

肝动脉化疗栓塞联合重组人血管内皮抑制素介入治疗原发性肝细胞癌

Combination of Transarterial Chemoembolization and Recombinant Human Endostatin in Patients with Hepatocellular Carcinoma

LI Bo, XU Xiao-lian

李 勃, 许晓莲 (武警陕西省总队医院, 陕西 西安 710054)

摘要: [目的] 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)联合重组人血管内皮抑制素介入治疗原发性肝细胞癌(HCC)的临床疗效。[方法] 将52例HCC患者随机分为观察组和对照组各26例, 观察组给予TACE联合重组人血管内皮抑制素介入治疗, 对照组单纯给予TACE治疗, 比较两组的不良反应、临床疗效及治疗前后AFP水平、肝外转移等情况。[结果] 治疗后两组AFP水平、不良反应发生率等比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组总有效率明显高于对照组(46.15% vs 15.38%, $\chi^2=6.753, P=0.034$); 术后1年的肝外转移发生率明显低于对照组(0 vs 23.08%, $\chi^2=6.783, P=0.009$)。[结论] TACE联合重组人血管内皮抑制素介入治疗HCC能提高疗效, 有效地减少肿瘤肝外转移, 安全有效。

关键词: 肝细胞癌; 动脉化疗栓塞; 内皮抑制素

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)06-0466-03

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是临床上最常见的恶性肿瘤之一^[1]。手术或肝移植是早期 HCC 的有效治疗方法, 但由于 HCC 的临床表现不典型, 70%~80% 的 HCC 患者在就诊时已中晚期, 且多伴有严重的肝硬化, 无法进行手术治疗^[2,3]。目前, 肝动脉化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE) 已成为不能手术切除及术后复发的 HCC 的首选治疗方法, 但术后肿瘤缺血缺氧可促进转化生长因子 b1 (TGF-b1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等血管生成因子产生, 从而导致 HCC 的复发和转移^[4]。我国自主研发的重组人血管内皮抑制素 (endostatin, 商品名: 恩度) 是血管内皮抑制素抗癌新药, 具有特异性拮抗 VEGF 促血管生成的作用, 能有效地抑制肿瘤血管的生成^[5]。本文通过使用 TACE 联合重组人血管内皮抑制素介入治疗 26 例 HCC 患者取得满意效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009 年 4 月至 2010 年 3 月我院收治的 HCC

收稿日期: 2012-04-17

E-mail: vivianhot@163.com

患者 52 例, 随机分为观察组和对照组各 26 例, 所有患者均经病理学或细胞学诊断明确, 均为初治患者且无法行手术切除肿瘤或拒绝进行手术治疗。观察组男性 16 例, 女性 10 例; 年龄 48~72 岁, 平均年龄 59 ± 7.4 岁; 肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级 21 例, B 级 5 例; Karnofsky 体能状态评分 75.0 ± 3.2 分; 对照组中男性 18 例, 女性 8 例; 年龄 46~75 岁, 平均年龄 60 ± 9.2 岁; 肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级 24 例, B 级 2 例; Karnofsky 体能状态评分 76.0 ± 4.7 分, 两组患者在性别、年龄、肿瘤大小、肝功能 Child-Pugh 分级、Karnofsky 体能状态评分等方面比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。两组患者的骨髓功能、肾功能均正常, 无肝内肿瘤播散, 无 TACE 及重组人血管内皮抑制素禁忌证, 均获得患者本人或家属知情同意。

1.2 方法

观察组每隔 4 周给予 1 次 TACE 联合重组人血管内皮抑制素介入治疗, 治疗 2~3 次, 每次的治疗方案均相同。具体操作方法: 采用 Seldinger 技术常规行股动脉、肝固有动脉穿刺插管, 将导管选择至癌灶供血动脉后注入重组人血管内皮抑制素 15mg 和奥沙利铂 200mg, 再将吡柔比星 40mg、碘化油 10~20ml

以及重组人血管内皮抑制素 15mg 混合成混悬液进行栓塞,最后注入少量明胶海绵颗粒进行动脉栓塞。对照组单纯给予 TACE 治疗:将导管选择至癌灶供血动脉后注入奥沙利铂 200mg 及碘化油 10~20ml。治疗结束后 1 周复查血常规、生化,评价骨髓抑制和肝肾功能情况;治疗 2 个周期后检测血液 AFP 水平。

1.3 评价标准

近期疗效:治疗结束后 4 周,根据 WHO 实体瘤疗效评价标准评价两组患者的近期疗效,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 和 PR 计算总有效率(RR)。

不良反应:治疗结束后 1 周,根据 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准(分为 0、I、II、III、IV 度)对不良反应进行评价,主要从血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图等评价药物的近期不良反应。

1.4 统计学处理

采用统计学软件 SPSS13.0 进行统计分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

观察组和治疗组的总有效率分别为 46.15% 和 15.38%,观察组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.753, P=0.034$),见表 1。

2.2 治疗前后 AFP 水平

观察组治疗前后 AFP 水平分别为 $1386.44 \pm 347.23 \mu\text{g/L}$ 和 $759.46 \pm 178.62 \mu\text{g/L}$;对照组治疗前后分

表 1 两组近期疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR (%)
观察组	26	0	12	10	4	46.15
对照组	26	0	4	12	10	15.38

表 2 两组患者不良反应比较

不良反应	观察组					对照组					P 值
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	
白细胞计数下降	14	6	5	1	0	13	8	4	1	0	0.933
血小板计数下降	15	6	4	1	0	16	5	3	2	0	0.897
血红蛋白水平下降	12	9	5	0	0	14	10	2	0	0	0.474
肝功能损害	14	8	2	2	0	13	7	4	2	0	0.857
肾功能损害	18	4	2	2	0	17	4	2	3	0	0.973

