

·临床研究 Clinical research·

雷替曲塞经 TACE 治疗原发性肝癌的临床疗效分析

文 军, 刘 丽, 徐向贤, 曹建民, 许 健

【摘要】 目的 探究单药雷替曲塞经 TACE 治疗原发性肝癌的疗效及安全性 **方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 12 月收治的原发性肝癌患者 59 例,分为雷替曲塞组(A 组, $n=24$),表柔比星组(B 组, $n=35$)。A 组行单药雷替曲塞(3 mg/m^2)TACE 治疗,B 组行单药表柔比星(40 mg/m^2)TACE 治疗。1 个月为 1 个疗程,术后分别根据改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)和美国国立癌症研究院常见不良反应术语评定标准(NCI-CTCAE)V4.0 分别进行疗效评价和不良反应评估,并且比较两组中位无进展生存期(mPFS)。**结果** 两组都无完全缓解(CR)病例,其中 A 组治疗有效率(RR)37.5%,疾病控制率(DCR)87.5%;B 组分别为 25.7%,80.5%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组不良反应主要有白细胞减少、红细胞减少、血小板下降、恶心呕吐、发热、肝区疼痛、转氨酶升高,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A、B 两组 mPFS 分别为 181 d、71 d,差异有统计学意义($P=0.042$)。**结论** 雷替曲塞单药方案经 TACE 治疗原发性肝癌的疗效和不良反应与表柔比星相当,但能显著延长患者 mPFS。

【关键词】 雷替曲塞;原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-02-0175-04

TACE with raltitrexed for the treatment of primary hepatocellular carcinoma: analysis of clinical curative effect WEN Jun, LIU Li, XU Xiangxian, CAO Jianming, XU Jian. College of Medical Imaging, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221004, China

Corresponding author: XU Jian, E-mail: 13851656307@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with single drug of raltitrexed in treating primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 59 HCC patients, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2013 to December 2015, were divided into raltitrexed group (group A, $n=24$) and epirubicin group (group B, $n=35$). TACE with single drug of raltitrexed (3 mg/m^2) was adopted for the patients of group A, while TACE with single drug of epirubicin (40 mg/m^2) was employed for the patients of group B. Every therapeutic course lasted for one month. After the treatment, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) and the National Cancer Institute Common Adverse Reaction Terminology Assessment Standard (NCI-CTCAE) V4.0 were separately used to evaluate the curative efficacy and adverse reactions. The median progression free survivals (mPFSs) of the two groups were compared. **Results** No complete remission was achieved in all patients of both groups. In group A, the effective rate was 37.5% and the disease control rate was 87.5%, which in group B were 25.7% and 80.5% respectively; the differences between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). The main adverse reactions included leukopenia, erythrocytopenia, thrombocytopenia, nausea and vomiting, fever, pain at liver region, elevated level of transaminase, etc., but no statistically significant differences in the above indexes existed between the two groups ($P>0.05$). The mPFSs in group A and group B were 181 days and 71 days respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.042$). **Conclusion** In treating primary HCC, the curative effect and adverse reactions of TACE with single drug of raltitrexed are roughly the same as those of TACE with single drug of epirubicin, but TACE with single drug of raltitrexed can significantly prolong

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.02.017

作者单位: 221004 江苏 徐州医科大学医学影像学院(文 军、徐向贤、许 健);东部战区总医院医学影像科(刘 丽、曹建民、许 健)

通信作者: 许 健 E-mail: 13851656307@163.com

patient's mPFS.(J Intervent Radiol, 2019, 28: 175-178)

