

•临床研究 Clinical research•

雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性

张 梅, 王荣耀, 王彩霞, 张 俊, 刘新疆

【摘要】 目的 探讨应用雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星行 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效和不良反应。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 90 例无外科切除适应证的原发性肝癌患者,根据治疗方案不同分为观察组(43 例)和对照组(47 例),观察组给予雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星行 TACE,对照组给予吡柔比星联合洛铂行 TACE 治疗。以上治疗每 4~6 周 1 次,末次随访时间为 2019 年 3 月 30 日。观察两组治疗的有效率(RR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存(PFS)及不良反应。**结果** 观察组和对照组的 RR 分别为 67.44%、40.25%,DCR 分别为 90.69%、68.08%,中位 PFS(mPFS)分别为 11 个月、8 个月,差异均有统计学意义($P_{均}<0.05$)。两组患者术后不良反应主要以栓塞后综合征为主,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 应用雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星行 TACE,可延长患者生存时间,术后不良反应小,可耐受。

【关键词】 雷替曲塞;原发性肝癌;经肝动脉灌注化疗栓塞术;疗效

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2020)-06-0600-04

Raltitrexed combined with lobaplatin and pirarubicin for the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma: analysis of curative effect and safety ZHANG Mei, WANG Rongyao, WANG Caixia, ZHANG Jun, LIU Xinjiang. Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou, Shandong Province 256603, China

Corresponding author: LIU Xinjiang, E-mail: lxj6513@163.com

【Abstract】 Objective To explore the short-term efficacy and adverse reactions of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) with combination use of raltitrexed, lobaplatin and pirarubicin in treating advanced primary hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** A total of 90 HCC patients, who had no indication of surgical resection and were admitted to authors' hospital during the period from January 2016 to June 2018, were enrolled in this study. According to therapeutic scheme, the patients were divided into study group($n=43$) and control group($n=47$). For the patients of study group TACE by using raltitrexed, lobaplatin and pirarubicin was performed, and for the patients of control group TACE by using lobaplatin and pirarubicin was adopted. TACE procedure was carried out once every 4-6 weeks, the last follow-up date was March 30, 2019. The response rate(RR), disease control rate(DCR), progression-free survival(PFS), and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** In the study group and the control group, the RR was 67.44% and 40.25% respectively, the DCR was 90.69% and 68.08% respectively, the median progression-free survival(mPFS) was 11 months and 8 months respectively, and the differences in the above items between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). In both groups, the main adverse reaction was post-embolism syndrome, and the difference between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of advanced HCC, TACE by combination use of raltitrexed, lobaplatin and pirarubicin can prolong the survival time of patients with only mild and tolerable adverse reactions. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 600-603)

【Key words】 raltitrexed; primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; curative effect

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.06.016

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2016HL43)、山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS0479)、山东省滨州市科技发展计划项目(2015ZC0305)

作者单位:256603 山东 滨州医学院附属医院(张 梅、王荣耀、王彩霞、张 俊、刘新疆);复旦大学附属浦东医院(刘新疆)

