

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

## 奥沙利铂与吡喃阿霉素介入治疗原发性肝癌的比较研究

王少雷, 李 森, 魏 宏, 华 阳, 刘德华

**【摘要】目的** 评价并比较奥沙利铂与吡喃阿霉素介入治疗原发性肝癌的疗效及安全性。**方法** 分别以奥沙利铂和吡喃阿霉素为主的药物组合灌注栓塞治疗原发性肝癌。评价两组病例的有效率、疾病控制率、肿瘤标志物下降率、临床症状改善率、疾病进展时间、不良反应发生率以判断疗效及安全性。通过两组中疾病进展时间超过 12 个月的患者的比较判断影响介入治疗远期疗效的因素。**结果** 奥沙利铂组比吡喃阿霉素组的治疗有效率高, 中位疾病无进展时间长, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。病灶有无包膜、门静脉受累、术后合并应用抗癌药物对介入治疗的远期疗效有影响( $P < 0.05$ )。**结论** 使用奥沙利铂介入治疗原发性肝癌安全、有效, 可以提高治疗有效率及疾病无进展时间。但对于远期疗效的影响与吡喃阿霉素没有统计学差异。

**【关键词】** 原发性肝癌; 奥沙利铂; 吡喃阿霉素; 介入治疗

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-09-0738-05

**Interventional chemoembolization therapy of primary hepatocellular carcinoma: a comparative study between oxaliplatin and therarubicin** WANG Shao-lei, LI Sen, WEI Hong, HUA Yang, LIU De-hua.

Department of Medical Imaging, Liaoning Provincial Tumor Hospital, Shenyang, Liaoning Province 110042, China

Corresponding author: WANG Shao-lei, E-mail: shaolei\_wang@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutic efficacy of oxaliplatin and therarubicin in interventional chemoembolization treatment for primary hepatocellular carcinoma (HCC), and to discuss the difference in clinical safety between oxaliplatin and therarubicin. **Methods** During the period from Jan. 2007 to June 2011, a total of 149 patients with HCC were admitted to authors' hospital. The patients were divided into two groups. Group oxaliplatin ( $n = 98$ ) and group therarubicin ( $n = 51$ ). Interventional chemoembolization with oxaliplatin as the principal anticancer drug was performed in patients of Group oxaliplatin, while interventional chemoembolization with therarubicin as the principal anticancer drug was carried out in patients of Group therarubicin. The response rate, disease control rate, drop rate of tumor markers, improvement rate of clinical symptoms, time to progression (TTP) and toxicity incidence were assessed, and the results were compared between the two groups. The difference in clinical safety between the two groups was analyzed. The factors influencing the long-term efficacy were determined. **Results** The response rate of group oxaliplatin was significantly higher than that of group therarubicin, and the TTP of group oxaliplatin was significantly longer than that of group therarubicin. The differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Involvement of the capsule and portal vein, postoperative combination use of other anticancer drugs could affect the long-term effect ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** For the treatment of HCC, interventional chemoembolization with oxaliplatin as the principal anticancer drug is safe and effective. This therapy can improve the response rate as well as the TTP, although no statistically significant difference in the long-term effect exists between oxaliplatin and therarubicin. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 738-742)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; oxaliplatin; therarubicin; interventional therapy

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.09.009

作者单位: 110042 沈阳 辽宁省肿瘤医院医学影像科介入病房

通信作者: 王少雷 E-mail: shaolei\_wang@163.com

经肝动脉化疗灌注栓塞术(TACE)已成为晚期原发性肝癌患者的有效疗法。传统的灌注药物是以蒽环类药物(阿霉素等)联合其他药物,近年来以奥沙利铂联合其他药物的报道日益增多。我院分别采用奥沙利铂或吡喃阿霉素为主联合其他药物灌注栓塞治疗晚期原发性肝癌的患者,现对疗效及安全性总结如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 临床资料 2007 年 1 月 1 日至 2011 年 6 月 30 日我院介入科及肝胆科分别收治的晚期原发性肝癌患者 149 例(表 1)。用药方案分为 2 组:奥沙利铂联合羟基喜树碱和氟尿嘧啶,共 98 例(介入科);吡喃阿霉素联合羟基喜树碱和氟尿嘧啶,共 51 例(肝胆科)。所有病例均经过病理或影像学检查确诊,均至少完成 2 次经肝动脉化疗灌注/灌注化疗结合栓塞治疗。