[Key words] raltitrexed; primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,确诊时大多数已处于中晚期,患者以 TACE 作为首选治疗方案^[1]。肝癌 TACE 术常用的化疗药物为蒽环类、氟尿嘧啶类及铂类等,由于肝癌细胞多药耐药基因的高表达,导致了肝癌对常规的化疗药物不敏感。雷替曲塞是新一代胸腺苷酸合成酶抑制剂,诱导肿瘤细胞凋亡^[2-3],且半衰期长达 198 h,已广泛用于晚期实体肿瘤的治疗^[4-5]。为探讨雷替曲塞在原发性肝癌 TACE 术中的应用价值,回顾性对比分析东部战区总医院连续单独使用雷替曲塞或表柔比星经 TACE 治疗原发性肝癌的两组病例的临床疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析我院 2013 年 1 月—2015 年 12 月收治的单独应用雷替曲塞或表柔比星行 TACE 治疗的原发性肝癌患者 59 例。其中雷替曲塞组(A 组)24 例;表柔比星组(B 组)35 例。纳入标准:①经病理组织学证实或符合原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)^[6]临床诊断标准的肝癌患者;②肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级;③心、肺、肝和肾功能及血象基本正常;④既往未接受雷替曲塞或表柔比星全身化疗或 TACE 者;⑤TACE 所用化疗药物均为单药。排除标准:①患者伴有其他恶性肿瘤或者远处转移;②伴有活动性感染或严重的心肺肝肾功能障碍者;③患者有活动性的消化道出血;④凝血功能严重异常者;⑤肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级者;⑥多脏器功能衰竭者。所有患者至少完成 1 次 TACE 治疗,两组患者的一般资料比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较

参数	A 组(n=24)	B 组(n=35)	P 值
性别(男/女)	17/7	23/12	0.679
年龄/岁	58±10	57±11	0.653
Child-Pugh(A/B)	22/2	32/3	0.717
BCLC 分期(B/C)	14/10	23/12	0.565
TACE/次	2.9±1.9	3.8±2.1	0.097
门静脉受侵犯(有/无)	8/16	9/26	0.511
单发病灶(单/多)	9/15	15/20	0.941

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方法 患者取仰卧位,常规消毒、铺巾,在实施局部麻醉后,采用改良 Seldinger 法经股动脉穿刺,常规用导丝引导将 5 F 导管置入腹

腔干,行肝总动脉造影,明确病灶部位、大小、数量及供血动脉情况。对于未发现肿瘤血供来源或者肿瘤染色缺损的病例,插管至肠系膜上动脉、膈下动脉及右肾动脉等位置仔细寻找。A 组行雷替曲塞(3 mg/m²)+碘油化疗栓塞治疗;对照组行表柔比星(40 mg/m²)+碘油化疗栓塞治疗;每次碘油用量不超过 20 mL。术后给予动脉穿刺点加压包扎,下肢严格制动 8 h,卧床 24 h;监测生命体征,观察穿刺点有无活动性渗血,右足背动脉有无搏动。术后常规保肝、止吐、抑酸护胃、补液等对症支持治疗;观察并记录患者有无恶心呕吐、肝区疼痛、发热等不良反应,并及时对症处理。每次介入治疗前均采用上腹部增强 CT 或 MR 检查进行影像学疗效评估,治疗间隔 4~6 周。

1.2.2 疗效及不良反应评价 所有患者在术后 1 个月左右接受上腹部 CT 或 MRI 检查,根据改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[7]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%,SD 被定义为缩小未达 PR 或增加未达 PD,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。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。术后采用美国国立癌症研究院常见不良反应术语评定标准(NCI-CTCAE) V4.0^[8]进行评价血液不良反应及肝肾功能损害。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 12 月 31 日。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件包对数据进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 *t* 检验;分类资料用百分比表示,两组比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法分析两组患者的生存期并行生存率曲线的 Log-Rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

雷替曲塞组无 CR 病例,获 PR 9 例,SD 12 例,

PD 3 例,RR 为 37.5%,DCR 为 87.5%。表柔比星组亦无 CR 病例,获 PR 9 例,SD 19 例,PD 7 例,RR 为 33.3%,DCR 为 86.7%。A、B 两组 RR 和 DCR 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 TACE 术后疗效比较				n(%)
临床疗效	雷替曲塞组(n=24)	表柔比星组(n=35)	P 值	
CR	0	0	—	
PR	9(37.5)	9(25.7)	0.334	
SD	12(50.0)	19(54.8)	0.746	
PD	3(12.5)	7(19.5)	0.451	
RR	9(37.5)	9(25.7)	0.334	
DCR	21(87.5)	28(80.5)	0.451	

