

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

奥沙利铂及重组人血管内皮抑素经肝动脉
灌注联合 TACE 治疗原发性肝癌

颜 鹏, 方志勇, 向 华

【摘要】 目的 观察奥沙利铂及重组人血管内皮抑素联合经肝动脉灌注(TACE)治疗原发性肝癌的疗效及不良反应。**方法** 2010 年 6 月至 2012 年 6 月 43 例原发性肝癌患者采用 TACE 术中经肝动脉灌注奥沙利铂及重组人血管内皮抑素治疗,并根据肿瘤血管丰富程度分组,术后观察患者不良反应,并定期行实验室指标及肝脏 CT/MRI/DSA 评价治疗效果及不良反应。**结果** 富血管肿瘤组治疗的总有效率显著高于乏血管肿瘤组患者(85.7%比 33.3%, $P < 0.05$),临床随访数据表明多数富血管的患者通过联合药物灌注治疗有效,生存时间 6 个月以上者达 57.1%(16/28),对于乏血管肿瘤患者的治疗中病情进展的仅为 26.7%(4/15)。**结论** TACE 术中经肝动脉灌注奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素治疗原发性肝癌安全有效。

【关键词】 原发性肝癌;奥沙利铂;重组人血管内皮抑素;经肝动脉灌注

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-02-0121-04

Transhepatic arterial infusion of oxaliplatin and recombinant human endostatin combined with TACE for primary hepatocellular carcinoma YAN Peng, FANG Zhi-yong, XIANG Hua. Department of Interventional Vascular Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan Province 410005, China

Corresponding author: XIANG Hua, E-mail: hnsrmyxyxiang@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and side effects of transhepatic arterial infusion of oxaliplatin and recombinant human endostatin combined with TACE in treating primary hepatocellular carcinoma. **Methods** During the period from June 2010 to June 2012, a total of 43 patients with primary hepatocellular carcinoma were admitted in authors' hospital. Transhepatic arterial infusion of oxaliplatin and recombinant human endostatin combined with TACE was carried out in all patients. According to angiographic findings, the patients were classified in hyper-vascularization group ($n = 28$) and hypo-vascularization group ($n = 15$). After the treatment, the patients were kept under close observation for untoward reactions. The laboratory examinations and CT/MRI/DSA were periodically performed to evaluate the efficacy and side effects. The results were statistically analyzed and compared between the two groups. **Results** Clinical effective rates of hyper-vascularization group and hypo-vascularization group were 85.7% and 33.3% respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Follow-up findings indicated that the six-month survival rates of hyper-vascularization group were 57.1%(16/28) and the progressive disease rates of hypo-vascularization group were 26.7%(4/15). **Conclusion** For the treatment of primary hepatocellular carcinoma, transhepatic arterial infusion of oxaliplatin and recombinant human endostatin combined with TACE is safe and effective.(J Intervent Radiol, 2013, 22: 121-124)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; oxaliplatin; recombinant human endostatin; transhepatic arterial infusion

12 个月, 术后复发也严重影响肝癌患者的预后情况。经肝动脉药物化疗栓塞术(TACE)及经肝动脉药物灌注术(TAI)是目前不可切除性肝癌及术后复发的首选治疗方案^[1]。化疗方案一直是研究的焦点。现将我中心 2010 年 6 月至 2012 年 6 月以奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素为主的化疗方案行 TAI 联合 TACE 治疗原发性肝癌或肝癌复发患者情况总结如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2010 年 6 月至 2012 年 6 月在我科接受奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素经肝动脉灌注联合 TACE 治疗的原发性肝癌或肝癌术后复发患者共 43 例(74 例次), 其中男 35 例, 女 8 例。年龄 39 ~ 83 岁, 平均 61 岁。其中病理组织学诊断 24 例, 组织细胞学诊断 11 例, 临床诊断 8 例^[2]。入选标准: 所有患者均具有可测量的病灶, 无凝血功能障碍及碘过敏史, 无明显心功能障碍, 预计生存时间大于 3 个月。术前外周血 WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$, 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 ≥ 70 分, 基本情况见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉, 引入 Yashiro 导管至腹腔动脉造影(对比剂注射速率 5 ml/s, 时间 15 s, 压力 300 mmHg), 明确病变部位和供血动脉后, 借助 0.035 英寸超滑导丝进入靶血管, 困难者使用 Progreat 导管进行超选入靶血管, 予以阿霉素 10 ~ 30 mg、超液化碘油 3 ~ 20 ml 乳化剂或(和)明胶海绵微末栓塞治疗。TACE 术后置导管于肝固有动脉或肝左、右动脉主干内予以奥沙利铂 150 ~ 200 mg(75 mg/m²), 血管内皮抑素 50 ~ 100 mg(根据病灶大小)行药物灌注治疗。

