

奥沙利铂介入治疗早中期原发性肝癌的疗效分析

马青, 李慧, 刘航, 罗荣, 杨继金

【摘要】 目的 探讨奥沙利铂介入治疗早中期原发性肝癌的有效性并分析疾病无进展生存期(PFS)。方法 回顾性分析于 2004 年 11 月 1 日—2011 年 4 月 30 日接受奥沙利铂介入治疗的 48 例早中期原发性肝癌患者的临床资料。该方案采用奥沙利铂粉剂(150 mg)与适量超液化碘油(3~10 mL)混合对目标病灶经肝动脉化疗栓塞(TACE)。每 6~8 周通过 CT 和/或 MRI 检查了解目标病灶的活性情况,无活性病灶者随访观察,有活性灶者再行此方案治疗,直至截止日期 2015 年 12 月 31 日,或单用 TACE 治疗不可控制病情时,按照 mRECIST 标准客观评价其疗效,并记录疾病 PFS。运用 SPSS19.0 统计软件,采用 Kaplan-Meier 法(乘积极限法)进行分析。结果 截止到随访结束日期,48 例患者均可有效评价,中位 PFS 为 20.0 个月,95%CI 为 5.3~34.7 个月。CR 16 例,PR 25 例,SD 3 例,PD 4 例。术后 31 例(64.6%)患者出现不良反应,表现为腹痛、恶心、呕吐、发热、肝功能受损、骨髓抑制等,多为 I~II 度,无治疗相关性死亡,所有不良反应经对症治疗后恢复正常。结论 奥沙利铂介入治疗早中期原发性肝癌的疗效确切,可明显延长 PFS,改善患者生活质量。

【关键词】 奥沙利铂;原发性肝癌;经动脉化疗栓塞;无进展生存期

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-02-0128-04

Curative effect analysis of transcatheter arterial chemoembolization by using oxaliplatin for early and middle stage hepatocellular carcinoma MA Qing, LI Hui, LIU Hang, LUO Rong, YANG Jijin. Department of Interventional Therapy, Affiliated Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: YANG Jijin, E-mail: jijinyang@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the curative efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) by using oxaliplatin for the treatment of early and middle stage hepatocellular carcinoma (HCC), and to analyze its effect on the progression-free survival (PFS). **Methods** The clinical data of 48 patients with early and middle stage HCC, who received TACE by using oxaliplatin at authors' hospital during the period from January 1, 2004 to April 30, 2011, were retrospectively analyzed. The therapeutic regimen was as follows: oxaliplatin powder (150 mg) was mixed with suitable amount of super-liquefied Lipiodol (3~10 mL) and TACE with the mixture was conducted for the target lesions. After TACE, examination with CT and/or MRI was performed every 6 weeks to observe the activity of the target lesions. Continued follow-up observation was implemented for patients who showed no active lesions, while for patients who had active lesions this therapeutic regimen was repeated till December 31, 2015 or when the patient's condition was uncontrollable by pure TACE therapy. The objective curative effect was evaluated with mRECIST standard, and the PFS was documented. Using SPSS 19.0 statistical software, the statistical analysis of the data was conducted with Kaplan-Meier method (product limit method). **Results** At the end day of follow-up period, the curative effect of all the 48 patients could be evaluated. The median PFS was 20.0 months (95%CI: 5.3~34.7 months). Complete remission (CR) was obtained in 16 patients, partial remission (PR) in 25 patients, stable disease (SD) in 3 patients, and progression disease (PD) in 4 patients. Postoperative adverse reactions

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.02.006

基金项目:国家临床重点专科军队建设项目(008011001010)

作者单位:200433 上海 海军军医大学附属长海医院介入治疗科

通信作者:杨继金 E-mail: jijinyang@sina.com

occurred in 31 patients (64.6%), including abdominal pain, nausea, vomiting, fever, impaired liver functions, bone marrow suppression, etc., the severity of which were I-II degree in most cases. No treatment-related death occurred. All adverse reactions returned to normal after symptomatic treatment.