通信作者:刘新疆 E-mail: lxj6513@163.com

肝癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一,我国肝癌发病率位居全球首位^[1],占全球肝癌死亡病例数的 51%^[2],患者总体 5 年生存率不到 5%^[3]。目前手术切除和经导管 TACE 是肝癌最有效的治疗手段。临床上常用的化疗药物主要是蒽环类、铂类、氟尿嘧啶类和以索拉非尼为代表的分子靶向药物^[4],但尚未形成统一的化疗方案共识。雷替曲塞是一种叶酸的喹唑啉衍生物,已被广泛用于治疗晚期结直肠癌^[5]。本研究旨在评价雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星对中晚期肝癌患者行血管性介入治疗的疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析在我院 2016 年 1 月至 2018 年 6 月行 TACE 治疗的 90 例无外科切除指征的原发性肝癌患者资料。纳入标准:①临床表现、影像学或病理学等证实为原发性肝癌;②血清 AFP>400 mg/L 并持续 1 个月以上;③首次使用雷替曲塞行介入治疗;④预计生存期>3 个月;⑤肝功能 Child-Pugh 分级 A 级或 B 级,无其他重要脏器功能损害;⑥具有可测量病灶(直径>1 cm);⑦Karnofsky(KPS)功能状态评分>70 分。根据治疗方案不同分为观察组(雷替曲塞+洛铂+吡柔比星)43 例和对照组(洛铂+吡柔比星)47 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有研究对象在入组后均接受 TACE 治疗。患者平卧于手术床上,双下肢分开并外展。局麻下用 Seldinger 技术插管,行腹腔干造影,了解肝动脉主干及分支走行情况,肿瘤的范围及血供。必要时采用 2.6 F ASAHI 微导管超选入肿瘤供血动脉,推注化疗药物及栓塞剂。观察组先用 0.9%氯化钠溶液稀释雷替曲塞(2 mg)和洛铂(50 mg)后分别进行动脉灌注,再用吡柔比星(40~60 mg)与碘化油混合成悬浮液行栓塞治疗;对照组:先灌注用 0.9%氯化钠溶液稀释后的洛铂 50 mg、再用吡柔比星(40~60 mg)与碘化油混合成悬浮液行栓塞治疗。灌注时间不少于 20 min,治疗后再次造影显示达到碘油致密栓塞或基本栓塞。对于部分肿瘤直径较大、造影显示富血供或血管直径较粗的患者加用明胶海绵颗粒栓塞。术后常规预防性给予解热消炎、保肝、护胃等对症治疗,注意观察患者有无栓塞后综合征表现。术后 3~4 d 复查血常规及生化指标,4~6 周行腹部 CT 或 MR 平扫加增强检查。全

部肝癌患者需行 3 次以上 TACE,治疗 3 次后,根据病情,一般 3~6 个月行介入治疗 1 次。观察患者术后 1 个月的近期疗效及生存时间。

1.2.2 疗效及不良反应评价 根据改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[6]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)。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。根据国际上通用的化疗药物不良反应分级标准(NCI-CTCAE 4.0)评价该治疗方案的安全性。针对复查结果判定是否需要继续采取介入治疗,当术后腹部 CT 或 MR 平扫加增强检查显示疗效评价达 CR 时,不需要再行栓塞治疗,3~6 个月随诊复查即可。记录每名患者的 PFS,本研究末次随访日期为 2019 年 3 月 30 日。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析,计量资料两组比较采用 *t* 检验;计数资料两组比较采用 χ^2 检验;生存分析通过 Kaplan-Meier 方法进行分析, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者临床资料差异无统计学意义, $P>0.05$,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

项目	观察组(n=43)	对照组(n=47)
平均年龄/岁	55.7±4.3	56.5±4.6
性别(男/女)/例	36/11	33/10
Child-Pugh 分级(A/B 级)/例	41/6	38/5
病灶数量(单发/多发)/例	37/10	34/9
病灶直径(≥ 5 cm/ <5 cm)/例	35/12	32/11
TACE/次	4.5	4.2

2.2 两组患者近期疗效比较

第一次 TACE 术后开始评估疗效。观察组 43 例共完成 TACE 治疗 196 次,平均每例 4.5 次。结果显示 CR 7 例,PR 22 例,SD 10 例,PD 4 例,RR 67.44%,DCR 90.69%。对照组 47 例共完成 TACE 治疗 198 次,平均每例 4.2 次。CR 4 例,PR 15 例,SD 13 例,PD 15 例,RR 40.25%,DCR 68.08%。两组 PD、RR、DCR 比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。观察组与对照组的平均 PFS、mPFS 分别为 11.55 个月、8.89 个月,11 个月、8 个月,两组对比有统计学差异, $P<0.05$,见图 1。

2.3 两组患者不良反应比较

根据 NCI-CTCAE 4.0,评价该治疗方案的不良

表 2 两组患者近期疗效比较 $n(\%)$

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
观察组	43	7	22	10	4	29(67.44)	39(90.69)
对照组	47	4	15	13	15	19(40.25)	32(68.08)
χ^2 值		1.263	3.436	0.229	6.894	6.585	6.894
P 值		0.261	0.064	0.632	0.009	0.010	0.009

