

奥沙利铂联合恩度介入治疗原发性肝癌疗效观察

廖明初,艾小红

(南华大学附属第一医院肿瘤内科,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 探讨奥沙利铂联合恩度在未切除的原发肝癌介入治疗中的疗效及不良反应。**方法** 回顾性收集原发肝癌患者 99 例,其中 48 例灌注奥沙利铂联合恩度治疗,为联合治疗组。51 例仅灌注奥沙利铂治疗,为奥沙利铂组。**结果** 联合治疗组客观缓解率为 91%,显著高于奥沙利铂组(74%)($P=0.0024$)。经统计学处理发现,奥沙利铂联合恩度灌注法与其客观缓解率有较高相关性,为其相关独立因素($HR=0.18;P=0.012$)。而总的不良反应发生率联合治疗组为 50%,奥沙利铂组为 49%,两组比较无差异($P=0.575$)。**结论** 奥沙利铂联合恩度在原发肝癌介入治疗中具有较好疗效且不良反应轻。

关键词: 奥沙利铂; 恩度; 原发性肝癌; 疗效

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A

The Effect Observation of Oxaliplatin Combined with Rh-endostatin in Transarterial Chemoembolisation of Primary Hepatocellular Carcinoma

LIAO Mingchu, AI Xiaohong

(The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the initial safety and efficacy of combination therapy using oxaliplatin plus rh-endostatin for transarterial chemoembolisation(TACE) of unresectable hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** Patients who underwent TACE using oxaliplatin plus rh-endostatin($n=48$) and control patients who underwent TACE using oxaliplatin-alone($n=51$) were included in this study. **Results** The objective response rate in the oxaliplatin plus rh-endostatin group(91%) was significantly higher than that in the oxaliplatin group(74%, $P=0.024$). Use of oxaliplatin and rh-endostatin was an independent factor associated with higher objective response rate(hazard ratio = 0.18; $P=0.012$). Overall incidence adverse events was not significantly different between the oxaliplatin plus rh-endostatin group(50%) and the oxaliplatin group(49%, $P=0.575$). **Conclusion** TACE using oxaliplatin plus rh-endostatin was associated with an increased objective response rate and comparable adverse effects compared to TACE using oxaliplatin-alone.

Key words: oxaliplatin; rh-endostatin; primary hepatocellular carcinoma; therapy efficacy

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是位居世界第五位的常见实体肿瘤,病死率位居第三位。中国是全世界肝癌发病率最高的国家,且绝大多数就诊患者均已为晚期^[1-2]。目前,肝细胞癌治疗的一线方案是肝移植和手术切除,并且只适用于早期无转移患者。由于大多数患者就诊时即为晚期,所以只能采用二线方案,即利用介入化疗、化放

疗等综合治疗方法尽量杀灭所有的肝癌细胞。介入治疗创伤小,适应证宽,疗效好,目前对于不能手术切除肝癌首选以经导管肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolisation, TACE)为主的综合介入治疗^[3]。近年来,奥沙利铂等新一代的化疗药物相继问世和应用,使得胃肠癌化疗进步明显,预后显著改善,推动和启发了肝癌化疗的研究。国内外已进行了一系列的临床观察和Ⅱ期研究,均提示含奥沙利铂的化疗方案治疗肝癌有效,客观有效率有所提高,能控制病情发展,减轻症状,可能延长生存,因而广受重视。重组人血管内皮抑制素(rh-ES)是国内学

收稿日期:2013-04-09

作者简介:廖明初,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤内科治疗, E-mail: lxzdoctor@163.com. 通讯作者艾小红,硕士,主任医师,硕士生导师,研究方向:肿瘤内科治疗, E-mail: aixiaohong113@sohu.com.

