

- [14] Peng S, Xiong Y, Li K, et al. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast “SonoVue” in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study[J]. Eur J Radiol, 2012, 81: 3832-3838.
- [15] 张 嵘, 梁碧玲, 付加平, 等. 子宫肌瘤的 MR 表现与临床病理相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 954-959.
- [16] 冉剑波, 黄浩然, 李 非, 等. 高强度聚焦超声消融不同 T₂WI 信号子宫肌瘤疗效差异的组织病理学研究[J]. 中国介入影像学与治疗学, 2016, 13: 318-321.
- [17] 姚瑞红, 赵 卫, 姜永能. 六氟化硫微泡在 HIFU 治疗子宫肌瘤中的临床价值[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 928-933.
- [18] Peng S, Zhang L, Hu L, et al. Factors influencing the dosimetry for high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: a retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94: e650.

(收稿日期:2017-01-04)

(本文编辑:俞瑞纲)

·临床研究 Clinical research·

雷替曲塞联合奥沙利铂 TACE 治疗 BCLC B/C 期肝细胞癌的安全性及疗效

黄 芳, 龚环宇, 熊正平

【摘要】 目的 探讨雷替曲塞联合奥沙利铂方案(raltitrexed and oxaliplatin, RO 方案)与碘油乳剂治疗 BCLC B/C 期肝细胞癌的疗效及安全性。**方法** 183 例 BCLC B/C 期肝细胞癌患者,用 RO 方案与碘油乳剂化疗栓塞治疗。治疗方案为雷替曲塞 3 mg/m² 行肝动脉灌注,奥沙利铂 130 mg/m² 结合碘油 5~30 ml 混合成乳剂栓塞。参照 WHO 抗癌药物毒性分级标准观察毒性反应,Child-Pugh 分级观察肝脏损害。随访患者生存期。**结果** 183 例患者,血液学毒性表现为骨髓抑制作用,其中药物引起中性粒细胞计数减少、贫血和血小板减少发生率分别为 21.9%、8.3%和 2.7%;中性粒细胞计数下降分度:Ⅰ度 15.8%,Ⅱ度 5.5%,Ⅲ度 0.6%,Ⅳ度 0。恶心呕吐:Ⅰ~Ⅱ度 71.6%。肝脏损害为转氨酶及胆红素升高。术前 Child-Pugh A 级 96 例, B 级 87 例;术后 48 例由 A 级升至 B 级,6 例由 A 级升至 C 级,12 例由 B 级升至 C 级。本组患者未出现心脏、泌尿系统或神经系统毒性。随访 183 例患者的生存期为 5~35 个月,中位值 20 个月。**结论** RO 方案联合碘油乳剂化疗栓塞治疗 BCLC B/C 期肝细胞癌,是安全的和有效的,而且能改善病人的生活质量。

【关键词】 癌,肝细胞/治疗;肝肿瘤/药物疗法;化学栓塞,治疗性;雷替曲塞;奥沙利铂

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2018)-01-0076-04

The safety and efficacy of raltitrexed combined with oxaliplatin in TACE treatment for BCLC B/C hepatocellular carcinomas HUANG Fang, GONG Huanyu, XIONG Zhengping. Department of Infection, Xiangya No.3 Hospital, Central South University, Changsha, Hunan Province 410013, China

Corresponding author: XIONG Zhengping, E-mail: xiongzhenping126@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with raltitrexed and oxaliplatin (RO) regimen as well as lipiodol emulsion in treating BCLC B/C hepatocellular carcinomas. **Methods** A total of 183 patients with BCLC B/C hepatocellular carcinoma were treated with TACE by using RO regimen and lipiodol emulsion. The therapeutic regimen included raltitrexed 3 mg/m² for hepatic artery perfusion, oxaliplatin 130 mg/m² mixed with lipiodol 5~30 ml emulsion for embolization. The toxicities were assessed according to WHO anti-cancer drug toxicity grading standards. Liver damage was determined by Child-Pugh classification. All the patients were followed up and the survival time was calculated. **Results** In 183 patients, the hematologic toxicity was characterized by bone marrow

