

·临床研究 Clinical research·

洛铂联合三氧化二砷 TACE 治疗老年原发性肝癌的临床疗效观察

唐 鑫, 刘玉宇, 敬方园, 李玉伟

【摘要】 目的 探讨洛铂联合三氧化二砷(As_2O_3)TACE 治疗老年原发性肝癌的疗效及安全性。**方法** 将 95 例肝功能为 Child-Pugh A 或 B 级的中晚期及不愿外科手术的早期原发性肝癌老年患者按照不同用药方案分为观察组($n=48$)和对照组($n=47$),两组均行 TACE 介入治疗,观察组使用洛铂(40 mg/m^2)联合 As_2O_3 (10 mg/m^2),对照组使用 As_2O_3 (10 mg/m^2),每间隔 6 周行 1 次 TACE。评价两组介入治疗的客观有效率(RR)、疾病控制率(DCR)、中位无进展生存期(mPFS)及不良反应发生率。**结果** 观察组和对照组的 RR 分别为 50.0%、48.9%($P>0.05$);DCR 分别为 85.4%、80.9%,差异无统计学意义($P>0.05$),mPFS 分别为 9.0 个月、6.0 个月,差异有显著统计学意义($P<0.001$),两组的不良反应主要为恶心呕吐、发热及转氨酶升高,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 洛铂联合 As_2O_3 治疗老年原发性肝癌可延长患者的 mPFS,不良反应可耐受,可以是治疗老年原发性肝癌的较好方案,但要将其作为常规用药方案,尚有待大样本随机对照研究进一步证实。

【关键词】 原发性肝癌;肝动脉内灌注化疗栓塞;洛铂;三氧化二砷

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2017)-12-1136-04

TACE using lobaplatin and arsenic trioxide for the treatment of primary hepatic carcinoma in elderly patients: observation of its clinical efficacy TANG Xin, LIU Yuyu, JING Fangyuan, LI Yuwei.
Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan Province 646000, China

Corresponding author: LI Yuwei, E-mail: 13608286999@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) by combination use of lobaplatin and arsenic trioxide in treating primary hepatocellular carcinoma (PHC) in elderly patients. **Methods** Based on the different medication program, a total of 95 PHC patients, whose liver function belonged to Child-Pugh A or B grade (middle-late stage PHC) or who suffered from early-stage PHC and were unwilling to undergo surgical treatment, were divided into the observation group ($n=48$) and the control group ($n=47$). TACE was performed in all patients of both groups. Lobaplatin (40 mg/m^2) and arsenic trioxide (10 mg/m^2) were adopted for patients of the observation group, while arsenic trioxide (10 mg/m^2) was employed for patients of the control group. TACE was carried out once every 6 weeks. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), the median progression free survival time (mPFS) and the incidence of adverse reactions of both groups were analyzed. **Results** The ORR of the observation group and the control group was 50.0% and 48.9% respectively, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The DCR of the observation group and the control group was 85.4% and 80.9% respectively, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The mPFS of the study group and the control group was 9 months and 6 months respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). The main adverse reactions in the two groups were nausea, vomiting, fever, elevation of aminotransferase, etc., but the differences between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of PHC in elderly patients, TACE by combination use of lobaplatin and arsenic trioxide can prolong mPFS, and the adverse reactions can be well tolerated by patients. This

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.12.018

作者单位: 646000 四川泸州 西南医科大学附属医院介入医学部

通信作者: 李玉伟 E-mail: 13608286999@163.com

therapeutic regimen may be a better treatment means for PHC in elderly patients. However, large sample randomized and controlled studies are needed to further confirm its curative effect before it can be reliably used as a routine clinical medication regimen.(J Intervent Radiol, 2017, 26: 1136-1139)

