

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙
肝动脉化疗治疗中晚期原发性肝癌

高 嵩, 朱 旭, 杨仁杰, 郭建海

【摘要】 目的 评价肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合奥沙利铂(OXA)/氟尿嘧啶(5-Fu)/亚叶酸钙(CF)方案肝动脉化疗治疗中晚期原发性肝癌(HCC)的可行性、疗效和安全性。**方法** 2008 年 7 月至 2010 年 12 月,经组织病理活体诊断或临床诊断为不可切除且无远处转移的 HCC50 例患者入组,TACE 术后经留置导管实施肝动脉灌注化疗(HAIC),方案:OXA 60 ~ 75 mg/m²,第 0 ~ 4 小时泵入;CF 200mg/m²,第 4 ~ 6 小时泵入;5-Fu 1 ~ 1.5 g/m²,第 6 ~ 24 小时泵入。每 4 ~ 6 周一疗程,直至疗效评价 CR (mRECIST 1.1 标准)或出现肝功能 Child-Pugh C 级、远处转移及不可耐受的不良反应。术后观察患者不良反应,定期复查实验室检查及增强 CT 或 MRI 评估疗效,定期随访。**结果** 全部 50 例患者共进行 232 次 TACE 联合 OXA、5-Fu、CF 方案 HAIC 治疗。疗效评价:CR10 例;PR 21 例;SD 6 例;PD 13 例;客观有效率 ORR 为 74%;疾病控制率 DCR 为 62%。患者中位随访时间为 17.1 个月(2.6 ~ 37.1 个月),中位疾病无进展生存(PFS)为 9.3 个月,中位总生存时间(OS)为 21.4 个月,累计 1 年、2 年生存率为 76%、44%。用 Log-rank 检验行单因素分析:肝功能 Child-Pugh A 级($P = 0.006$)、无肿瘤血管侵犯($P = 0.003$)、总胆红素值 $< 34.2 \mu\text{mol/L}$ ($P = 0.023$)的患者预后好于对照组。Cox 模型多因素分析:肿瘤血管侵犯($P = 0.045$)是患者独立预后不良因素。患者 III ~ IV 度不良反应少见,仅有 2 例发生 III 度神经毒性,无留置导管相关并发症。**结论** TACE 联合 OXA/5-Fu/CF 方案 HAIC 治疗无远处转移且不可切除的 HCC,疗效肯定,安全性好。

【关键词】 原发性肝癌;化疗栓塞;奥沙利铂;氟尿嘧啶;亚叶酸钙;肝动脉化疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-05-0377-07

TACE combined with hepatic arterial infusion chemotherapy using oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid for intermediate and advanced hepatocellular carcinomas GAO Song, ZHU Xu, YANG Ren-jie, GUO Jian-hai. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Interventional Therapy Department, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: YANG Ren-jie, E-mail: renjiayang2007@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic efficacy and safety of TACE combined with hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) using oxaliplatin (OXA), 5-fluorouracil (5Fu) and folinic acid (FA) for patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 50 patients of pathologically or clinically proved inoperable HCC with no distant metastases, encountered during the period from July 2008 to December 2010 in authors' hospital, were enrolled in this study. All patients underwent TACE combined with HAIC by using OXA/5-Fu/CF. After TACE, HAIC with OXA (60 - 75mg/m² in 0 - 4 hours), CF (200 mg /m² in 4 - 6 hours) and 5-Fu (1 000 - 1 500 mg/m² in 6 - 24 hours) via the indwelling catheter was carried out, and the therapeutic course was repeated every 4 - 6 weeks, until complete response (mRECIST version 1.1) was obtained, or liver function turned to Child-

Pugh C, or distant metastases developed, or the adverse effects became intolerable to the patient. After the treatment, the patients were kept under close observation for untoward reactions. The laboratory examinations, enhanced CT or MRI were

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.05.007

基金项目:国家传染病防治科技重大专项(2008ZX1000Z-26)

中华国际医学交流基金(医基发 2008-17)

作者单位: 100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所介入治疗科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者: 杨仁杰 E-mail: renjiayang2011@163.com

periodically performed to evaluate the therapeutic results. All the patients were followed up regularly.

