

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 原发性肝癌 TACE 术中雷替曲塞的临床应用

许 飞, 李忱瑞, 孙 伟, 郭彦君, 史仲华, 黄秋峰

**【摘要】 目的** 探讨在原发性肝癌 TACE 术中含雷替曲塞方案的临床疗效及安全性。**方法** 2013 年 5 月至 2014 年 6 月, 90 例不能手术切除的原发性肝癌患者, 应用含雷替曲塞方案行肝癌 TACE 术, 观察近期疗效、远期疗效及不良反应。**结果** 90 例患者中获 CR 23 例, PR 36 例, SD 24 例, PD 7 例, 有效率 (CR+PR) 为 65.6%。1 年生存率为 72.2%, 中位生存期 (mOS) 为 15.9 个月, 无进展生存期 (PFS) 为 9.1 个月。单因素分析结果表明 BCLC 分期、联合治疗、碘油沉积类型、血管瘤栓的生存率有明显差异 ( $P < 0.05$ )。Cox 模型多因素分析显示 BCLC 分期 ( $\chi^2 = 9.83, P = 0.002$ )、联合治疗 ( $\chi^2 = 6.40, P = 0.011$ ) 是生存率的独立预后因素。主要不良反应为发热、疼痛、呕吐及骨髓抑制, III~IV 级不良反应少见, 无治疗相关死亡。**结论** 含雷替曲塞方案 TACE 治疗不能手术切除的原发性肝癌, 有效性及安全性较好, 患者易耐受。

**【关键词】** 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 雷替曲塞; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-05-0418-04

**The clinical application of raltitrexed in TACE for primary hepatocellular carcinoma** XU Fei, LI Chenrui, SUN Wei, GUO Yanjun, SHI Zhonghua, HUANG Qiufeng. Department of Interventional Therapy, National Cancer Centre/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: LI Chenrui, E-mail: lcr0009@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the curative effect and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) containing raltitrexed scheme for primary hepatocellular carcinoma (PHCC). **Methods** From May 2013 to June 2014, a total of 90 patients with inoperable PHCC were treated with TACE containing raltitrexed scheme. The short-term effect, long-term effect and adverse reactions were analyzed. **Results** Of the 90 patients, complete response was obtained in 23, partial response in 36, stable disease in 24 and progressive disease in 7, the effective rate was 65.6%. The one-year survival rate was 72.2%, the median survival time was 15.9 months, and the progression free survival was 9.1 months. Single factor analysis showed that the statistically significant differences in survival rate existed among the patients with different BCLC staging, combination therapy, lipiodol deposit pattern and vascular tumor thrombus ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis of Cox model indicated that BCLC staging ( $\chi^2 = 9.83, P = 0.002$ ) and combined therapy ( $\chi^2 = 6.40, P = 0.011$ ) were independent prognostic factors. The main adverse reactions were fever, pain, vomiting and bone marrow suppression. Grade III-IV adverse reactions were rare and no treatment-related death occurred. **Conclusion** For the treatment of inoperable PHCC, TACE containing raltitrexed scheme is effective and safe, and this therapy can be well tolerated by patients. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 418-421)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; transcatheter hepatic artery chemoembolization; raltitrexed; curative effect

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤。肝癌 TACE 术常用的化疗药物为蒽环类、氟尿嘧啶类及铂类

等, 由于多药耐药基因的高表达, 肝癌对常用的化疗药物不敏感。雷替曲塞是新一代胸腺苷酸合成酶 (thymidilate synthase, TS) 抑制剂, 可抑制 TS 活性, 诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[1-2]</sup>。近年来, 雷替曲塞作为高选择性抗代谢新药应用于临床, 在消化系统恶性肿瘤的治疗中取得了良好的效果。为探讨雷替曲塞在肝