表 1 两组患者一般情况表

基本情况	奥沙利铂(n = 98)	吡喃阿霉素(n = 51)
男/女	79/19	34/17
有肝炎病史	88(89.8%)	42(82.4%)
肝硬化	61(62.2%)	35(68.6%)
手术后复发	10(10.2%)	6(11.8%)
病灶分布情况		
单发病灶	78(79.6%)	45(88.2%)
多发病灶	20(20.4%)	6(11.8%)
门静脉受累及	26(26.5%)	11(21.6%)
相关肿瘤标志物		
AFP > 20 ng/ml	80(81.6%)	45(88.2%)
CA19-9 > 15 u/ml	8(8.2%)	3(5.9%)
术前肝功能分级		
Child A 级	73(74.5%)	42(82.4%)
Child B 级	25(25.5%)	9(17.6%)
术前合并症状		
腹痛、腹胀	66(67.3%)	34(66.7%)
乏力、厌食	15(15.3%)	9(17.6%)
腹泻	9(9.2%)	3(5.9%)

1.1.2 病例入选标准 ① 经病理或影像学检查诊断为原发性肝癌,失去手术机会或术后复发者;② 在影像学上至少具有 1 个可测量的病灶;③ 预计生存期 > 3 个月;④ 术前外周血 WBC 计数  $\geq 4.0 \times 10^9/L$ , HGB  $\geq 8.0 g/L$ , PLT  $\geq 70 \times 10^9/L$ , 肝功能 Child-Pugh B 级以上, KPS 评分  $\geq 70$  分。无凝血功能障碍及碘过敏史。无严重心功能障碍。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉,引入 RH 导管至腹腔动脉造影,对比剂注入速率

4 ~ 5 ml/s,时间 5 ~ 6 s,明确病变部位和供血动脉后,借助导丝完成超选,根据病灶具体情况选择单纯灌注化疗药物或经导管灌注结合化疗栓塞,栓塞采用奥沙利铂或吡喃阿霉素联合氟尿嘧啶和超液态碘化油混合的乳剂。用药剂量:奥沙利铂 150 mg/m<sup>2</sup>,吡喃阿霉素 40 mg/m<sup>2</sup>,羟基喜树碱 30 mg,氟尿嘧啶 1 000 mg,超液态碘化油根据患者个体情况选择用量。介入治疗后常规止吐、保肝治疗,2 次治疗间歇期患者可以应用保肝药物及抗癌药物。最初 3 次介入治疗间隔 4 ~ 6 周,每次介入治疗前均复查肝脏 CT。3 次介入治疗后间隔 1 ~ 2 个月复查肝脏 CT,患者有自觉症状随时复查 CT,根据复查结果决定是否继续介入治疗。自患者初次接受介入治疗开始随访至病情进展,记录疾病进展时间。

1.2.2 观察指标 ① 有效率(CR + PR/总例数)、疾病控制率(CR + PR + SD/总例数):完成 2 次介入治疗后开始评价疗效,多次治疗者以最佳疗效为准。依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),病变稳定(SD),病变进展(PD),比较两组的有效率、疾病控制率。② 肿瘤标志物下降率、临床症状改善率。肿瘤标志物下降超过 50%记为下降;术后临床症状减轻记为改善。③ 疾病无进展时间(TTP)。

1.2.3 毒性反应评价 观察介入治疗术中、术后患者的胃肠道反应、有无过敏反应。介入治疗后 3 ~ 5 d 复查血常规,4 ~ 6 周复查肝肾功能。根据抗癌药物急性与亚急性不良反应分度标准进行血液不良反应及肝肾功能损害的评价。

