

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

三氧化二砷联合经肝动脉化疗栓塞治疗多结节型或弥漫型原发性肝癌的临床研究

孟艳莉, 黎海亮, 郭晨阳, 肖金成, 宗登伟, 胡鸿涛, 骆俊朋

【摘要】 目的 探讨三氧化二砷(As_2O_3)联合 TACE 治疗多结节型或弥漫型原发性肝癌的临床效果。方法 将 60 例多结节型或弥漫型原发性肝癌患者随机分为两组, A 组为治疗组, 患者肝脏病变首次 TACE 后第 3 天开始每日给予 As_2O_3 10 mg, 静脉滴注, 连续 14 d, 休息 3 周重复, 后间歇给予 TACE 治疗。B 组患者给予序贯性 TACE。观察两组的近、远期疗效、介入频次、中位肿瘤无进展生存期及生活质量有无差异。结果 A 组客观有效率 36.7%(11/30), 获益率 86.7%(26/30); B 组客观有效率 23.3%(7/30), 获益率 80.0%(24/30), 两组客观有效率和获益率比较差异无统计学意义, $P=0.399$, $P=0.731$ 。A 组患者中位肿瘤无进展生存期为 8.0 个月(95%可信区间 5.7~10.3); B 组患者中位肿瘤无进展生存期为 4.0 个月(95%可信区间 2.8~5.2), 差异有统计学意义, $P=1.37\times 10^{-6}$ 。A 组患者中共行介入 65 次, 每例平均 2.2 次; B 组患者中共行介入 111 次, 每例平均 4.7 次, 两组差异具有统计学意义, $P=1.38\times 10^{-4}$ 。A 组 30 例患者中生活质量改善 10 例, 稳定 17 例, 降低 3 例; B 组患者中改善 7 例, 稳定 10 例, 降低 13 例, 两组差异具统计学意义, $P=0.035$ 。结论 As_2O_3 联合 TACE 在多结节型或弥漫型原发性肝癌患者的应用中, 可以减少 TACE 的治疗次数, 达到相同的疗效, 提高患者的生活质量。

【关键词】 原发性肝癌; 砷剂; 动脉内化疗栓塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-08-0680-04

Arsenic trioxide combined with TACE for the treatment of multiple nodular or diffuse HCC: a clinical study MENG Yan-li, LI Hai-liang, GUO Chen-yang, XIAO Jin-cheng, ZONG Deng-wei, HU Hong-tao, LUO Jun-peng. Department of Interventional Radiology, Henan Provincial Cancer Hospital, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450008, China

Corresponding author: LI Hai-liang, E-mail: cjrlihailiang@vip.163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical effect of arsenic trioxide combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treating multiple nodular or diffuse primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 60 patients with multiple nodular or diffuse HCC were randomly and equally divided into group A (study group, $n=30$) and group B (control group, $n=30$). Three days after initial TACE, the patients in group A received intravenous infusion of 10 mg arsenic trioxide (lasting for 5 hours) daily for 14 days; the treatment was repeated after three weeks of rest; thereafter, TACE was intermittently carried out. Only sequential TACE was employed for the patients in group B. The short-term and long-term efficacy, the interventional procedure frequency, the median progression free survival time and the quality of life in both groups were determined. **Results** The objective effective rate and the benefit rate of the study group A were 36.7% (11/30) and 86.7% (26/30) respectively, while those of the control group were 23.3% (7/30) and 80.0% (24/30) respectively. The differences in the objective effective rate and the benefit rate between the two groups were not statistically significant ($P=0.399$ and $P=0.731$ respectively). The median progression free survival time was 8.0 months (95% confidence interval: 5.7–10.3) in the study group, which was 4.0 months (95% confidence interval: 2.8–5.2) in the control group, the difference between the two groups was