Results A total of 232 therapeutic courses of TACE combined with HAIC using OXA/5-Fu/CF were completed in 50 patients. Complete response, partial response, stable disease and progressive disease were obtained in 10, 21, 6 and 13 patients, respectively. Objective response rate was 74%, and disease control rate was 62%. The median follow-up time was 17.1 months (ranged 2.6 – 37.1 months), while the median PFS and median OS for all the patients were 9.3 and 21.4 months, respectively. The 1-year and the 2 year survival rates were 76% and 44%, respectively. The patients who had a liver function of Child-Pugh A ($P = 0.006$) and a total bilirubin $< 34.2 \mu\text{mol/L}$ ($P = 0.023$) and with no tumor vessel invasion ($P = 0.003$) carried a better prognosis than the patients of control group (Kaplan-Meier method, Logrank test, $P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that the presence of tumor vessel invasion ($P = 0.045$) was a harmful independent prognostic factor. Adverse reactions (Ⅲ – Ⅳ grade) were less common, and neurotoxicity (Ⅲ grade) was observed in only 2 patients. No indwelling catheter-related complications occurred. **Conclusion** For inoperable intermediate and advanced HCC with no distant metastases, TACE combined with HAIC using OXA/5Fu/FA is a safe treatment with reliable effectiveness. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 377-383)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; chemoembolization; oxaliplatin; 5-fluorouracil; folinic acid; hepatic arterial infusion chemotherapy

原发性肝癌(HCC)是常见恶性肿瘤之一,肝动脉化疗栓塞术(TACE)作为不可切除 HCC 的有效治疗手段得到广泛的推荐^[1-5]。但对病灶体积较大、没有包膜、门静脉癌栓的中晚期患者,TACE 治疗通常不能使病灶完全坏死。肿瘤复发转移及多次 TACE 导致的肝硬化,是疾病远期生存率不满意的主要原因。TACE 与射频、微波、无水乙醇注射等消融技术、与索拉非尼^[6]、与肝动脉灌注化疗(HAIC)等的联合治疗成为 HCC 治疗研究的热点和方向。

HAIC 经 HCC 供血肝动脉内直接注入化疗药物,可依药物首过效应使癌细胞直接接受高浓度药物治疗,减少药物外周血药浓度过高造成的全身不良反应。现已有多项含奥沙利铂(OXA)方案 HAIC 治疗结直肠癌肝转移的临床研究显示^[7-10]:其疗效肯定,安全性好。我科采用 TACE 联合 OXA/氟尿嘧啶(5-Fu)/亚叶酸钙(CF)方案 HAIC 治疗不可切除 HCC。患者进行Ⅱ期单臂、开放式临床研究,对其可行性、疗效及安全性进行探讨。

1 材料与方法

1.1 患者资料

2008 年 5 月 – 2010 年 12 月,于我科临床诊治及随访资料完整的 50 例 TACE 联合 OXA/5-Fu/CF 方案 HAIC 治疗的患者入组。所有入组 HCC 病例均无远处转移且无法行手术根治切除,其中经超声引导下肝穿活检病理确诊 15 例;经 AASLD 标准^[11-12]临床诊断 35 例。入组治疗患者治疗前均签署知情同意书,该研究获得医院伦理委员会批准,截止

2011 年 12 月 31 日,无患者失访,32 例患者死亡。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者 TACE 均在我院 Multistar TOP, Siemens 及 Invova 4100IQ, GEDSA 机上完成,均选择股动脉入路,术中选用 5F RH、Yashiro 导管依次行腹腔动脉、肝总动脉造影,明确肿瘤大小、数量、位置及血供,必要时经肠系膜上动脉造影行间接门静脉造影。使用 2.7 F Progreat 微导管行肿瘤供血动脉超选择插管,行表阿霉素 20 ~ 40 mg 与超液化碘油 3 ~ 20 ml 乳化剂、或(和)100 ~ 300 μm PVA 颗粒栓塞治疗。如术中出现膈动脉、网膜动脉等 HCC 肝外供血,予肝外供血动脉超选择插管行 TACE 治疗;出现副肝动脉等血管解剖变异参与肿瘤血供及染色,行超选择插管 TACE 治疗后,予微弹簧圈栓塞;如拟留置导管头端靠近胃十二指肠动脉或胃右动脉开口,予微弹簧圈行保护性栓塞。TACE 治疗术毕,留置微导管于肝固有动脉或肝左、右动脉主干内,并于体外固定,肝素盐水封管。导管外接动脉输液泵(LP 2000-P2 型)行 HAIC 治疗,药物及剂量为 OXA 60 ~ 75 mg/m^2 ,第 0 ~ 4 小时泵入;CF 200 mg/m^2 ,第 4 ~ 6 小时泵入,5-Fu 1 ~ 1.5 g/m^2 ,第 6 ~ 24 小时泵入。治疗结束后,拔除动脉留置导管,穿刺点压迫止血。术后予补液、支持、对症治疗。

HAIC 术中及术后观察患者疼痛、发热、恶心、呕吐、神经感觉等术后反应,记录不良反应。术后第 3 ~ 5 天行血常规、肝功能评分、凝血实验室检查,间隔 2 ~ 4 周进行复查。