1.2.2 疗效及药物不良反应评价 根据肿瘤血管丰富程度分组, 术后观察患者不良反应, 并定期行

表 1 患者基本情况 n(%)

参数	n(%)
肝炎情况	
乙型肝炎	36(83.7%)
丙型肝炎	1(2.3%)
非乙非丙型肝炎	6(14.0%)
肝功能 Child-Pugh 分级	
A	16(37.2%)
B	27(62.8%)
肿瘤病灶直径	
≤ 5 cm	17(39.5%)
5 ~ 10 cm	11(25.6%)
> 10 cm	15(34.9%)
肿瘤数量	
≤ 3	29(67.4%)
> 3	14(32.6%)
血管侵犯	
有	28(65.1%)
无	15(34.9%)
BCLC 分期	
A	7(16.3%)
B	18(41.9%)
C	17(39.5%)
D	1(2.3%)

实验室指标及肝脏 CT/MRI/DSA 评价治疗效果及不良反应。以 mRECIST 1.1 标准, 根据治疗前与首次治疗 3 个月后病灶情况评价疗效: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(N)、进展(PD), 总有效率(RR)为 CR + PR; 每次介入治疗前测量肿瘤大小, 对比治疗前后变化; 检查介入治疗前与治疗第 5 天的实验室指标, 根据 WHO 抗癌药物不良反应分度标准评价。

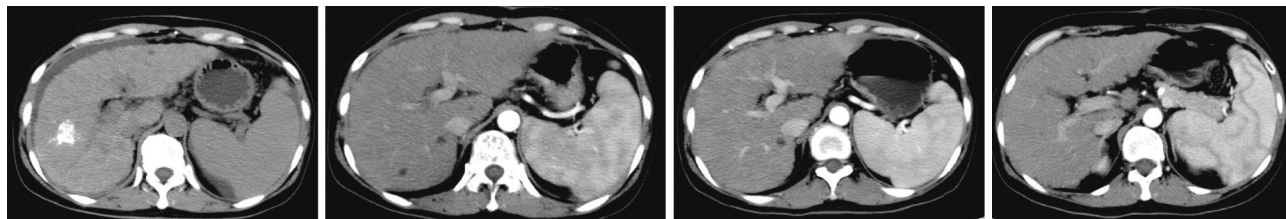
1.3 统计学方法

使用 SPSS13.0 软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

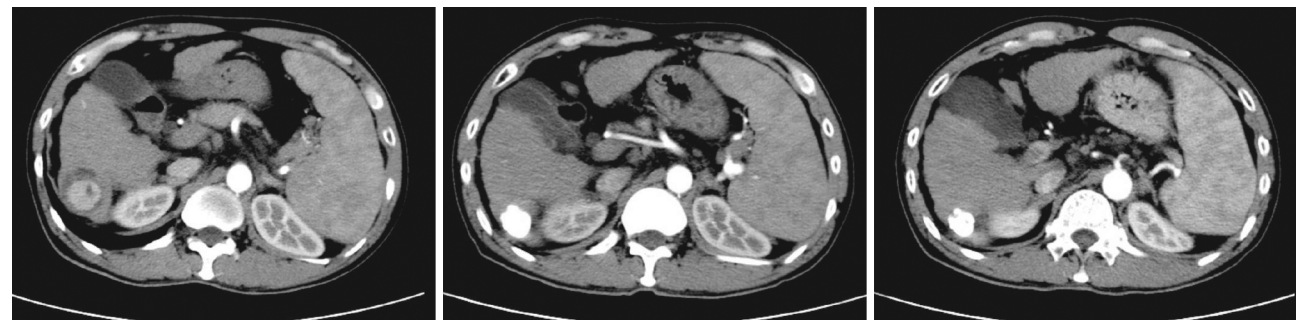
43 例患者均至少接受 1 次 TAI 联合 TACE 治疗(图 1 ~ 3), 并根据经 DSA 显示的肿瘤血管染色情况, 分为富血管肿瘤 28 例, 乏血管肿瘤 15 例。