别为 $1337.51 \pm 394.89 \mu\text{g/L}$ 和 $801.27 \pm 214.57 \mu\text{g/L}$ 。治疗后两组的血液 AFP 水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$),两组治疗后 AFP 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 不良反应

两组患者的不良反应主要有白细胞、血小板及血红蛋白下降,肝、肾功能损害等,经对症处理后均恢复正常。两组均无血清肌酐水平升高、肺栓塞、深静脉血栓等严重不良反应发生。两组各不良反应情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 肝外转移情况

随访 1 年两组患者均无死亡。对照组有 6 例 (23.08%) 患者发生肝外转移,而观察组无肝外转移发生,两组患者肝外转移发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.783, P=0.009$)。

3 讨论

目前,TACE 是不能行手术切除治疗的 HCC 的首选治疗方法,但其远期疗效并不理想,主要是由于 TACE 术后肿瘤的侧支血管形成而导致复发。研究发现,HCC 患者多次接受 TACE 治疗能控制肿瘤生长,但同时也加重了肝硬化,特别加重了部分患者的食管胃底静脉曲张,增加了消化道出血的风险^[6]。近年来,有学者采用 TACE 联合三维适形放疗治疗 HCC 也取得较好的疗效,但放疗的副反应较大,患者的 1、2 年生存率仅为 72.7% 和 50.0%^[7]。徐雪明等^[8]采用 β -榄香烯乳联合 TACE 治疗 HCC 能提高疗效,但其 1 年生存率仅为 38.1%。

重组人血管内皮抑制素是我国自主研发并于 2005 年成功上市的新型抗肿瘤血管形成药物,其主要作用机制是通过阻止 VEGF 与内皮细胞结合,抑制形成血管的内皮细胞迁移,发挥抗血管生成作用,阻断了肿瘤细胞的营养供给,从而抑制肿瘤增殖或转移^[9]。理论上,TACE 与重组人血管内皮抑制素在 HCC 的治疗中具有互补性。

本研究采用 TACE 联合重组人血管内皮抑制素介入治疗 HCC,总有效率为 46.15%,明显比高峰等^[10]报道的总有效率

(20.0%)要高,但低于王永中^[11]报道的 70.83%,可见各地区报道的总有效率存在较大差异,可能与患者的个体差异或使用的药物及给药途径不同有关,也不排除因研究的样本量较小所致的差异。本研究还发现,TACE 联合重组人血管内皮抑制素治疗 HCC 的疗效明显高于对照组,与王永中^[11]的报道一致,而高峰等^[10]研究结果显示两者的疗效差异无统计学意义,但均认为 TACE 联合重组人血管内皮抑制素治疗 HCC 能减少复发率。本研究结果显示,随访 1 年观察组无一例发生肝外转移,而对照组肝外转移发生率高达 23.08%,可见 TACE 联合重组人血管内皮抑制素治疗 HCC 在减少肿瘤肝外转移方面有积极作用。齐秀恒等^[12]的研究指出,TACE 联合重组人血管内皮抑制素治疗 HCC 能明显提高 AFP 转阴率,但本研究观察组治疗后的 AFP 水平与对照组差异无统计学意义。本组资料中,无一例患者发生肺栓塞、深静脉血栓、肝衰竭等,说明 TACE 联合重组人血管内皮抑制素治疗 HCC 是安全有效的。两组患者白细胞、血小板及血红蛋白下降,肝肾功能损害等不良反应程度较轻,以 I~II 度为主,且未经治疗或部分患者经对症处理后均恢复正常。

综上所述,TACE 联合重组人血管内皮抑制素治疗 HCC 与单纯行 TACE 相比,能提高疗效且降低肝外转移发生率,是治疗无法手术的 HCC 患者安全、有效的方法,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 郑荣寿,张思维,吴良有,等.中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2012,21(1)1-12.
- [2] 赵登玲,邓钢,李光超,等.经肝动脉灌注重组人血管内皮抑制素联合 TACE 治疗免 VX 2 肝癌及肿瘤血管生成的评估[J].肿瘤,2008,28(3):211-215.
- [3] Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(6):862-869.
- [4] Molinari M, Kachura JR, Dixon E, et al. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006, 18(9):684-692.
- [5] 龙建林,李璐,黄媚娟,等.恩度联合第 3 代含铂化疗方案治疗 55 例晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 肿瘤, 2010,30(2): 156-159.
- [6] 许飞,王永涛,史仲华,等.多次肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌的疗效及对肝功能的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2011,17(11):850-853.
- [7] 湛永滋,黄昌杰,黄剑峰.肝动脉化疗栓塞联合三维适形放疗治疗原发性肝癌[J].肿瘤学杂志,2008,14(4):292-293.
- [8] 徐雪明,陈明聪,陈德连,等. β -榄香烯乳联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌 21 例[J].肿瘤学杂志,2011,17(5):363-365.
- [9] Kulke MH, Bergsland EK, Ryan DP, et al. Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (22): 3555-3561.
- [10] 高峰,黄祥忠,沈炜,等.重组人血管内皮抑制素联合介入治疗肝细胞型肝癌的疗效及安全性 [J]. 山东医药, 2011,51(13):35-36.
- [11] 王永中.恩度静脉滴注联合介入化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床研究[J].现代预防医学,2011,38(2):399-401.
- [12] 齐秀恒,武振明,刘琪,等.恩度肝动脉灌注联合介入化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床观察[J].中国肿瘤临床, 2008,35(1):5-7.