Conclusion For the treatment of early and middle stage HCC, TACE with oxaliplatin has reliable curative effect. This therapy can remarkably prolong PFS and improve the quality of life of patients. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 128-131)

【Key words】 oxaliplatin; primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; progression-free survival

目前,早中期肝癌的治疗首选根治性切除术或局部消融术^[1]。但术中多残留癌组织,常在术后 6~12 个月复发或转移^[2];若伴肝功能损害或肝硬化,5 年生存率更低^[3];肝硬化亦可限制细胞毒性药物和化疗药物的耐受性,影响静脉化疗效果;而消融对病灶位置、大小及数目要求较高,不适于多数患者^[4]。TACE 目前已广泛应用于肝癌的治疗,有报道 TACE 治疗直径 2~3 cm 小肝癌的效果更好^[5]。TACE 术中选用的化疗药物多样,包括蒽环类、生物碱类、铂类及氟尿嘧啶类等,这些化疗药物的疗效有一定的差异。奥沙利铂是第三代铂类抗肿瘤药物,已被证实其治疗原发性肝癌是安全、有效的^[6],应用较广泛。本研究回顾性分析在我院接受奥沙利铂单药介入治疗的早中期肝癌患者的临床资料,明确其疗效,并分析其无进展生存期。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析于 2004 年 11 月 1 日—2011 年 4 月 30 日在我科接受奥沙利铂介入治疗的早中期原发性肝癌患者的临床资料。所有病例随访至 2015 年 12 月 31 日,观察终点为单用 TACE 治疗病情不可控或截止时间的生存状态。入组标准:①患者一般情况可,无严重基础疾病,心肝肾等重要脏器及骨髓造血功能基本正常;②BCLC A 或 B 期(即早中期);③肝功能分级 Child-Pugh A 或 B 级;④目标病灶为肝内原发病灶或术后复发病灶,至少接受 1 次本方案治疗;⑤定期复查肝脏 MRI 和/或 CT 平扫+增强,了解目标病灶活性情况。剔除标准:①患者一般情况差和/或肝功能分级 Child-Pugh C 级,无法耐受 TACE 手术;②BCLC C 期或 D 期;③未能定期复查 MRI 或 CT,病灶活性未知者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采用肝 TACE 术,将奥沙利铂粉剂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20000337)约 100 mg 与超液化碘油(Lipiodol,

法国加柏 Gubert)约 6 mL 混合后经肝动脉直接灌注至目标病灶进行化疗栓塞,留置导管于肝固有动脉或肝左、肝右动脉,回病房后采用微泵缓慢持续(约 1 h)泵入奥沙利铂约 50 mg,3 d 后复查血常规、肝肾功能了解患者一般状况,6~8 周后复查上腹部 CT 和/或 MRI 平扫+增强了解目标病灶活性情况,若无活性则随访观察,若仍有活性,继续行本方案治疗,直至单用 TACE 治疗病情不可控或患者死亡。并记录疾病的无进展生存期(progression free survival,PFS),随访时间截止于 2015 年 12 月 31 日。

1.2.2 疗效及不良反应评价标准 疗效评价采用改良实体瘤评价标准(mRESIST)评价临床疗效:完全缓解(CR)指所有目标病灶动脉期增强显影均消失,没有出现新病灶并维持至少 4 周;部分缓解(PR)指目标病灶动脉期增强显影,直径总和缩小 $\geq 30\%$,无新病灶出现并维持 4 周以上;病情进展(PD)指目标病灶(动脉期增强显影)直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶,但病情尚稳定;疾病稳定(SD)指目标病灶长径总和与有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。总有效率(RR)=(CR+PR)/总例数。PFS 定义指自治疗开始至疾病进展的时间。

