

含雷替曲塞方案经 TACE 治疗 45 例中晚期肝癌的临床疗效

Clinical Efficacy of TACE with Retivatrexate-Containing Regimen in the Treatment of 45 Cases with Advanced Liver Cancer// ZHAO Bao-kui, HE Li, WU Ze-tao, MA Yan-shou, WANG Yuan, ZHANG Qing-yan

赵宝魁¹, 贺莉¹, 吴泽涛², 马彦寿², 王圆¹, 张庆艳¹

(1. 青海红十字医院, 青海 西宁 810000;

2. 青海省人民医院, 青海 西宁 810000)

摘要: [目的] 探讨基于雷替曲塞化疗方案联合肝动脉化疗栓塞术(trans-arterial chemo-embolization, TACE)治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。[方法] 选择 2013 年 7 月至 2016 年 7 月介入治疗科治疗的中晚期原发性肝癌患者 80 例, 根据不同的治疗方案, 随机分为观察组(45 例)和对照组(35 例)。对照组予以氟尿嘧啶和奥沙利铂化疗方案加 TACE 治疗, 观察组在上述治疗方案基础上联合雷替曲塞治疗, 比较两组患者术后疗效。[结果] 治疗后 6 个月, 观察组患者术后肿瘤缓解率高于对照组($\chi^2=7.467, P=0.006$), 观察组患者 AFP 和 AST 水平均低于对照组($t=6.622, 2.338, P<0.001, 0.022$), 两组患者其余化验指标无统计学差异。两组患者术后不良反应及并发症发生率无统计学差异。随访 3 年后, 观察组患者中位生存时间为 20 个月, 1 年、2 年、3 年生存率分别为 60.00%、42.22%、33.33%, 对照组患者中位生存时间为 12 个月, 1 年、2 年、3 年生存率分别为 42.86%、20.00%、14.29%。观察组患者术后生存时间显著性高于对照组($\chi^2=4.981, P=0.026$)。[结论] 基于雷替曲塞方案联合 TACE 治疗中晚期肝癌可降低患者 AFP 水平, 提高治疗效果, 远期疗效方面可延长肝癌患者生存时间, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 原发性肝癌; 雷替曲塞; 肝动脉化疗栓塞术; 临床疗效

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0841-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B018

肝动脉化疗栓塞术(trans-arterial chemo-embolization, TACE)通过将栓塞剂和化疗药物注射到肿瘤的供应血管, 从而诱导肿瘤缺血坏死, 具有微创、快速恢复、延缓疾病进展、延长患者生存期等优点。因此, TACE 逐渐成为治疗原发性肝癌的重要方法, 适用于不能耐受手术切除的中晚期肝癌患者^[1]。TACE 采用多种化疗药物, 其中氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)和铂类最常用, 然而 5-Fu 方案与多种不良事件相关, 限制了其在 TACE 中的应用。雷替曲塞是一种基于喹啉叶酸盐类似物的特异性胸苷酸合成酶抑制剂, 可有效地特异性地抑制胸苷酸合成酶。在晚期结直肠癌患者的一项 III 期研究中, 雷替曲塞具有与氟尿嘧啶相同的功效和较低的毒性^[2]。本研究探讨基于雷替曲塞方案联合 TACE 治疗中晚期原发性肝细胞癌的安全性及其对生存时间的影响。

通信作者: 赵宝魁, 主治医师, 硕士; 青海红十字医院介入科, 青海省西宁市城中区南大街 55 号(810000); E-mail: puden123@sina.com
收稿日期: 2019-11-06; **修回日期:** 2019-12-03

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 7 月至 2016 年 7 月于青海省红十字医院介入科治疗的 80 例中晚期原发性肝细胞癌患者作为研究对象。纳入标准: 未接受过相关治疗的患者、经病理或临床确诊为中晚期肝细胞癌、心肺肾功能良好、不能行根治性切除、巴塞罗那(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期为 B 期或 C 期、肝肾功能正常、临床资料完整、肝功能 Child-Pugh A 或 B、预期寿命至少 3 个月。排除标准: 严重心肺疾病、伴有其他恶性肿瘤和血液疾病、孕妇和哺乳期妇女、凝血功能异常、可行根治性切除、肝功能 Child-Pugh C、肿瘤远处转移。其中男性 62 例(77.5%), 女性 18 例(22.5%), 年龄 35~73 岁, 肿瘤直径 5~14cm。患者随机分为单纯 TACE 组(对照组, 35 例), TACE 联合雷替曲塞组(观察组, 45 例)(Table 1)。