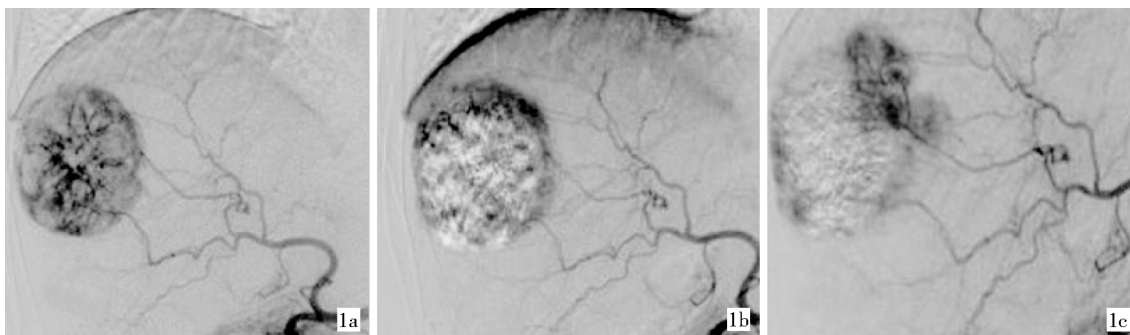
### 1.3 统计学分析

应用 SPSS11.5 统计学软件进行统计学分析。各种率的比较采用  $\chi^2$  检验;对疾病进展时间的分析采用寿命表法生存分析;对影响疾病进展时间的因素分析采用非条件 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

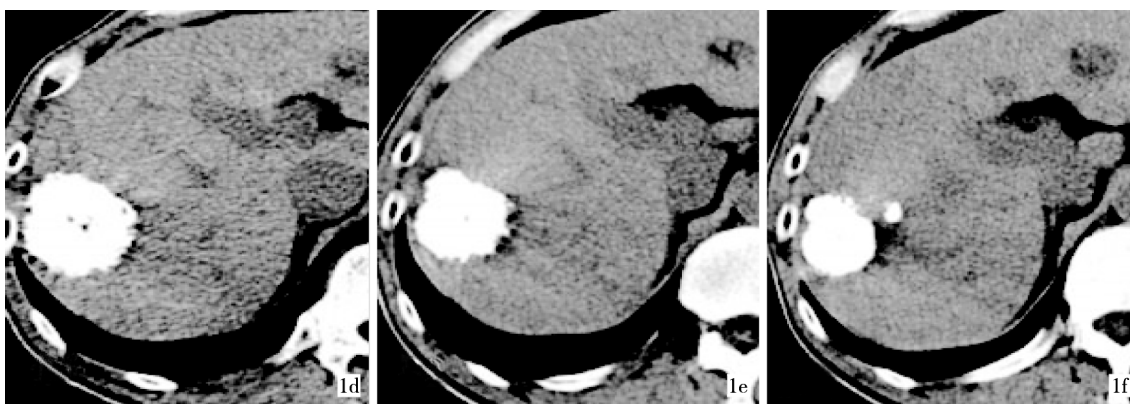
## 2 结果

### 2.1 血管造影表现

根据肿瘤血管生成及肿瘤染色情况将病变分为富血供型和乏血供型。富血供型:可见肿瘤血管形成,肿瘤血管迂曲、增粗,动脉期肿瘤染色明显;乏血供型:少见肿瘤血管形成,肝动脉呈枯枝样,动脉期肿瘤无染色或染色浅淡;动脉期肝静脉或门静脉显影为动-静脉瘘(图 1)。两组患者富血供型肿瘤 121 例,乏血供型肿瘤 18 例,动静脉瘘 10 例,有肝



1a ~ 1c 为奥沙利铂栓塞治疗一富血供肿瘤 3 次介入治疗的 DSA 图像,其中第 3 次出现了新生病灶,肿瘤血管纤细



1d ~ 1f 为栓塞后 1 个月复查的 CT 图像,第 3 次栓塞后新生病灶碘油沉积差,终止了治疗

图 1 奥沙利铂栓塞治疗后 DSA 和 CT 图像

外动脉参与供血 15 例,见表 2。

表 2 两组血管造影结果及随访结果

参数	奥沙利铂组 (n = 98)	吡喃阿霉素组 (n = 51)	P 值
富血供型	79(80.6%)	42(82.4%)	
乏血供型	13(13.3%)	5(9.8%)	
动-静脉瘘	6(6.1%)	4(7.8%)	
肝外动脉参与供血	11(11.2%)	4(7.8%)	
CR	0	0	
PR	42(42.9%)	13(25.5%)	
SD	44(44.9%)	30(58.8%)	
PD	12(12.2%)	8(15.7%)	
有效率	42(42.9%)	13(25.5%)	< 0.05
疾病控制率	86(87.8%)	43(84.3%)	> 0.05
AFP ↓	35(35.7%)	15(29.4%)	
CA19-9 ↓	2(2.0%)	0	
肿瘤标志物下降率	37(40.9%)	15(31.3%)	> 0.05
临床症状改善率	65(72.2%)	28(60.9%)	> 0.05
中位疾病无进展时间	9.2 个月	6.6 个月	< 0.05