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.01.018

作者单位:410013 长沙 中南大学湘雅三医院感染科(黄 芳、龚环宇);湖南省肿瘤医院介入科(熊正平)

通信作者:熊正平 E-mail: xiongzhenping126@126.com

suppression. The incidences of neutropenia, anemia and thrombocytopenia were 21.9%, 8.3% and 2.7%, respectively. The degree I, II, III and IV of neutrophil count decrease were seen in 15.85%, 5.46%, 0.55% and 0% of patients, respectively. Nausea and vomiting of degree I - II was observed in 71.58% of patients. Liver function damage was presented as elevated transaminase and elevated bilirubin level. Preoperative Child-Pugh grade A was seen in 96 patients and grade B in 87 patients. Child-Pugh grade was elevated from preoperative grade A to postoperative grade B in 48 patients, from preoperative grade A to postoperative grade C in 6 patients, and from preoperative grade B to postoperative grade C in 12 patients. In this series, no symptoms or signs of cardiac, urinary or nervous system toxicity were observed. The survival time of 183 patients was 5-35 months, with the median survival time being 20 months. **Conclusion** For the treatment of BCLC B/C hepatocellular carcinomas, TACE using RO regimen and lipiodol emulsion is safe and effective, and it can reliably improve the quality of life of patients. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 76-79)

[Key words] hepatocellular carcinoma; therapy; hepatic neoplasm; drug therapy; chemoembolization, therapeutic; raltitrexed; oxaliplatin

近年来,肝细胞癌的发病率逐年增加,其中大部分在就诊时已属中晚期(BCLC B/C 期),失去外科切除及消融治疗机会,依据 BCLC 治疗标准,治疗首选 TACE 及新药研究为主的综合治疗^[1]。雷替曲塞属于喹唑啉叶酸盐类似物,是一种胸腺合成酶抑制剂。目前关于雷替曲塞的研究大都集中于结直肠癌^[2-3]和结肠癌肝转移^[4]及食管癌^[5]、胃癌^[6]的二期临床。目前国内外仅见少量关于雷替曲塞和奥沙利铂碘油乳剂 TACE 治疗 BCLC B/C 期肝细胞癌的报道^[7],且纳入研究病例数较少。本研究报道雷替曲塞用于肝癌患者治疗的安全性和疗效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 2013 年 8 月至 2016 年 8 月在湖南省肿瘤医院暨中南大学附属肿瘤医院确诊,接受介入治疗的 BCLC B/C 期(BCLC B/C 期分期)肝细胞癌患者 183 例,其中男 162 例,女 21 例。年龄 17~78 岁,中位年龄 47.5 岁。所有患者均行影像学(彩色多普勒超声,CT,MRI)及血液检查。不符合临床诊断标准的病例,采用经影像学引导下穿刺组织细胞学或组织病理学证实。术前 Child-Pugh 分级:A 级 96 例,B 级 87 例。一般临床资料见表 1。

1.1.2 入选标准 ①年龄 20~80 岁;②患者及家属依从性比较好,主动签署知情同意书;③诊断明确;④一般体力情况 KPS 评分大于 80 分;⑤患者拒绝行索拉非尼治疗,要求行介入治疗。排除标准:①患有严重的心、脑、肾、肺疾病;②以往化疗造成严重骨髓抑制;③近期或既往有精神病史;④在本研究中接受过其他药物 TACE 治疗;⑤大量腹水。

表 1 183 例肝癌患者的临床基线特征

| 临床参数 | 结果 |
|----------------------|---------------------|
| 中位年龄/岁 | 47.5 |
| 性别/(男/女) | 162/21 |
| 病毒感染/(HBV/HCV) | 145/15 |
| Child-Pugh 分级/(A/B) | 96/87 |
| 血清 AFP/(μg/ml) | 581.25(0~1000) |
| 血清 VEGF/(pg/ml) | 157.47(49.69~460.9) |
| 肿瘤类型/例(单结节/多结节及弥漫多发) | 45/138 |
| 肿瘤大小/cm | 10.71(2.8~20.3) |
| 门静脉癌栓/n | 101 |
| 肝动脉门静脉瘘/n | 54 |