2.2 不良反应

两组患者的不良反应主要为骨髓抑制、恶心呕吐、发热、肝区疼痛、转氨酶升高,均为 1~2 级,可耐受。骨髓抑制主要表现为白细胞减少、红细胞减少及血小板降低。两组患者不良反应差异无明显统计学意义(见表 3)。

表 3 两组患者 TACE 术后不良反应比较				n(%)
项目	雷替曲塞组(n=24)	表柔比星组(n=35)	P 值	
白细胞减少	7(29.2)	12(34.3)	0.679	
红细胞减少	10(41.7)	19(54.3)	0.341	
血小板下降	3(12.5)	9(25.8)	0.215	
恶心呕吐	2(8.3)	5(14.3)	0.487	
发热	1(4.2)	7(20.0)	0.081	
肝区疼痛	4(16.7)	11(31.4)	0.201	
转氨酶升高	4(16.7)	13(52.0)	0.09	

2.3 PFS

雷替曲塞组平均 PFS 为 208.8 d,中位 PFS(mPFS) 为 181 d;表柔比星组平均 PFS 为 115.6 d,mPFS 为 71 d($P=0.042$),差异有统计学意义($P<0.05$),如图 1。

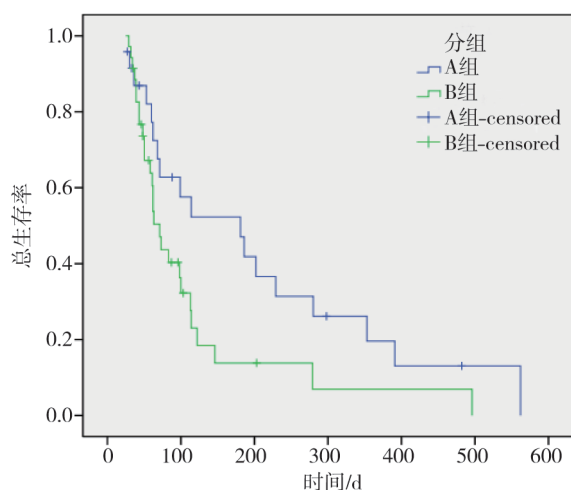


图 1 两组 PFS 比较

3 讨论

肝癌是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其发病率占全球第 5 位,死亡率居第 3 位^[9-10]。我国的肝癌发病率非常高^[11]。2013 年,肝癌引发的全球死亡人数中,超过 50%来自中国^[12]。TACE 作为中晚期肝癌患者的首选治疗方案^[1],但是对于药物的选择没有统一的标准。目前,蒽环类、氟尿嘧啶类及铂类等是最常用的化疗药物。其中,蒽环类化疗药物的代表药物为阿霉素、表柔比星,多为单药或联合使用,长期反复使用许多患者难以耐受。因此寻求更有效的 TACE 治疗用药成为肿瘤介入中亟需解决的问题。

雷替曲塞是一种新型细胞毒药物,属于喹啉类叶酸类似物,是胸腺嘧啶合成酶的特异性抑制剂。早在 1997 年就有学者将雷替曲塞应用于原发性肝癌的治疗^[13]。雷替曲塞的主要作用机制为还原型叶酸甲氨蝶呤由细胞内的叶酸基聚谷氨酸合成酶代谢,产生一系列比雷替曲塞更强的胸苷酸合成酶抑制作用的多聚谷氨酸类化合物,从而依靠抑制细胞 DNA 的合成来产生抗肿瘤作用^[2-3]。