## 2.2 疗效评价

两组患者共有 14 例行单纯经动脉灌注治疗,奥沙利铂组 9 例,吡喃阿霉素组 5 例,均由于血管瘘或门脉受累严重未行栓塞,其余患者全部行灌注结合化疗栓塞治疗。奥沙利铂组 2 次 10 例;3 次 32 例;4 次 27 例;5 次 15 例;6 次 8 例;7 次 3 例;10 次 2 例;11 次 1 例,共 399 例次。吡喃阿霉素组:2 次 7

例;3 次 14 例;4 次 19 例;5 次 9 例;6 次 2 例,共 189 例次。两组无 CR 病例,在疾病控制率、肿瘤标志物下降率、临床症状改善率方面差异无统计学意义。治疗有效率奥沙利铂组较吡喃阿霉素组更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。中位 TTP 奥沙利铂组长于吡喃阿霉素组 2.6 个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 2。两组疾病无进展时间函数曲线见图 2。

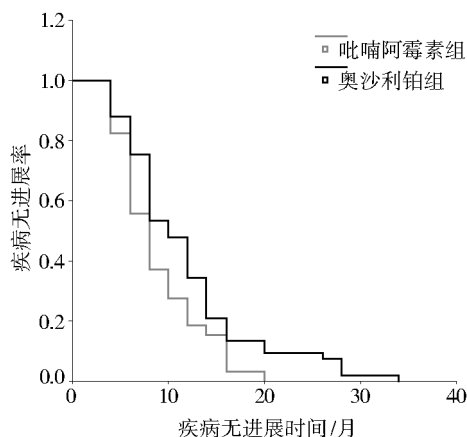


图 2 疾病无进展时间函数曲线

## 2.3 对疾病进展时间有影响的因素分析

随访截止至 2011 年 6 月 30 日,共有 95 例患

者记录了疾病无进展时间,其中奥沙利铂组 60 例,吡喃阿霉素组 35 例。两组患者中共有 20 例疾病无进展时间超过 12 个月,其中奥沙利铂组 14 例,吡喃阿霉素组 6。与其他患者从治疗组、病灶数目、病灶大小、门静脉是否受累、病灶有无包膜、病灶有无肝外供血、是否合并应用抗癌药物、治疗前肝功能几个方面进行多变量的 Logistic 回归分析,结果显示包膜、门静脉受累、合并应用抗癌药物对于疾病无进展时间长有影响( $P < 0.05$ )。

## 2.4 不良反应评价

两组患者共同的毒性反应为恶心、呕吐及骨髓抑制(恶心、呕吐:奥沙利铂组 59.4%,吡喃阿霉素组 61.2%;骨髓抑制:奥沙利铂组 55.6%,吡喃阿霉素组 60.4%),都是 II 度以下的反应,两组间差异无统计学意义。骨髓抑制主要影响白细胞和血小板,偶有血红蛋白的下降。奥沙利铂组所有患者在治疗前均进行了宣教,末梢神经不良反应发生率很低。但有 2 例患者分别在应用了 4 次和 5 次药物后出现了迟发型过敏反应,表现为呼吸困难、大汗、皮疹,终止了继续治疗,终止治疗时的疗效评价 1 例为 PR,1 例为 SD。吡喃阿霉素组未发生过敏反应,仅有 5 例患者出现轻度的心电图改变,未影响心功能。

