

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

吉西他滨热化疗灌注联合卡铂化疗栓塞治疗原发性肝癌临床应用研究

骆俊朋, 胡鸿涛, 郭晨阳, 肖金成, 黎海亮, 姚全军, 孟艳莉

【摘要】 目的 探讨吉西他滨热化疗灌注联合卡铂经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的价值。**方法** 96 例原发性肝癌患者随机分为两组, A 组热化疗灌注与化疗栓塞术联合治疗, B 组常温下化疗灌注与化疗栓塞术联合治疗。比较介入前, 介入术后 3 d 和 30 d 患者肝功能、肾功能变化; 介入前、后免疫功能变化; 治疗后 30 d 行 CT 平扫结合多期增强或 MRI 扫描, 依据 RECIST1.0 标准比较两组总有效率; 每间隔 4 ~ 6 周重复治疗 1 次, 第 3 次介入治疗后进行随访, 观察比较两组总生存期。**结果** A、B 两组丙氨酸转氨酶(ALT)及天冬氨酸转氨酶(AST)治疗后 3 d 较治疗前均升高($P < 0.05$), 且 B 组高于 A 组($P < 0.01$), 但治疗后 30 d 两组较治疗前均无大变化; 而 A、B 两组治疗前、后肾功能无明显变化。近期疗效评价 A 组总有效率 75.0%, B 组 39.6%, 两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后, A 组患者外周 CD3, 活化 T 细胞百分率较治疗前及 B 组均明显提高, 而 CD8 百分率比治疗前及 B 组均明显下降; B 组免疫功能较治疗前无明显变化; A 组患者的中位生存时间为 24.0 个月, B 组患者的中位生存时间为 18.9 个月, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 热化疗灌注联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌是一种安全、有效方法, 可提高患者机体免疫力, 延长生存时间, 不良反应较轻微。

【关键词】 原发性肝癌; 热化疗灌注; 化疗栓塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2013)-06-0470-04

Hyperthermochemotherapy by using heated gemcitabine perfusion combined with transcatheter arterial chemoembolization of carboplatin for primary liver carcinomas

LUO Jun-peng, HU Hong-tao, GUO Chen-yang, XIAO Jin-cheng, LI Hai-liang, YAO Quan-jun, MENG Yan-li. Department of Radiology, Affiliated Tumor Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450008, China

Corresponding author: LI Hai-liang, E-mail: lhl.cjr@gmail.com

【Abstract】 Objective To assess the therapeutic effect of hyperthermochemotherapy by using heated gemcitabine perfusion combined with transcatheter arterial chemoembolization of carboplatin in treating primary liver carcinomas. **Methods** Ninety-six patients with primary liver carcinoma were randomly divided into two groups: group A and group B. The patients in group A received hyperthermochemotherapy by using heated gemcitabine perfusion combined with transcatheter arterial chemoembolization of carboplatin, while the patients in group B received transcatheter arterial chemoembolization under room temperature. The hepatic and renal functions as well as the immune function were determined before and at 3, and 30 days after the treatment. Both plain and multi-stage enhanced CT or MRI scanning were carried out at 30 days after the treatment. Based on RECIST standard, the total effectiveness was compared between the two groups. The therapeutic procedure was repeated every 4 – 6 weeks. After the third time of the treatment, the patient was followed up. The total survival times of the two groups were separately calculated and the results were compared between the two groups. **Results** In both groups the serum levels of ALT and AST were significantly elevated at 3 days after the treatment ($P < 0.05$), which were much higher in group B than those in group A ($P < 0.01$). Postoperative serum levels of ALT and AST determined at 30 days after the treatment were not different from the preoperative ones in both