statistically significant ($P=1.37\times10^{-6}$). A total of 65 times of interventional procedures were performed for the patients of the study group (mean 2.2 times), while a total of 111 times of interventional procedures were carried out for the patients of the control group (mean 4.7 times); the difference between the two groups was statistically significant ($P=1.38\times10^{-4}$). Of the 30 patients in the study group, the quality of life was improved in 10, stable in 17 and worsened in 3; while of the 30 patients in the control group, the quality of life was improved in 7, stable in 10 and worsened in 13; the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.035$). **Conclusion** For the treatment of multiple nodular or diffuse HCC, arsenic trioxide combined with TACE can reduce the times of TACE procedure, meanwhile, it can achieve the same therapeutic effect, and moreover it can improve the patient's quality of life as well. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 680-683)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; arsenic trioxide; transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌(HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一。介入治疗现已成为不能手术切除肝癌患者的重要治疗手段,可明显改善肝癌患者的预后,延长患者的生命期^[1-2]。由于肝癌大都发生在肝炎、肝硬化的基础上,患者肝功能储备差,多次实施 TACE 治疗累积的化疗及栓塞效应会加重肝脏功能的损害,影响预后^[3-4]。本研究旨在研究三氧化二砷(As_2O_3)联合 TACE 治疗多结节型或弥漫型 HCC 的临床疗效,以探寻更为合理的综合性治疗方法。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2012 年 1 月—2014 年 1 月经临床或病理确诊为多结节型或弥漫型肝癌 60 例患者随机分为 A、B 2 组,A 组为治疗组,30 例(其中男 27 例,女 3 例,年龄 36~76 岁,中位年龄 48.6 岁),合并门静脉癌栓 6 例,肺转移 5 例,骨转移 2 例。B 组为对照组,30 例患者(其中男 26 例,女 4 例,年龄 36~72 岁,中位年龄 46.2 岁),合并门静脉癌栓 6 例,肺转移 6 例,骨转移 3 例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者基线可比性分析

参数	A 组	B 组	P 值
性别/例(%)			
男性	27(90.0)	26(86.7)	1.000
女性	3(10.0)	4(13.3)	
平均年龄/岁	56.1±8.76	57.7±9.00	0.488
单纯肝内病变者/例(%)	17(56.6)	15(50.0)	0.796
门静脉肺转移者/例(%)	6(20.0)	6(20.0)	1.000
癌栓者/例(%)	5(16.7)	6(20.0)	1.000
骨转移者/例(%)	2(6.7)	3(10.0)	1.000

1.2 方法

1.2.1 病例选择标准 ①临床病史、实验室检查和

影像学依据均符合 2011 年 9 月“第十三届全国肝癌学术会议”肝癌诊断相关标准;②肝癌巴塞罗那分期(BCLC)为 A、B 或 C 期^[5];③肝功能为 Child-Pugh A 或 B 级;④病灶>3 个且不适合手术治疗;⑤预计生存时间 6 个月以上,KPS 评分 ≥ 60 分;⑥无砷类药物过敏史,获得患者及家属的同意并签署知情同意书。

1.2.2 治疗方法 A 组患者肝脏病变首次给予 TACE(用药为奥沙利铂 100 mg、阿霉素 20~30 mg 及超液化碘油 3~15 ml)后第 3 天给予 As_2O_3 (亚砷酸,北京双鹭制药)10 mg,静脉滴注,持续 5 h,每日 1 次,14 d,休息 3 周重复,每周结束后复查上腹部多期增强 CT/MRI 评价疗效,间歇给予 TACE 治疗。B 组患者给予序贯性 TACE(用药为奥沙利铂 100 mg、阿霉素 20~30 mg 及超液化碘油 3~15 ml)。两组患者中,对合并门静脉癌栓者均行局部 ^{125}I 粒子植入治疗,合并骨转移者均给予周期性唑来膦酸治疗。