## 3 讨论

我国是肝癌发病率和死亡率最高的国家,在肿瘤致死原因中排名第 2 位。临床上只有 20% 患者适合手术切除<sup>[1]</sup>。肝细胞本身具有天然的多耐药性,全身化疗效果不佳,公认治疗肝癌有效的药物主要包括蒽环类药物(阿霉素等)、铂类药物(顺铂)、氟尿嘧啶类药物(5-Fu)。随着更多抗肿瘤新药的问世,人们不断尝试应用新的药物来治疗晚期肝癌,奥沙利铂就是其中之一。奥沙利铂属第三代铂类新的衍生物,与顺铂相比,其与 DNA 的结合作用更强,更加牢固,细胞毒性更强<sup>[2]</sup>,与 5-Fu 联合应用具有协同增效作用<sup>[3]</sup>。实验研究证明了奥沙利铂对人肝癌细胞株具有抑制作用。张燕等<sup>[4]</sup>报道了奥沙利铂对人肝癌细胞系 HepG2 的增殖有抑制作用。孙永臣等<sup>[5]</sup>进行低剂量奥沙利铂抗肿瘤血管生成作用的小鼠体内实验研究,认为奥沙利铂在体内可能具有抑制肿瘤组织血管生成的作用。刘朝阳等<sup>[6]</sup>通过体外人癌细胞培养药物杀伤法研究证明奥沙利铂在药物浓度  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  时对人肝癌细胞株的抑制率达到 97.8%。这些研究结果都是奥沙利铂用于临床治疗肝癌的理论依据。

奥沙利铂用于临床治疗原发性肝癌最早是由 Yen 等<sup>[7]</sup>报道的。共计 36 例晚期原发性肝癌患者接受了奥沙利铂单药静脉化疗,最终获得了 1 例 PR,16 例 SD,19 例 PD,疾病控制率为 47%,中位疾病无进展时间为 2 个月,中位总生存时间为 6 个月。Qin 等<sup>[8]</sup>进行了一项 FLOFOX4 方案与单药阿霉素方案静脉化疗治疗晚期原发性肝癌的临床研究,结果显示含奥沙利铂的 FLOFOX4 方案治疗组中位总生存期为 6.47 个月,中位 TTP 2.97 个月,疾病控制率 54.26%,优于单药阿霉素组,有统计学差异。国内关于奥沙利铂介入治疗原发性肝癌的报道最早在 2005 年,马爱英等<sup>[9]</sup>采用奥沙利铂联合脱氧氟苷和丝裂霉素介入治疗 20 例原发性肝癌,获得 PR 8 例,SD 11 例,PD 1 例,有效率为 40%。后续文献报道总有效率为 40% ~ 80%。这些研究多数都是观察奥沙利铂单药的介入疗效,缺少与传统应用药物的比较,只有丁小南等<sup>[10]</sup>报道了与顺铂的比较研究,结果证实两者在疾病控制率、不良反应上没有统计学差异,对肾功能不良的患者建议应用奥沙利铂。关于介入治疗中奥沙利铂的使用剂量标准,Rathore 等<sup>[11]</sup>公布了一项经肝动脉灌注 OXA 单药治疗中晚期肝细胞癌的 I 期临床试验,建议采用  $150 \text{ mg/m}^2$ ,间隔 3 周进行。本研究采用奥沙利铂与最常应用的蒽环类药物进行比较,使用的剂量标准为  $150 \text{ mg/m}^2$ ,与文献建议剂量相同,治疗有效率 42.9%,高于吡喃阿霉素组,有统计学差异。中位 TTP 奥沙利铂组高于吡喃阿霉素组 2.6 个月,差异有统计学意义,与全身化疗结果相符。但两者在疾病控制率及不良反应方面无明显差异。

奥沙利铂最常见的不良反应是与剂量相关、可逆的蓄积性外周神经毒性,且与寒冷有关,通过提前宣教、做好保暖可以减少发生。文献报道的不良反应主要是 II 度以下的消化道反应和血液毒性,以及轻度的神经毒性,本研究的结果与文献报道相符。关于奥沙利铂过敏反应的报道并不多,张锡芹等<sup>[12]</sup>报道了 12 例全身静脉化疗中发生的奥沙利铂过敏反应,80% 患者均是在多程化疗后发生(4 次以上),均为用药 15 ~ 30 min 之后出现,表现为面部浮肿、呼吸困难、心慌、皮疹、大汗,这与本组中发生的 2 例过敏反应极其相似(1 例应用 4 次后,1 例应用 5 次后出现)。这一结果提示我们对于多次应用奥沙利铂的患者要提高警惕,由于过敏反应多属迟发型,在患者返回病房后要密切观察,发现问题及时对症处理。

