9	36

二、方法

化学免疫治疗采用TAE治疗后1~2周内行LAK/IL-2治疗,TAE采用Seldinger技术,化疗抗癌药物:5-Fu1000mg,顺铂60~80mg或阿霉素60~80mg,丝裂霉素16~20mg加入40%碘化油10~20ml中乳化和明胶海绵条为栓塞剂。4~6周重复。

LAK细胞制备按Rosenberg法改良,取患者静脉血100ml或健康同型鲜血(1992年1月后)400ml分离获取约 1.2×10^8 或 4.8×10^8 个淋巴细胞,加入r-IL-2 2万单位(美国Cetus公司提供)置于5% CO₂、37℃孵育72小时,经细胞计数、活性检测和洗涤后静脉输注,重组IL-2 10万单位。肌注,1次/日,30天为1疗程。

69例HCC共作TAE治疗159次(每例1~6次,平均2.5次);42例LAK回输治疗62疗程(1~5疗程,平均2.1疗程),其中12例Ⅲ期HCC接受异体LAK细胞(Allogenic LAK, Allo-LAK)共20疗程(1~3疗程,平均1.7疗程)。全组随访1~39个月,3例半年后失访,1例1年后失访。

结 果

一、缓解率

按卫生部实体瘤客观疗效评定标准(1988年)评定。无1例完全缓解;部分缓解率,CIT组Ⅱ期HCC 57.9%、Ⅲ期39.1%,TAE组Ⅱ、Ⅲ期为41.7%和6.7%,Ⅲ期HCC差异显著($P < 0.05$)。

二、中位生存期和生存率

按首次治疗起计算CIT组Ⅱ、Ⅲ期HCC中位生存期分别为21.5月和9.6月,显著较TAE组延长(分别为14.3月和3.4月, $P < 0.05$),1例Ⅲ期HCC已存活39个月,各组生存率详见表2。

表 2 各组生存率(%)分期比较

组别	Ⅱ 期				Ⅲ 期			
	n	半年	1年	2年*	n	3个月*	半年*	1年* 2年
TAE组	12	75.0	58.3	16.7	15	40.0	13.3	6.7 0
CIT组	19	84.2	73.3	47.3	23	73.9	56.5	34.7 13.0

* $P < 0.05$

三、AFP值变化

CIT组AFP下降占69.4%,治疗1个月后AFP由 829.4 ± 496.1 ng/ml降至 204.7 ± 187.3 ng/ml;TAE组占59.1%,由 771.5 ± 524.6 ng/ml降至 298.2 ± 213.4 ng/ml,无明显差异($P > 0.05$)。

四、其它

31例Ⅱ期HCC经影像学(CT、B超和胸片)定期随访观察,1年内肝外转移发生率,CIT组为26.3%,其中腹腔内淋巴结转移3例,肺转移并腹腔内淋巴结转移及脑转移各1例,显著低于TAE组(66.7%, $P < 0.05$)。

五、Allo-LAK和Auto-LAK疗效比较

Allo-LAK治疗12例Ⅲ期HCC 3个月、半年、1年生存率分别为83.3%、58.3%和33.3%,与自体LAK(Auto-LAK)治疗11例(分别为63.6%、54.5%和36.4%)相比无明显差

异($P>0.05$)。

六、副反应

TAE 治疗后副作用有如发烧 89.9%、呕吐 60.8%、误栓 2.9%、上消化道出血 1.4%。基本与报告相似, Allo-LAK 回输过程中 31 例次(5%)出现不同程度发烧($37.5\sim 39.2^{\circ}$), 未见移植抗宿主反应性疾病(GVHD)症状。

讨 论

肝动脉化学栓塞是通过局部抗癌药物大剂量冲击和长期缓释, 同时加用栓塞剂栓塞肿瘤滋养血管, 使肿瘤坏死、瘤体缩小。TAE 后Ⅰ期手术切除病理标本证实肿瘤主灶大部分坏死, 但瘤体周边和包膜仍存活癌细胞^[1], 其是日后播散和转移的根源, 因此在化疗取得缓解后给予免疫治疗可弥补这一不足, 据此我们采用化学免疫治疗 42 例中晚期肝癌。结果Ⅱ期 HCC 2 年生存率和Ⅲ期 HCCPR 和 3 个月、半年及 1 年生存率均显著高于 TAE 治疗组, $P<0.05$ 。

本文对Ⅱ期 HCCTAE 后 1 年内肝外转移率进行观察, 发现 CIT 组明显低于 TAE 组($P<0.05$)。本临床研究中 38 例Ⅲ期 HCC 绝大多数以黄疸和腹水为主要表现, 其中 20 例中仍 $>5\text{mg}\%$ 占 7 例, 10 例中至大量腹水或两者兼有 3 例。TAE 前后位积极保肝、退黄、利尿和血制品支持等综合性肝内科治疗, 使 TAE 治疗获得成功。众所周知, Ⅲ期 HCC TAE 疗效明显低于Ⅱ期, 其原因不仅由于绝大多数Ⅲ期 HCC 患者合并重度肝硬化, 而且免疫功能极度低下。赵华山等研究发现 HCC 患者免疫功能受抑程度与病程早晚呈正相关, 因此 TAE 后及时改善机体免疫力将有助于提高疗效。

化学免疫治疗中肝动脉化学灌注栓塞治疗能减轻肿瘤负荷, 并部分抑制 T 细胞和巨噬细胞封闭因子, 使免疫治疗处于最佳状态。Shira 等研究发现 HCC 患者 LAK 细胞活性与肿瘤负

荷呈负相关^[2,3], 而在 TAE 后 1~3 周内 IL-2 水平上升, IL-2R 阳性淋巴细胞数增多和 LAK 细胞活性增强^[4], 这为 TAE 后 1~2 周内行 LAK/IL-2 治疗为最佳时机提供了理论依据。免疫治 I 疗能杀伤 TAE 后残余癌细胞从而减少癌细胞日后扩散和转移机率。此外免疫治疗能提高机体对化学抗癌药物毒副反应的耐受性, 改善宿主免疫力。

本组中 12 例采用 Allo-LAK 治疗, 获得了与 Auto-LAK 相似的疗效。有资料表明 LAK 细胞识别与杀伤肿瘤细胞作用具有非特异性和非 MHC 限制性特征^[5], 由此可见 Allo-LAK 替代 Auto-LAK 的过继免疫治疗是可行的。虽然表达不同 MHC 的同种异体细胞可引起移植抗宿主反应性疾病(GVHD), 但在我们的治疗中未见发生 GVHD, 表明其是安全的。Allo-LAK 解决了 LAK 治疗的前体细胞来源, 为临床研究和运用将会带来更为广阔的前景。

参 考 文 献

- 1 Kanematsu T, Furuta T, Takenaka K, et al. A 5-year experience of lipiodolization: selective regional chemotherapy for 200 patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 10:93.
- 2 Shirai M, Watanabe S, Nishioka M. Depressed lymphokine activated killer activity and analysis of the precursor cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:465.
- 3 Shirai M, Watanabe S, Nishioka M. Intratumoral injection of OK₄₃₂ and Lymphokine activated killer activity in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 1990; 26:965.
- 4 荒川藏二, 市田隆文, 太田宏信, 他肝细胞癌に対する TAE-LAK 養子免疫并用療法の検討. *肝脏* 1988; 29 (suppl):189.
- 5 刘乐琴. 同种异体 LAK 细胞与肿瘤的 LAK/IL-2 疗法. *国外医学免疫分册* 1994; 17:12.