2.1 临床疗效观察



1a 原发性肝癌切除术后 1 年, 体 1b 介入术后 3 个月复查, AFP < 20 ng/ml, 行 CT 检查提示右肝低密度病灶, AFP 200 ng/ml, 行 CT 检查提示病灶消失, 未见新生病灶, 疗效评价 CR
1c 介入术后 6 个月复查, AFP < 20 ng/ml, 行 CT 检查提示未见新生病灶, 疗效评价 CR
1d 介入术后 12 个月复查, AFP < 20 ng/ml, 行 CT 检查提示未见新生病灶
提示病灶区碘化油沉积明显

图 1 原发性肝癌切除术后复发, TACE 灌注血管内皮抑素治疗前后



2a 术前 CT 提示右肝 S6 段占位, 增强扫描提示“快进快出” 2b 治疗后 3 个月, CT 提示病灶区碘化油致密填充, 增强造影未见强化情况, 余肝未见新发病灶, 疗效评价 CR 2c 治疗后 6 个月, CT 提示病灶区较前缩小, 增强造影未见强化情况, 余肝未见新发病灶, 疗效评价 CR

图 2 右肝病灶 TAI 联合 TACE 治疗前后



3a 治疗中造影提示右肝巨块型 3b 分别超选入肿瘤供血血管予 TACE + TAI 3c, 3d 治疗后 3 个月肝动脉造影提示右肝巨块型肿瘤无血供, 周边子灶消失, AFP 45 ng/ml, 疗效评价 CR 明显, AFP 34 556 ng/ml

图 3 原发性肝癌行左半肝切除术后 4 年复发, 右肝多发肿瘤治疗前后血管造影图

根据 mRECIST1.1 标准评价治疗效果, 结果表明富血管肿瘤组治疗的总有效率显著高于乏血管肿瘤组患者(85.7%比 33.3%, $P < 0.05$), 临床随访数据表明多数富血管患者通过 TAI 联合 TACE 治疗后疗效达到 CR 和 PR, 生存时间 6 个月以上患者达到 57.1%(16/28), 对于乏血管患者的治疗中 PD 患者仅为 26.7%(4/15)(表 2)。

表 2 奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素灌注治疗疗效

组别	例数	CR	PR	N	PD	RR(%)
富血管组	28	8	16	1	3	85.7
乏血管组	15	4	1	6	4	33.3

2.2 药物不良反应观察

43 例患者共进行 74 例次奥沙利铂及重组人血管内皮抑素 TAI 联合 TACE 治疗, 药物不良反应见表 3。药物不良反应主要表现在丙氨酸转氨酶升高、白细胞减少及胃肠道反应, 其中 III + IV 度反应主要是丙氨酸转氨酶升高、胃肠道反应及白细胞减少, 但通过提前进行镇吐及粒细胞集落刺激因子治疗, 患者均可顺利恢复。本研究中肾功能损害、心功能损害的发生率低, 可能与治疗前后注意液体治疗及维护心功能治疗有关。而周围神经的不良反应并不

常见。

表 3 药物不良反应观察

不良反应	I	II	III	IV	发生率(%)
白细胞减少	31	2	1	0	45.9
胃肠道反应	20	9	4	0	44.6
丙氨酸转氨酶升高	22	9	3	1	47.3
血肌酐升高	5	2	0	0	9.5
心功能损害	4	2	0	0	8.1
周围神经炎	2	0	0	0	2.7

注: 按总治疗 74 个周期计算

3 讨论

TAI 联合 TACE 是目前不可切除性肝癌及术后复发的首选治疗方案。通过局部栓塞及药物灌注能增加局部药物浓度, 有效控制肿瘤生长, 同时减少药物的不良反应。但肝癌对传统的化疗药物往往不敏感, 在化疗药物及剂量选择上并没有统一标准。目前通过肝动脉进行化疗仍在不断地尝试中, 但传统上使用的氟尿嘧啶类药物需要长时间给药, 增加给药难度, 同时增加了患者的不适症状。随着新型化疗药物的临床使用, TAI 也取得了较好的成果^[3]。

奥沙利铂是临床上广泛应用的第三代铂类, 其在分子结构上已 1,2-二氨环己烷集团取代顺铂的

氨基,提高了细胞毒作用,减少药物使用量。已有研究表明奥沙利铂对各种实体肿瘤具有广泛抗癌谱,尤其在消化系统肿瘤治疗有着独特优势。并且,Rathore 等^[4]进行不同剂量奥沙利铂经肝动脉灌注治疗肝癌的 I 期临床试验,结果表明 150 mg 奥沙利铂经肝动脉灌注是安全的。奥沙利铂是一种浓度依赖型抗肿瘤药物^[5],在介入治疗过程中通过靶血管给药,一方面可以显著提高瘤体内药物浓度,另一方面可以显著降低药物不良反应。具有很好的临床应用价值。