1.2.2 随访 患者每 4 ~ 8 周行增强 CT 或 MRI 评估疗效,如果出现:①肿瘤肝外远处转移;②不可耐受的Ⅳ度不良反应(NCI-CTCAE v3.0 标准);③肝功能 Child-Pugh C、肾功能不全、ECOG 体能状态评分 PS > 2;则停止原方案治疗。患者病情稳定,疗效评分为 CR 者,于门诊或病房每隔 3 个月复查 AFP 并行增强 MRI 或 CT 评估;对于肝功能 Child-Pugh A 或 B、PS < 2、出现肝外远处转移的患者,仅行 TACE 治疗或(和)推荐联合口服索拉非尼治疗。所有患者定期(6 个月)随访生存状况。

1.2.3 评价该治疗方案的有效性和安全性

1.2.3.1 根据 mRECIST 1.1 标准^[13] 分析评估患者治疗疗效,统计肿瘤客观有效率(ORR)/疾病控制率(DCR)。ORR = CR + PR + SD; DCR = CR + PR。

1.2.3.2 统计无进展生存时间(PFS)、总生存时间(OS)。

1.2.3.3 安全性评估 根据 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准及 NCI-CTCAE v3.0 标准、Levi 专用感觉神经毒性分级标准评定不良反应^[13]。

1.3 统计学处理

统计 50 例 HCC 患者 1、2 年的累计生存率、中位无进展生存期(mPFS)和中位总生存期(mOS)时间(Kaplan-Meier 法),描绘生存曲线;采用 Kaplan-Meier 法(Log-rank 检验)对肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤血管侵犯、AFP 数值、总胆红素值、肿瘤数量、肿瘤的靶病灶直径、治疗次数进行单因素分析;Cox 比例风险回归模型行多因素分析。所有数据以 SPSS 13.0 统计学软件处理分析, $P < 0.05$ 为显著统计学差异。

2 结果

入组患者基线特征见表 1。全组 50 例,患者均顺利完成至少 1 次 TACE 联合 HAIC 治疗,图 1、2。

2.1 临床疗效评价(mRECIST 1.1 标准)

CR 10 例;PR 21 例;SD 6 例;PD 13 例;客观有效率 ORR 为 74%,疾病控制率 DCR 为 62%。1 例 HCC 合并门静脉癌栓 BCLC C 期患者治疗后门静脉癌栓消失,行Ⅱ期外科手术切除。2 例 BCLC B 期治疗后获 PR 患者,缓解期死于肝性脑病。3 例患者联合口服索拉非尼治疗,其中 1 例因 2 周后出现Ⅳ度手足反应停药。

2.2 生存分析

患者中位随访时间为 17.1 个月(2.6 ~ 37.1 个月),中位 PFS 9.3 个月,(95%CI:6.3 ~ 12.3 个月),中

表 1 患者基线特征

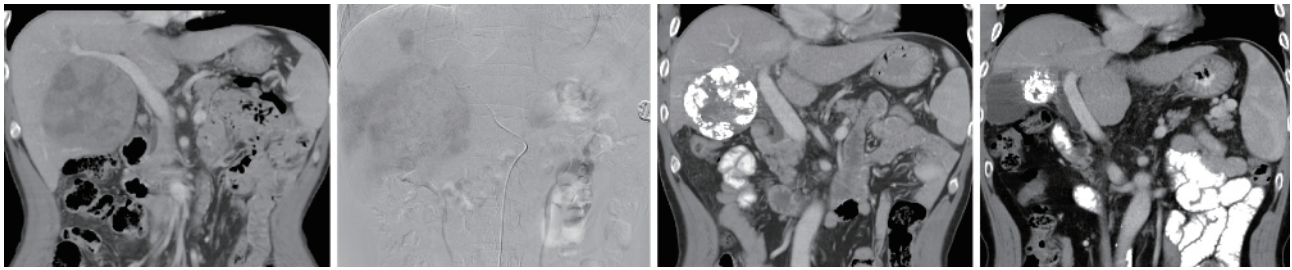
年龄(岁)	57.5(32 ~ 78)
性别 _n 男/女	45/5
肝炎状况 _n (%)	
乙型肝炎	41(82%)
丙型肝炎	4(8%)
乙型肝炎 + 丙型肝炎	3(6%)
非乙型非丙型肝炎	2(4%)
谷丙转氨酶 _n (u/L)	35(11 ~ 280)
谷草转氨酶 _n (u/L)	44(3 ~ 197)
总胆红素 _n (μmol/L)	16.6(4.9 ~ 80.8)
血清白蛋白 _n (g/L)	40.6(27.2 ~ 48.5)
凝血酶原时间/s	12.2(9.5 ~ 15.8)
肌酐 _n (μmol/L)	72(40 ~ 123)
甲胎蛋白 _n (ng/ml)	174.15(0.6 ~ 688480)
< 400	31(62%)
≥ 400	19(38%)
腹水 _n (%)	
有	14(28%)
无	36(72%)
肝功能Child-Pugh分级 _n (%)	
A 级	39(78%)
B 级	11(22%)
肿瘤靶病灶直径 _n (%)	
≤ 5 cm	18(36%)
5 ~ 10 cm	20(40%)
> 10 cm	12(24%)
肿瘤数量 _n (%)	
> 3 个	39(78%)
≤ 3 个	11(22%)
血管侵犯 _n (%)	
有	28(56%)
无	22(44%)
门静脉癌栓	14(28%)
门静脉癌栓并AVF	4(8%)
门静脉受侵犯	2(4%)
肝静脉癌栓	2(4%)
BCLC分期 _n (%)	
WA	2(4%)
WB	26(52%)
WC	22(44%)
TACE + HAIC次数/次	3(1 ~ 19)

