

肝癌患者行经导管肝动脉化疗栓塞术的奥沙利铂剂量研究[△]

李刚*,于翔,谢坪#,蒲红(四川省医学科学院/四川省人民医院放射科,成都 610072)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2470-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.07

摘要 目的:探讨不同剂量奥沙利铂对行经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)肝癌(HCC)患者相关指标的影响。方法:100例HCC患者按随机数字表法分为对照组(50例)和观察组(50例)。TACE后,对照组患者动脉灌注注射用奥沙利铂40 mg/m²,每日1次+注射用盐酸表柔比星20 mg,每日1次,同时给予少许碘油;观察组患者动脉灌注注射用奥沙利铂80 mg/m²(用法同对照组)+注射用盐酸表柔比星(用法用量同对照组),同时给予少许碘油;观察两组患者术后3 d的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、白细胞计数(WBC)、甲胎蛋白(AFP)水平,随访两组患者1年、3年总生存率(OS)及不良反应发生情况。结果:观察组患者腹痛、恶心呕吐发生率、ALT、AST、TBIL水平均显著高于对照组,WBC显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者发热、脱发、外周神经毒性发生率、1年及3年OS、AFP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:80 mg/m²奥沙利铂较40 mg/m²对HCC患者TACE后可减少腹痛、恶心呕吐的发生,但其他效果不如40 mg/m²奥沙利铂且并不能延长患者的生存时间。

关键词 奥沙利铂;经导管肝动脉化疗栓塞;肝癌;不同剂量

Study on the Doses of Oxaliplatin in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization

LI Gang, YU Xiang, XIE Ping, PU Hong (Dept. of Radiology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of different doses of oxaliplatin on the efficacy and safety and related indexes of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). METHODS: 100 HCC patients were randomly divided into control group (50 cases) and observation group (50 cases). After TACE, control group received arterial infusion chemotherapy of 40 mg/m² oxaliplatin, once a day+20 mg Epirubicin hydrochloride for injection, once a day, with little lipiodol. Observation group received arterial infusion chemotherapy of 80 mg/m² oxaliplatin (the same usage with control group)+Epirubicin hydrochloride for injection (the same dosage with control group), with little lipiodol. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), white blood cell count (WBC) and alpha-fetoprotein (AFP) in 2 groups after 3 d treatment were observed, and the total overall survival (OS) and the incidence of adverse reactions were followed-up. RESULTS: Abdominal pain, incidences of nausea and vomiting, ALT, AST and TBIL in observation group were significantly higher than control group, WBC was significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in fever, hair loss, incidence of peripheral neurotoxicity, OS in 1 year and 3 years, and AFP in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Compared with 40 mg/m² oxaliplatin, 80 mg/m² can reduce the incidence of abdominal pain, nausea, vomiting, but other effects are poor than 40 mg/m², and it can not prolong the survival time of patients.

KEYWORDS Oxaliplatin; Transcatheter arterial chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Different dose

肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,虽然目前仍倡导对HCC患者主要采用以外科治疗为主的个体化综合治疗^[1],但因其发病较为隐匿,故发现时已多处于中晚期,常常丧失手术切除的机会。由于HCC患者对全身化疗和放疗并不敏感,临床上常通过经导管肝动脉化

疗栓塞术(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)进行治疗^[2-3],TACE可将化疗药物选择性地作用于癌灶,具有全身不良反应较小的特点^[4]。奥沙利铂是第三代铂类药物,是HCC患者行TACE或全身化疗的重要药物之一,但其说明书中仅给出了全身化疗的建议剂量,未明确TACE的参考剂量。为此,在本研究中笔者探讨了不同剂量奥沙利铂对行TACE的

本栏目协办

成都市术源文化传媒有限公司

地址:四川省成都市高新区天府大道北段28号茂业中心B座
电话:028-66562719 邮编:610000

[△] 基金项目:四川省卫生厅科研课题(No.130220)

* 主治医师。研究方向:放射介入、影像诊断。电话:028-87393833。

E-mail:ligangsch7612@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:放射介入。电话:028-87393833。E-mail:haoyanx@163.com

HCC患者相关指标的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2009年1月—2012年11月我院收治的100例HCC患者。将所有患者按随机数字表法分为对照组(50例)和观察组(50例)。观察组男性41例、女性9例,年龄(57.2±13.3岁),曾患慢性肝炎43例,合并肝硬化37例。对照组男性42例、女性8例,年龄(56.5±15.5岁),曾患慢性肝炎41例,合并肝硬化36例。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》中的诊断标准^[9],并经病理穿刺活检或影像学检查证实;(2)巴塞罗那分期为B期,Child肝功能分级(Child-Pugh)为B期;(3)仅行TACE治疗,未行外科及口服甲苯磺酸索拉非尼片等其他治疗;(4)年龄40~70岁。排除标准:(1)继发性HCC或合并原发性肺癌、结直肠癌等其他原发恶性肿瘤;(2)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≥ 1 分,活动能力有不同程度减退;(3)TACE前外周血白细胞计数(WBC) $\leq 4.0 \times 10^9 L^{-1}$,血小板计数 $\leq 70 \times 10^9 L^{-1}$ 。

