

- [4] Alkofer B, Dufay C, Parienti JJ, et al. Are pyogenic liver abscesses still a surgical concern A Western experience[J]. HPB Surg, 2012; 316013.
- [5] 廖伟, 畅智慧, 刘兆玉. 经皮穿刺引流治疗肝脓肿床经验[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22.
- [6] 曹登科, 徐元灯, 周东海. 门静脉插管灌注抗生素治疗细菌性肝脓肿 36 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13: 64 - 65.
- [7] 褚美琦, 李鸿伟. 肝脓肿介入放射治疗中抗生素血液浓度测定和疗效分析[J]. 山东医药, 1995, 35: 15.
- [8] 张成武, 邹寿椿, 赵大建, 等. 细菌性肝脓肿的放射介入治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2002, 11: 538 - 540.

(收稿日期:2013-12-22)

(本文编辑:俞瑞纲)

## ·临床研究 Clinical research·

# 经肝动脉、肠系膜上动脉双途径治疗原发性肝癌 21 例对照研究

田浩, 徐浩, 王诗学, 毛东良, 姜兆祥

**【摘要】 目的** 研究 FOLFOX4 方案经肝动脉、肠系膜上动脉双途径治疗中晚期原发性肝癌(PHC)的临床疗效及不良反应。**方法** 2010 年 11 月—2013 年 3 月以经肝动脉结合肠系膜上动脉双途径(5-Fu 400 mg/m<sup>2</sup> 肝动脉灌注化疗, 奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 经肝动脉灌注化疗联合栓塞; 亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注 d<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>; 5-Fu 600 mg/m<sup>2</sup> 经肠系膜上动脉保留导管维持灌注 22 h, d<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>)即“FOLFOX4”方案治疗中晚期原发性肝癌患者 21 例; 选取同期的单纯肝动脉栓塞治疗 PHC 患者 21 例作为对照组。均 4 ~ 6 周重复第 2 次治疗, 2 次治疗后评价疗效及不良反应。**结果** 至随访时研究组和对照组的有效率分别为 61.9% 和 28.6%, 中位生存时间为 14.7 个月和 9.4 个月, 差异有统计学意义( $P = 0.030$  和  $P = 0.037$ )。研究组消化道反应及肝功能损伤等不良反应明显低于对照组。**结论** FOLFOX4 方案经肝动脉、肠系膜上动脉双途径治疗 PHC 临床疗效显著, 不良反应轻微。

**【关键词】** 原发性肝癌; 肝动脉化学栓塞; 经肠系膜上动脉灌注化疗; FOLFOX4 方案

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2014)-08-0721-04

**Interventional chemoembolization through hepatic artery and superior mesenteric artery for primary hepatocellular carcinoma: a control study of 21 cases** TIAN Hao, XU Hao, WANG Shi-xue, MAO Dong-liang, JIANG Zhao-xiang. Department of Oncology, Xinyi Municipal People's Hospital, Xinyi, Jiangsu Province 221400, China

Corresponding author: XU Hao, E-mail: xuhao585@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy, the toxicity and side reactions of interventional chemoembolization with FOLFOX4 regimen through both hepatic artery and superior mesenteric artery, i.e. dual access technique, in treating primary hepatocellular carcinoma. **Methods** Between November 2010 and March 2013 at authors' hospital, a total of 21 patients with advanced primary hepatocellular carcinoma (the study group) were treated with FOLFOX4 regimen by using dual access interventional technique. FOLFOX4 regimen included hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup>, hepatic arterial chemoembolization with iodipin and oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, intravenous administration of calcium folinate 200 mg/m<sup>2</sup> IV on the first and second day, trans-superior mesenteric artery continuous infusion (lasting for 22 hours) of 5-Fuorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> on the first and second day. During the same period other 21 patients with primary hepatocellular carcinoma were selected (used as the

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.08.017

作者单位: 221400 江苏新沂 新沂市人民医院肿瘤科(田浩、王诗学、毛东良、姜兆祥); 徐州医学院附属医院介入科(徐浩)

通信作者: 徐浩 E-mail: xuhao585@126.com.

control group) to receive conventional hepatic arterial chemoembolization. In both groups, the treatment was repeated after 4 – 6 weeks. The therapeutic effect and the toxicity and side reactions were evaluated after the second treatment. **Results** The effective rate for the study group and the control group was 61.9% and 28.6% respectively, and the median survival time for the study group and the control group was 14.7 months and 9.4 months respectively. The differences in the effective rate and the median survival time between the two groups were statistically significant ( $P = 0.030$  and  $P = 0.034$ ). The occurrence of toxicity and side reactions, such as digestive tract reactions and the damage of liver function, in the study group were strikingly lower than those in the control group. **Conclusion** Through dual approach of hepatic artery and superior mesenteric artery catheterization, interventional chemoembolization with FOLFOX4 regimen is outstandingly effective for primary hepatocellular carcinoma, meanwhile, the side effects are very slight. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 721-724)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; hepatic artery chemoembolization; FOLFOX4 regimen; superior mesenteric artery perfusion chemotherapy