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用 Seldinger 穿刺技术,用 5 F RH 导管分别在腹腔干或肝总动脉造影,进一步超选择至肝固有动脉、肝左动脉、肝右动脉,再次造影,明确肿瘤大小、数目及分布情况;有异位血供者,如肠系膜上动脉、胃左动脉、膈下动脉等进行造影。首先予以地塞米松 10 mg 联合盐酸帕拉若斯琼 0.25 mg 经导管推注。对于分布弥散多结节型肿瘤,使导管头端越过胃肠道、胆囊等空腔脏器供血动脉后进行化疗栓塞;对于单发肿瘤,超选至肿瘤供血动脉后,使导管头尽可能接近肿瘤,然后进行 TACE。TACE 方案:先采用雷替曲塞(正大天晴公司生产 2 mg/支)3 mg/m² 行肝动脉灌注,然后将奥沙利铂 130 mg/m² 和碘化油混合,用注射器反复抽吸形成乳剂后进行化疗栓塞。

1.2.2 观察指标 183 例患者经 TACE 术后 1、2、4 周,分别检验血常规和肝肾功能并观察临床症状及疗效。不良反应参照世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒性分级标准,肝脏损害参照 Child-Pugh 分级。TACE 术后 4 周再次影像学(CT,MRI)评估疗效,疗效评价按 2010 年 mRECIST 标准,分为完全缓解,

(肿瘤内所有动脉强化区消失定义为 CR)、部分缓解(至少有 30%肿瘤内动脉强化区消失定义为 PR)、稳定(任何靶病灶大小变化介于 PR 和 PD 之间定义为 SD)和进展(与自治疗开始后肿瘤缩至最小时比较,活性病灶长径至少增加 20%定义为 PD)。有效率定义为 CR+PR。随访患者生存期。

2 结果

2.1 用药情况

雷替曲塞总量 4.5~6.0 mg,中位值 5 mg;奥沙利铂总量 195~260 mg,中位值 227.5 mg,超液化碘油 5~30 ml。

2.2 不良反应

雷替曲塞与奥沙利铂碘油乳剂的毒性反应主要表现见表 2。①胃肠道反应:恶心(51.4%)、呕吐(20.2%)、腹泻(1.1%)和食欲不振(9.0%)、便秘(22.4%)。未见黏膜炎、口炎(包括口腔溃疡)、消化不良等不良反应。本研究组患者,恶心呕吐为轻度(WHO 0/2 级),常于用药后 24 h 内发生,都为 0~II 度。②骨髓抑制:白细胞减少(特别是中性粒细胞减少)、贫血和血小板减少(发生率分别为 21.9%、8.3%和 2.7%),这些反应为轻到中度(WHO 1/2),于用药后第 1 或 2 周内发生。中性粒细胞计数下降 I 度 15.8%,II 度 5.5%,III 0.6%。③肝功能受损:主要为转氨酶及胆红素升高。术前 Child-Pugh A 级 96 例,B 级 87 例;术后 48 例由 A 组升至 B 级,6 例由 A 级升至 C 级,12 例由 B 级升至 C 级。本组患者未出现心脏、泌尿系统或神经系统毒性。患者术后短期疼痛反应程度多为 II 度,总占比 47.0%。首次治疗后,腹痛症状及食欲情况明显好转。

表 2 雷替曲塞碘油乳剂 TACE 治疗 HCC 的不良反应

| 不良反应 | n(%) | | | | |
|--------|------------|-----------|----------|----------|------|
| | 0 度 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 |
| 血液系统 | | | | | |
| 血红蛋白 | 168(91.8) | 15(8.3) | 0 | 0 | 0 |
| 中性粒细胞 | 143(78.1) | 29(15.8) | 10(5.5) | 1(0.6) | 0 |
| 血小板 | 178(97.3) | 3(1.6) | 2(1.1) | 0 | 0 |
| 出血 | 183(100.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化系统 | | | | | |
| 丙氨酸转氨酶 | 12(6.6) | 108(59.0) | 63(34.4) | 0 | 0 |
| 腹泻 | 181(98.9) | 2(1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 恶心呕吐 | 52(28.4) | 94(51.4) | 37(20.2) | 0 | 0 |
| 变态反应 | 182(99.4) | 1(0.6) | 0 | 0 | 0 |
| 泌尿系统 | 180(98.4) | 3(1.6) | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 18(9.8) | 54(29.5) | 86(47.0) | 25(13.7) | 0 |