药物不良反应指正常剂量的药物用于预防、诊断和治疗疾病或调节生理功能时出现的有害或与用药目的无关的反应,该定义排除了有意或意外过量用药及用药不当引起的反应。根据 WHO 规定的抗癌药物常见的不良反应分级标准及参考我国国家食品药品监督管理局的不良反分级标准,制定相关不良反应标准,详见表 1。

1.3 统计学方法

运用 SPSS19.0 统计软件,采用 Kaplan-Meier 法(乘积极限法)对数据资料进行分析。

2 结果

2.1 一般资料

本研究回顾性分析了在我科接受奥沙利铂介入治疗的 48 例早、中期原发性肝癌患者的临床资

表 1 不良反应标准分级

局部反应	轻度 (I 级)	中度 (II 级)	严重 (III 级)	潜在的生命威胁 (IV 级)
发热	38.0~39.0℃	>39.0~40.0℃	>40.0℃, ≤24 h	>40.0℃, >24 h
恶心、呕吐	1~2 次/24 h, 摄入基本正常不影响活动	2~5 次/24 h, 摄入显著降低, 或活动受限	24 h 内 >6 次, 无明显摄入, 需静脉输液	由于低血压休克需要住院或其他途径营养
疼痛	不影响活动	影响活动或多次使用非麻醉性止痛药	影响日常活动或多次使用麻醉性止痛药	急诊或住院
肝功能 ALT, AST 由影响因素引起的升高	1.25~2.5×ULN*	2.6~5×ULN	5.1~10×ULN	>10×ULN
白细胞/(×10 ⁹ /L)	2.5~3.5	1.5~2.4	1.0~1.4	<1 000
血小板/(×10 ⁹ /L)	50~100	30~49	20~29	<10

注: *, ULN 为正常值上限

料,其中小肝癌(≤3 cm)16 例,结节型肝癌(3~5 cm)12 例,巨块型肝癌(>5 cm)11 例,多发型肝癌(病灶≥3 个)9 例;按照 BCLC 分期:A 期 23 例,B 期 25 例,具体详见表 2;肝功能预后按照 Child-Pugh 分级,A 级有 40 例,B 级有 8 例。48 例患者共行 TACE 术 242 次,次数最少者为 1 次,最多者为 16 次,1 次者只有 1 例,2~4 次者 21 例,5 次及以上者 26 例。其中有 16 例患者因肝内病灶复发和/或发生远处转移且单行奥沙利铂 TACE 治疗效果欠佳,故疾病进展后联合使用全身化疗、局部消融术等治疗方式以控制疾病进展。

2.2 临床疗效

48 例患者的肿瘤治疗情况均可进行有效评价,CR 为 16 例,PR 为 25 例,SD 为 3 例,PD 为 4 例,见表 2,总有效率为 85.4%。截止到随访结束日期,48 例患者的中位 PFS 为 20.0 个月,95%CI 为 5.3~34.7 个月。图 2 为治疗后的典型病例。

