

他莫昔芬治疗进展期肝癌的系统评价

龚文锋 黎乐群 钟鉴宏 游雪梅 马良 彭宁福 向邦德 张秋明

【摘要】 目的 评价他莫昔芬治疗进展期肝癌的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 CNKI、VIP、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 等数据库关于他莫昔芬治疗进展期肝癌的随机对照研究,对纳入的文献进行资料提取及质量评价,通过叙述的形式进行评价。**结果** 纳入 10 篇随机对照试验共 1712 例患者,在 1 年生存率方面比较,有 8 个研究认为试验组与对照组比较差异无统计学意义,只有 2 个研究认为差异有统计学意义。**结论** 他莫昔芬治疗进展期肝癌无效,在以后的研究当中也不作为对照剂使用。

【关键词】 癌,肝细胞; 受体,雌激素; 他莫昔芬; 系统评价

Tamoxifen for advanced hepatocellular carcinoma: a system review GONG Wen-feng, LI Le-qun, ZHONG Jian-hong, YOU Xue-mei, MA Liang, PENG Ning-fu, XIANG Bang-de, ZHANG Qiu-ming. Department of Hepatobiliary Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: LI Le-qun, Email: lilequn_gongwf@163.com

【Abstract】 Objective To assess the curative effect and safety for tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** Electronic search of CBM, VIP, CNKI, PubMed, Embase and Cochrane Library were systematically conducted to select studies. Randomized controlled trials containing tamoxifen for the treatment of HCC were chose, evaluating its effectiveness and safety by narrative form. **Results** Ten studies including 1712 cases were identified. Eight studies showed no significant difference between experimental and control group of tamoxifen for HCC in 1-year survival rate, only two studies suggest that difference have statistical significance. **Conclusions** Tamoxifen does not improve overall survival in people with advanced -stage hepatocellular carcinoma, nor for control arm in future clinical trials.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Receptors, estrogen; Tamoxifen; System review

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,主要分布于亚洲、地中海以及南非一带,是男性患者重要死因之一^[1]。其发病机制被公认与肝硬化、病毒、酒精、黄曲霉毒素等有关。尽管目前一些高风险人群得到了针对性的筛查,且多种治疗模式被应用于 HCC 的治疗^[2],但晚期 HCC 的治疗前景仍不容乐观。

外科治疗 HCC 可获得相对较高的生存率^[3],然而,肝硬化使手术适应证受到了限制。术后主要问题是肿瘤的复发,常发生于术后 1 年内^[4]。有报道称手术切除治疗的远期疗效与不能外科切除而给予无水乙醇注射^[5]、射频消融^[6]、肝动脉灌注化疗栓塞^[7]治疗的疗效相当。同时,也有很多细胞毒性药物应用于 HCC 的治疗^[8-9]。

基于有些研究发现部分 HCC 患者雌激素抗体表达阳性,为激素依赖型肿瘤^[10-11],因此有很多关于他莫昔芬(tamoxifen, TMX)治疗 HCC 的试验研究,但样本量小、结果不一致,且存在 TMX 对不同性别的 HCC 患者是否有效等问题。本研究旨在评估 TMX 治疗 HCC 的总体生存效应、肿瘤应答、生存质量、安全性以及是否在性别方面存在差异。

资料与方法

一、文献检索

中文以“他莫昔芬、肝癌、肝肿瘤”检索 VIP、CNKI、万方全文数据库;英文以“TMX、tamoxifen、hepatocellular carcinoma、HCC、liver neoplasms、liver tumor”检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库。

二、文献纳入标准

(1)公开发表关于 TMX 治疗 HCC 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);(2)干预措施:试验组为单独使用 TMX,或者同时联合应用另一种药物;对照组为无 TMX 的安慰剂;(3)研究对象为进展期 HCC 患者,均符合临床 HCC 诊断标准;(4)结局测量指

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.116

基金项目:国家自然科学基金(81160262/H1602)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科(龚文锋、黎乐群、钟鉴宏、游雪梅、马良、彭宁福、向邦德);广西医科大学第十附属医院高级病区(张秋明)

