

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

雷替曲塞联合奥沙利铂经 TACE 治疗不可切除肝癌患者的疗效评价

贺红杰, 宋磊, 赵丹懿, 吴杰, 夏佩

【摘要】目的 探讨雷替曲塞联合奥沙利铂经动脉化疗栓塞术(TACE)治疗不可切除肝癌患者的临床疗效和安全性。**方法** 收集经病理检查证实或临床诊断的不可手术切除原发性肝癌患者 53 例,分为观察组($n=18$, 2013 年 3 月—2014 年 4 月),予雷替曲塞(3 mg/m^2)联合奥沙利铂(85 mg/m^2)、表柔比星 10 mg 行 TACE 治疗;对照组($n=35$, 2012 年 1 月—2014 年 4 月),予 5-FU(600 mg/m^2)联合 DDP(40 mg/m^2)、表柔比星 10 mg 行 TACE 治疗。末次随访时间为 2015 年 4 月 30 日。主要研究终点是中位无进展生存期(mPFS),次要终点是:①术后 1 个月的疗效评价;②不良反应的评价。**结果** 观察组和对照组的 mPFS 分别为 10.3 个月、7.2 个月($P=0.047$),疾病有效率(RR)分别为 77.8%、77.1%($P>0.05$),疾病控制率(DCR)分别为 94.4%、97.1%($P>0.05$);两组的主要不良反应为发热、恶心呕吐、肝区疼痛、骨髓抑制及转氨酶升高,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 将雷替曲塞联合奥沙利铂应用到 TACE 治疗中可显著延长不可切除肝癌患者的无进展生存期,值得进一步研究。

【关键词】 雷替曲塞; 原发性肝癌; 动脉灌注化疗栓塞术; 无进展生存期

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-01-0040-04

Transcatheter arterial chemoembolization using raltitrexed plus oxaliplatin for the treatment of inoperable primary hepatic carcinomas: evaluation of its effect HE Hong-jie, SONG Lei, ZHAO Dan-yi, WU Jie, XIA Pei. Department of Interventional Radiology, Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning Province 116027, China

Corresponding author: SONG Lei, E-mail: songlei_1975@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using raltitrexed plus oxaliplatin in treating inoperable primary hepatic carcinomas. **Methods** A total of 53 patients with pathologically-proved or clinically-confirmed inoperable primary hepatic carcinoma were collected. The patients were divided into the study group ($n=18$), who were admitted to author's hospital during the period from March 2013 to April 2014 and were treated with TACE using raltitrexed (3 mg/m^2), oxaliplatin (85 mg/m^2) and epirubicin 10 mg , and the control group ($n=35$), who were admitted to author's hospital during the period from January 2012 to April 2014 and were treated with TACE using 5-FU (600 mg/m^2), DDP (40 mg/m^2) and epirubicin 10 mg . The end of the follow-up period was April 30, 2015. The primary study endpoint was progression free survival (PFS) time, and the secondary study endpoints were (1) the evaluation of the efficacy one month after the treatment and (2) the evaluation of adverse reactions. **Results** The median PFS values of the study group and the control group were 10.3 months and 7.2 months respectively ($P=0.047$). The response rate (RR) of the study group and the control group were 77.8% and 77.1% respectively ($P>0.05$), and the disease control rate of the study group and the control group were 94.4% and 97.1% respectively ($P>0.05$). The main adverse reactions in the two groups were fever, nausea and/or vomiting, pain in the liver region, bone marrow suppression and elevation of transaminase, but the differences between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$).

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.01.009

作者单位: 116027 辽宁大连 大连医科大学附属第二医院介入科

通信作者: 宋磊 E-mail: songlei_1975@126.com

Conclusion TACE using raltitrexed plus oxaliplatin can significantly extend the progression free survival time of patients with inoperable primary hepatic carcinoma, and this technique is worth to be further studied.