1.3 治疗方法

所有患者均行TACE(采用Seldinger穿刺法行股动脉穿刺术,将肝动脉导管放置到腹腔动脉进行造影,明确癌灶及相关供血动脉,采用2.5 F微导管将化疗药物分别超选择地送至供血动脉)。对照组患者动脉灌注注射用奥沙利铂(扬子江药业集团有限公司,规格:50 mg,批准文号:国药准字H20094158)40 mg/m²,每日1次+注射用盐酸表柔比星(辉瑞制药有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H00924600)20 mg,每日

1次,同时给予少许碘油(术后经增强CT复查,根据碘油沉积量来判断手术的效果)。观察组患者动脉灌注注射用奥沙利铂80 mg/m²(用法同对照组)+注射用盐酸表柔比星(用法用量同对照组),同时给予少许碘油。

1.4 观察指标

1.4.1 肝功能 观察两组患者术后3 d的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平。

1.4.2 血常规 观察两组患者术后3 d的WBC、甲胎蛋白(AFP)水平。

1.4.3 总生存率(OS) 随访两组患者1年、3年的OS。

1.4.4 不良反应 观察两组患者术后的不良反应发生情况,不良反应包括腹痛、发热、脱发、恶心呕吐、外周神经毒性。发热、脱发、恶心呕吐、外周神经毒性按世界卫生组织抗癌药物亚急性毒性反应程度标准及美国国立卫生院药物不良反应3.0标准分为0~Ⅳ级;腹痛按视觉模拟疼痛(VAS)评分标准分为—0分:无痛;<6分:疼痛但能忍受; ≥ 6 分:强烈的疼痛,疼痛难忍。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料若呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;若呈非正态分布,以中位数及四分位数表示,采用非参数检验。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。以Kaplan-Meier法计算1年、3年的OS,采用log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应

观察组患者腹痛、恶心呕吐发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者发热、脱发、外周神经毒性发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

2.2 两组患者术后3 d的ALT、AST、TBIL、WBC、AFP水平

表1 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups [case(%)]

	观察组(n=50)				对照组(n=50)			
	无	I~II	III~IV	总发生率,%	无	I~II	III~IV	总发生率,%
发热	22(44.0)	28(56.0)	0(0)	56.0	17(34.0)	29(58.0)	4(8.0)	66.0
脱发	38(76.0)	11(22.0)	1(2.0)	24.0	34(68.0)	12(24.0)	4(8.0)	32.0
恶心呕吐	37(74.0)	10(20.0)	3(6.0)	26.0*	22(44.0)	21(42.0)	7(14.0)	56.0
外周神经毒性	11(22.0)	24(48.0)	15(30.0)	78.0	14(28.0)	20(40.0)	16(32.0)	56.0
腹痛	19(38.0)	18(36.0)	13(26.0)	62.0*	11(22.0)	13(26.0)	26(52.0)	78.0
	无	<6分	≥ 6 分	总发生率,%	无	<6分	≥ 6 分	总发生率,%

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

比较

观察组患者ALT、AST、TBIL水平均显著高于对照组,WBC显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者AFP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后3 d的ALT、AST、TB、WBC、AFP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of postoperative ALT, AST, TB, WBC and AFP between 2 groups after 3 d($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT,U/L	AST,U/L	TBIL, μ mol/L	WBC, $\times 10^9 L^{-1}$	AFP,U/L
对照组	50	50.1±20.7	52.3±23.6	20.1±7.3	6.97±1.25	240.6±107.3
观察组	50	68.4±25.3*	65.7±29.2*	24.7±10.7*	5.31±1.81*	280.3±124.1

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组患者1年、3年OS比较

两组患者1年、3年OS比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者1年、3年OS比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of OS in 1 year and 3 years between 2 groups [case(%)]

组别	n	1年OS	3年OS
观察组	50	33(66.9)	15(29.3)
对照组	50	32(63.7)	13(25.7)

2.4 两组患者Kaplan-Meier生存率曲线图

两组患者Kaplan-Meier生存率曲线图见图1。

3 讨论

铂类药物是临床上治疗实体瘤最常用的抗癌药物之一,奥沙利铂与顺铂相比,奥沙利铂可与脱氧核糖核酸(DNA)迅速结合,15 min内即可完成结合且牢固,其细胞毒作用更强,故