基金项目: 河南省科技重点攻关项目(肝癌介入性热疗的临床应用研究): 0821023100021

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.06.007

作者单位: 450008 郑州 河南省肿瘤医院、郑州大学附属肿瘤医院放射科

通信作者: 黎海亮 E-mail: lhl.cjr@gmail.com

groups. Postoperative renal functions were not significantly different from the preoperative ones. The short-term evaluation of the clinical results showed that the total efficiency in group A and group B was 75.00% and 39.58% respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). After the treatment the percentages of CD3 and activated T lymphocyte in the peripheral blood in the patients of group A were increased, which were higher than their preoperative ones as well as than those in the patients of group B, while the percentages of CD8 were decreased and became lower than their preoperative ones as well as than those in the patients of group B. After the treatment no obvious changes in the immune function were observed in patients of group B when compared to the preoperative data. The median survival times of group A and group B were 24.0 months and 18.9 months respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** For the treatment of primary liver carcinomas hyperthermochemotherapy by using heated gemcitabine perfusion combined with transcatheter arterial chemoembolization of carboplatin is safe and effective with fewer side effects. This therapy can improve patient's immune function and prolong the survival time as well. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 470-473)

【Key words】 primary hepatic carcinoma; hyperthermochemotherapy intra-arterial perfusion; chemoembolization

热化疗治疗原发性肝癌近些年已有文献报道^[1-3],但因所用化疗药物、热疗途径及方法的不同,疗效有较大差别。本研究应用国产 HGC-3000 热疗机通过导管将加热的吉西他滨直接注入供应肿瘤的靶血管,之后用卡铂碘化油乳剂行化疗栓塞,并与传统的化疗灌注联合化疗栓塞治疗方案比较。现针对其治疗原发性肝癌疗效及安全性进行探讨,为使其成为原发性肝癌综合治疗的方法提供临床资料。

1 材料与方法

1.1 一般资料

全组 96 例患者均为 2007 年 1 月—2009 年 10 月入院治疗的原发性肝癌患者。其中男 84 例,女 12 例,年龄 26 ~ 75 岁,中位年龄 55 岁。86 例依据病史、症状、体征,经影像学(CT、B 超、DSA、MRI 等)检查结合血清 AFP 测定明确诊断;10 例经肝穿刺活检确诊。所有患者均随机分为两组(随机数字表法分组,SASV9.1.3),每组 48 例,A 组为热化疗灌注联合化疗栓塞治疗,B 组为常温下化疗灌注联合化疗栓塞治疗。所有病例的血常规、常规心电图均基本正常。本研究经医院伦理委员会讨论通过,所有入组患者均签署知情同意书。两组患者基线资料比较见表 1。

1.2 方法

1.2.1 研究分组与设计

1.2.1.1 A 组:热化疗灌注联合化疗栓塞治疗组;B 组:常温下化疗灌注联合化疗栓塞治疗组。

1.2.1.2 入组标准:年龄 18 ~ 75 岁,性别不限;入

表 1 两组患者基线资料比较 (例)

变量	A 组(48 例)	(%)	B 组(48 例)	(%)	P 值
性别					
男/女	43/5		41/7		0.537
年龄(岁)					
≤ 55	24	50.0	22	45.8	0.838
> 55	24	50.0	26	54.2	
肿瘤大小					
≤ 5 cm	15	31.2	16	33.3	0.829
> 5 cm	33	68.8	32	66.7	
肿瘤数目					
单个病灶	12	25.0	10	20.8	0.611
多发病灶	36	56.3	38	52.1	
Child-Pugh 分级					
A 级	28	58.3	26	54.2	0.681
B 级	20	41.7	22	45.8	

注:组间比较采用卡方检验

组总病例数为 96 例;无介入治疗禁忌证,无肝内、外转移,无门静脉、肝静脉癌栓形成;肿瘤最大径总和 ≤ 10 cm,病灶数 ≤ 5 个;肝功能(Child-Pugh)分级 A ~ B 级,预计生存期在 6 个月以上者,未曾接受过其他化疗或栓塞治疗。