者自主研发的抗血管生成类药物,对肿瘤血管生成具有广谱抑制作用,且有研究表明恩度联合表柔比星介入治疗肝癌可使患者体内 VEGF 血清水平下降从而提高治疗有效率^[4]。针对介入治疗术中不同化疗方案的应用,本研究对比使用奥沙利铂单药及联合恩度方案灌注两组的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2011 年 9 月~2012 年 12 月期间在本院行介入治疗原发性肝癌患者 99 例,其中 48 例灌注奥沙利铂联合恩度治疗,为联合治疗组。51 例仅灌注奥沙利铂治疗,为奥沙利铂组。入组标准:具有完整的影像学及化验等检查结果和可靠的原发肝癌诊断资料;无远处及肝内转移的单发或多发小肝癌;无 TACE 手术禁忌症,且经过 3 次以上 TACE 治疗;完整的术前及术后每间隔一个月血常规及 AFP 及 CA19-9 化验报告单。

1.2 方法

双侧腹股沟消毒,局麻后应用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉成功后置入 5F 动脉短鞘。沿鞘送入 5Fcobra 导管,将导管送至肝左或右动脉造影确定肿瘤染色,使用微导管超选至肿瘤血管,将奥沙利铂(艾素规格 20 mg 瓶,国药准字 H20000337,2010-09-30 江苏恒瑞医药股份有限公司)溶于 0.9% NaCl 溶液中缓慢灌注,然后再将恩度(英文名称:Recombinant Human Endostatin Injection,批准文号:国药准字 S20050088,2010-09-30 山东先声麦得津生物制药有限公司 15 mg/2.4 × 10⁵ U/3 mL/支)与碘油混合液注入,最后注入碘佛醇与明胶海绵颗粒混合液再次造影确定肿瘤染色消失情况下进行超选下一病灶。化疗药物剂量及栓塞剂剂量依据肿瘤大小及患者肾功能合理应用。

治疗方法:采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉,引入 RH 导管至腹腔动脉造影,对比剂注入速率 4~5 mL/s,时间 5~6 s,明确病变部位和供血动脉后,借助导丝完成超选,根据病灶具体情况选择单纯灌注化疗药物或经导管灌注结合化疗栓塞。栓塞采用奥沙利铂或奥沙利铂联合恩度和超液态碘化油混合的乳剂。用药剂量:奥沙利铂、恩度、超液态碘化油根据患者个体情况选择用量。介入治疗后常规止吐、保肝治疗,2 次治疗间歇期患者可以应用保肝药物及抗癌药物。

最初 3 次介入治疗间隔 4~6 周,每次介入治疗前均复查肝脏增强 CT。3 次介入治疗后间隔 1~2 个月复查肝脏 CT。患者有自觉症状随时复查 CT,根据复查结果决定是否继续介入治疗。自患者初次接受介入治疗开始随访至病情进展,记录疾病进展时间。

1.3 疗效评价

TACE 的疗效是在治疗后 1 个月所检查的三相对比增强 CT 图像,观察到的病灶最大直径变化的基础上进行评价的。复发的评估是以对比增强 CT 动脉期图像中出现异常的早期增强为证据的。有效率的评估根据《修订版实体肿瘤的疗效评价标准》^[5]。有效率的类型包括:完全缓解(CR,任何肿瘤内动脉期增强的消失),部分缓解(PR,可测量的病灶的直径总和至少下降 30%),疾病稳定(SD,任何情况下不符合为其他三类),疾病进展(PD,可测量的病变直径的总和至少增加了 20%)。客观缓解率被定义为 CR 和 PR 的总和。病灶区域的碘油摄取区视为坏死组织。

1.4 毒性评价

根据美国国家癌症研究所的常用术语标准(4.0 版)对治疗相关的不良反应进行评估。对治疗后四周内的不良反应作为评价等级的最大变化。评估因素包括发热、厌食、疼痛、恶心、呕吐、疲劳、转移酶水平、丙氨酸氨基转移酶、血清淀粉酶、总胆红素和肌酐的升高,低蛋白血症;继发性白细胞减少、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、嗜酸性粒细胞增多,贫血和血小板减少。