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.05.009

作者单位: 100021 北京 国家癌症中心/中国医学科学院、北京协和医学院肿瘤医院介入治疗科

通信作者: 李忱瑞 E-mail: lcr0009@163.com

癌 TACE 术中的应用价值, 回顾性分析我院 2013 年 5 月至 2014 年 6 月, 应用含雷替曲塞方案行肝癌 TACE 术的病例, 现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析我院 2013 年 5 月至 2014 年 6 月, 应用含雷替曲塞方案行肝癌 TACE 术的患者 90 例, 所有患者均无法行手术切除, 并且剔除外科切除术后复发者。35 例患者在多次 TACE 术后联合了射频消融(RFA)、放射治疗手段。90 例患者中男 77 例, 女 13 例, 中位年龄 57.5 岁, 肿瘤中位直径 7.0 cm, 中位 TACE 次数为 2 次, 共 240 例次。临床分期采用巴塞罗那(BCLC)分期, B 期 40 例, C 期 50 例。肝癌瘤体占肝体积 70% 以下; 无严重心、肺、肾功能障碍; 无严重凝血功能障碍; 无门静脉主干瘤栓完全阻塞者; 无大量腹水、恶病质者。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 肝癌 TACE 术应用雷替曲塞单药方案( $3 \text{ mg/m}^2$ ), 或含雷替曲塞为主的联合方案: 雷替曲塞联合表柔比星( $60 \text{ mg/m}^2$ )、雷替曲塞联合奥沙利铂( $85 \text{ mg/m}^2$ )、雷替曲塞联合奈达铂( $60 \text{ mg/m}^2$ )。所用栓塞剂为超液化碘油, 联合应用明胶海绵颗粒。超选入肿瘤供血动脉后, 经动脉缓慢注入化疗药物及栓塞剂, 术后保肝、对症治疗 3~5 d。TACE 治疗间隔为 1~2 个月, 多次 TACE 术后联合 RFA、放射治疗等手段。

**1.2.2 观察指标** 患者多次 TACE 术后碘油沉积类型、近期疗效、远期疗效、不良反应及肝功能变化。

**1.2.2.1 碘油沉积类型:** 根据上腹部 CT 的影像表现, 将碘油沉积分为 4 种类型。第 1 类型为致密栓塞型; 第 2 类型为基本栓塞型, 碘油沉积较好但有缺损; 第 3 类型为碘油部分沉积且不均匀, 呈簇状; 第 4 类型为稀少或无碘油沉积。

**1.2.2.2 近期疗效:** 根据 mRECIST 标准, 评价肝癌 TACE 术后的近期疗效。远期疗效, 指自首次 TACE 术起计算 1 年生存率, 中位生存时间(mOS), 并观察无进展生存期(PFS)。

**1.2.2.3 不良反应:** 应用常用药物毒性标准(CTC3.0)评估不良反应, 观察患者疼痛、呕吐、发热等症状变化及对白细胞(WBC)、血小板(PLT)的影响。

**1.2.2.4 肝功能变化:** 以 Child-Pugh 评分评价术前、多次 TACE 术后肝功能变化。

### 1.3 统计分析

生存时间为第 1 次 TACE 术至死亡或末次随访日期。使用 SPSS18.0 软件进行统计学分析, 生存率计算采用 Kaplan-Meier 法并 Log-rank 法检验。Log-rank 法单因素分析相关因素与预后关系, 对其中有意义因素( $P < 0.05$ )用 Cox 回归模型进行多因素分析。

## 2 结果

### 2.1 碘油沉积类型

致密栓塞 28 例(31.1%), 基本栓塞 43 例(47.8%), 部分沉积 19 例(21.1%)。

### 2.2 近期疗效

CR 23 例, PR 36 例, SD 24 例, PD 7 例, 有效率 59/90(65.6%), 见图 1。



①TACE 术前增强 CT 示肝右叶巨块型肝癌; ②5 次 TACE 术后增强 CT 示病灶碘油沉积好; ③5 次 TACE 术后动脉造影示病灶无明显染色

图 1 肝癌 TACE 术前后图像

### 2.3 远期疗效

随访截止 2015 年 10 月 1 日, 死亡 46 例, 生存 44 例, 无失访患者, 1 年生存率为 72.2%, mOS 为 15.9 个月, PFS 为 9.1 个月。单因素分析结果表明