位 OS:21.4 个月,(95%CI:13.4 ~ 29.5 个月)(图 3);累计 1 年生存率为 76%,累计 2 年生存率为 44%。

2.3 预后单因素分析

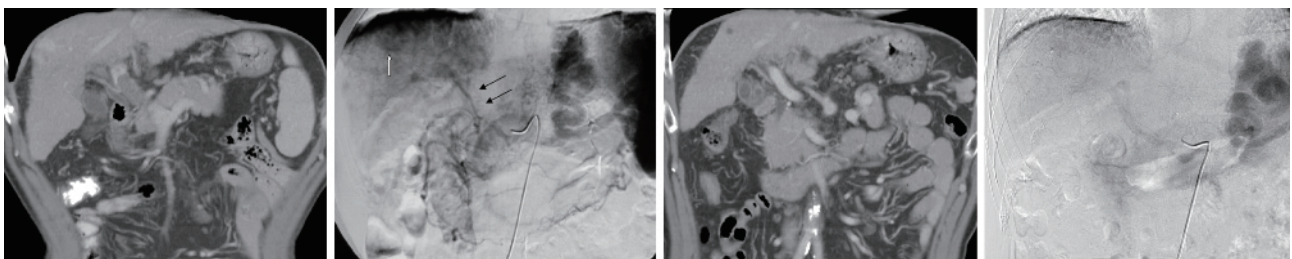
肝脏 Child-Pugh 分级($P = 0.006$)、无肿瘤血管侵犯($P = 0.003$)、总胆红素值 $< 34.2 \mu\text{mol/L}$ ($P = 0.023$)的患者预后较好(图 4)。肝功能 Child-Pugh A 级及总胆红素 $< 34.2 \mu\text{mol/L}$ 的患者较对照组 PFS 延长,但差异无统计学意义($P = 0.093$; $P = 0.53$)。肿瘤的靶病灶直径 $\leq 10 \text{ cm}$ 的患者 OS 好于对照组,但差异无统计学意义($P = 0.123$)见表 2。

Cox 比例风险回归模型对总胆红素值 $> 34.2 \mu\text{mol/L}$ 、肿瘤靶病灶直径 $> 10 \text{ cm}$ 、Child-Pugh 分级、肿瘤血管侵犯行多变量分析显示,肿瘤血管



1a 术前腹部 CT: 肝右叶 S6 段巨大肿块, 毗邻并压迫门静脉主干移位, 肝右叶 S8 段可见子灶
1b 微导管超选择插管肝右动脉造影(门静脉期): 肝右叶巨块及结节状肿瘤染色。TACE 后留置微导管于肝右动脉行 HAIC 治疗
1c 2 周期 TACE + HAIC 治疗后复查腹部 CT: 肝右叶巨块病灶及子灶, 明显缩小, 未见动脉期强化; 动脉期强化; AFP 1.98 ng/ml
1d 术后 18 个月后复查 CT: 肝右叶巨块病灶及内病灶碘油沉积好, 明显缩小, 无子灶, 未见动脉期强化; 动脉期强化; AFP 18 ng/ml。评效果为: CR