雷替曲塞经 TACE 治疗肝癌国内外均有报道,结果显示,经动脉灌注雷替曲塞是安全有效的,且术后不良反应小^[14-16]。本研究通过回顾性对比研究单用雷替曲塞或表柔比星行 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的有效性及其安全性。结果显示,雷替曲塞组 9 例获 PR,只有 3 例 PD,达到 RR 有 9 例(37.5%),DCR 达 87.5%;表柔比星组的 RR 与 DCR 分别为 33.3%、86.7%,两组差异相比没有统计学意义。分析原因如下:①由于是术后 1 个月评估临床疗效,化疗药物的作用并未完全发挥,可能是以栓塞效果为主,化疗药物的作用是长期的;②栓塞不彻底,化疗药物不能在局部长时间的发挥作用;③患者对化疗药物敏感性差异。在不良反应方面,两组主要表现为骨髓抑制、恶心呕吐、发热、肝区疼痛、转氨酶升高。尽管两组不良反应的发生率的比较没有统计学差异,但是在血小板下降、肝区疼痛和转氨酶升高方面,雷替曲塞组的发生率要比表柔比星组低得多,分别为 12.5%和 25.8%,16.7%和 31.4%,16.7%和 52.0%。两组都有发热,可能与栓塞材料、栓塞剂的用量及栓塞程度有关。两组的不良反应均为 1~2 级,可耐受,不影响患者的后续治疗与日常生活。本研究中,A、B 两组 mPFS 分别为 181 d、71 d($P=0.042$),两组之间比较有统计学差异。虽然单就雷替曲塞的 mPFS 来说,本研究与贺红杰等^[16]研究得出的 10.3

个月存在一定差距,这可能与入组患者质量及治疗方案存在差异有关,但是相对于对照组还是存在显著差异,明显延长了患者的 PFS。分析原因为:同样作用于细胞 DNA,雷替曲塞凭借平均 198 h 的血浆半衰期,相对于表柔比星的平均 40 h 具有显著的优势。TACE 治疗后能够维持长时间的持续有效血药浓度,对肿瘤细胞起到有效杀死及抑制作用。虽然本组数据中两者的不良反应无明显统计学差异,但是对于心脏功能存在异常的患者,雷替曲塞具有替代性优势。

总而言之,雷替曲塞单药 TACE 治疗原发性肝癌是有效且安全的,较统化疗药物表柔比星,在持续治疗效果及不良反应方面存在一定优势,表现为雷替曲塞的 PFS 明显优于表柔比星,更能给患者带来生存获益。当然本研究的不足之处:作为回顾性研究,病例数较少,两组的样本量可能存在偏倚,雷替曲塞单药方案在原发性肝癌介入治疗中的疗效、安全性及长远的生存获益仍需要多中心、大样本进一步研究证实和探索。

[参 考 文 献]

- [1] Vadot L, Boulin M, Guieu B, et al. Clinical and economic impact of drug eluting beads in transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40: 83-90.
- [2] Zhao H, Zhang Y, Sun J, et al. Raltitrexed inhibits HepG2 cell proliferation via G0/G1 cell cycle arrest[J]. Oncol Res, 2016, 23: 237-248.
- [3] Barni S, Ghidini A, Coinu A, et al. A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. Anticancer Drugs, 2014, 25: 1122-1128.
- [4] 曹云娣, 严文跃, 刘宝瑞, 等. 雷替曲塞的研究进展及临床应用[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1: 178-180.
- [5] 吴婷婷, 陈丁丁, 智俊娜, 等. 雷替曲塞的临床应用[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31: 643-646.
- [6] 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, 27: 1141-1159.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [8] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32: 142-144.
- [9] Horikawa M, Miyayama S, Irie T, et al. Development of conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas in Japan: historical, strategic, and technical review[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205: 764-773.
- [10] Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, et al. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma: which, when and how?[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38: 54-62.
- [11] 李爱军, 马森林, 吴孟超. 分子靶向药物在肝癌治疗中的作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27: 255-258.
- [12] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景[J]. 生命科学, 2015, 27: 237-248.
- [13] 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.
- [14] Zhao C, Fan L, Qi F, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin-based transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Drugs, 2016, 27: 689-694.
- [15] 许飞, 李枕瑞, 孙伟, 等. 原发性肝癌 TACE 术中雷替曲塞的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 418-421.
- [16] 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.

(收稿日期:2018-03-09)

(本文编辑:俞瑞纲)