1.2.3 观察指标 ①近期疗效:参照 WHO 实体肿瘤近期客观疗效评价标准^[6],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)和进展(PD),客观有效率为 CR+PR,获益率为 CR+PR+NC。②远期疗效:观察肿瘤无进展生存期(PFS)。③生活质量评分:生活质量根据 Karnofsky^[6]计分评定,治疗后增加 ≥ 10 分为改善,较治疗前减少 ≥ 10 分为降低,较治疗前增加/减少 <10 分为稳定。④判断联合 As_2O_3 对 TACE 频次的影响。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行 Fisher 确切概率率、Log-Rank 检验、秩和检验、Kaplan-Meier 法等进行统计学分析, $P<0.05$ 判定差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

治疗组(A组)30例患者中CR 0例,PR 11例,NC 15例,PD 4例,客观有效率 36.7%(11/30),获收益率 86.7%(26/30)。对照组CR 0例,PR 7例,NC 17例,PD 6例,客观有效率 23.3%(7/30),获收益率 80.0%(24/30)(见表2)。两组客观有效率及临床获收益率差异无统计学意义, $P=0.399$, $P=0.731$ 。

表2 两组客观有效率及临床获收益率比较

组别	转归				合计	客观有效率/%	临床获收益率/%
	CR	PR	NC	PD			
A组	0	11	15	4	30	36.7	86.7
B组	0	7	17	6	30	23.3	80.0
合计	0	18	32	10	60	30.0	83.3

2.2 远期疗效

在A组(治疗组)30例患者中位无进展生存期为8.0个月(95%可信区间 5.7~10.3);B组(对照组)患者中位肿瘤无进展生存期为4.0个月(95%可信区间 2.8~5.2)。两组差异有统计学意义, $P=1.37\times 10^{-6}$ (见图1)。

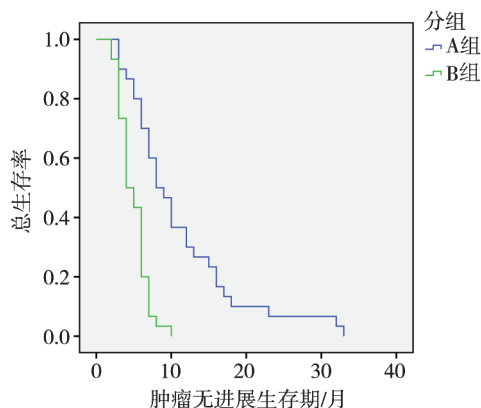


图1 两组无进展生存期

2.3 介入频次

在A组(治疗组)患者中共行介入65次,平均2.2次;在B组(对照组)患者中共行介入111次,平均4.7次(见表3),两组差异有统计学意义, $P=1.38\times 10^{-4}$ 。即:As₂O₃的综合治疗可以减少介入频次,不影响疗效。

表3 两组介入频次的关系

组别	介入频次				合计
	1次	2次	3次	PD>3次	
A组	6	10	9	5	30
B组	0	4	9	17	30
合计	6	14	18	22	60

2.4 生活质量改变

在A组(治疗组)30例患者中生活质量改善10例,

稳定17例,降低3例;在B组(对照组)患者中改善7例,稳定10例,降低13例。两组具体统计学意义, $P=0.035$ 。即:As₂O₃的联合应用,可减少TACE的不良反应,提高患者的生活质量。

3 讨论

TACE是目前不可切除肝癌治疗最常用的诊疗技术,但是其远期疗效并不理想,TACE治疗的肿瘤完全坏死率仅为10%~20%^[7-8]。然而,由于TACE术后肝动脉结构的改变和微小新生血管侧支循环的生成,难以对肿瘤供血动脉多次实施选择性栓塞治疗。HCC具有多重耐药性,迄今缺乏高效低毒的药物治疗,严重影响了患者的预后及生存质量^[2]。As₂O₃具有抑制肝癌组织的肿瘤新生血管形成,抗肿瘤侵袭与转移作用,而对正常肝细胞生长影响极小,其对肝功能损伤及其他不良反应则较轻微^[9-10]。鉴于As₂O₃的特性,将其联合TACE应用于多结节型或弥漫型肝癌患者,提高了患者的生活质量,减少了序贯性TACE对肝脏的损伤,可抑制肿瘤复发,从远期疗效来看延长了肿瘤患者无进展生存期,为合并肝硬化的多结节型或弥漫型肝癌患者带来了希望。