2.3 近期疗效

本组 CR 9 例,PR 108 例,SD 36 例,PD 30 例,

总有效率 63.9%。随访 5~35 个月。163 例患者再次接受 TACE,仍采用雷替曲塞奥沙利铂联合碘油乳剂的治疗方案,最多治疗次数为 6 次。本组患者 31 例失访,失访时间多为治疗后 20~32 个月。目前随访 3 例最长生存时间为 35 个月。见表 2。

3 讨论

对于 TACE 术中的化疗方案,目前尚不统一。雷替曲塞为新一代水溶性胸苷酸合酶抑制剂,该药摄入细胞内,迅速代谢为多谷氨酸类化合物,能在细胞内滞留,长时间发挥作用,它对结肠直肠癌细胞系的抑制作用强于 5-氟尿嘧啶,不良反应发生率^[8]。药代动力学研究显示,患者给予雷替曲塞 3 mg/m² 治疗后,血液药物浓度与时间呈三室模型,受试者静脉滴注后,药物达峰时间均在滴注结束时,终末半衰期为 27.4 h^[9]。张鑫等^[10]研究发现雷替曲塞持续动脉灌注化疗可以在足够的时间内保持局部组织内高浓度,外周血中浓度极低,导致肿瘤局部药物浓度高,直接杀死肿瘤细胞,降低全身不良反应。雷替曲塞主要是以原型药物形式从肾脏排出,不会增加肝脏的负担。奥沙利铂是第三代铂衍生物,疗效强于顺铂,无顺铂肾脏毒性,亦无卡铂骨髓毒性,胃肠道反应轻,无积叠毒性。理论上 RO 方案适用于肝脏肿瘤的治疗。刘文稚^[11]研究认为 RO 方案在临床疗效上与 5-FU/LV 联合奥沙利铂方案相当,但不良反应较轻。王保信等^[12]采用不同的雷替曲塞给药策略对大肠癌肝转移瘤治疗,TACE 研究组的 1、2 年生存率分别为 80.0%、55.0%,静脉输注对照组的分别为 57.5%、32.5%,两组结果差异有统计学意义($P<0.05$)。认为雷替曲塞经 TACE 治疗肝转移瘤优于静脉化疗。因此采用 RO 方案经 TACE 治疗肝细胞癌值得探索。

TACE 术后,雷替曲塞和奥沙利铂的不良反应主要为骨髓抑制,具体表现为白细胞减少、贫血和血小板减少(静脉化疗上述反应的发生率分别为 22%、18%和 5%;本研究的发生率分别为 21.9%、8.3%和 2.7%),这些反应通常为轻到中度,于用药后第 1 或 2 周内发生。发生重度白细胞减少和 4 级的血小板减少,可能会危及生命,尤其与胃肠道不良反应并发时。本组患者无一例达到重度白细胞及血小板减少。全部患者术后 4 周后,白细胞计数均恢复至正常水平(部分患者使用 G-CSF 类药物)。

本组患者中出现恶心呕吐的临床症状均很轻,且发生率较低,恶心(51.4%)、呕吐(20.2%)、腹泻

(1.1%)、便秘(22.4%)。恶心和呕吐程度较轻,通常为 WHO 0/2 级,常于用药后 24 h 内发生。腹泻通常为轻或中度,可能与白细胞减少有关。TACE 术后便秘比例较静脉化疗高的原因,考虑是 TACE 术前少食,术后久卧的缘故。术后常规开塞露 2~4 支肛塞使用能够缓解。