1.2.2 操作方法 应用 Seldinger 法经股动脉穿刺插管至肝总动脉造影,根据造影结果将导管超选择插入肿瘤供血动脉,若血管过于迂曲、纤细,则使用微导管。A 组将盐酸吉西他滨 1 000 mg/m² 体表面积溶于 1 200 ml 生理盐水中,将其加入热化疗灌注桶(HGC-3000 肿瘤介入热疗机,珠海)中,灌注时将药液进入动脉导管入口处的温度设定在 51℃^[4],以 0.5 ~ 1.0 ml/s 流率进行热化疗灌注,热化疗灌注后用盐酸吉西他滨 200 mg/m² 体表面积、卡铂 200 mg/m² 体表面积、超液化碘油(5 ~ 20 ml)进行超选择性肝动脉化疗栓塞。B 组常温下将盐酸吉西他滨

(1 000 mg/m² 体表面积)溶于 1 200 ml 生理盐水中进行化疗灌注,随后进行超选择性肝动脉化疗栓塞(所用药物和 A 组相同)。间隔 30 d 重复治疗 1 次,连续介入治疗 2 ~ 4 次。两组所用化疗药物及栓塞剂相同。

1.2.3 观察指标 ① 两组治疗前、治疗后 3、30 d 肝、肾功能变化。② 治疗前及治疗后 7 d 各项免疫功能指标变化。③ 治疗后 30 d 行 CT 平扫及多期增强扫描,评估客观疗效。④ 各组总生存期。

1.3 统计学处理

统计软件使用 SPSS18.0, 计量资料用 *t* 检验或者方差分析,计数资料及率的比较用 χ^2 检验,双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法计算中位生存期,log-rank 检验 (Wilcoxon-Breslow)比较生存曲线。

2 结果

2.1 治疗前及治疗后 3、30 d 肝、肾功能变化

治疗后 3 d 常规复查肝功能,两组患者肝功能均有不同程度升高,但治疗后 30 d 复查,两组肝功能恢复正常。其中,治疗后 3 d,B 组肝功能指标均高于 A 组,差异有统计学意义,见表 2。

表 2 两组治疗前及治疗后 30 d 肝功能变化

组别	ALT(U/L)			AST(U/L)		
	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 30 d
A 组	43 ± 5	84 ± 12 ^{ab}	42 ± 6	44 ± 2	94 ± 11 ^c	45 ± 1
B 组	41 ± 3	175 ± 10 ^{ac}	40 ± 5	42 ± 1	173 ± 13 ^a	41 ± 3

注:^a 与治疗前相比, $P < 0.05$

^b 与 B 组相比 $t = -72.726, P < 0.01$; ^c $t = -52.925, P < 0.01$

治疗后 3、30 d 常规复查肾功能,两组患者肾功能均无明显变化,见表 3。

表 3 两组治疗前及治疗后 3、30 d 肾功能变化

组别	BUN(mmol/L)			CREA(μmol/L)		
	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 30 d
A 组	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.2	3.4 ± 0.4	45 ± 15	46 ± 14	45 ± 10
B 组	3.1 ± 0.4	3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.6	47 ± 11	48 ± 10	47 ± 11

2.2 治疗前和治疗后 7 d 免疫功能变化

A 组治疗后 CD3 及活化 T 细胞较治疗前升高,CD8 较治疗前下降,差异有统计学意义。B 组治疗后,CD3 及活化 T 细胞较治疗前均下降,差异有统计学意义,见表 4。

2.3 影像学疗效评价

疗效指标采用 RECIST 标准,临床有效率:(CR + PR)/总例数 × 100%。A 组临床有效率 75%,B 组临床有效率 39.58%,两组差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.303, P < 0.01$),见表 5。

表 4 两组治疗前后免疫功能变化 ($\bar{x} \pm s, \%$)

观察指标	A 组		B 组	
	治疗前	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 7 d
T 细胞亚群				
CD3 ⁺	69.35 ± 6.88	72.23 ± 6.84 ^a	68.89 ± 5.45	68.67 ± 5.35 ^d
CD4 ⁺	40.67 ± 6.75	40.89 ± 8.19	39.89 ± 5.78	40.01 ± 5.68
CD8 ⁺	24.18 ± 1.85	23.56 ± 2.66 ^b	23.08 ± 1.75	25.10 ± 1.70 ^c
CD4/CD8	1.82 ± 0.67	1.85 ± 0.57	1.86 ± 0.56	1.87 ± 0.61
NK 细胞				
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	12.69 ± 4.98	11.41 ± 4.43	11.70 ± 5.78	11.80 ± 5.25
活化 T 细胞				
CD3 ⁺ CD25 ⁺	11.83 ± 4.09	14.17 ± 3.92 ^c	11.61 ± 3.08	11.59 ± 3.07 ^f