1.5 统计分析

采用 Mann-Whitney *U* 检验或配对 *t*-检验分析联合治疗组与奥沙利铂组的患者基本资料,肿瘤的特点及治疗程序。两组间的治疗疗效和不良反应采用 Mann-Whitney *U* 检验进行分析。使用多变量和单变量统计分析客观缓解率的影响因素。对单变量分析中 $P < 0.2$ 的所有变量进行多变量逻辑回归分析。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 时,所有研究因素被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较

从表 1 可见,联合治疗组血清 α -甲胎蛋白(AFP)水平显著高于奥沙利铂组($P = 0.026$)。其他因素两组间比较无显著差异($P > 0.05$)。

表 1 两组患者基本资料、肿瘤特征及治疗方案的比较

指标	联合治疗组(<i>n</i> = 48)	奥沙利铂组(<i>n</i> = 51)	<i>P</i> 值
女/男(例)	20/28	21/30	0.964
年龄(岁)	72[47 ~ 83]	73[45 ~ 83]	0.872
乙肝/丙肝/其他(例)	8/32/8	10/34/7	0.617
Child-Pugh 分级 A/B(例)	39/9	37/14	0.310
TMN 分期(I/II/III/IV)(例)	14/22/11/1	8/27/14/2	0.166
治疗史(初发/复发)(例)	13/35	19/32	0.283
最大瘤径(mm)	20[5 ~ 71]	19[10 ~ 100]	0.953
血清 AFP 水平(ng/mL)	24.5[3 ~ 11555]	19[3 ~ 3557]	0.026
治疗范围(亚段/段/叶/全肝)(例)	20/13/11/4	14/19/14/4	0.297
治疗肿瘤数目(1/2/3/4/≥5)(例)	22/6/4/2/14	19/10/5/4/13	0.715
碘油用量(mL/次)	4[1 ~ 10]	4[1 ~ 10]	0.674
奥沙利铂用量(mg/次)	70[17.5 ~ 140]	70[20 ~ 140]	0.814
恩度用量(mg/次)	10[2.5 ~ 20]	—	—

括号内的数据为数据范围. TMN 分期根据日本肝癌研究组^[6]修订的 TNM 分期系统

2.2 两组疗效的比较

从表 2 可见,在联合治疗组中 28 例(58%)和奥沙利铂组中 22 例(43%)分别获得 CR,两组 CR 率无显著差异($P=0.133$)。在联合治疗组中 44 例(91%)和奥沙利铂组中 38 例(74%)分别获得客观缓解,联合治疗组客观缓解率明显高于奥沙利铂组($P=0.024$)。

2.3 客观缓解率的影响因素分析

单因素分析显示复发的原发性肝癌($P=0.031$)和一叶或全肝肿瘤化疗栓塞($P=0.004$)是与低客观缓解率显著相关的因素。奥沙利铂联合恩度的灌注化疗方案($P=0.030$)与高的客观缓解率显著相关。通过多因素逻辑回归分析,奥沙利铂联

合恩度的治疗方案是与高的客观缓解率(危险比 = 0.18, $P=0.012$)相关的独立因素。较低的客观缓解率与复发的原发性肝癌(危险比 = 11.6, $P=0.025$)和叶或全肝化疗栓塞相关(危险比 = 4.7, $P=0.012$)(表 3)。

表 2 两组肝癌介入化疗栓塞治疗疗效评价(例,%)

预后情况	联合治疗组(<i>n</i> = 48)	奥沙利铂组(<i>n</i> = 51)
完全缓解	28(58)	22(43)
部分缓解	16(33)	16(31)
病情稳定	2(4)	9(18)
病情进展	2(4)	4(8)

表 3 单变量和多变量分析化疗栓塞的客观缓解率的影响因素

指 标	单变量		多变量	
	危险比	<i>P</i> 值	危险比	<i>P</i> 值
治疗史	9.7(1.2 ~ 76.9)	0.031	11.6(1.3 ~ 100.3)	0.025
治疗范围	5.0(1.6 ~ 15.1)	0.004	4.7(1.4 ~ 16.0)	0.012
治疗药物	0.26(0.07 ~ 0.88)	0.030	0.18(0.04 ~ 0.69)	0.012