原发性肝癌(PHC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一。肝动脉化学栓塞是中晚期原发性肝癌主要治疗手段之一,经肝动脉化学栓塞将药物混合碘化油直接注入肿瘤组织,可阻断肿瘤的血供同时增加肿瘤组织内药物浓度。肝脏的供血具有肝动脉及门静脉双重供血的特点,因此自 2010 年 11 月新沂市人民医院经肝动脉、肠系膜上动脉双途径(FOLFOX4 方案)治疗 PHC 患者,对其可行性、疗效及安全性进行探讨。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

2010 年 11 月—2013 年 3 月我院予 FOLFOX4 方案治疗无法行手术根治切除的 PHC 患者 21 例,其中肝癌术后肝内复发 1 例,经穿刺活检病理证实 2 例,经 AASLD<sup>[1]</sup>标准临床诊断 18 例;21 例中男 16 例,女 5 例;年龄 42 ~ 66 岁,平均 56.5 岁;初治 19 例,复治 2 例,术后复发 1 例。根据 WHO 的肝癌分期标准,临床分期为 II ~ III 期 18 例,IV 期 3 例。选择同期临床资料近似的、经传统肝动脉栓塞治疗原发性肝癌患者 21 例作为对照组。纳入标准:① 所有病例均有影像学上可测量的肿瘤病灶(CT 扫描,单个病灶直径  $\geq 4$  cm 或多发病灶);② Karnofsky 评分  $\geq 60$  分,预计生存时间  $\geq 2$  个月;③ 无肝动脉栓塞禁忌证。排除标准:AFP 阴性且影像学表现符合胆管细胞癌;顽固性腹水;肝功能 Child-Pugh C 级;门静脉主干癌栓超过门静脉宽度 2/3 以上,患者具有上述 1 项或 1 项以上的均不纳入研究组及对照组。两组患者在治疗前预计的自然生存期及肿瘤临床分期的差异无统计学意义。入组患者治疗前均签署知情同意书,本研究获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 患者入院后完善介入治疗前的相关常规检查,研究组:予 FOLFOX4 方案(5-Fu 400 mg/m<sup>2</sup>,肝动脉灌注,奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 经肝动脉灌注化疗联合栓塞;亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注 d1,d2 后予 5-Fu 600 mg/m<sup>2</sup>,在肠系膜上动脉保留导管维持灌注 22 h,d1,d2)。在治疗过程中,经肝动脉 DSA 造影显示肿瘤血管无动静脉瘘的予碘化油混合奥沙利铂栓塞(奥沙利铂用对比剂溶解可与碘化油混合更均匀),肿瘤血管有动静脉瘘形成的予自制的明胶海绵条栓塞后以灌注化疗为主;维持灌注保留的导管头端于肠系膜上动脉开口处主干内(避免位于细小分支开口处);对照组:吡柔比星、丝裂霉素作为肝动脉栓塞的辅助用药,单纯予肝动脉栓塞治疗,2 组患者均予每 4 ~ 6 周重复治疗,所有患者至少接受 2 个周期治疗后全面评价疗效及不良反应。

**1.2.2 评价标准** 血常规、肝肾功能、血 AFP 值及 CT 显示肿瘤大小。客观疗效按照 RECIST1.0 标准评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR 为有效(RR),CR + PR + SD 为获益(DCR)。不良反应按照美国 NCICCTC 标准评价,分为 0 ~ IV 度。

### 1.3 统计学分析

统计至随访日期 2 组 PHC 患者中位总生存时间,Kaplan-Meier 法描绘生存曲线;两组中位生存时间的比较采用 Log-rank 检验,不良反应的发生率两组比较采用  $\chi^2$  检验。所有数据以 SPSS17.0 版软件进行处理, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

研究组有效率为 61.9% (13/21), 对照组为

28.6% (6/21), 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组: 4 例患者 AFP 下降到正常范围或接近正常范围 (低于正常值 1/2), 对照组无 AFP 下降至或接近正常范围 (表 1)。

表 1 至随访时 2 组的疗效比较

(例)