通讯作者:黎乐群,Email:lilequn_gongwf@163.com

标:生存率、肿瘤反应、生存质量、不良反应。

三、文献质量评价

两名评价员分别独自检索、筛选纳入符合标准的文献、评价文献质量、提取数据资料后交叉核对,遇到分歧相互讨论解决。文献质量评价参照 Cochrane Reviewer's Hand-book 5.1 提供的方法学进行。

1. 结局指标:生存率、肿瘤反应、生存质量、不良反应。

2. 资料综合:各研究之间存在较大临床异质性(包括不同的安慰剂甚至未报道安慰剂、不同剂量的 TMX 等),因此不能进行 Meta 分析,以免影响结果的可信度,甚至得到相反的结果,我们采取对各文献进行叙述的形式进行评价。

结 果

一、检索结果

初检出 205 篇文献,经排除个案报道、综述、回顾性研究,阅读标题及摘要后,有 24 篇可能符合纳入标准,详细阅读全文及方法学后共有 12 篇最终被纳入,其中 2 篇^[12-13]为重复发表,择其一篇。

二、纳入文献的基本特征

纳入 10 个 RCT 共 1712 例患者,其中 9 个研究通过 TMX 与安慰剂或不予任何干预措施进行对比得出

总体生存率结果;1 个研究^[14]将患者随机分成 2 个不同剂量的 TMX 进行试验;而只有 1 个研究^[15]是将 TMX 联合阿霉素作为试验组与阿霉素对照组进行研究。纳入 10 个 RCT 大部分为男性患者,肝功能 Child-Pugh C 级的患者所占比例 < 25%, Okuda 分期 III 期的患者所占的比例 < 25%。纳入文献的一般特征见表 1。

三、文献质量评价

10 个 RCT 中有 3 个^[14,16-17]属低风险偏倚,4 个^[15,18-19,23]属低-中风险偏倚,3 个^[20-22]属中-高风险偏倚。其中,6 个^[14,16,18-19,21-22]研究为安慰剂对照,1 个^[15]使用阿霉素对照,剩下的研究无空白剂对照^[17,20,23],只给予对症支持治疗。Liu 等^[21]为单盲试验,Barbare 等^[23]为非双盲试验,另 5 个^[15,17-18,20,22]研究致盲是否充足不清楚,文献质量评价详见表 2。

四、1 年总体生存率

Martínez 等^[20]认为 1 年生存率两组比较差异有统计学意义,试验组(48.5%)明显高于对照组(9.1%),TMX 能提高生存率;而 Elba 等^[22]则认为 1 年生存率对照组(91%)高于试验组(73%),TMX 治疗 HCC 无效。其他研究结果两组比较, $P > 0.05$,差异无统计学意义,TMX 不能提高 HCC 的 1 年生存率。

共 5 个研究^[15-16,18,20,23]选择的剂量为 20 mg,30 mg 的有 1 个研究^[21],40 mg 的有 2 个研究^[17,19],60 mg 的

表 1 纳入研究的一般特征

纳入文献	例数		治疗方式		肿瘤分期(Okuda)(例)			随访时间
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	I 期	II 期	III 期	
Chow 等 ^[14]	194	130	TMX 60/120 mg, Qd	安慰剂	T:18 C:14	T:127 C:90	T:49 C:26	>2 年
Melia 等 ^[15]	25	28	阿霉素 60 mg/m ² , 间隔 3 周联合 TMX 10 mg, Bid	阿霉素 60 mg/m ² , 间隔 3 周		NR		2.5 年
Castells 等 ^[16]	58	62	TMX 20 mg, Qd	安慰剂	T:24 C:28	T:34 C:34	T:0 C:0	2.5 年
Perrone 等 ^[17]	237	240	TMX 40 mg, Qd	支持治疗		T:189 C:196	T:48 C:44	>2 年
Coll 等 ^[18]	29	32	TMX 10 mg, Bid	安慰剂		NR		>2 年
Riestra 等 ^[19]	40	40	TMX 40 mg, Qd	安慰剂	T:11 C:12	T:14 C:16	T:15 C:12	>2 年
Martínez 等 ^[20]	20	16	TMX 10 mg, Bid	无治疗		NR		>2 年
Liu 等 ^[21]	61	58	TMX 30 mg, Qd	安慰剂	T:4 C:6	T:44 C:39	T:13 C:13	>2 年
Elba 等 ^[22]	11	11	TMX 60 mg, Qd	安慰剂		NR		>2 年
Barbare 等 ^[23]	210	210	TMX 20 mg, Qd	对症治疗	T:71 C:74	T:119 C:119	T:20 C:17	>2 年