图 1 肝右叶巨块型肿瘤治疗前后



2a 术前腹部 CT: 肝右叶多发结节状动脉期强化病灶, 门静脉主干内见长条状瘤栓
2b 术中腹腔干造影(门静脉期): 肝右叶结节状肿瘤染色(白箭), 门静脉主干内见充盈缺损(黑箭)
2c TACE + HAIC 治疗后 6 周腹部 CT: 肝右叶多发结节病灶, 部分明显缩小, 结节仍可见动脉期强化; AFP 52.9 ng/ml。门静脉主干瘤栓消失, 评效果为: PR
2d 第 2 次 TACE 治疗术中腹腔干造影(门静脉期): 门静脉主干明显缩小, 结节仍可见动脉期强化; 瘤栓消失, 评效果为: PR

图 2 肝右叶多发肿瘤治疗前后

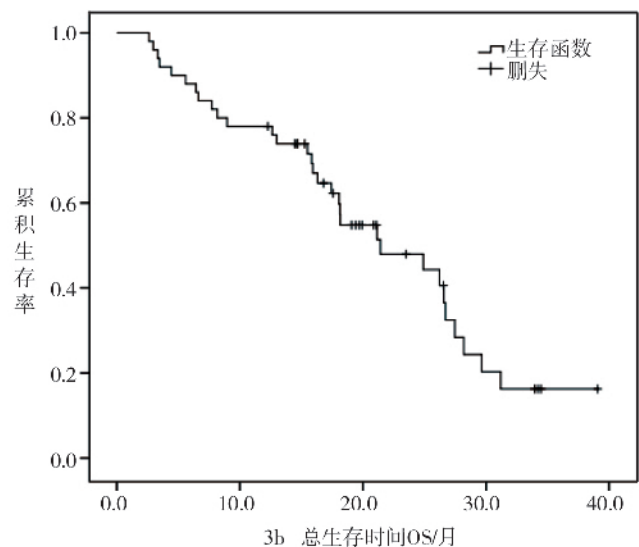
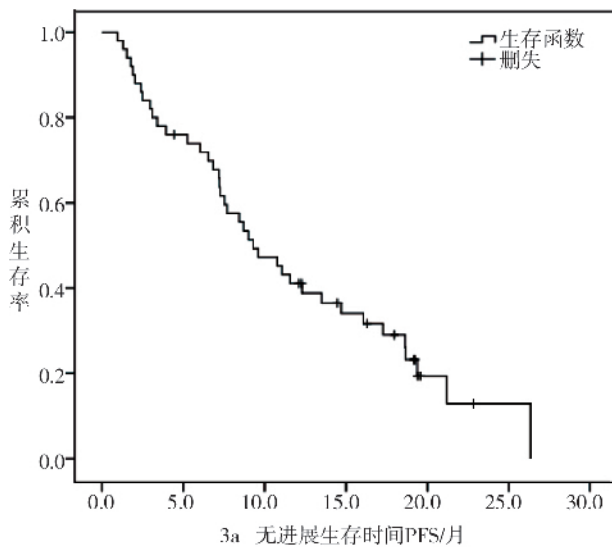


图 3 生存时间曲线图(Kaplan-Meier 法)

侵犯($P = 0.045$)是该组患者独立预后因素(表 3)。

2.6 不良反应

50 例入组患者总共进行 232 次 TACE 联合 OXA/5-Fu/CF 方案 HAIC 治疗, 患者发生不良反应见(表 4)

Ⅲ-Ⅳ度不良反应主要为: ALT 升高 (11.7%)、

恶心(9.5%)、AST 升高(8.2%)、疼痛(7.4%)、血小板降低(6.6%)、总胆红素升高(5.2%)、呕吐(4.7%), I ~ II 度神经毒性发生率为 10.3%, 2 例患者发生 2 次 III ~ IV 度神经毒性(0.86%)。

所有病例均未发生穿刺点血肿、留置导管血栓形成、导管移位、感染等导管相关并发症。

表 2 患者生存预后单因素分析表

相关因素	例数	PFS			OS		
		mPFS/月	95% 可信区间/月	P 值	mOS/月	95% 可信区间/月	P 值
肝功能Child-Pugh 分级/例				0.093			0.006
A	39	11.1	7.5 ~ 14.6		24.9	17.7 ~ 32.1	
B	11	3.0	0.7 ~ 5.2		15.8	3.4 ~ 28.2	
肿瘤血管侵犯/例				0.003			0.003
无	28	11.6	3.5 ~ 19.6		26.6	21.0 ~ 32.2	
有	22	6.0	1.3 ~ 10.8		13.0	2.7 ~ 23.3	
总胆红素值/($\mu\text{mol/L}$)				0.053			0.023
< 34.2	42	9.6	6.6 ~ 12.6		24.9	17.7 ~ 32.1	
≥ 34.2	8	3.0	1.0 ~ 5.0		15.8	9.7 ~ 22.0	
AFP值/(ng/ml)				0.265			0.305
< 400	31	10.8	6.7 ~ 14.8		24.9	15.4 ~ 34.4	
≥ 400	19	8.7	6.0 ~ 11.4		18.2	10.2 ~ 26.1	
肿瘤数量/个				0.245			0.92
≤ 3	39	17.3	6.7 ~ 27.8		21.4	16.6 ~ 26.3	
> 3	11	9.0	6.5 ~ 11.5		21.1	12.0 ~ 30.2	
肿瘤靶病灶直径				0.303			0.123
≤ 10 cm	24	11.6	1.4 ~ 13.1		26.2	23.4 ~ 29.0	
> 10 cm	26	7.3	1.9 ~ 9.6		15.9	8.5 ~ 23.4	
TACE + HAIC次数				0.989			0.645
≤ 3	27	7.7	3.6 ~ 11.8		24.9	14.8 ~ 35.0	
> 3	23	9.3	4.8 ~ 13.8		21.1	16.8 ~ 25.4	