本研究中,治疗组与对照组的客观有效率及临床获收益率差异不具有统计学意义($P=0.399$, $P=0.731$),但无进展生存期差异有统计学意义, $P=1.37\times 10^{-6}$;治疗组与对照组的介入频次具有统计学差异, $P=1.38\times 10^{-4}$;对患者生活质量的影响具有统计学意义, $P=0.035$ 。通过本研究表明,As₂O₃的联合应用,可以减少TACE的治疗次数,减轻TACE引发的肝脏损害,在一定程度上起到保护肝脏功能和改善预后、抑制肿瘤复发的作用,提高患者生活质量,与文献报道一致^[3-4];同时还可以达到满意的临床疗效;且As₂O₃疗程费用较TACE费用明显降低,大大减轻了患者的经济压力,被广大患者所接受,尤为经济困难的患者带来了福音。

本研究中联合应用As₂O₃的30例患者不良反应轻微,用药安全,与临床报道一致^[11-12],主要为腹胀(8/30,26.7%)、食欲下降(10/30,33.3%)及轻度的钠水潴留(8/30,26.7%,包括少量腹水者3例、轻度的下肢水肿者5例),给予促进肠道蠕动药物及利尿药物处理后症状缓解,均完成周期治疗,3例(10.0%)出现I度骨髓抑制,肝功能恶化3例(10.0%),无II~IV度骨髓抑制,无治疗相关性死亡等严重并发症发生。

As₂O₃ 存在剂量相关性及时间相关性^[13], 因此, As₂O₃ 联合 TACE 应用于多结节型或弥漫型 HCC 患者中, 临床给药的剂量、给药持续时间等的不同, 对患者疗效的影响有待于进一步的临床观察及研究。本研究中可以肯定的是 As₂O₃ 具有临床易操作性、低毒安全性且廉价的特点, 可以减轻患者的经济负担, 为后续治疗创造条件, 在临床推广中具有更大的空间, 让更多的合并肝硬化的多结节型或弥漫型 HCC 患者受益。但由于本研究为小样本研究, 存在一定的不足, 有待于临床大样本随机对照、双盲的进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Liu C, Liang P, Liu F, et al. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27: 654-662.
- [2] 赵 明, 王健鹏, 吴沛宏, 等. TACE 与 TACE 联合 RFA 治疗中晚期原发性肝癌 167 例临床对比分析[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90: 2916-2921.
- [3] Wu XZ, Xie GR. Induced differentiation of hepatocellular carcinoma by natural products[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2008, 5: 325-331.
- [4] 倪嘉延, 许林锋, 陈耀庭, 等. TACE 序贯联合 PMCT 治疗原发性肝癌的预后因素分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40: 41-44.
- [5] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362: 1907-1917.
- [6] 孙 燕. 肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994-995.
- [7] Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design [J]. *J Hepatol*, 2012, 56: 1330-1335.
- [8] Kawaguchi T, Ohkawa K, Imanaka K, et al. Lipiodol accumulation and transarterial chemoembolization efficacy for HCC patients[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59: 219-223.
- [9] 华海清. 砒霜制剂抗原性肝癌的文献与实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2002.
- [10] 孟艳莉, 胡鸿涛, 黎海亮, 等. 三氧化二砷联合动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌肺转移的临床疗效观察[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51: 971-974.
- [11] 刘向东, 卢春雨, 李榕华. 肝癌介入术中动静脉瘘的评判与处理[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18: 934-936.
- [12] Oketani M, Kohara K, Tuvdendorj D, et al. Inhibition by Arsenic trioxide of human hepatoma cell growth[J]. *Cancer Lett*, 2002, 183: 147-153.
- [13] 刘 琳, 秦叔逵, 陈惠英, 等. 三氧化二砷选择性诱导人肝癌细胞凋亡及相关基因的实验研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8: 367-369.

(收稿日期: 2014-10-08)

(本文编辑: 俞瑞纲)