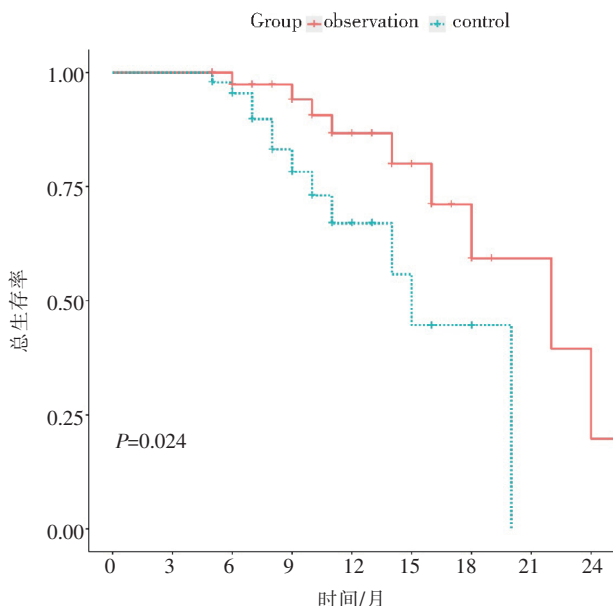


图 1 两组患者 PFS 生存曲线

反应。两组患者术后主要出现发热、白细胞减少、血小板下降、恶心呕吐、肝区疼痛、转氨酶升高等情况。由于术后水化、保肝、止痛、护胃等措施处理比较到位故不良反应轻,多数为 I 到 II 级,未见 IX 级不良反应,组间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者 TACE 术后不良反应比较 $n(\%)$

不良反应	观察组($n=43$)	对照组($n=47$)	χ^2 值	P 值
白细胞减少	6(13.9)	11(23.4)	1.309	0.253
红细胞减少	8(18.6)	12(25.5)	0.623	0.430
血小板减少	12(27.9)	18(38.2)	1.091	0.298
肝区疼痛	7(16.2)	14(29.7)	2.291	0.130
恶心呕吐	4(9.3)	6(12.7)	0.273	0.601
发热	16(37.2)	17(36.1)	0.010	0.919
转氨酶升高	18(41.8)	20(42.53)	0.004	0.947

3 讨论

TACE 作为中晚期肝癌患者的首选治疗方案^[7],这是由肝动脉栓塞的解剖学基础和肿瘤生物学基础决定的,目前在临床上已得到广泛应用。但由于多药耐药基因的高表达,肝癌对常用的化疗药物如蒽环类、氟尿嘧啶类和铂类不敏感,而且蒽环类药物表现出的心脏毒性,与剂量呈正相关。顺铂导致严重胃肠道反应,5-氟尿嘧啶常见白细胞减少等不



①为第 1 次行行肝动脉化疗灌注栓塞术,给予雷替曲塞 2 mg 与洛铂 50 mg 缓慢灌注,再经微导管漂注碘化油 5 mL 与吡柔比星 40 mg 乳化剂,碘油沉积良好,无反流,并给与适量明胶海绵颗粒栓塞治疗,再次造影显示肝右叶肿瘤染色基本消失;②为患者 TACE 后 6 周复查 CT 平扫的图像,肝左右叶交界区见团片状致密影及斑片状气体密度影。