注:TMX:他莫昔芬;T:试验组;C:对照组;NR:未报道

表2 纳入文献质量评价

纳入研究	随机分配方法	隐蔽分组	盲法	不完整资料偏倚	选择性报告偏倚	其他偏倚
Martínez 等 ^[20]	不明确	密闭信封	不清楚	充分	充分	不清楚
Chow 等 ^[14]	计算机产生随机数字	未提及	双盲	充分	充分	不清楚
Castells 等 ^[16]	计算机产生随机数字	未提及	双盲	充分	充分	不清楚
Liu 等 ^[21]	不明确	密闭信封	单盲(受试者)	治疗前丢失患者	充分	不清楚
Riestra 等 ^[19]	不明确	密闭信封	双盲	治疗前丢失患者,报道失访人数	充分	不清楚
Perrone 等 ^[17]	计算机产生随机数字	未提及	不清楚	未报道失访人数	充分	不清楚
Barbare 等 ^[23]	计算机产生随机数字	未提及	非双盲	充分	充分	不清楚
Castells 等 ^[16]	计算机产生随机数字	密闭信封	不清楚	充分	充分	不清楚
Coll 等 ^[18]	不明确	未提及	不清楚	充分	充分	不清楚
Elba 等 ^[22]	计算机产生随机数字	未提及	不清楚	欠充分	充分	不清楚

有2个研究^[14,22],而给予2倍大剂量120 mg的研究只有1个^[14]。从表3中推测,剂量增大,总体生存率有下降的趋势,剂量增至120 mg Qd时,总体生存率最低。

Barbare 等^[23]报道 TMX 治疗男性 HCC 患者获益 ($P=0.02$),而对于女性 HCC 患者不受益 ($P=0.59$), Liu 等^[21]报道了雌激素受体的水平,但关于性别方面的差异并没有做出评论。没有足够的数据对这些研究进行分析。

表3 纳入研究治疗效果

纳入文献	试验组治疗方式	1年生存率(%)		P值
		试验组	对照组	
Chow 等 ^[14]	TMX 60 mg, Qd	8.0	8.5	>0.05
Chow 等 ^[14]	TMX 120 mg, Qd	2.5	8.5	>0.05
Melia 等 ^[15]	阿霉素 60 mg/m ² , 间隔3周联合 TMX 10 mg, Bid	13.6	18.9	>0.05
Castells 等 ^[16]	TMX 20 mg, Qd	51	43	>0.05
Perrone 等 ^[17]	TMX 40 mg, Qd	58.8	59.4	>0.05
Coll 等 ^[18]	TMX 10 mg, Bid	72	72	>0.05
Riestra 等 ^[19]	TMX 40 mg, Qd	30.0	37.8	>0.05
Martínez 等 ^[20]	TMX 10 mg, Bid	48.5	9.1	<0.05
Liu 等 ^[21]	TMX 30 mg, Qd	32.8 (3个月)	43.1 (3个月)	>0.05
Elba 等 ^[22]	TMX 60 mg, Qd	73	91	<0.05
Barbare 等 ^[23]	TMX 20 mg, Qd	22.8	19.9	>0.05

五、肿瘤反应

4个研究^[15-16,18,21]报道了影像学的变化,尽管这些研究当中肿瘤的反应指标并不是很明确,但增加 TMX 治疗并没有增加肿瘤的反应性。Coll 等^[18]报道在治疗组与对照组之间均无效且在疾病进展方面具有相似性 (78% vs. 79%); Castells 等^[16]报道治疗组与对照组在