(J Intervent Radiol, 2016, 25: 40-43)

【Key words】 raltitrexed; primary hepatic carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; progression free survival

原发性肝癌(PHC)是世界范围内比较常见的恶性肿瘤,我国肝癌患者占世界发病的 50%以上^[1]。由于肝癌早期症状不典型,恶性程度高,可经根治性切除的患者不足 20%^[2]。经动脉灌注化疗栓塞术(TACE)是不可切除的中晚期肝癌患者的主要介入治疗手段^[3]。临床常用的化疗药物有铂类、氟尿嘧啶类及阿霉素类等。雷替曲塞为抗代谢类叶酸类似物,是胸苷酸合成酶特异性选择性抑制剂,现临床中主要用于晚期结肠直肠癌的治疗。我们将雷替曲塞应用在肝癌 TACE 的化疗方案中,与传统的方案进行对比分析,报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 1 月至 2014 年 4 月就诊于我科 53 例原发性肝癌并接受 TACE 治疗的患者资料。入组患者符合以下标准:经活检组织细胞学或病理学明确诊断为原发性肝癌或按原发性肝癌诊疗规范(卫生部 2011 年版)^[4]临床诊断为原发性肝癌;肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级, ECOG ≤ 2 分,总胆红素 < 40 μmol/L,白细胞计数 ≥ 3.5 × 10⁹/L,血红蛋白 ≥ 8.0 g/L,血小板计数 ≥ 70 × 10⁹/L;无严重的心血管疾病、无活动性胃肠出血、无明显的凝血功能障碍、无合并其他恶性肿瘤、无治疗药物过敏;预计生存期 > 3 个月,无 TACE 手术禁忌证。将患者分为 2 组,观察组(n=18, 2013 年 3 月—2014 年 4 月),予雷替曲塞(3 mg/m²)、奥沙利铂(85 mg/m²)、表柔比星 10 mg 行 TACE 治疗;对照组(n=35, 2012 年 1 月—2014 年 4 月),予氟尿嘧啶(5-FU)(600 mg/m²)、顺铂(40 mg/m²)、表柔比星 10 mg 行 TACE 治疗。两组患者的临床资料有可比性(表 1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在实施局部麻醉后,采用 Seldinger 法经股动脉穿刺,导丝引导将 4 F 导管置入腹腔干,高压注射器造影明确肿瘤大小、位置、数目、供血及染色情况,插管至肿瘤供血动脉灌注化疗药物。观察组:雷替曲塞(3 mg/m²)、奥沙利铂(85 mg/m²)对照组:5-FU(600 mg/m²)、顺铂(40 mg/m²)。两组

表 1 两组患者临床资料比较

参数	观察组(n=18)	对照组(n=35)	P 值
年龄/岁	56±10	61±11	0.164
性别/例(男:女)	15:3	31:4	0.594
TACE/次	3.4±1.8	3.8±1.4	0.363
肝炎病毒/例(有/无)	14/4	31/4	0.299
病灶最大径/cm	5.6±3.3	6.8±3.6	0.272
病灶数/例(多/单)	10/8	13/22	0.20
Child-Pugh 分级/例(A/B)	15/3	32/3	0.378
BCLC 分数/例(A/B/C)	4/10/4	11/20/4	0.528

分别沿导管缓慢注入碘化油 10~20 ml 联合表柔比星 10 mg 混合乳剂行栓塞治疗。术后常规予保肝、护胃、补液支持等治疗。观察患者术后有无恶心呕吐、肝区疼痛、发热等不良反应,及时对症处理,术后第 4 天复查血常规及肝肾功能。

1.2.2 疗效评价和不良反应观察 所有患者在术后 1 个月接受上腹部增强 CT 或 MRI 检查(治疗前后采用相同的检查方法),根据改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[5]进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR 被定义为所有目标病变在动脉增强期消失,PR 被定义为可见的目标病灶(动脉期强化的病灶)的直径总和缩小 ≥ 30%,PD 被定义为目标病灶(动脉期强化的病灶)的直径总和增加 ≥ 20%或出现新病灶,SD 被定义为缩小未达 PR 或增加未达 PD。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。介入术后第 4 天复查血常规及肝肾功能,根据化疗药物不良反应分级标准(NCI-CTCAE 4.0)评价血液不良反应及肝肾功能损害。当疗效评价为 PR、SD 或 PD,具备再次行 TACE 的指征,直至疗效评价 CR 或出现肝功能 Child-Pugh C 级或不可耐受的并发症。当疗效评价达 CR,则不需治疗,每 3 个月随诊复查。本研究主要终点是无进展生存期(PFS),次要终点是:①术后 1 个月的疗效评价;②不良反应的评价。末次随访日期为 2015 年 4 月 30 日。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ² 检验,数据分析通过描述性统计(平均值和标准偏差),生存分析通过 Kaplan-Meier

方法进行分析,log-rank 方法用来评估不同组之间的统计学意义。P 值小于 0.05 被认为是有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