影响原发性肝癌介入疗效的因素有很多,目前比较一致的观点是肿瘤类型、门静脉癌栓、肝功能分级、病灶有无包膜、治疗方法是重要的影响因素。本研究将TTP超过12个月的患者与其他患者相比较进行了Logistic回归分析,得出病灶有无包膜、门静脉受累、术后合并应用抗癌药物对远期预后有影响,使用何种药物进行介入治疗无显著影响。然而如今对于晚期肿瘤的治疗已经越来越倾向于多种手段的综合治疗,任何单一的治疗手段都难以取得满意的远期疗效,本文显示的奥沙利铂化疗栓塞治疗单发富血供肿瘤,前两次的栓塞效果非常满意,但在第3次治疗(5.3个月后)时出现了新发病灶,可见单一的治疗方法难以使疾病得到长期稳定的控制。张晓前等<sup>[13]</sup>进行了介入联合金龙胶囊治疗原发性肝癌与单纯介入治疗的疗效差异比较,得出介入联合金龙胶囊组中位生存期18.5个月,优于单纯介入组的11.7个月,有统计学差异。陈世晞等<sup>[14]</sup>采用介入治疗联合靶向治疗药物索拉菲尼治疗晚期肝癌,获得疾病无进展时间18周,中位生存期38周。本组病例中TTP超过12个月的患者共计20例,其中19例合并应用了抗癌药物。TTP超过20个月的患者中,TTP33个月、24个月的合并应用了金龙胶囊,TTP27.8个月、27个月的合并应用了金龙胶囊和索拉菲尼。由此可见对于条件允许的患者还是应该合并应用抗癌药物协同治疗。

总之,奥沙利铂是一种安全、有效的治疗晚期原发性肝癌的药物,与传统的蒽环类药物比较,治疗有效率更高,疾病进展时间更长,在总的疾病控制率、不良反应及远期疗效方面两者没有显著差异。对于多次应用的患者要注意观察过敏反应。

#### [参 考 文 献]

- [1] Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma [J]. Nat Clin Pract Oncol, 2007, 4: 424 - 432.
- [2] Tashiro T, Kawada Y, Sakurai Y, et al. Antitumoral activity of a new Platinum complex oxalato (trans - I - 1,2 - diamino - cyclohexane)Platinum ( II ); new experimental data [J]. Biomed Pharmacother, 1989, 43: 251 - 260.
- [3] Raymond E, Chaney SG, Taamma A, et al. Oxaliplatin;a review of preclinical and clinical studies[J]. Ann Oncol, 1998, 9: 1053 - 1071.
- [4] 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.
- [5] 孙永臣,钱晓萍,刘宝瑞,等.小剂量奥沙利铂抗肿瘤血管生成作用的体内实验研究[J].实用临床医药杂志,2009,13: 33 - 36, 43.
- [6] 刘朝阳,王德昌,赵 俊,等.奥沙利铂抗肿瘤作用的研究[J].实用癌症杂志,2000,15: 151 - 153.
- [7] Yen Y, Lim DW, Chung V, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with unresectable,metastatic, or recurrent hepato - cellular cancer;a California Cancer Consortium Trial[J]. Am J Clin Oncol, 2008, 31: 317 - 322.
- [8] Qin SK, Bai Y, Sun Y, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin(FOLFOX4)versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian pts[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 4008.
- [9] 马爱英,陈庆丰.肝动脉灌注奥沙利铂合并栓塞治疗晚期肝癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2005,10: 377 - 378,381.
- [10] 丁小南,袁建华,俞文强,等.奥沙利铂联合方案介入治疗肝癌的研究[J].中国现代应用药学,2006,23: 418 - 420.
- [11] 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.
- [12] 张锡芹,郭其森,步 兵,等.奥沙利铂过敏反应 12 例临床分析[J].中华肿瘤防治杂志,2007,14: 1279.
- [13] 张晓前,郭 鹏,党之俊,等.金龙胶囊联合介入疗法治疗原发性肝癌的临床观察[J].介入放射学杂志,2012,21: 249 - 251.
- [14] 陈世晞,陈 骏,席 玮,等.TACE联合分子靶向药索拉菲尼治疗晚期肝癌远期疗效观察[J].介入放射学杂志,2011,20: 958 - 960.

(收稿日期:2012-06-04)

(本文编辑:俞瑞纲)