Table 1 Comparison of general information between two groups

Index	Observation group (n=45)	Control group (n=35)	t/χ^2	P
Age	62.36±8.85	60.34±8.71	1.020	0.311
Gender(Male/Female)	35/10	27/8	0.005	0.946
Liver function(A/B)	40/5	26/9	2.908	0.088
Tumor diameter(cm)	7.86±2.94	7.24±2.68	0.972	0.334
BCLC staging(B/C)	30/15	24/11	0.033	0.857
Portal vein branch cancer thrombus(Yes/No)	13/32	13/22	0.611	0.434
TACE frequency	3.17±1.12	3.68±1.64	1.650	0.103
Number of tumors(Single/Multiple)	10/35	7/28	0.058	0.810
Ascites(Yes/No)	5/40	8/27	1.996	0.158
Cirrhosis(Yes/No)	34/11	25/10	0.173	0.677

1.2 方 法

对照组行单纯 TACE 治疗,采用 Seldinger 技术穿刺股动脉并插管,然后进行肝总动脉和肝左右动脉、肝固有动脉血管造影,观察肿瘤血液供应和分支状态。确定供应肿瘤的血管后,将化疗药物和适量栓塞剂(碘油 10~30ml 和适量表柔比星混悬液)注入肿瘤血管。化疗药物包括 5-Fu(500mg/m²)和奥沙利铂(130mg/m²)。观察组患者在原先基础上联合雷替曲塞 3mg/m²。两组患者术后均予以保肝等对症治疗。所有患者共行 TACE 治疗进行 1~3 次,间隔时间为 1 个月左右,具体栓塞次数主要取决于患者的耐受性。

成功栓塞的标准如下:患者完成 TACE 后,行 DSA 检查显示肿瘤并未染色。TACE 后约 1 个月,进行肝脏增强 CT 复查,此后每 3 个月进行 1 次,若复查显示肿瘤复发,则需再次行 TACE 治疗。

1.3 疗效评估

治疗 6 个月后,根据修正的实体肿瘤疗效评价标准(mRECIST)评估疗效,包括完全缓解、部分缓解、稳定和进展。完全缓解:动脉期肿瘤基本消失,无新病变;部分缓解:动脉期肿瘤直径缩小超过 30%;稳定:动脉期肿瘤直径缩小不超过 30%或直径增加不超过 20%;进展:动脉期病灶直径增加超过 20%或有新肿瘤病灶出现。总缓解率=(完全缓解+部分缓解)/病例总数×100%^[3]。

治疗后 6 个月后采集外周静脉血检测相关指标,如甲胎蛋白(AFP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间(PT)、白蛋白水平(ALB)、血常规。观察两组患者术后并发症和不良反应的发生,如黄疸、腹水、

胃肠道不适、肝脏不适等不适症状。

1.4 随 访

患者在治疗后每 3 个月进行一次随访,主要通过门诊和电话方式进行随访,最长随访达 36 个月。每次随访均行常规化验和腹部增强 CT 检查。总生存期(OS)指首次行 TACE 治疗至因任何原

因引起死亡或最后随访的时间。随访时间截止至 2019 年 7 月。随访率为 100%。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计软件分析数据。正态分布的数据采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并用 t 检验进行比较。分类变量两组比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法来比较生存率,组间差异采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效

所有患者均成功实施 TACE 治疗,栓塞成功后行 DSA 检查未见肿瘤染色。治疗期间无意外的不良事件或毒性死亡,观察组共完成 TACE 治疗 143 次,平均 3.17 次;对照组共完成 TACE 治疗 129 次,平均 3.68 次。

治疗后 6 个月,患者术后缓解 60 例(75%)。观察组完全缓解 15 例、部分缓解 24 例、稳定 4 例、进展 2 例,缓解率为 86.67%(39/45);对照组完全缓解 5 例、部分缓解 16 例、稳定 9 例、进展 5 例,缓解率为 60.00%(21/35),两组间疗效差异有统计学意义($\chi^2=7.467, P=0.006$)。两组患者术前相关化验指标无统计学差异,治疗后 6 个月,观察组患者的 AFP 水平低于对照组($t=6.622, P<0.001$),AST 水平低于对照组($t=2.338, P=0.022$)。两组患者其余指标无统计学差异(Table 2)。

2.2 术后并发症及不良反应

32 例患者术后发生并发症及不良反应,发生率为 40.00%(32/80),其中观察组 19 例,对照组 13 例,

两组间不良反应率无统计学差异($\chi^2=0.212, P=0.645$)。术后主要的并发症及不良反应有黄疸、腹水、肝脏不适、消化道出血、肾功能衰竭、发热、恶心、呕吐、血小板减少症、中性粒细胞减少,未观察到意外的不良事件或毒性死亡(Table 3)。