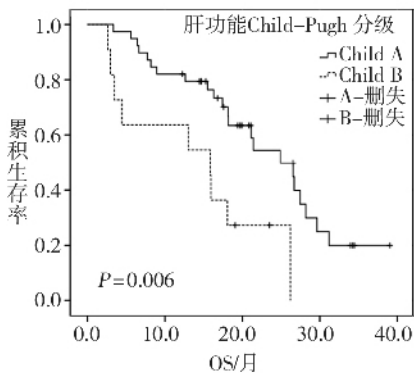
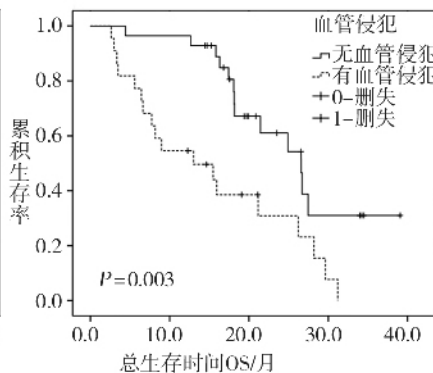
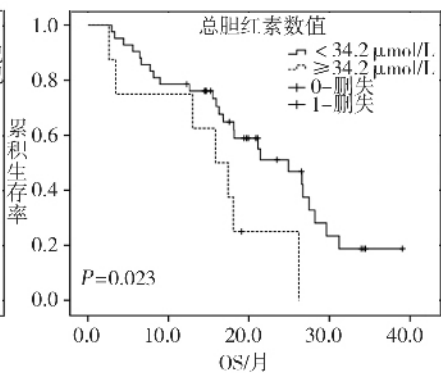
4a 肝脏 Child-Pugh A 级患者 ($n=39$) OS 明显优于肝功 Child-pugh B 级患者 ($n=11$; $P=0.006$, log-rank 检验)4b 无肿瘤血管侵犯患者 ($n=28$) OS 明显优于存在肿瘤血管侵犯患者患者 ($n=22$; $P=0.003$; log-rank 检验)4c 总胆红素值<34.2 $\mu\text{mol/L}$ 的患者 ($n=42$) OS 明显优于总胆红素大于 34.2 $\mu\text{mol/L}$ 的患者 ($n=8$; $P=0.023$, log-rank 检验)

图 4 不同参数间生存率比较

表 3 COX 多因素分析 ($P < 0.05$)

项目	B	SE	Wald	df	sig	Exp(B)	Exp(B) 95% 可信区间
总胆红素值 > 34.2 $\mu\text{mol/L}$	0.295	0.778	0.144	1	0.704	1.343	0.293 ~ 6.166
肿瘤靶病灶直径 > 10 cm	0.472	0.392	1.453	1	0.228	1.604	0.744 ~ 3.458
Child-Pugh 分级	0.543	0.449	1.466	1	0.226	1.721	0.715 ~ 4.147
肿瘤血管侵犯	0.767	0.383	4.009	1	0.045	2.154	1.016 ~ 4.565

3 讨论

由于肝癌细胞通常具有抗药性,传统的化疗药物对 HCC 往往不敏感,TACE 治疗中灌注化疗的作用一度受到质疑^[15]。在化疗药物和剂量的选择上,也没有统一的标准,缺乏具有较高级别循证医学证

据的方案^[16]。近年来,OXA、卡培他滨、吉西他滨等新的抗肿瘤药物及剂型的涌现,推动了肝癌化疗的临床研究。2010年,一项 FOLFOX4(OXA/5-Fu/CF) 方案静脉化疗治疗不适于手术或局部治疗的晚期 HCC 的开放、随机对照、国际多中心 III 期临床研究^[17] 显示,较之单纯阿霉素化疗对照,FOLFOX 4 方案在