BCLC 分期、联合治疗、碘油沉积类型、血管瘤栓的生存率有明显差异( $P < 0.05$ )。Cox 模型多因素分析显示 BCLC 分期、联合治疗是生存率的独立预后因素。见表 1、2。

表 1 患者生存预后单因素分析表

参数	例数	中位生存期/月	$\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁			0.003	0.958
<60	53	15.6		
≥60	37	16.2		
性别			0.065	0.799
男	77	15.8		
女	13	16.4		
BCLC 分期			25.936	<0.001
B 期	40	19.8		
C 期	50	12.7		
肿瘤类型			0.013	0.910
巨块型	61	15.8		
结节型	29	15.9		
血管瘤栓			7.875	0.005
有	27	12.9		
无	63	17.1		
AFP 值			0.167	0.683
<200	43	16.7		
≥200	47	15.1		
分组			11.872	0.001
联合治疗组	35	19.1		
单纯 TACE 组	55	13.8		
TACE 次数			1.892	0.169
<3 次	47	14.8		
≥3 次	43	17.0		
碘油沉积类型			14.371	0.001
I	27	19.9		
II	44	15.0		
III	19	12.1		

表 2 Cox 模型多因素分析结果

影响因素	回归系数	RR 值	RR 值 95%CI	$\chi^2$ 值	P 值
BCLC 分期	0.995	2.706	1.452~5.043	9.83	0.002
联合治疗	-0.683	0.505	0.297~0.857	6.40	0.011

## 2.4 不良反应

患者发生的不良反应见表 3。Ⅲ/Ⅳ级不良反应主要为:呕吐(7.8%)、疼痛(16.7%)、PLT 降低(4.4%)。以上不良反应经对症治疗后,患者均能耐受,无治疗相关死亡。

表 3 肝癌 TACE 术后不良反应

不良反应	I 级	II 级	III 级	IV 级	III+IV
发热	32	8	0	0	0
疼痛	41	22	15	0	16.7%
呕吐	38	12	7	0	7.8%
WBC 降低	10	7	2	0	2.2%
PLT 降低	21	5	4	0	4.4%

## 2.5 肝功能 Child-Pugh 分级变化

TACE 术前 Child-Pugh A 级 88 例, B 级 2 例, 多次 TACE 术后 Child-Pugh A 级 83 例, B 级 7 例, 两者比较差异无统计学意义( $\chi^2=2.00$ ,  $P>0.05$ )。

## 3 讨论

TACE 术是对已失去手术切除机会的肝癌的一

线治疗手段,其应用广泛,原理为肝癌的血供 90%~95%为肝动脉,经肝动脉注入化疗药物,根据药物首过效应而使肝癌细胞接受高浓度药物治疗,并且阻塞肝动脉,而阻断或减少肿瘤的主要供血,使肿瘤缩小及坏死,正常肝脏组织不会受到严重影响。多项随机对照研究表明,有生存获益<sup>[3-4]</sup>。

肝癌 TACE 术常用的化疗药物为蒽环类、氟尿嘧啶类及铂类等药物。蒽环类药物为阿霉素(ADM)、表阿霉素(EPI),多为单药或联合使用,其毒性主要为心脏毒性,且呈剂量相关。5-氟尿嘧啶(5-FU),作用于 TS 的嘧啶部位,多联合应用,需要静脉泵或肝动脉泵持续输注给药,常见白细胞减少等不良反应。顺铂(PDD)多联合应用,常见明显胃肠道反应,重复用药加重肾脏毒性,其临床应用受到限制。奥沙利铂(OXA),与 PDD 相比,其与 DNA 的结合作用更强,速率更快,有着更强的细胞毒作用,且不良反应轻,奥沙利铂多为联合应用,FOLFOX4(OXA+5FU+CF),其在肝癌 TACE 治疗中显示一定优势<sup>[5-6]</sup>。