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

原发性肝癌(PHC)是全球范围内较常见的恶性肿瘤,我国肝癌患者占全球发病的 50%以上^[1]。临床上肝癌起病隐匿,且恶性程度高,早期症状不易发觉,肝癌患者确诊时 80%以上已是中晚期。TACE 是不可切除的中晚期肝癌患者的主要治疗手段^[2],临床上目前尚未形成统一的用药方案,常用的化疗药物有铂类、氟尿嘧啶类及阿霉素类等。洛铂是第三代铂类抗肿瘤药物,对多系肝癌有明显抗癌活性且不良反应较轻,三氧化二砷(As_2O_3)可诱导肝癌细胞凋亡并抑制其增殖,调低 VEGF 表达,降低端粒酶活性,提高人体细胞免疫功能,具有抑制肿瘤增殖和转移的作用。本研究将洛铂联合 As_2O_3 应用在肝癌 TACE 的化疗方案中,与 As_2O_3 单药方案进行对比,评价两者联合应用在 TACE 治疗原发性肝癌中的疗效,以探索更为科学合理的用药方案及途径。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 8 月至 2016 年 2 月西南医科大学附属医院介入病房确诊的肝功能为 Child-Pugh A 级或 B 级的中晚期及不愿外科手术的早期原发性肝癌老年患者 95 例,年龄均大于 60 岁,观察组 48 例(男 39 例,女 9 例,平均年龄 64.8 岁),伴有肺转移 10 例、门静脉癌栓 8 例;对照组 47 例(男 40 例,女 7 例,平均年龄 65.2 岁),伴有肺转移 11 例、门静脉癌栓 9 例,所有患者治疗前 4 周末接受其它抗癌治疗。预计生存期 > 6 个月, KPS 评分 ≥ 70 ,治疗前 $WBC > 4.0 \times 10^9/L$, $PLT > 80 \times 10^9/L$,胆红素 < 正常值上限 1.5 倍,丙氨酸转氨酶 < 正常值上限 2 倍,肌酐 < $120 \mu mol/L$,无严重心肺疾病及并发症。根据 TACE 用药方案不同分为观察组及对照组,观察组 48 例采用洛铂联合 As_2O_3 ; 对照组 47 例单用 As_2O_3 ,所有患者均无砷剂过敏史,均经过患者及其家属同意,并通过本院伦理委员会的批准。所有患者至少完成 2 次 TACE 治疗。两组患者临床基础资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组灌注洛铂 $40 mg/m^2$ 联合

表 1 两组患者基本资料比较

参数	观察组	对照组	<i>n</i> (%)
性别			<i>P</i> 值
男	39(81.3)	40(85.1)	0.785
女	9(18.8)	7(14.9)	
单纯肝内病变	33(68.9)	31(66.0)	0.829
肺转移	10(20.1)	11(23.4)	0.809
门静脉癌栓	8(16.7)	9(19.1)	0.794

As_2O_3 $10 mg/m^2$,对照组灌注 As_2O_3 $10 mg/m^2$ (北京双鹭制药),灌注时间不少于 20 min,术中根据造影情况选择超液态碘化油用量(不超过 20 ml)、追加明胶海绵或 PVA 颗粒,术后 3 d 复查血常规及生化。每次 TACE 术前均行腹部 CT 或 MRI 检查。所有患者至少完成 2 次 TACE 治疗。对伴有肺转移及门静脉癌栓者术前未行其他抗癌治疗。

1.2.2 疗效及不良反应评价 根据改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)标准^[3]进行疗效评价:分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变进展(PD)、病变稳定(SD),客观有效率(RR)为 CR+PR,疾病控制率(DCR)为 CR+PR+SD,2 次 TACE 治疗后开始评价疗效。根据 WHO 抗癌药物急性、亚急性不良反应表现以及分度标准^[4]评价两组患者的不良反应。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件。比较两组间 RR、DCR、中位无进展生存期(mPFS)及不良反应发生率,采用 χ^2 检验及 Kaplan-Meier 生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

TACE 治疗 2 个周期后,观察组 48 例中 CR 1 例,PR 23 例,SD 17 例,PD 7 例,客观有效率(CR+PR) 50.0%、疾病控制率(CR+PR+SD) 85.4%;对照组 47 例 CR 1 例,PR 21 例,SD 16 例,PD 9 例,CR+PR 48.9%、CR+PR+SD 80.9%,两组患者 RR 和 DCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 不良反应

两组患者不良反应主要为恶心呕吐、发热、转氨酶升高,差异无统计学意义($P > 0.05$)。骨髓抑制

表 2 观察组与对照组疗效比较

组别	CR/n	PR/n	SD/n	PD/n	RR/n(%)	DCR/n(%)
观察组(n=48)	1	23	17	7	24(50.0)	41(85.4)
对照组(n=47)	1	21	16	9	23(48.9)	38(80.9)
χ^2 值					0.011	0.353
P 值					1.000	0.594