2.3 术后生存率

以患者首次接受 TACE 治疗的时间为起点,随访截至 2019 年 7 月。观察组患者中位生存时间为 20 个月,1 年、2 年、3 年生存率分别为 60.00%、42.22%、33.33%,其中 15 例在随访结束时存活。对照组患者中位生存时间为 12 个月,1 年、2 年、3 年生存率分别为 42.86%、20.00%、14.29%,其中 5 例随访结束时存活。观察组患者术后生存率明显高于对照组($\chi^2=4.981, P=0.026$)。

3 讨论

大部分肝癌患者确诊时已处于中晚期,该部分患者常见的治疗方法包括 TACE、射频消融术、冷冻疗法和微波消融等。肝脏肿瘤通过肝动脉接受 90% 血液供应,TACE 利用碘油等栓塞剂栓塞肝癌的供血动脉,继而诱导肿瘤缺血性坏死。同时可以通过直接给予化疗药物进入肝脏转移灶,特异性地增加病灶中的药物浓度且全身毒性较低^[3]。相关研究表明,TACE 是中晚期不可切除肝癌患者的一种重要治疗选择。目前,TACE 联合其他局部治疗的综合治疗方式成为中晚期肝癌的主要疗法^[4]。本研究旨在评估中晚期肝细胞癌患者使用雷替曲塞联合 TACE 治疗的临床疗效。

作为一种新的化疗药物,雷替曲塞已被广泛用于多种癌症的静脉化疗。Shao 等^[2]研究表明 TACE 联合雷替曲塞和奥沙利铂治疗结直肠癌肝转移有助于预后,患者耐受性较好;同时在巨块型肝癌患者中,运用雷替曲塞联合奥沙利铂及表柔比星可明显提高患者生存时间,不增加术后并发症及不良反应^[5]。本

Table 2 Comparison of postoperative efficacy and laboratory indicators between two groups

Clinical efficacy	Observation group (n=45)	Control group (n=35)	t/χ^2	P
Remission/non-remission	39/6	21/14	7.467	0.006
AFP Preoperative	326.96±65.23	345.56±70.28	1.223	0.225
6 months after operation	85.49±15.26	113.25±22.19	6.622	<0.001
ALT Preoperative	185.24±42.36	175.36±39.57	1.065	0.290
6 months after operation	68.17±13.26	74.59±18.52	1.806	0.075
AST Preoperative	181.36±41.37	186.24±42.45	0.517	0.606
6 months after operation	62.18±12.56	69.21±14.29	2.338	0.022
TBIL Preoperative	74.59±21.47	78.24±22.58	0.737	0.463
6 months after operation	28.25±8.15	32.19±10.39	1.902	0.061
ALB Preoperative	36.75±6.14	35.74±6.08	0.733	0.466
6 months after operation	37.45±6.84	37.26±6.47	0.126	0.900
PT Preoperative	12.81±3.29	13.48±4.09	0.812	0.419
6 months after operation	10.23±2.48	11.17±2.86	1.573	0.120

Table 3 Comparison of postoperative complications and adverse reactions between two groups

Complications/Adversereactions	Observation group (n=45)	Control group (n=35)	χ^2	P
Jaundice	2	0	1.595	0.207
Ascites	0	1	1.302	0.254
Gastrointestinal reaction	4	3	0.002	0.960
Liver discomfort	8	7	0.064	0.801
Gastrointestinal bleeding	0	1	1.302	0.254
Renal failure	3	3	0.103	0.748
Heat	8	5	0.176	0.674
Feel sick and vomit	6	4	0.065	0.798
Thrombocytopenia	6	3	0.447	0.504
Neutropenia	4	2	0.286	0.593
Number of patients	19	13	0.212	0.645

研究结果显示,观察组患者 TACE 术后 6 个月肿瘤标志物 AFP 水平显著性低于对照组,同时观察组患者术后总缓解率显著性高于对照组。因此,基于雷替曲塞加奥沙利铂、5-Fu 化疗方案联合 TACE 可有效地治疗中晚期肝癌。

基于雷替曲塞方案的优越性可以通过几个原因来解释。首先,雷替曲塞短期输注可以有效地抑制胸苷酸合成酶的活性^[6],可在约 1h 内输注,其抗肿瘤作用比 5-Fu 持续时间更长,由于 5-Fu 动脉内给药时间约 44h,并且导管血栓形成和导管相关感染的发生率更高^[7];其次,雷替曲塞为高选择性抗代谢药,可抑制细胞 DNA 合成,且能长时间滞留在细胞内发挥细胞毒性作用^[8];最后,雷替曲塞可以提高奥沙利铂的疗效。研究表明以雷替曲塞加奥沙利铂为基础的 TACE 比 5-Fu 加奥沙利铂为基础的 TACE