本研究使用的化疗方案为雷替曲塞单药或含雷替曲塞为主的联合方案。雷替曲塞为新一代 TS 抑制剂,其通过细胞膜还原型叶酸甲氨蝶呤载体被细胞主动摄取后,在细胞内被叶酸基聚谷氨酸合成酶代谢为一系列多聚谷氨酸类化合物,抑制 TS 活性,从而抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,并且能在细胞内滞留,长时间发挥细胞毒作用。雷替曲塞在 TACE 术中的优势是其给药方式简便(只需动脉灌注治疗),半衰期长(198 h),无心脏毒性,故更适合应用于肝癌 TACE 术。

含雷替曲塞方案 TACE 治疗不能手术切除的原发性肝癌可显著提高患者 mPFS,且不良反应可耐受<sup>[7-8]</sup>。本组肝癌患者经治疗后亦取得了满意的疗效,有效率 65.6%,OS 为 15.9 个月,PFS 为 9.1 个月。单因素分析结果显示 BCLC 分期、联合治疗、碘油沉积类型、血管瘤栓对预后有影响。Cox 模型多因素分析显示 BCLC 分期、联合治疗是独立预后因素。患者较好的临床疗效,与以下诸点相关:①精细的动脉介入治疗。在临床操作中,将导管超选入肿瘤供血动脉,随血流缓慢注入栓塞剂,直至肿瘤周边小门静脉显影,达到肝段栓塞,本组患者碘油致密栓塞及基本栓塞者占 78.9%。②根据患者的肝功能 Child-Pugh 分级及肝硬化形态改变,合理应用化疗药及栓塞剂。Child-Pugh 分级 A 者,且病灶局限者,选用雷替曲塞为主的联合化疗方案,行大剂量碘油栓塞,

Child-Pugh 分级 B 者,则行减量肝 TACE 术,来保护患者肝功能。③多次 TACE 术后联合治疗显示其优势<sup>[9]</sup>,本组患者病期较晚,BCLC C 期占 55.6%,部分合并血管瘤栓,腹腔、腹膜后淋巴结转移,多次 TACE 术后联合了肝肿瘤射频消融术或放射治疗,主瘤灶达到了完全消融,血管瘤栓及淋巴结转移也得到了较好的治疗效果。

本组患者术后不良反应较轻,Ⅲ/Ⅳ级呕吐、疼痛发生率分别为 7.8%、16.7%,其为栓塞综合征表现,与肿瘤栓塞彻底、坏死有关。血液不良反应主要有血小板降低,Ⅲ/Ⅳ级 PLT 降低发生率为 4.4%,肝功能为一过性增高,这些不良反应经对症治疗后,患者均能耐受,无治疗相关死亡。本组病例表明雷替曲塞单药方案及联合方案安全性较好,可用于肝 TACE 治疗。

综上所述,本研究显示肝 TACE 术应用含雷替曲塞方案治疗肝癌,有效性及安全性较好,患者容易耐受。由于本研究为回顾性研究,尚有待前瞻性随机对照试验进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Jarmula A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anticancer drugs[J]. Mini Rev Med Chem, 2010, 10: 1211-1222.
- [2] Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis[J]. Cancer Manag Res, 2010, 2: 293-301.
- [3] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35: 1164-1171.
- [4] Qin S, Bai Y, Ye S, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX 4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 15s.
- [5] 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.
- [6] 贺红杰, 宋 磊, 赵丹懿, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 40-43.
- [7] 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.
- [8] Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portalvein and/or inferior vena cava tumor thrombus[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61: 432-443.
- [9] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 31: 426-432.

(收稿日期:2016-02-01)

(本文编辑:俞瑞纲)