注:采用配对 *T* 检验比较治疗前后指标变化,若差值不符合正态分布,采用秩和检验

^a $t = -2.956, P = 0.005$; ^b $t = -2.263, P = 0.028$; ^c $t = -3.248, P = 0.002$;

^d $Z = -2.502, P = 0.012$; ^e $t = -2.956, P < 0.01$; ^f $t = -2.509, P < 0.01$

表 5 两组治疗有效率比较 (例)

组别	有效		无效		合计	有效率(%)
	CR	PR	SD	PD		
A 组(48 例)	0	36	7	5	48	75.00
B 组(48 例)	0	19	18	11	48	39.58
合计	0	54	25	16	96	51.29

2.4 两组患者治疗后生存期的比较

随访时间 3 ~ 32 个月,A 组 3 例失访,B 组 2 例失访。A 组患者的中位生存时间为 24.0 个月(95%CI 为 20 ~ 29 个月),B 组患者的中位生存时间为 18.9 个月(95%CI 为 18 ~ 20 个月),A 组较 B 组中位生存时间延长($\chi^2 = 23.411, P < 0.01$),见图 1。

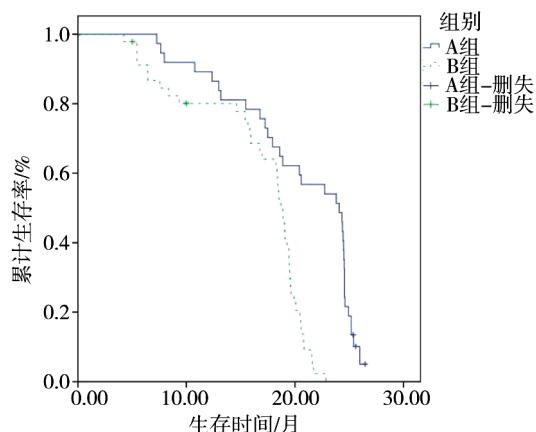


图 1 两组患者治疗后生存曲线

3 讨论

热化疗灌注治疗原发性肝癌已有报道^[5-6]。本研究采取经肿瘤供血动脉热化疗灌注吉西他滨,而后卡铂碘化油乳剂行化疗栓塞术治疗原发性肝癌,临床有效率达 75%,疗效优于常温下化疗灌注与化疗栓塞术联合治疗原发性肝癌,现就其机制讨论如下。

3.1 化疗药物的选择

常温下吉西他滨动脉化疗灌注或者动脉栓塞治疗原发性肝癌均优于传统的治疗方案^[7-8]。

肿瘤组织的新生血管发育不全,通透性高,当温度超过 43℃时,可造成瘤体内处于低氧状态,细胞热化疗实验早已证实乏氧的肿瘤细胞对热更敏感。而吉西他滨属细胞周期特异性抗代谢类药物,在一定条件下,可以阻止细胞由 G1 期向 S 期进展。

3.2 治疗前后肝、肾功能变化

本研究治疗后 3 d 复查肝功能显示 B 组 ALT 及 AST 均高于 A 组,而治疗 30 d 后复查肝功能两组间无差异。提示,尽管热化疗灌注联合化疗栓塞也有一过性肝功能损伤,其对肝功能的影响较对照组小。高建华等^[5]采用热碘油化疗栓塞,5 例患者治疗后肝功能由 B 级变为 C 级,本研究采用热灌注吉西他滨后,常温下超液化碘油栓塞,治疗后患者未出现肝功能为 C 级的情况。治疗前、后肾功能变化两组内及组间比较差异均无统计学意义,提示两种治疗方案对患者的肾功能影响均较小,无明显差异。