表 4 不良反应统计表

不良反应	总治疗周期(n = 232)				
	I	II	III	IV	III + IV
血液学毒性					
白细胞下降	3Ⅹ 13.8%)	1Ⅹ 5.6%)	Ⅹ 1.3%)	0	Ⅹ 1.3%)
中性粒细胞绝对值降低	2Ⅹ 9.5%)	Ⅹ 3.4%)	0	0	0
贫血	1Ⅹ 6.9%)	Ⅹ 1.7%)	0	0	0
血小板降低	6Ⅹ 29.7%)	3Ⅹ 15.5%)	Ⅹ 3.9%)	Ⅹ 1.7%)	1Ⅹ 5.6%)
其他					
恶心	5Ⅹ 24.1%)	7Ⅹ 30.6%)	1Ⅹ 6.5%)	Ⅹ 3%)	2Ⅹ 9.5%)
呕吐	6Ⅹ 25.9%)	6Ⅹ 29.7%)	Ⅹ 3.4%)	Ⅹ 1.3%)	1Ⅹ 4.7%)
腹泻	Ⅹ 2.6%)	Ⅹ 2.6%)	0	0	0
便秘	1Ⅹ 8.2%)	2Ⅹ 9.9%)	Ⅹ 0.86%)	0	Ⅹ 0.86%)
疼痛 ^a	3Ⅹ 16.4%)	7Ⅹ 32.8%)	1Ⅹ 6.5%)	Ⅹ 0.86%)	1Ⅹ 7.3%)
神经毒性 ^b	1Ⅹ 6.9%)	Ⅹ 3.4%)	Ⅹ 0.86%)	0	Ⅹ 0.86%)
总胆红素水平升高 ^a	10Ⅹ 44.4%)	1Ⅹ 6.9%)	Ⅹ 3.9%)	Ⅹ 1.3%)	1Ⅹ 5.2%)
ALT水平升高 ^a	7Ⅹ 33.2%)	3Ⅹ 15.1%)	1Ⅹ 7.8%)	Ⅹ 3.9%)	2Ⅹ 11.7%)
AST水平升高 ^a	8Ⅹ 36.2%)	5Ⅹ 23.7%)	1Ⅹ 5.2%)	Ⅹ 3%)	1Ⅹ 12.5%)
血清肌酐水平升高 ^a	1	0	0	0	0

不良事件统计：根据 NCI-CTCAE v3.0 标准评估；^a 疼痛采用 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准评估；^b 神经毒性采用 Levi 专用感觉神经毒性分级标准评估^[14]

OS、肿瘤进展时间(TTP)、近期疗效方面均显示出明显的优势;在不良反应方面,该方案的耐受性和安全性较好,不可切除的中晚期 HCC 的化疗再次受到广泛关注。

张燕等^[18]报道,OXA 通过上调 Bax 表达抑制 Bcl-2 表达,诱导肝癌细胞株 HepG2 凋亡。我们先期进行了不同浓度、不同时间 OXA 及 5-Fu 与 HepG-2 细胞系作用的体外实验:OXA 浓度提高到 5 mg/L 以上,4 h 后抑瘤作用接近饱和;5-Fu 随着浓度增加,抑瘤率逐渐提高,大于 10 mg/L 后各浓度效果相近、24 h 后抑瘤率增加缓慢^[19]。针对 OXA 动脉给药的安全性,Rathore 等^[20]报道不同剂量 OXA 肝动脉化疗治疗 HCC 的 I 期临床试验,结果表明 150 mg OXA 肝动脉化疗是安全的。

本研究结合我们前期基础研究的结果^[20],经留置导管 24 h 序贯泵入 OXA、CF、5-Fu;较之全身化疗,明显提高化疗药物在肝脏局部剂量强度,该组患者采用 mRECIST 1.1 标准评效,ORR 为 74%,DCR 为 62%;mPFS 时间 9.3 个月,mOS 时间为 21.4 个月。我们认为,患者较好的临床疗效可能与以下机制有关:① TACE 后栓塞剂导致肿瘤微血管栓塞,减少了血流冲刷带走化疗药物,化疗药物作用时间及强度得以提高;② HCC 供血动脉的栓塞形成肿瘤缺血,一定程度的缺血与高浓度的化疗起协同作用,同时局部缺血诱导的细胞跨膜离子泵衰竭^[21],使肿瘤细胞吸收更多的化疗药物,提高疗效;③ HCC 常多中心起源,存在较多子灶及隐匿病灶,经