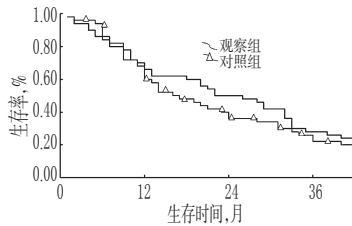


图1 两组患者Kaplan-Meier生存率曲线图

Fig 1 Survival rate curves of Kaplan-Meier in 2 groups

使用剂量较低。既往多项研究证实,奥沙利铂在消化系统、呼吸系统与妇科恶性肿瘤中具有良好的抗癌效果^[5-10]。吴海丽^[11]研究表明,在不增加不良反应的基础上,奥沙利铂治疗原发性HCC有良好的近期疗效。最近一份多中心的Ⅲ期随机对照(RCT)研究表明,FOLFOX4(奥沙利铂联合甲氧四氢叶酸和5-氟尿嘧啶)化疗方案对进展期HCC患者的疗效较多柔比星单药的疗效更为显著,可明显改善患者的生存质量,延长无进展生存期^[12]。何均等^[13]研究探讨了吉西他滨联合奥沙利铂经TACE治疗晚期HCC的疗效,结果显示吉西他滨联合奥沙利铂较FOLFOX4方案的疾病控制率更高(92.50% vs 67.50%),差异有统计学意义。

与全身化疗相比,TACE不仅能明显提高局部肿瘤的组织浓度,提高疗效,还能显著降低全身血液循环浓度,降低全身严重不良反应发生率,安全性更高^[9],尤其适合于合并高血压、冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等基础疾病的患者。目前,临床上对于巴塞罗那分期为B期的HCC患者推荐采用TACE治疗,其能明显抑制疾病进展,使浸润性HCC患者的中位生存期增加>5个月^[14]。杨聚鹏等^[15]研究表明,小剂量(40 mg/m²)的奥沙利铂对于进展期HCC患者在TACE中同样具有较好的效果,但该研究仅仅对老年患者进行了研究。

本研究结果显示,观察组患者腹痛、恶心呕吐发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者发热、脱发、外周神经毒性发生率比较,差异均无统计学意义。该结果可能与奥沙利铂等化疗药物可刺激血管痉挛收缩而导致疼痛有关。术后,观察组患者ALT、AST、TBIL均显著高于对照组,WBC显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者AFP比较,差异无统计学意义。这提示,40 mg/m²奥沙利铂的肝毒性、骨髓抑制作用更轻微。40 mg/m²奥沙利铂为基础的化疗方案可能已经足够维持有效的局部药物浓度,诱导肿瘤细胞凋亡,杀灭癌细胞,此外其外周血循环中浓度也相对更低,出现骨髓抑制、恶心呕吐等不良反应更轻。两组患者1年、3年OS比较,差异均无统计学意义。这提示,80 mg/m²奥沙利铂并不能显著改善患者的预后,提示增加剂量不能显著延长患者的生存时间。

综上所述,80 mg/m²奥沙利铂较40 mg/m²对HCC患者TACE后可减少腹痛、恶心呕吐的发生,但其他效果不如40 mg/m²奥沙利铂且并不能延长患者的生存时间。由于本研究纳入的样本量较少,虽采用配对研究,但存在选择偏倚,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 张富娟.不同剂量奥沙利铂在经肝动脉化疗栓塞术治疗老年原发性肝癌中的疗效观察[J].广西医科大学学报, 2015,21(6):4 171.

[2] 付宁,李正平,罗道蕴.肝动脉化疗栓塞术中植入氟尿嘧啶、奥沙利铂、吡柔比星治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J].成都医学院学报,2015,11(6):652.

[3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.

[4] Nishikawa H, Osaki Y, Kita R, *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in Japan [J]. *Cancer(Basel)*, 2012,4(1):165.

[5] Kolomeyevskaya NV, Lele SB, Miller A, *et al.* Oxaliplatin is a safe alternative option for patients with recurrent gynecologic cancers after hypersensitivity reaction to Carboplatin[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015,25(1):42.

[6] Calvo FA, Sole CV, Serrano J, *et al.* Preoperative chemoradiation with or without induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil in locally advanced rectal cancer: long-term outcome analysis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2014,190(2): 149.

[7] 赵玲俊,刘彦同,王兵,等.紫杉醇联合替吉奥奥沙利铂治疗进展期胃癌临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(B22):174.

[8] 郭银谋,周倩宇,陈贡斌,等.奥沙利铂联合卡培他滨新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床效果体会[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(B22):157.

[9] 太祥,陈满军,洪文娟,等.培美曲塞和紫杉醇分别联合奥沙利铂用于非小细胞肺癌术后辅助化学治疗疗效比较[J].重庆医学,2015,44(35):4 936.

[10] 吕会来,张丽,温士旺,等.雷替曲塞联合奥沙利铂治疗术后复发转移性食管癌的临床对照研究[J].实用医学杂志,2015,31(22):3 781.

[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(11):856.

[12] Qin S, Bai Y, Lim HY, *et al.* Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(28):3 501.

[13] 何均,于娜,吁佳.吉西他滨联合奥沙利铂经肝动脉化疗栓塞治疗晚期肝细胞癌的临床观察[J].海峡药学,2014,23(12):198.

[14] Han K, Kim JH, Yoon HM, *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma: clinical safety and efficacy and factors influencing patient survival[J]. *Korean J Radiol*, 2014,15(4):464.

[15] 杨聚鹏,刘敬禹,杨继金,等.低剂量奥沙利铂在老年原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术中的应用[J].中华肝胆外科杂志,2015,21(6):401.

(收稿日期:2016-02-05 修回日期:2016-04-28)

(编辑:陈宏)