本研究 66 例患者 TACE 术后出现 Child-Pugh 分级上升。胆红素升高和血清白蛋白浓度下降是引起 Child-Pugh 分级上升的主要原因。故 TACE 引起的消化道不良反应不完全由雷替曲塞和奥沙利铂所致,碘油栓塞影响肝脏血供起了重要作用。

唐杰等^[13]研究 95 例肝癌患者,结果雷替曲塞试验组和氟脲苷对照组的疾病有效率分别为 35.1%、32.7% ($P>0.05$),AFP 下降率分别为 40.5%、31.0% ($P>0.05$)。两组的不良反应主要为恶心、呕吐、骨髓抑制、发热及转氨酶升高,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。认为雷替曲塞和奥沙利铂联合治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效与氟脲苷传统方案相当,不良反应可耐受。贺红杰等^[7]研究 53 例肝癌患者,结果雷替曲塞观察组和 5-FU 对照组的中位无进展生存期(mPFS)分别为 10.3 个月、7.2 个月 ($P=0.047$),疾病有效率分别为 77.8%、77.1% ($P>0.05$);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。结论是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疾病无进展生存期。分析原因,考虑肝动脉是肝细胞癌的主要来源血供,采取肝动脉灌注具有局部血药浓度高,全身血药浓度低的药代动力学特点,符合非细胞周期特异性抗肿瘤药抗癌的要求(高浓度,高强度);雷替曲塞半衰期长和奥沙利铂碘化油乳剂使得药物释放缓慢,长时间持续作用于肝癌细胞,符合细胞周期特异性抗肿瘤药抗癌的要求(长时间)。本研究治疗总有效率为 63.93%,高于唐杰等^[13]的研究 35.1%,但低于贺红杰等^[7]的研究 77.8%,分析原因在于入组患者的基线差异所致。因此,TACE 与同样剂量化疗药物静脉化疗相比,可以减轻药物的毒性作用,增强栓塞区域的疗效。

总之,在对 BCLC B/C 期肝细胞癌患者进行介入治疗,用 3 mg/m² 雷替曲塞和 130 mg/m² 奥沙利铂(RO 方案)和碘油乳剂进行化疗栓塞治疗是安全和有效的。

[参考文献]

- [1] Forner A, Gilibert M, Bruix J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11: 525-535.
- [2] 覃金莲, 陆永奎, 刘莎, 等. 雷替曲塞对比 5-氟尿嘧啶一线治疗晚期结直肠癌疗效和不良反应的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23: 84-90.
- [3] 李亮亮. 雷替曲塞联合奥沙利铂化疗治疗晚期大肠癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31: 1857-1859.
- [4] 张新龙, 唐晓军. 雷替曲塞联合奥沙利铂经肝动脉化疗栓塞治疗结直肠癌肝转移的临床效果[J]. 江苏医药, 2016, 42: 810-812.
- [5] 陈程, 马建华, 丁群, 等. 雷替曲塞加奥沙利铂对比 PF 方案放化疗治疗食管癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43: 718-722.
- [6] 王月, 陈铁军, 于丽萍, 等. 雷替曲塞联合多西他赛二线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36: 72.
- [7] 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.
- [8] 庄志祥, 沈旭东, 沈丽琴, 等. 雷替曲塞与 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的疗效比较[J]. 苏州大学学报·医学版, 2010, 30: 573-576.
- [9] 阎昭, 薛津怀, 朱仲玲. 注射用雷替曲塞在结、直肠肿瘤患者体内的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30: 749-752.
- [10] 张鑫, 朱林忠, 朱旭, 等. 雷替曲塞持续动脉灌注化疗的药代动力学研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20: 8-11.
- [11] 刘文雅, 李孟考, 陈祥明. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗结直肠癌肝转移的临床研究[J]. 中华临床医师杂志·电子版, 2015, 9: 146-148.
- [12] 王保信, 张锐, 胡新华, 等. 雷替曲塞联合经肝动脉化疗栓塞术治疗晚期大肠癌肝转移的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32: 742-745.
- [13] 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:2016-12-22)

(本文编辑:俞瑞纲)