3.3 疗效分析

Sawaji 等^[9]研究证明,热疗能抑制 VEGF 表达。另外,加温后肿瘤血管不出现扩张反应,故与正常组织相比,肿瘤组织热量易聚集。加热可以有选择性地作用于肿瘤组织而不一定损伤邻近的正常组织。本研究通过介入手段直接将加热后的化疗药物输送入靶供血动脉内,增加了肿瘤区域内的化疗药物浓度,然后使用栓塞剂使药物在肿瘤内的停留时间延长。这一技术特点既增加了肿瘤内的温度,尽量不影响周围正常肝组织,同时与化疗栓塞很好地结合,是目前其他热疗技术所不具备的。另外,从表 5 的数据不难看出,热灌注化疗可以提高患者机体免疫功能。适当的热刺激可通过机体的一系列反应包括提高 HSP70 表达^[10],激活体内免疫系统,有利于提高疗效。

近些年,国内也有通过其他热疗途径联合化疗栓塞治疗原发性肝癌的报道,治疗效果差别较大。

张中祥等^[11]局部热疗加介入栓塞治疗原发性肝癌中位生存期为 11.6 个月,而独建库等^[6]采用经皮肝穿刺注射热碘油联合 TACE 治疗原发性肝癌,其临床有效率为 68%。本研究临床有效率达 75%,

中位生存期为 24 个月。原因可能是我们采用的热疗设备可以控制灌注液的温度及流量,当将导管流出的温度设定为 51℃,经测试所加热药物经过 80 cm 长导管热量衰减后,到达瘤体的温度在 43℃左右,而这一温度有利于热疗发挥作用。

综上所述,热化疗灌注联合化疗栓塞治疗与传统的化疗灌注栓塞相比,能改善患者机体免疫状态,对患者肝、肾功能影响较小,疗效好。但热剂量与温度场的计划与控制,治疗区及周边温度的实时非创伤性监测技术尚待进一步研究。

〔参考文献〕

- [1] 关 铁, 邹庆华. 内生场腹腔热灌注化疗治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 531 - 532, 544.
- [2] 汤学林, 黄 云. 全身热疗治疗原发性肝癌和转移性肝癌[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30: 44 - 45.
- [3] 何跃明, 吕新生, 艾中立, 等. 电磁场介导纳米铁粒磁性顺铂微球栓塞热化疗治疗兔 VX2 肝癌的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12: 403 - 406.
- [4] 张家兴, 樊树峰, 郑家平, 等. 肝癌的介入性热化疗: 最佳灌注温度的探讨[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 450 - 452.
- [5] 高建华, 张迎光, 彭志康, 等. 经动脉超选择热化疗栓塞治疗肝癌的临床应用 [J]. 中国医学影像技术, 2003, 19: 454 - 456.
- [6] 独建库, 李冠海, 张明德, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合经皮肝穿注射热碘油治疗原发性肝癌[J]. 实用医药杂志, 2011, 28: 1057 - 1059.
- [7] 叶 萍, 李兆申, 张文俊, 等. 吉西他滨肝动脉灌注治疗晚期肝癌[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27: 1154 - 1156.
- [8] 陆骊工, 胡宝山, 李 勇, 等. 吉西他滨经肝动脉栓塞化疗治疗 47 例晚期肝癌分析[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14: 663 - 665.
- [9] Sawaji Y, Sato T, Takeuchi A, et al. Anti-angiogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumour-derived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro[J]. Br J Cancer, 2002, 86: 1597 - 1603.
- [10] 崔 彦, 董家鸿. HSP70 生物学特性及在原发性肝癌中的表达意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11: 571 - 573.
- [11] 张中祥, 马保庆. 局部热疗加介入栓塞化疗治疗中晚期肝癌的效果观察[J]. 中国科技信息, 2008: 221, 224.

(收稿日期:2012-11-26)

(本文编辑:俞瑞纲)