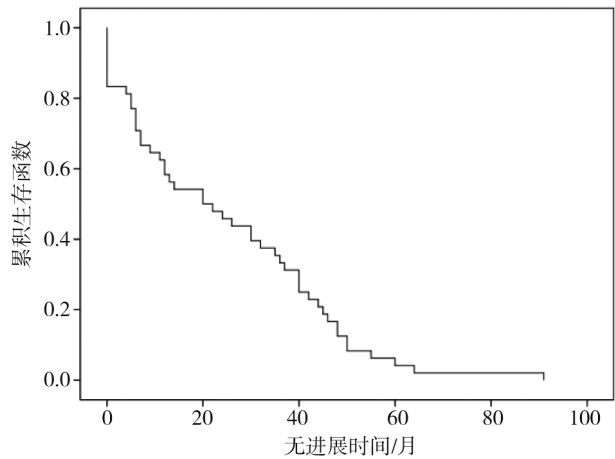
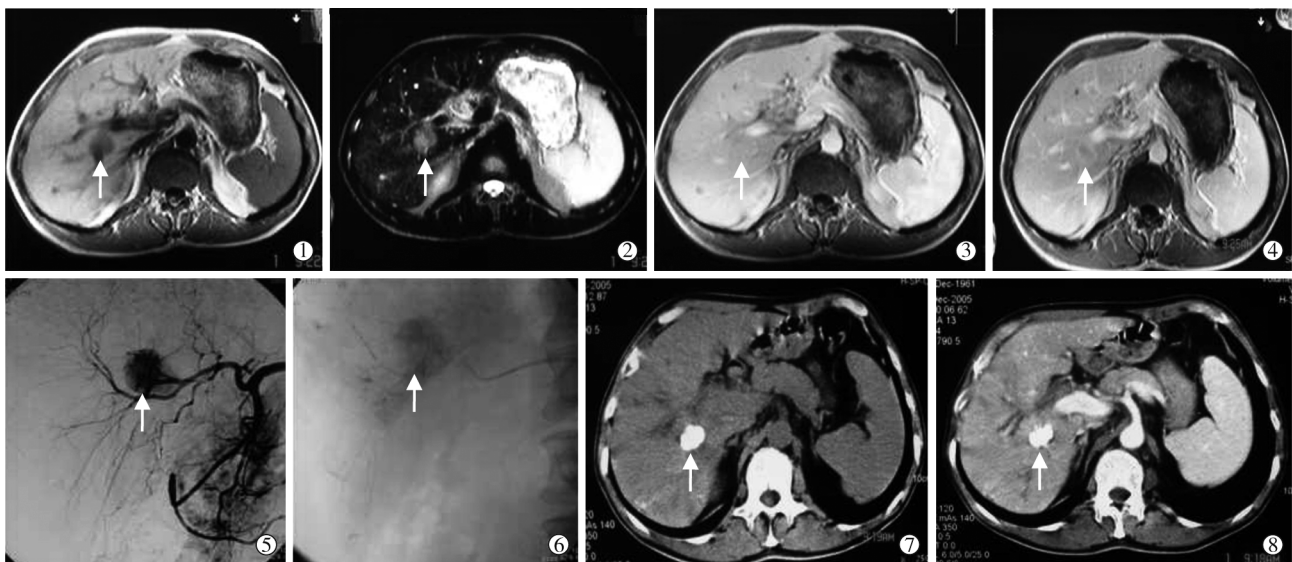


图 1 无进展生存函数

表 2 介入治疗后病情缓解情况

BCLC 分期	A1(n=13)	A2(n=2)	A3(n=4)	A4(n=4)	B(n=25)
CR	6	1	2	2	5
PR	6	1	2	2	14
SD	0	0	0	0	3
PD	1	0	0	0	3



①~④示肝脏 MRI 平扫+增强;肝右后叶小肝癌;⑤⑥示第 1 次奥沙利铂灌注治疗,术中造影见肝右叶一肿瘤染色影;⑦⑧示术后 1 个月复查上腹部 CT 平扫+增强;肝内碘油沉积良好,病灶未见明显活性,符合 CR

图 2 患者男,46 岁,原发性肝癌(BCLC-A)

2.3 药物不良反应统计

术后 31 例(64.6%)患者出现不同程度的不良反应,主要为恶心、呕吐、发热、上腹痛等,多为 I、II 级,III、IV 级不良反应较少,经对症处理后明显好转。所有受治者术后第 3 天复查肝肾功能和血常规,发现胆红素、ALT、AST 不同程度升高,白细胞、血小板略有降低,即肝功能受损、骨髓抑制。见表 3。

表 3 奥沙利铂灌注治疗原发性肝癌的毒副反应

不良反应	0	I	II	III	IV
发热	9	34	5	0	0
恶心呕吐	15	28	5	0	0
肝功能受损	10	26	8	4	0
白细胞减少	17	28	3	0	0
血小板减少	16	27	5	0	0
肝区疼痛	16	19	5	8	0