疾病发展方面具有相似性; Liu 等^[21]报道无效,且治疗组与安慰剂组在疾病发展方面(3个月内)具有相似性;在联合 TMX 和化疗药物的研究中, Melia 等^[15]报道单独接受阿霉素治疗的有效率为 11%,阿霉素联合 TMX 治疗的有效率为 16%,差异无统计学意义。因此,没有足够的证据证明 TMX 可以提高肿瘤反应性。

六、生存质量

只有1个研究^[14]使用生存质量验证工具来测试,但是没有详细的数据提供,作者认为在总体生存质量方面没有差别,并且在大量 TMX 治疗组(120 mg)总体生存质量反而偏低。其他研究没有采用生存质量验证工具进行研究,因此,没有足够的证据证明 TMX 可以提高生存质量。

七、安全性分析

没有任何一个研究把药物不良反应作为一个预先制定的结局指标进行描述;有2个研究^[15,18]未报道不良反应,有3个研究^[16,19,21]只以“可以耐受”、“可以忽略”和“最小”来报道,3个研究^[20,22-23]报道了在一小部分患者中治疗方面的最低影响,比如腹泻、血栓性静脉炎、眩晕等;最大样本量的2个研究^[14,17]详细报道了治疗期间的不良反应, Chow 等^[14]将不良反应分为轻、中、重三个等级,有3%的患者在治疗过程中出现了中或严重不良反应,在该研究中,有1.5%接受 TMX 治疗的患者因不良反应而退出研究。Perrone 等^[17]报道有10%患者在接受 TMX 治疗的过程中出现了不良反应,4%退出了研究。

讨论

关于 TMX 治疗 HCC 的研究报道结果不一,本系统评价纳入 10 个 RCT,只有 1 个研究^[20](样本量为 36 例)认为 TMX 可以提高生存率,而有 1 个研究^[15](样本量为 53 例)认为 TMX 联合阿霉素治疗可以起到缓

解阿霉素毒性的作用,其余的研究(总样本量为1623例)均认为不能有效延长生存率或者对HCC治疗无效,在肿瘤反应及生存质量方面亦无明显效应。

很多证据提示雌激素与HCC的发生发展有关,HCC是一种雌激素依赖型肿瘤,并且有很多TMX治疗HCC的研究。雌激素受体(estrogen receptor, ER)可以在正常肝组织、患肝炎的肝脏组织、良性肝肿瘤组织及HCC中表达^[24],它通过雌激素受体介导的信号通路来引起基因转录水平的变化,并且作为一个刺激因子激活蛋白激酶C在体内促进肿瘤的形成^[25]。持久的雌激素作用,特别是长期口服避孕药,已被证实有增加肝腺瘤发病率及轻微增高HCC发病率^[24]的作用。TMX是一种化学结构与雌激素相似的抗雌激素类药物,可在相应的靶器官内与雌激素竞争雌激素受体从而阻止雌激素生成基因的转录及再合成,目前广泛应用于临床乳腺癌的防治。

Barbare等^[23]在给予20 mg TMX治疗HCC中报道了治疗组1年的生存率为22.8%,而Castells等^[16]同样给予20 mg治疗,1年生存率却高达51%,二者出现如此明显的差异,主要因为Castells等^[16]所纳入的患者肿瘤Okuda分期只有I、II期,无III期患者纳入,而Barbare等^[23]纳入了III期HCC患者且其II期所占比例也明显高于Castells等^[16]的研究II期所占的比例,肿瘤分期不一样会导致研究1年生存率存在差异。Elba等^[22]的样本量只有22例,样本量较小,代表性差,且从方法学评价中,该研究的质量不高,风险偏倚比较大,其结果认为TMX治疗HCC有效的结论有待进一步验证。而Martínez等^[20]认为TMX治疗HCC有效,可以提高1年生存率,但是在方法学评价中,其随机方法不明确,致盲不清楚,被评为中-高风险偏倚,且研究过程中,没有提及肿瘤的分期、肝功能评分以及肿瘤是否为多中心等信息,其结果亦有待进一步验证。我们的研究结果发现高质量的研究中他莫昔芬治疗HCC会增加死亡率,而低质量研究却相反,提示低质量的研究易受到偏倚的影响。