2.4 两组不良反应的比较

如表 4 所示,整体不良反应的发生率分别为联合治疗组 50%(435 类)和奥沙利铂组 49%(450 类)。两组之间的不良反应发生率没有显著差异($P=0.575$)。所有的不良反应中,贫血($P=0.019$)在

联合治疗组中出现显著频繁,而疲劳($P=0.025$)则出现不频繁。联合治疗组和奥沙利铂组的严重不良反应的发生率(3 或 4 级副反应)分别为 7.4%(64 个不良反应)和 7.7%(71 个不良反应)。

表 4 两组化疗栓塞后的不良反应发生率的比较(%,例)

指标	联合用药组(n=48)		奥沙利铂组(n=51)		P 值	
	总体(1/2/3/4)	3/4 级(%)	总体(1/2/3/4)	3/4 级(%)	总体	3/4 级
发热	62(28/2/0/0)	0	52(24/3/0/0)	0	0.434	—
厌食	47(20/3/0/0)	0	39(14/6/0/0)	0	0.122	—
疼痛	58(14/14/0/0)	0	52(19/7/1/0)	2	0.307	0.342
恶心	43(18/3/0/0)	0	54(26/2/0/0)	0	0.362	—
呕吐	35(14/3/0/0)	0	33(15/2/0/0)	0	0.777	—
疲劳	35(14/3/0/0)	0	56(21/8/0/0)	0	0.025*	—
AST 升高	93(18/3/22/2)	50	94(21/7/18/2)	39	0.521	0.284
ALT 升高	93(15/10/18/2)	41	88(19/6/16/4)	39	0.477	0.808
淀粉酶升高	16(5/1/2/0)	4	17(6/1/2/0)	4	0.915	0.959
低蛋白血症	62(22/8/0/0)	0	54(12/15/1/0)	2	0.773	0.342
胆红素升高	50(10/12/2/0)	4	66(17/11/6/0)	11	0.150	0.170
肌酐增高	31(10/4/0/1)	2	21(8/3/0/0)	0	0.492	0.312
白细胞减少	12(3/2/1/0)	2	7(4/0/0/0)	0	0.402	0.312
中性粒细胞减少	10(3/2/0/0)	0	5(3/0/0/0)	0	0.389	—
淋巴细胞减少	97(19/15/12/1)	27	90(10/20/14/2)	31	0.487	0.644
嗜酸性粒细胞增多	20(10/0/0/0)	0	23(11/1/0/0)	0	0.715	—
贫血	83(34/5/1/0)	2	60(27/3/1/0)	2	0.019*	0.977
血小板减少	50(17/7/0/0)	0	60(18/9/4/0)	8	0.145	0.049*

括号中的数字(1/2/3/4)表示归类级别,根据美国国家癌症研究所常见术语标准(4.0 版)分级

3 讨 论

TACE 治疗中晚期肝癌的标准疗法之一可将 15%~55% 患者的中位生存时间从 16 个月提高到 20 个月以上。然而,TACE 并无标准优化的化疗方案,TACE 涉及药物种类、剂量、栓塞方式及栓塞物的选择,需制定计划重复治疗。随着新抗肿瘤药物及剂型的涌现,TACE 治疗亦衍生出多种新的抗肿瘤药物灌注方案。

奥沙利铂是第三代水溶性铂类化合物,其中央铂原子被一草酸和 1,2-二氨基环己烷包围,呈反式构象,是一个立体异构体。奥沙利铂以 DNA 为作用靶点,作用机理与顺铂(DDP)相同,铂原子与 DNA 形成链内交联、链间交联及蛋白质交联,使 DNA 损伤;由于 L-OHP 的化学结构不同于 DDP,DDP 中的氨基酸被 1,2-二氨基环己烷集团(DACH)代替,DACH-pt 比 NH4-pt 与 DNA 结合速率快 10 倍以上,且结合牢固作用强,Pt 破坏 DNA 功能且 5-FU 干扰 DNA 合成,两者联合应用有协同作用。