术后 1 个月行近期疗效的评估。观察组获 CR 2 例,PR 12 例,SD 3 例,PD 1 例,RR 77.8%,DCR 94.4%;对照组获 CR 1 例,PR 26 例,SD 7 例,PD 1 例,RR 77.1%,DCR 97.1%。两组 RR、DCR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 PFS

治疗组和对照组的中位 PFS (mPFS) 分别为 10.3 个月和 7.2 个月,差异有统计学意义($P=0.047$)。见图 1。

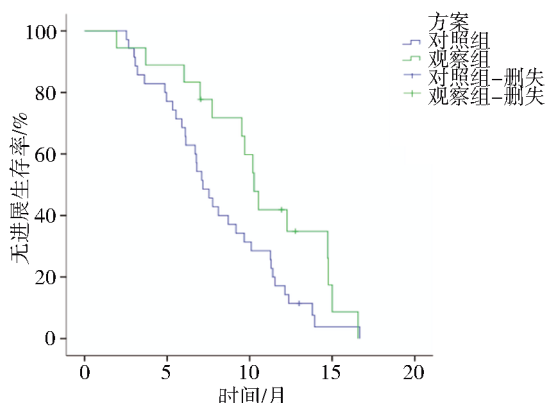


图 1 对照组和观察组 PFS 的比较

2.3 不良反应

两组患者术后不良反应见表 2,主要不良反应为发热、恶心呕吐、肝区疼痛、骨髓抑制及转氨酶升高等,绝大多数为 I~II 级,未见 IV 级不良反应,组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。其中最常见的不良反应为转氨酶升高(观察组 13 例,72.2%;对照组 23 例,65.7%),两组各有 1 例发生 III 度转氨酶升高。骨髓抑制主要表现为白细胞减少(观察组 5 例,27.8%;对照组 11 例,31.4%),III 度骨髓抑制分别有 2 例和 1 例。观察组 5 例(27.8%)、对照组 9 例(25.7%)发生恶心呕吐,均较轻微。发热、肝区疼痛考虑为栓塞后不良反应,均较短暂并可接受。见表 2。

表 2 观察组和对照组 TACE 术后不良反应分析(例)

组别	毒性分度(I/II/III/IV)				
	发热	恶心呕吐	肝区疼痛	白细胞减少	转氨酶升高
观察组	2/2/0/0	3/2/0/0	7/0/0/0	2/2/1/0	10/2/1/0
对照组	4/5/0/0	5/4/0/0	14/2/0/0	7/2/2/0	18/4/1/0

3 讨论

PHC 发病隐匿,早期诊断困难,仅 20% 患者诊断时有手术机会。TACE 已成为不可手术切除肝癌患者的主要治疗方法^[6]。传统应用于 TACE 中的化疗药物有铂类、氟尿嘧啶类及阿霉素类等。随着更多抗肿瘤新药的问世,尝试应用新的药物治疗中晚期肝癌已成为肝癌医者关心的内容。

奥沙利铂是第 3 代铂类抗肿瘤药物,具有体外广谱细胞毒性及体内抗肿瘤活性。研究发现,奥沙利铂通过上调促凋亡蛋白 Bax 而抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,诱导肝癌细胞株 HepG2 凋亡^[7]。丁小南等^[8]比较奥沙利铂与顺铂经 TACE 治疗肝癌疗效,结果证实两者在疾病控制率、不良反应上无明显差异,对肾功能不全者建议使用奥沙利铂。近年来国内多项报道证实奥沙利铂单药及联合方案经 TACE 治疗中晚期肝癌疗效明确且不良反应可耐受,如颜鹏等^[9]应用奥沙利铂及重组人血管内皮抑素介入治疗原发性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。乔彬彬等^[10]应用 TACE 术中灌注奥沙利铂、氟尿嘧啶、吡柔比星治疗原发性肝癌 65 例,患者的 mPFS 为 11.5 个月,中位总生存期(OS)为 18.5 个月。

雷替曲塞是 1996 年在英国上市的主要用于结肠直肠癌的药物,2010 年我国 SFDA 批准使用。该药为一种喹啉叶酸盐类似物,是特异性的胸腺嘧啶合成酶抑制剂,主要通过抑制细胞内 DNA 合成过程中的一种关键酶——胸苷酸合成酶(TS)的活性,从而导致 DNA 断裂和细胞死亡,进而达到抗肿瘤的作用。此外,雷替曲塞进入细胞后被转化成聚谷氨酸盐形式贮存在细胞内,抑制 TS 的活性,延长抑制时间而提高抗肿瘤活性,药物半衰期达 148~379 h^[11-13],因此雷替曲塞可以有较长的化疗间歇期,3 mg/m²,每 3 周 1 次。