TACE 治疗后,联合 OXA/5Fu/CF 行 HAIC 治疗可能会对微小子灶、隐匿病灶及栓塞不彻底的较大病灶具有抑制和杀伤作用;④具有肝动脉血供的门静脉、肝静脉瘤栓,往往提示 HCC 的不良预后,联合治疗可能会对合并的门静脉、肝静脉瘤栓具有治疗作用。

本研究入组患者术后不良反应较轻,Ⅲ ~ Ⅳ 血液学不良反应以血小板降低(6.6%)为主,其他不良反应主要为转氨酶升高、总胆红素升高、恶心、呕吐、疼痛等栓塞后综合征表现。神经毒性发生率较低(I ~ II 度 10.3%,Ⅲ ~ IV 度 0.86%),说明该治疗方案的不良反应可耐受,安全性较好。同时,因本研究留置导管时间短,并予肝素盐水冲管,治疗过程中未发现出血、血栓、感染等留置导管相关并发症。

需要注意的是精细 TACE 是联合治疗的基础和核心,术中使用微导管,不仅能保证对肿瘤供血动脉彻底的栓塞,还有助于降低化疗时留置导管移位的风险。微导管头端的位置决定于腹腔血管的解剖和肿瘤的肝内分布情况,合适的微导管头端位置不仅有助于保证 HAIC 治疗疗效,而且可减少化疗药物对肝外组织器官灌注化疗所致的不良反应^[22]。对于肝外寄生和侧支供血,应超选后尽量彻底栓塞,予微弹簧圈封闭;胃右动脉和胃十二指肠动脉等血管,如临近留置微导管的头端,应给予微弹簧圈封闭以防止导管移位至其内,降低化疗药物对胃肠道黏膜损伤的风险^[23]。

本组患者主要为初治的 BCLC B 期或无肝外转

移的 BCLC C 期患者, 肝功 Child-Pugh A 或 B 级, 一般状况/较好 (PS = 0 - 1), 对于有肝外转移或一般状况较差 (PS \geq 2) 的 BCLC C 期或 HCC 切除、射频等术后复发患者的治疗疗效、安全性仍需进一步研究; 本研究入组病例尚少, 需继续扩大入组病例并进一步行多中心、开放性、前瞻性、随机对照的临床研究, 对所用药物的组合、剂量和疗程等进行探索。

[参考文献]

- [1] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 429 - 442.
- [2] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2002, 35: 1164 - 1171.
- [3] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359: 1734 - 1739.
- [4] Shin SW. The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Korean J Radiol*, 2009, 10: 425 - 434.
- [5] Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2009, 373: 614 - 616.
- [6] Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3960 - 3967.
- [7] Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal Cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481)[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1395 - 1403.
- [8] Kerr DJ, Mcardle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal Cancer liver metastases: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2003, 361: 368 - 373.
- [9] Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal Cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4881 - 4887.
- [10] Del Frio A, Fiorentini G, Sanguinetti F, et al. Hepatic arterial chemotherapy with oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil in pre-treated patients with liver metastases from colorectal Cancer [J]. *In Vivo*, 2006, 20: 743 - 746.
- [11] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2005, 42: 1208 - 1236.
- [12] Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma *Hepatology*, 2008, 47: 97 - 104.
- [13] Lencioni R, Llovet JR. Modified RECIST (Mresist) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52 - 60.
- [14] Levi F, Misset JL, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable Pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 1992, 69: 893 - 900.
- [15] Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Radiology*, 2002, 224: 47 - 54.
- [16] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30: 6 - 25.
- [17] Qin SK, Bai Y, Sun Y, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX 4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian pts [J]. *J Clin Oncol*, 2010: 4008.
- [18] 张燕, 左国庆, 汤为学. 奥沙利铂对人肝癌细胞株 HepG2 体外增殖的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12: 59 - 60.
- [19] 朱林忠, 朱旭, 杨仁杰. 不同化疗药物介入治疗环境下对肝癌细胞系的敏感性[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15: 1861 - 1866.
- [20] Rathore R, Safran H, Soares G, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of oxaliplatin in advanced hepatocellular cancer: a brown university oncology group study [J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33: 43 - 46.
- [21] Trevisani F, De Notariis S, Rossi C, et al. Randomized control trials on chemoembolization for hepatocellular carcinoma: is there room for new studies?[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 32: 383 - 389.
- [22] Ganeshan A, Upponi S, Hon LQ, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy: the role of diagnostic and interventional radiology[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 847 - 851.
- [23] Yamagami T, Nakamura T, Iida S, et al. Embolization of the right gastric artery before hepatic arterial infusion chemotherapy to prevent gastric mucosal lesions: approach through the hepatic artery versus the left gastric artery [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179: 1605 - 1610.

(收稿日期: 2012-02-29)

(本文编辑: 俞瑞纲)