在本研究中,使用奥沙利铂联合恩度的 TACE 术获得比单药奥沙利铂更高的客观缓解率。单纯用碘油及奥沙利铂化疗栓塞的研究报道,客观缓解率为 42.9%^[7],与本研究相比较低(CR+PR=74%)。与既往研究病例相比,在这项研究中,更多的患者是

予以节段性或更远端肿瘤组织的化疗栓塞(64%比 18%),而这是一个影响客观缓解率的独立因子。根据本次调查研究,TACE 中使用奥沙利铂,47% 的患者靶区病灶的大小减小了 50% 以上。意想不到的是,在目前的研究中观察到的奥沙利铂联合内皮抑制素恩度栓塞治疗客观缓解率(91%)大大高于既往研究报道的奥沙利铂单药化疗栓塞的 TACE 术。

使用奥沙利铂加恩度联合治疗改善客观缓解率的原因可能是恩度能抑制内皮因子受体,导致肿瘤再生血管障碍。在同一肝区重复使用奥沙利铂临床上是可行的,不会引起大血管闭塞或动静脉分流。但是,因为某些血管损伤可能会导致肿瘤滋养血管的早期再通,单用奥沙利铂的 TACE 可能导致肿瘤供血的早期恢复和肿瘤部位沉积碘油的早期流失。与此相反,TACE 中使用血管内皮抑制因子恩度能抑制再生血管生成,从而阻止肿瘤血管的早期重建^[8]。

联合奥沙利铂与恩度治疗相关的毒性,一般症状较轻,患者易于耐受。使用奥沙利铂联合恩度方案的不良反应的整体发生率与那些单独使用奥沙利铂是不相上下的。造成这种联合治疗的主要毒性反应是肝功能障碍和骨髓抑制,但这种联合治疗量的毒性反应类似于使用奥沙利铂单药毒性。在联合治疗方案中,所有的临床毒性如恶心、疼痛或发热均被

限制在2级以内。严重不良的发生率(3或4级)联合组也与单药组持平。联合方案治疗中观察到1例(2%)急性肾功能衰竭。在单药组中,肌酐水平升高至3或4级的发生率为1.8%。这可能是TACE过程用于给药的造影剂引发的肾毒性,但不排除因奥沙利铂造成。

本研究具有一定的局限性。首先,这项研究是一项回顾性比较分析,而不是一个随机对照试验,因此,可能包括选择偏倚。客观缓解率的提高也可能有一部分是由于新型导管或术者的栓塞技术提高所致。第二,病例中没有组织病理学证实的肝细胞癌。所有肝癌的诊断都是基于其影像学表现及血清肿瘤标志物水平。因此,肝细胞癌以外的肿瘤也可能已被无意地包括在本研究中。第三,观察期是比较短的。出于这个原因无法确定使用联合方案的长期安全性和结果。最后,本研究样本量偏小的,这限制了可作为亚组分析的患者的数量。

总之,对于不能切除肝癌,在分组患者资料、肿瘤特性、治疗方案相匹配的情况下,使用联合奥沙利铂和恩度化疗方案的TACE术,与单独使用奥沙利铂方案相比,具有更高的客观缓解率,其不良反应的发生率无明显差异。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(6): 394-399.
- [4] 尹国文, 陈世晞, 陈森清, 等. 重组人血管内皮抑制素联合介入治疗肝癌[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(5): 978.
- [5] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.
- [6] Makuuchi M, Belghiti J, Belli G, et al. IHPBA concordant classification of primary liver cancer: working group report[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003, 10(1): 26-30.
- [7] 华燕艳, 李杰, 杨章庚, 等. 含奥沙利铂方案TACE治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(5): 456-459.
- [8] Bao Y, Feng WM, Tang CW, et al. Endostatin inhibits angiogenesis in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(117): 1566-1568.

(此文编辑:朱雯霞)