3 讨论

目前,肝癌 TACE 治疗所选化疗药物多为联合方案,相对增加了肝脏本身的负荷;李海涛等^[7]采用奥沙利铂联合多柔比星治疗肝癌的总有效率达 92.6%;氟尿嘧啶类药物也常与奥沙利铂联合使用以达理想效果^[8]。杨雅雯等^[9]用奥沙利铂与吡喃阿霉素分别介入治疗原发性肝癌发现,奥沙利铂的效果明显优于吡喃阿霉素。诸多文献已证实奥沙利铂介入治疗肝癌的疗效较为突出^[4,6-7,10-11]。本研究中单用奥沙利铂与碘油化疗栓塞治疗 48 例早中期肝癌,总有效率为 85.4%,中位 PFS 为 20.0 个月。相比较单用其他化疗药物而言,无进展生存期延长,总有效率较高,分析其原因可能是:①本研究对象为早中期原发性肝癌患者,BCLC-A 期达 23 例,肿瘤体积较小,因此治疗效果相对较好;②微泵注射可保证给药的速度和药量^[12]。本研究采用肝 TACE 术向病灶内直接灌注奥沙利铂 100 mg 后用微泵持续泵入奥沙利铂 50 mg,兼顾奥沙利铂的浓度和时间依赖性,并可相对减轻不良反应的严重程度。相比同剂量药物行静脉化疗,病灶区域的有效药物浓度大大提高,可保证血药浓度稳定,药物效价可提高 10~30 倍;治疗效果显著提高^[13]。

由于碘油栓塞影响肝脏血供,肝 TACE 术会不同程度损伤肝功能^[14],奥沙利铂对于肝功能的损伤主要表现为转氨酶升高。本研究中,所有患者术后第 3 天复查血常规和肝肾功能,结果显示:肝功能和骨髓抑制都受到不同程度的影响,但及时行保肝等对症支持治疗后,所有患者肝功能、白细胞和血

小板减少在短时间内都可恢复正常。

综上所述,奥沙利铂介入治疗早中期原发性肝癌效果显著,可明显延长早中期患者的无进展生存期,术后不良反应均可耐受,因此可被广泛应用于临床治疗。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] 刘永茂. 介入治疗对原发性肝癌术后早期肝内复发转移的疗效[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24: 57-60.
- [3] Takayasu K. Transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: recent progression and perspective[J]. Oncology, 2013, 84(Suppl 1): 28-33.
- [4] Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy: a new option in advanced hepatocellular carcinoma. A systematic review and pooled analysis[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014, 26: 488-496.
- [5] 全志伟, 王健东. 小肝癌的治疗[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2014, 3: 1-4.
- [6] Li JH, Xie XY, Zhang L, et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil hepatic infusion with lipiodolized chemoembolization in large hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 3970-3977.
- [7] 李海涛, 解皓, 李新宇. 奥沙利铂在肝癌介入治疗中的临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 12: 16-18.
- [8] 乔彬彬, 虞希祥, 王舒婷, 等. TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 349-353.
- [9] 杨雅雯, 任既晨, 董莹, 等. 吡喃阿霉素与奥沙利铂治疗原发性肝癌的比较分析[J]. 中外医疗, 2015, 34: 119-120.
- [10] 杨培民, 徐洪燕. 奥沙利铂联合 TACE 治疗原发性肝癌疗效分析[J]. 肝脏, 2015, 20: 281-284.
- [11] 吴海丽. 含奥沙利铂方案经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12: 856-857.
- [12] 王树平. 微泵给药有讲究, 使用注意五大点[J]. 医师在线, 2018, 3: 18-19.
- [13] 黄芳, 龚环宇, 熊正平. 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[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 76-79.
- [14] Liu L, Zheng YH, Han L, et al. Efficacy and safety of the oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of prospective studies[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95: e4993.

(收稿日期:2018-05-16)

(本文编辑:俞瑞纲)