主要表现为白细胞减少及贫血,组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。所有患者根据术后不良反应情况给予相应的对症治疗。

表 3 观察组与对照组不良反应比较

不良反应	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
白细胞减少	8(16.7)	10(21.3)	0.329	0.609
贫血	8(16.7)	9(19.1)	0.100	0.794
恶心呕吐	19(39.6)	20(41.7)	0.087	0.836
发热	12(25.0)	13(27.7)	0.087	0.819
转氨酶升高	26(54.2)	27(57.4)	0.104	0.837

2.3 mPFS

观察组和对照组中患者的 mPFS 分别为 9.0 个月和 6.0 个月,差异有显著统计学意义($P<0.001$),见图 1。

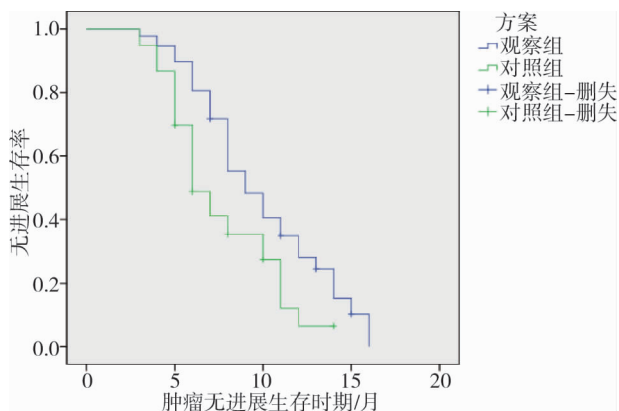


图 1 观察组和对照组的 mPFS 比较

3 讨论

PHC 起病隐匿,难以早期诊断及治疗,确诊时仅有 20% 患者有外科手术切除指征,TACE 已成为不可手术切除肝癌患者的主要治疗方法^[5]。临床上目前尚无统一的用药方案,常用的化疗药物有铂类、氟尿嘧啶类及阿霉素类等。钱军等^[6]体外实验表明洛铂对肝癌细胞株 HepG2、SMMC-7721 和 Bel-7402 有良好的抑制作用并且具有明确的抗肝癌细胞活性。洛铂对肝癌细胞的杀伤作用呈时间-剂量依赖性,对多系肝癌均表现出明显的抑制作用^[7]。多项研究表明 TACE 使用洛铂治疗 PHC 安全有效:王旭杰等^[8]报道了洛铂联合氟尿嘧啶、吡柔比星方案 TACE 治疗 34 例 PHC 患者的临床疗效,其 RR 为 64.6%、DCR 为 88.1%、mPFS 为 118.5 d,表明含洛铂

联合用药方案组疗效确切。Wang 等^[9]报道 173 例肝癌患者分组研究中,洛铂 TACE 组总体有效率及生存率优于吡柔比星组。目前临床研究显示,洛铂是最适合 TACE 治疗的铂类制剂之一并且洛铂联合 TACE 可显著提高肝癌患者的生存期,同时并不明显增加术后并发症的发生率^[10]。As₂O₃ 可诱导肝癌细胞凋亡并抑制其增殖,降低端粒酶活性,下调 VEGF 表达,提高机体细胞免疫功能。胡琴等^[11]对 28 例 TACE 联合 As₂O₃ 治疗 HCC 和对照组 25 例单纯 TACE 治疗 HCC,结果显示两组疾病控制率分别为 64.3% 和 52.0%,12 个月和 18 个月生存率分别为 67.86%、57.14% 和 40.00%、28.00%,孟艳莉等^[12]通过对 60 例多结节型或弥漫型 PHC 灶行周期性 TACE,术后 3 d 开始给予 As₂O₃ 持续静脉滴注 5 h (10 mg/d),连续 14 d,结果显示客观有效率为 36.7%,获益率 86.7%,表明 As₂O₃ 联合 TACE 无论是全身还是局部用药均是治疗 PHC 的有效方法。

本研究探讨洛铂联合 As₂O₃ 治疗老年 PHC 的疗效及安全性,结果显示观察组与对照组的 RR、DCR 无明显差异($P=1.000$, $P=0.594$),mPFS 分别为 9.0 个月、6.0 个月($P<0.001$),差异有统计学意义,表明洛铂联合 As₂O₃ TACE 治疗可提高患者的 mPFS,本研究中洛铂联合 As₂O₃ 组不良反应主要为恶心呕吐(39.6%)、发热(25.0%)及转氨酶升高(54.2%),均能通过对症处理改善,且与对照组无明显差异,考虑可能与样本量较小有关。