有更好的客观反应率^[9]。沈永奇等^[10]研究显示雷替曲塞联合奥沙利铂应用于中晚期原发性肝癌具有良好的病情控制率和生存获益。本研究进一步观察患者术后生存时间,观察组患者术后1年、2年、3年生存率分别为60.00%、42.22%和33.33%,对照组患者1年、2年、3年生存率分别为42.86%、20.00%和14.29%,观察组患者术后生存时间显著性高于对照组,提示基于雷替曲塞方案联合TACE可延长中晚期肝癌患者生存时间。当然该结论还需更多的临床研究加以验证。

TACE术后常会出现一些并发症及不良反应,最常见的是发热寒战、肝脏不适,其他包括黄疸、腹水、胃肠道反应、消化道出血、中性粒细胞减少等。研究表明,奥沙利铂加雷替曲塞在治疗结直肠癌患者中的疗效与其他传统一线治疗相似,并且与中性粒细胞减少、胃肠道毒性以及心脏毒性等副作用及并发症较少有关^[7]。本研究中,两组患者术后并发症及不良反应的发生率无明显差异,患者术后均未出现导致患者死亡的不良事件,同时观察组患者术后AST水平低于对照组。笔者认为,这一点与观察组患者术后肿瘤进展较慢有关。因此,基于雷替曲塞的化疗方案联合TACE并未增加患者术后并发症及不良反应的发生。

综上所述,基于雷替曲塞方案联合TACE治疗中晚期肝癌可降低患者AFP水平,提高治疗效果,延长患者生存时间,同时该方案不会增加患者术后并发症及不良反应。

参考文献:

- [1] He J, Chen XM. Research progress on TACE treatment of liver cancer in 2018[J]. Evidence-based Medicine, 2019, 19 (1): 21-22. [何健, 陈晓明. 2018年肝癌TACE治疗研究进展[J]. 循证医学, 2019, 19(1): 21-22.]
- [2] Shao G, Liu R, Ding W, et al. Efficacy and safety of raltitrexed-based transarterial chemoembolization for colorectal cancer liver metastases [J]. Anti-cancer Drugs, 2018, 29(10): 1021-1025.
- [3] Jiang ZR, Wu YJ, Cai J, et al. Short-term efficacy of epirubicin combined with raltitrexed for transcatheter arterial embolization in the treatment of advanced liver cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2018, 25 (2): 158-160. [蒋兆荣, 吴宜嘉, 蔡建, 等. 表柔比星联合雷替曲塞行肝动脉栓塞化疗治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(2): 158-160.]
- [4] Zhang Q, Bian SQ, Lv W, et al. Observation of efficacy of TACE combined with HIFU on patients with middle-advanced liver cancer [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(3): 239-246.
- [5] Tian HA, Zheng XN, Yu KH, et al. Evaluation of the clinical efficacy of rapitorex via TACE for primary massive liver cancer[J]. Journal of Clinical Radiology, 2017, 36 (8): 1180-1184. [田红岸, 郑小宁, 余开湖, 等. 雷替曲塞经TACE治疗原发性巨块型肝癌的临床疗效评价[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(8): 1180-1184.]
- [6] Chen WM, Zhu ZC, Yan XD, et al. The combination of raltitrexed and 5-fluorouracil/calcium folinate combined with oxaliplatin in the treatment of locally advanced or recurrent metastatic colorectal cancer[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 26 (9): 957-960. [陈为民, 朱志超, 严循东, 等. 雷替曲塞与5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂方案治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(9): 957-960.]
- [7] Guo JH, Zhang HY, Gao S, et al. Hepatic artery infusion with raltitrexed or 5-fluorouracil for colorectal cancer liver metastasis [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (8): 1406-1411.
- [8] Wang SK, Xie YY. Therapeutic effect of raltitrexed combined with oxaliplatin transcatheter arterial chemoembolization on primary liver cancer [J]. Cancer Progress, 2018, 16 (6): 747-750. [王世坤, 谢岳云. 雷替曲塞联合奥沙利铂经导管动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效研究[J]. 癌症进展, 2018, 16(6): 747-750.]
- [9] Lu WQ, Le LY, Tian BR, et al. Clinical study of raltitrexed injection combined with oxaliplatin injection in the treatment of advanced primary liver cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35 (2): 102-105. [鲁文权, 乐凌云, 田炳如, 等. 雷替曲塞注射剂联合奥沙利铂注射剂治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 102-105.]
- [10] Shen YQ, Huang J, Chen CT, et al. Clinical study of raltitrexed combined with oxaliplatin in the treatment of advanced liver cancer[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2017, 32 (1): 57-63. [沈永奇, 黄军, 陈超庭, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(1): 57-63.]