治疗方法	例数	CR	PR	SD	PD	AFP (下降至或近正常)	RR	P 值 <sub>(RR)</sub>	P 值 <sub>(AFP)</sub>
研究组	21	2	11	5	3	4	61.9% (13/21)	0.030	0.040
对照组	21	0	6	10	5	0	28.6% (6/21)		

### 2.2 不良反应

研究组有轻度腹泻 1 例, 栓塞后出现疼痛及恶心呕吐等消化道反应低于对照组, 研究组肝功能损

伤明显低于对照组 (表 2), 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.3 生存分析

表 2 2 组患者不良反应

(例)

不良反应	研究组肝癌分期				合计 (%)	对照组肝癌分期				合计 (%)
	0	I	II	III		0	I	II	III	
骨髓抑制	16	4	1	0	23.8 (5/21)	14	4	3	0	33.3 (7/21)
消化道反应	17	4	0	0	19.0 (4/21)	12	6	3	0	42.9 (9/21)
肝功能损伤	16	5	0	0	23.8 (5/21) <sup>a</sup>	9	8	3	1	51.7 (12/21) <sup>a</sup>
肾功能损伤	21	0	0	0	0 (0/21)	20	1	0	0	4.8 (1/21)
局部疼痛	16	5	0	0	23.8 (5/21)	11	6	4	0	47.6 (10/21)

<sup>a</sup> $P = 0.028$

至随访日研究组和对照组的中位生存时间分别为 14.7 个月 (95%CI: 11.0 ~ 18.3) 和 9.4 个月 (95%CI: 6.4 ~ 12.7) (图 1), 两组间差异有统计学意义  $P = 0.037$ 。

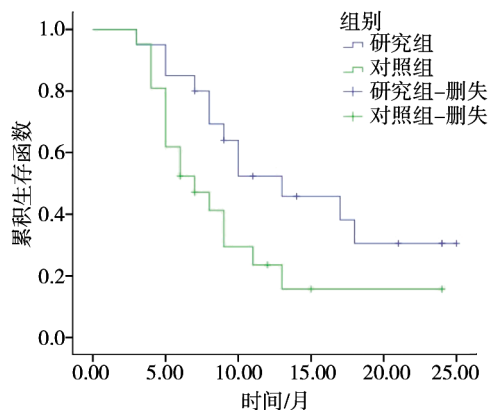


图 1 2 组生存时间曲线图 (Kaplan-Meier)

## 3 讨论

PHC 是我国常见的消化系统肿瘤之一。传统的治疗药物阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂和丝裂霉素等用于治疗肝癌, 但有效率都比较低, 且不良反应明显, 总生存期无明显提高<sup>[2]</sup>。目前已证实以奥沙利铂为基础的辅助性全身化疗有较好的疗效<sup>[3-4]</sup>。国内外学者进行的一系列临床观察和研究均显示含奥沙利铂的方案对晚期肝癌患者病情的控制和生存期

的延长均十分明显, 且安全有效<sup>[5-7]</sup>。另有文献报道含奥沙利铂方案经肝动脉栓塞和 (或) 肝动脉灌注化疗在晚期肝癌及转移性肝癌均取得显著疗效<sup>[8-9]</sup>。门静脉流泵灌注 5-Fu 及口服 5-Fu 的衍生物-卡培他滨治疗 PHC 可以取得较好的临床疗效<sup>[10-11]</sup>。PHC 诊疗规范明确 FOLFOX4 方案是原发性肝癌全身化疗的标准方案, 已经证实 FOLFOX4 方案成为首个可以延长晚期 HCC 患者总生存时间的系统性的全身化疗方案<sup>[12]</sup>。

肿瘤治疗疗效与化疗药物浓度呈正相关。经肝动脉栓塞化疗, 将药物直接注入肿瘤组织可减少药物与血浆蛋白结合而增加游离药物浓度, 增加肿瘤组织内的药物浓度, 延长化疗药物与癌细胞接触时间, 药效浓度要远远大于全身途径的给药方式。文献报道肝癌的血供有肝动脉系统 (90%) 及门静脉系统 2 种途径, 小于 3 mm 的癌灶以门静脉供血为主, 3 ~ 5 mm 的癌灶有动脉与门脉双重供血, 随着肿块增大, 肝动脉血供的增加及肝动脉-门静脉压力差的影响; 大于 5 mm 的癌灶主要为肝动脉供血, 门静脉在瘤体周边参与供血, 而肝癌供血动脉被栓塞后, 肿瘤的血供平衡受到改变, 门静脉的参与肿瘤的血供权重将会增加<sup>[13-14]</sup>。经肠系膜动脉造影时发现肠系膜上动脉-门静脉显影的时间大约在 7 ~ 9 s 左右, 即表示经肠系膜上动脉灌注氟尿嘧啶只需 7 ~ 9 s 时间就经门静脉进入肝脏, 可以达到类似于