有研究推测大剂量TMX可以更有效地抑制肿瘤^[26],但后期的研究均不支持该结论。从我们所纳入的研究来看,1年总体生存率随着TMX剂量的增加有下降的趋势,这也从一定程度上支持了TMX治疗HCC无效的结论,同时剂量越大,对肝功能造成更大损害,更加重肿瘤的恶化。

本研究存在一定的局限性,首先,我们只进行了中英文检索;其次,纳入的研究对于每个患者的特征诸如肝炎肝硬化背景、肝功能等信息存在一定的缺陷;第三,纳入的高质量的文章所占比重不高;第四,本系统

评价纳入研究均为已发表的文献,缺乏灰色文献、未发表的资料以及非传统文献来源的证据。

综上所述,TMX应用于进展期HCC的治疗是无效的。但是由于纳入研究样本量不够大、设计欠严谨,因此,他莫昔芬不能作为以后临床治疗HCC的对照剂。以后需要更大样本量、设计更加严谨的临床RCT来验证该结论。

参 考 文 献

- [1] Shi HY, Lee KT, Lee HH, et al. Comparison of Artificial Neural Network and Logistic Regression Models for Predicting In-Hospital Mortality after Primary Liver Cancer Surgery. *PLoS One*, 2012, 7; e35781.
- [2] 方志雄,程丹,方志宏,等. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗大肝癌疗效评价[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6:2823-2825.
- [3] 卢欣,徐意瑶,杨华瑜,等. 肝细胞肝癌术后复发时间对再次手术预后的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6:6269-6272.
- [4] Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2012, 10; 107.
- [5] 张金辉,阿伊甫汗·阿汗,张日新,等. 经皮无水酒精治疗直径≤3cm肝癌的系统评价. 中国循证医学杂志,2009,9:695-704.
- [6] Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 57; 794-802.
- [7] A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 1995, 332; 1256-1261.
- [8] Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer*, 2004, 40; 1474-1484.
- [9] Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*, 2006, 66; 11851-11858.
- [10] Nagasue N, Kohno H, Chang Y, et al. Specificity of androgen receptors of hepatocellular carcinoma and liver in humans. *Hepatogastroenterology*, 1990, 37; 474-479.
- [11] Jonas S, Bechstein WO, Heinze T, et al. Female sex hormone receptor status in advanced hepatocellular carcinoma and outcome after surgical resection. *Surgery*, 1997, 121; 456-461.
- [12] Perrone F, Gallo C, Daniele B, et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Curr Pharm Des*, 2002, 8; 1013-1019.
- [13] Barbare JC, Milan C, Bouche O, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with tamoxifen: a phase III trial in 420 patients [abstract 551]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21; 138A.
- [14] Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology*, 2002, 36; 1221-1226.
- [15] Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rep*, 1987, 71; 1213-1216.
- [16] Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology*, 1995, 109; 917-922.
- [17] Perrone F, Gallo C, Daniele B, et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Curr Pharm Des*, 2002, 8; 1013-1019.

- [18] Coll S, Sola R, Vila M, et al. Treatment with tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Results of a randomized placebo controlled trial[abstract]. *Hepatology*, 1995, 4:404A.
- [19] Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol*, 1998, 26:200-203.
- [20] Martínez Cerezo FJ, Tomás A, Donoso L, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1994, 20:702-706.
- [21] Liu CL, Fan ST, Ng IO, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors; a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95:218-222.
- [22] Elba S, Giannizzi V, Misciagna G, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol*, 1994, 26:66-68.
- [23] Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, et al. Randomised controlled trial of Tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23:4338-4346.
- [24] Clavière C, Bronowicki JP, Hudziak H, et al. Role of sex steroids and their receptors in the pathophysiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, 22:73-86.
- [25] Francavilla A, Polimeno L, DiLeo A, et al. The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation *in vivo* and *in vitro*. *Hepatology*, 1989, 9:614-620.
- [26] Tan CK, Chow PK, Findlay M, et al. Use of tamoxifen in hepatocellular carcinoma: a review and paradigm shift. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15:725-729.

(收稿日期:2012-08-30)

(本文编辑:戚红丹)

龚文锋,黎乐群,钟鉴宏,等.他莫昔芬治疗进展期肝癌的系统评价[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(24):8180-8184.