图 2 观察组患者 TACE 图像

良反应。两者均需联合用药,重复用药加重肾脏毒性,致使临床推广受到严重限制,因此亟需更有效的 TACE 治疗用药。

雷替曲塞是一种新型细胞毒药物,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,产生胸腺苷酸合成酶抑制作用更强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^[8-9]。另外,雷替曲塞配药、给药方便,半衰期 198 h,在细胞内存留时间长,对心脏无毒性。国内外也有相关报道,经动脉灌注安全有效^[10-14]。本研究通过回顾性对比雷替曲塞联合洛铂、吡柔比星与吡柔比星联合洛铂经导管行肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效和安全性。结果显示,含雷替曲塞治疗方案可延长患者 PFS,不良反应小。本组肝癌患者经治疗后取得了满意的疗效,其原因分析有:①在介入治疗中,将微导管超选入肿瘤供血动脉,使用 BD 注射器将栓塞剂缓慢注入,达到碘油致密栓塞或基本栓塞,实现精准治疗。②根据患者的肝功能 Child-Pugh 分级及肿瘤部位、大小、血供情况,合理应用化疗药物及栓塞剂的用量。Child-Pugh 分级 B 者,则减少栓塞剂及化疗药物的用量,保护患者肝功能。③雷替曲塞进入肝细胞,代谢成聚合谷氨酸,发挥更强的胸腺苷酸合成酶抑制作用,由于半衰期长,抗肿瘤作用持续时间更持久。两组患者术后不良反应主要和栓塞剂剂量、栓塞程度、肿瘤大小、肿瘤部位、门静脉系统通畅程度及患者个人肝脏储备情况等因素有关。主要表现为骨髓抑制、恶心呕吐、发热、肝区疼痛、转氨酶升高等。由于术后常规预防性使用吡哆美辛栓、托烷司琼(8 mg 静脉注射)或昂丹司琼(5 mg 入液静脉输注)以及保肝药物(还原型谷胱

甘肽、多烯磷脂酰胆碱)、预防溃疡及消化道出血的兰索拉唑等,两组不良反应均为 1~2 级,可耐受,不影响患者的后续治疗与日常生活。刘文贵等^[15]报道,雷替曲塞经动脉灌注在肝脏内的首过效应,主要表现肝细胞炎性水肿,肝细胞坏死少见,肝酶谱升高不显著,因而对肝功能影响的比较没有统计学差异。但是在白细胞减少、血小板下降和肝区疼痛方面,雷替曲塞组的发生率要比对照组低得多。碘化油或明胶海绵栓塞肿瘤血管,能够导致肝细胞缺血、凝固性坏死。两组患者中近半数出现转氨酶一过性增高,经积极治疗,无严重并发症发生。本研究中,雷替曲塞组 mPFS 1 个月,与观察组 mPFS 8 个月相比,该治疗方案显著延长患者无进展生存期。

综上所述,在治疗中晚期肝癌患者行 TACE 时,雷替曲塞联合洛铂及吡柔比星方案有效性及安全性较好,患者能够耐受,值得在临床中推广应用。但本研究存在一定局限性,病例数目相对较少,没有探讨患者长期 TACE 治疗对甲胎蛋白水平的影响,以及 AFP 阳性和阴性患者使用雷替曲塞方案是否有疗效差异。针对于使用此方案的患者生存率及远期疗效,有待于更大样本更长时间的随机对照研究。

[参 考 文 献]

- [1] 毛燕君,许秀芳,李海燕,等. 介入治疗护理学[M]. 2 版,北京:人民军医出版社,2013:312.
- [2] Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, et al. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9: 765-779.
- [3] 沈永奇,黄 军,陈超庭,等. 雷替曲塞联合奥沙利铂与 FOLFOX4 方案治疗中晚期原发性肝癌的疗效评价[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21:39-42.
- [4] Kelly C, Bhuva N, Harrison M, et al. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients

with cardiac history[J]. Eur J Cancer, 2013, 49: 2303-2310.

- [5] Liu Y, Wu W, Hong W, et al. Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38: 219-225.
- [6] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118: 147-156.
- [7] Vadot L, Boulin M, Guiu 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 许 飞,李忱瑞,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.
- [12] 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.
- [13] 文 军,刘 丽,徐向贤,等. 雷替曲塞经 TACE 治疗原发性肝癌的临床疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:175-178.
- [14] 黄 芳,龚环宇,熊正平,等. 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.
- [15] 刘文贵,戴国梁,司海鹏,等. 雷替曲塞介入途径应用对兔肝功能、组织学及药代动力学的影响[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:247-251.

(收稿日期:2019-06-16)

(本文编辑:俞瑞纲)