As₂O₃ 是我国自主研发的抗肿瘤药物,应用于急性早幼粒细胞白血病已取得很大进展,本研究中将其联合洛铂治疗 PHC,无严重不良反应,价格相对实惠,可以减轻患者的经济负担,为患者后续治疗创造条件,可以让更多 PHC 患者受益,而且洛铂与其他药物间的相互作用较小,几乎不经肝脏代谢,因此不会进一步加剧肝实质的损伤^[10],故在临床推广中具有更大的空间。在治疗老年 PHC 患者时,洛铂联合 As₂O₃ 肝动脉灌注化疗栓塞可延长患者中位无进展生存期,不良反应可耐受,可能是治疗老年 PHC 的较好方案,但本研究存在一定局限性,病例数相对较少,产生了一定程度的偏倚。因此,要将其作为常规用药方案,尚有待大样本随机对照研究进一步证实。

[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] 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.
- [3] Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria[J]. Jpn J Clin Oncol, 2003, 33: 533-537.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 2003: 56-58.
- [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] 钱 军, 秦叔逵, 杨爱珍, 等. 不同铂类药物对人肝癌细胞株抑制作用的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14: 414-417.
- [7] Wang Y, Zheng WL, Ma WL. Lobaplatin inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma through p53 apoptosis axis[J]. Hepat Mon, 2012, 12(10 HCC): e6024.
- [8] 王旭杰, 冯卫华, 于春鹏, 等. 介入联合含洛铂方案治疗原发性肝癌的效果观察[J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30: 280-283.
- [9] Wang N, Lü YZ, Xu AH, et al. Application of lobaplatin in transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15: 647-650.
- [10] 中国医师协会介入医师分会. 注射用洛铂在原发性肝癌 TACE 治疗中的专家共识(2016 版)[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2016, 4: 1-3.
- [11] 胡 琴, 韦永明, 管 睿, 等. TACE 联合三氧化二砷治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22: 2679-2681.
- [12] 孟艳莉, 黎海亮, 郭晨阳, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 680-683.

(收稿日期:2016-11-23)

(本文编辑:俞瑞纲)

•临床研究 Clinical research•

X 线引导下经卵圆孔内侧壁进针精准射频消融治疗原发性三叉神经痛

闫如虎, 张万高, 陈大庆, 徐允鹏, 纵慧敏, 丁以镔

【摘要】 目的 探讨X线引导下经卵圆孔内侧壁进针不同深度射频消融(RFA)治疗原发性三叉神经痛的临床应用价值。**方法** 选择原发性三叉神经痛患者 32 例,采用X线引导下经卵圆孔内侧壁进针不同深度 RFA 治疗原发性三叉神经痛的临床资料,观察术中责任神经精确复制率,术前、术后 1 d、术后 1 周和 3 个月及 1 年的治愈率。**结果** 术中第 1 支精确复制率 85.7%(6/7),第 2 支精确复制率 96.4%,第 3 支精确复制率 100%。术后第 1 天治愈率为 87.5%,术后 1 周治愈率为 93.8%,术后 3 个月治愈率为 93.8%,术后 1 年治愈率为 87.5%。**结论** X 线引导下卵圆孔内侧壁进针,能准确复制责任神经支配区疼痛症状,精准治疗三叉神经痛,具有微创、安全、疗效确切等优点,值得推广。

【关键词】 三叉神经痛; 射频消融; X 线引导

中图分类号:R741 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2017)-12-1139-04

Precise radiofrequency ablation by puncturing through medial wall of oval foramen under fluoroscopic guidance for the treatment of primary trigeminal neuralgia YAN Ruhu, ZHANG Wangao, CHEN Daqing, XU Yunpeng, ZONG Huiming, DING Yikun. Interventional Therapy Center, First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui Province 230031, China

Corresponding author: ZHANG Wangao, E-mail: zhangwangao2012@126.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical application value of radiofrequency ablation (RFA) by using different-depth needle-puncturing through medial wall of oval foramen under fluoroscopic guidance in

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.12.019

作者单位: 230031 合肥 安徽中医药大学第一附属医院介入中心

通信作者: 张万高 E-mail: zhangwangao2012@126.com