有关雷替曲塞应用于 PHC 的报道非常之少。Rougier 等^[14]应用雷替曲塞单药静脉化疗治疗原发性肝癌,其中 12 例获得 SD,16 例 PD,无 CR、PR 病例。Ferrari 等^[15]应用雷替曲塞联合表柔比星、顺铂静脉化疗治疗 5 例原发性肝癌,其中 2 例部分缓解。以上 2 份报道均因病例数较少而未得到广泛认可。我国学者唐杰等^[16]最近报道了对比雷替曲塞联合奥沙利铂与氟尿嘧啶联合奥沙利铂临床疗效与安全性,结果显示两组间近期疗效及不良反应无明显

差异,雷替曲塞组与氟脲苷组 mPFS 分别为 7 个月和 5 个月,组间差异无统计学意义。本中心为进一步明确雷替曲塞在肝癌 TACE 治疗中是否有疗效,将原发性肝癌行 TACE 治疗的患者分为雷替曲塞联合奥沙利铂组和 5-FU 联合顺铂组行对比分析。结果显示在近期疗效方面,观察组和对照组在术后 1 个月 RR、DCR 方面无明显差异。原因可能是在近期疗效段栓塞治疗比灌注化疗占有更重要地位,化疗药物的疗效更多地体现在患者 mPFS 和总生存期的改善。本研究中观察组与对照组 mPFS 分别为 10.3 个月和 7.2 个月,观察组较对照组 mPFS 延长 3.1 个月,差异具有统计学意义。我们研究结果初步提示雷替曲塞联合奥沙利铂方案可能在远期疗效方面优于传统 5-FU 联合顺铂组。当然这样的结论还需未来更多的研究加以证实。

既往文献报道雷替曲塞相关不良反应主要有骨髓抑制及转氨酶升高。本研究中,因经肝动脉给药,药物主要分布在病灶局部,而全身其他脏器药物浓度相对减低,因此不良反应较全身化疗时低。两组的主要不良反应包括发热、恶心呕吐、肝区疼痛、骨髓抑制及转氨酶升高,组间不良反应无明显差异。总体来说,两组不良反应均可耐受,经积极对症处理后不影响继续治疗。

本研究同样存在一些不足。首先,本研究为回顾性研究,病例选择方面可能存在偏倚。其次,观察组与对照组样本量不均衡,病例数较少,随访时间短,未能观察到总生存期方面的差异。

综上所述,雷替曲塞联合奥沙利铂经 TACE 治疗不可切除中晚期肝癌患者可显著提高患者 mPFS,且不良反应可耐受。其安全性和有效性还需进一步开展临床大样本研究探索,且雷替曲塞对中位生存时间的疗效如何还需进一步观察验证。

[参考文献]

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136: E359-E386.
- [2] 吴孟超. 肝脏外科的回顾、现状及展望[J]. *中国实用外科杂志*, 2000, 20: 5-6.
- [3] Forner A, Reig ME, De Lope CR, et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 61-74.
- [4] 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.
- [5] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2012, 118: 147-156.
- [6] 潘骥群, 鲁光平, 邵 柏, 等. 肝动脉化疗栓塞序贯沙利度胺靶向治疗中晚期肝癌近期疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21: 811-813.
- [7] 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: 374-375.
- [8] 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.
- [9] 颜 鹏, 方志勇, 向 华. 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[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 121-124.
- [10] 乔彬彬, 虞希祥, 王舒婷, 等. TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 349-353.
- [11] Beale P, Judson I, Hanwell J, et al. Metabolism, excretion and pharmacokinetics of a single dose of ¹⁴C-raltitrexed in cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998, 42: 71-76.
- [12] Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis[J]. *Cancer Manag Res*, 2010, 2: 293-301.
- [13] Jarmula A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anti-cancer drugs[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10: 1211-1222.
- [14] Rougier P, Ducreux M, Kerr D, et al. A phase II study of raltitrexed ('Tomudex') in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 1997, 8: 500-502.
- [15] Ferrari VD, Amoroso V, Valcamonica F, et al. Epirubicin, cisplatin, and raltitrexed in patients with advanced gastric and hepatobiliary carcinoma: a phase II study[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27: 445-448.
- [16] 唐 杰, 朱晓黎, 沈 建, 等. 雷替曲塞介入治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20: 249-252.

(收稿日期:2015-05-25)

(本文编辑:俞瑞纲)