根据 Folkman 关于肿瘤血管生成理论,通过靶向药物抑制肝癌的新生肿瘤血管,可以有效控制肝癌的侵袭转移及复发,控制病情进展。重组人血管内皮抑素是一种特异性的 VEGF 受体抑制因子,具有强大的抑制新生血管作用,已有的体内及体外实验数据表明重组人血管内皮抑素对于肝癌这种富血管肿瘤具有明确的抑制肿瘤生长及侵袭转移作用^[6]。通过介入方法经超选入肿瘤靶血管,行肿瘤血管栓塞后同时行奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素灌注治疗,通过促进肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤血管新生达到抑制肿瘤生长、侵袭转移及控制复发的目的。

根据奥沙利铂及重组人血管内皮抑素抗肿瘤特性,我们推测奥沙利铂及重组人血管内皮抑素 TAI 联合 TACE 可以简化治疗方法,缩短给药时间,减轻患者不适症状,在肝癌治疗方面具有较好的临床应用价值。本研究显示奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素介入治疗肝癌尤其是富血管肿瘤疗效显著,多数富血管肿瘤患者通过联合药物灌注治疗后疗效达到 CR 和 PR,生存时间 6 个月以上患者达到 57.1%(16/28),可以有效提高生存时间。由于给药途径不同于常规外周静脉治疗,并没有发生常见的严重毒副反应,且通过提前干预,反应程度均较轻。总体来说,这是一种安全有效的治疗方案。我们认为,患者较好的临床疗效可能与以下机制有关:①在 TACE 基础上采用导管内给药方法,可以提高肿瘤内药物浓度,延长药物存留时间,一方面提高药物疗效,另一方面可以减轻药物不良反应;②通过栓塞,减少肿瘤血供,改变肿瘤微环境后,肿瘤促血管生成机制增强,与此同时予以重组人血管内皮抑素,直接阻断肿瘤新生血管,破坏肿瘤信号传导通

路,可以显著控制原发病灶进展;③由于肝癌常为多中心起源,并可早期出现肝内转移,通过 TAI 联合 TACE,可能对于存在的子灶及隐匿病灶具有抑制及杀灭作用。

通常认为,肝癌的 TACE 治疗效果主要取决于靶血管的栓塞效果,本研究也证实对于乏血管肿瘤患者由于栓塞欠佳,总有效率只有 33.3%(5/15)。同时我们也显示通过动脉灌注,患者出现 PD 仅为 26.7%(4/15),表明奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素经肝动脉灌注是一种提高乏血管肝癌患者生存时间的有效手段。

目前缺乏关于奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素动脉灌注报道的文献,本研究中奥沙利铂及重组人血管内皮抑素的动脉灌注剂量及周期均参照外周静脉化疗方案使用。根据临床观察,并参照两种药物使用过程中的常规注意事项,动脉灌注奥沙利铂及重组人血管内皮抑素是安全可行的,但远期疗效及配比方案还有待进一步的随访及病例积累。

基于奥沙利铂和重组人血管内皮抑素对于肝癌细胞的抗肿瘤特点,结合临床观察,我们认为奥沙利铂联合重组人血管内皮抑素经动脉灌注联合 TACE 治疗肝癌是一种值得深入探讨的综合治疗方案。

[参考文献]

- [1] Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and livertransplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum[J]. Lancet Oncol, 2004, 5: 409 - 418.
- [2] 卫生部原发性肝癌诊疗规范(2011 版).
- [3] 高 嵩,朱 旭,杨仁杰,等. 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 [J]. 介入放射学杂志 2012, 21: 377 - 383.
- [4] Rathore R, Safran H, Soares G, et al. Phase I study of hepaticarterial infusion of oxaliplatin in advanced hepatocellular cancer: a brown university oncology group study [J]. Am J Clin Oncol, 2010, 33: 43 - 46.
- [5] 刘朝阳,王德昌,赵 俊. 奥沙利铂抗肿瘤作用的研究[J]. 实用癌症杂志, 2000, 15: 151 - 153.
- [6] 向 华,孙 林. 加用重组人血管内皮抑素的 TACE 治疗对肝癌组织 VEGF 和 MVD 的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17: 744 - 748.

(收稿日期:2012-10-15)

(本文编辑:俞瑞纲)