门静脉留泵灌注化疗的效果。肝癌患者在行肝动脉化学栓塞同时肠系膜上动脉保留导管可重复给药,肠系膜上动脉保留导管较脾动脉保留导管操作容易。

本研究结合当前 FOLFOX4 方案对 PHC 化疗所取得的疗效,肿瘤组织在肝动脉栓塞治疗后血供的变化特点,在经肝动脉行奥沙利铂灌注化疗联合碘化油栓塞后控制阻断肿瘤组织的肝动脉血供,在肠系膜上动脉保留导管,予 5-Fu 依照 FOLFOX4 方案中维持给药方式,经肠系膜上动脉维持灌注—门静脉途径控制肝动脉栓塞后肿瘤组织的生长,满足 PHC 肝动脉栓塞的要求,又做到经门静脉化疗的作用,在 2 条途径上控制肿瘤的生长。在研究组 21 例患者中每例均至少成功治疗 2 个疗程或以上,2 例 2 个疗程后临床评价达 CR,11 例肿块缩小达到 PR,5 例患者肿块有不同程度的缩小,3 例治疗后进展;4 例 AFP 下降至或接近正常范围,疗效明显优于对照组。在保留导管维持灌注化疗期间最关注的是消化道黏膜炎的发生,本组前 5 例患者治疗期间几乎是 24 h 不间断性观察,第 9 例患者出现轻度腹泻,对症处理后缓解,分析原因可能是维持灌注 5-Fu 剂量偏大,该患者体表面积计算维持灌注需 5-Fu 达 2.5 g,在后来的病例中把 5-Fu 的剂量上限控制在 2.0 g 及以内,目前没有腹泻或消化道黏膜炎发生。因奥沙利铂及 5-Fu 对肝细胞毒性小于常规的阿霉素、丝裂霉素等化疗药物,研究组治疗后复查肝功能的损伤程度及栓塞后的肝区疼痛症状明显轻于对照组。

从本组患者的治疗效果,以随访时患者平均生存时间及不良反应的分析,FOLFOX4 方案经肝动脉、肠系膜上动脉双途径给药治疗 PHC 的临床疗效明显优于常规经肝动脉栓塞治疗组,不良反应及安全性与相关文献报道类似<sup>[15]</sup>,患者可以耐受,治疗后患者的长期生存期正在进一步随访观察。

#### [参考文献]

- [1] Fomer 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 [J]. *Hepatology*, 2008, 47: 97 - 104.
- [2] 林芷英. 原发性肝癌的化疗及研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2004, 4: 50 - 52.
- [3] Uhm JE, Park JO, Lee J, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with doxorubicin as first - line systemic chemotherapy in patients with inoperable hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63: 929 - 935.
- [4] 杨柳青, 秦叔逵, 赵宁莉, 等. FOLFOX4 方案治疗中晚期原发性肝癌的临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18: 108 - 113.
- [5] Rathore R, Safran H, Soares G, et al. 标题为空 [J]. 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.
- [6] Zhu H, Sun P. Clinical study of FOLFOX4 regimen for patients of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *中德临床肿瘤学杂志: 英文版*, 2012, 11: 134 - 137.
- [7] 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, 28: a4008.
- [8] Dhooge M, Coriat R, Mir O, et al. Feasibility of oxaliplatin, 5 - fluorouracil and leucovorin (FOLFOX - 4) in cirrhotic or liver transplant patients: experience in a cohort of advanced hepatocellular carcinoma patients [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30: 3767 - 381.
- [9] 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.
- [10] 吴东德, 夏晓勤, 刘宝珍, 等. 药敏实验指导的区域化疗对不能手术切除肝癌的化疗作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30: 621 - 623.
- [11] Brandi G, de Rosa F, Agostini V, et al. Metronomic capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma patients: a phase II study [J]. *Oncologist*, 2013, 18: 1256 - 1257.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 16: 1141 - 1159.
- [13] 施裕新, 胡振民, 杨振强, 等. 大鼠小肝癌病理特性及其与影像学诊断关系的实验研究 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 1999, 5: 182 - 184.
- [14] 李 兵, 苏 红, 孙海军, 等. 肝动脉栓塞后门静脉对肝癌细胞的营养观察 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10: 154 - 155.
- [15] 王少雷, 李 森, 魏 宏, 等. 奥沙利铂与吡喃阿霉素介入治疗原发性肝癌的比较研究 [J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 738 - 742.

(收稿日期: 2013-11-16)

(本文编辑: 俞瑞纲)