

替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE 治疗原发性肝癌疗效观察

余小红, 娄继滨[△], 晏继喜, 丁爱霞

(湖北省武汉市武昌医院肿瘤科 430063)

[摘要] **目的** 探讨替吉奥持续低剂量口服联合小剂量经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗原发性肝癌的疗效及不良反应。**方法** 选择 92 例不能或不愿外科手术的原发性肝癌,分为两组,各 46 例。治疗组为替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE;对照组为小剂量 TACE,按预定方案治疗后复查血管造影(DSA)及 CT,评价肿瘤新生血管及肿瘤染色情况、KPS 评分、术后不良反应和并发症情况,计算患者的肿瘤无进展生存时间(PFS)及 3 个月、6 个月、1 年和 2 年的生存率。**结果** 2 次 TACE 后复查 CT 及 DSA,治疗组肿瘤新生血管和肿瘤染色显著少于对照组($P < 0.05$),两组不良反应及并发症发生率相近($P > 0.05$),治疗前后 KPS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组患者 PFS 及 1 年、2 年的生存率均优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE 治疗原发性肝癌有效。

[关键词] 肝肿瘤;化学栓塞,治疗性;近距离放射疗法;替吉奥**[中图分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)24-3367-03

Clinical observation on treatment of primary hepatocarcinoma patients with continuous low-dose oral Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules and small dose TACE

Yu Xiaohong, Lou Jibin[△], Yan Jixi, Ding Aixia

(Oncology Department, Wuchang Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430063, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and adverse reaction of continuous low-dose oral Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in combination with small dose of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in the treatment of primary hepatocarcinoma patients. **Methods** A total of 92 primary hepatocarcinoma patients who were unable or unwilling to surgery. Patients were divided into treatment group and control group, with each consisted of 46 cases. The treatment group was given continuous low-dose oral Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in combination with small dose of TACE, and the control group was given small dose TACE. All study subjects were reviewed DSA and CT, tumor angiogenesis and tumor staining, Karnofsky Performance Scores(KPS), postoperative adverse events and complications was evaluated. PFS and the survival rate of three months, six months, one year and two years was estimated. **Results** Tumor angiogenesis and staining were significantly lower in treatment group than those of the control group($P < 0.05$). Patients in the two groups had the same rates of side effects and complications($P > 0.05$). KPS scores in the two groups had no significant difference before and after treatment($P > 0.05$). PFS, one year and two years survival rate were better in treatment group than in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Combined application of continuous low-dose oral Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules and small dose TACE was significantly superior to TACE alone in the treatment of primary hepatocarcinoma patients.

[Key words] liver cancer; chemoembolization, therapeutic; brachytherapy; Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules

当前我国原发性肝癌(PHC)发病率居世界首位,占我国癌症死因中的第 2 位。经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)是目前公认的 PHC 非外科手术治疗首选方法之一。近年来,小剂量 TACE 治疗肝癌得到认可^[1-3],但仍存在一些问题,如残癌问题、肿瘤血管内皮增殖问题等。探讨如何进一步有效提高 TACE 治疗 PHC 的疗效具有重要临床实用意义。本课题选用替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE 治疗 PHC,取得了较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 3 月至 2012 年 3 月收住院的新发现符合标准的 PHC 患者 92 例,均经病理学证实或是符合中国抗癌协会制定的 PHC 临床诊断标准。将 92 例 PHC 患者分为两组,治疗组(替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE)和对照组(小剂量 TACE)。治疗组 46 例,其中男 38 例,女 8 例,中位年龄 49.5 岁;肿瘤个数 1 个的 30 例,2~3 个的 16 例;Child-Pugh 分级 A 级 39 例,B 级 7 例。对照组 46 例,其中男

37 例,女 9 例,中位年龄 48.7 岁;肿瘤个数 1 个的 32 例,2~3 个的 14 例;Child-Pugh 分级 A 级 40 例,B 级 6 例。两组对照差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)病理学诊断或临床诊断明确为 PHC;(2)无外科手术适应证或患者及家属不愿意手术;(3)卡氏(KPS)评分大于 60 分;(4)肝功能分级为 Child-Pugh A 或 B;(5)肝内单发肿瘤或 2~3 个肿瘤病灶,无门静脉完全栓塞;(6)血常规白细胞(WBC) $> 3.5 \times 10^9$ 个/L,血红蛋白(HB) > 75 g/L,血小板 $> 75 \times 10^9$ 个/L。排除标准:(1)明显黄疸或大量腹水;(2)肿瘤病变范围超过整个肝脏的 80%;(3)全身广泛转移;(4)肾功能不全或严重心肺功能异常;(5)合并其他恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组采用替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE。对照组为小剂量 TACE(经动脉导管栓塞小剂量化疗药与适当剂量碘油的混合乳化剂)加安慰剂。替吉奥胶囊[山东新时代药业有限公司,国药准字 20080802,规格为每粒

20 mg;含替加氟 20 mg、吉美嘧啶(CDHP)5.8 mg、奥替拉西钾(Oxo)19.6 mg]单药口服,40 mg/d,分早晚 2 次餐后服用,持续服用至病情进展无法服药为止。小剂量 TACE 给予碘油与吡柔比星乳化剂,部分患者加用明胶海绵粒。肿瘤大小小于 5 cm 者予碘油 3~8 mL,吡柔比星 10 mg;肿瘤大小大于 5 cm 者予碘油 8~12 mL,吡柔比星 10~15 mg;肿瘤大小大于 8 cm 者予碘油 12~15 mL,吡柔比星 15~20 mg;对于多发病灶超选择逐个栓塞。替吉奥口服与第 1 次 TACE 同日开始。TACE 治疗方法:采用 Seldinger 技术经股动脉穿刺成功置入动脉鞘,沿动脉鞘置入 Yashiro 或 RH 导管致腹腔干动脉或肝固有动脉造影,明确肿瘤供血动脉及范围后,采用 3F 的 SP 微导管超选择插入靶血管内,进行栓塞。栓塞剂使用碘化油与吡柔比星的混合物。前 2 次 TACE 间隔 1 个月,2 次 TACE 后复查血管造影(DSA)及 CT,根据肿瘤的碘油沉积情况及肝功能情况决定是否继续 TACE 治疗。一个患者最多行 TACE 6~8 次,后几次的 TACE 可间隔 2~3 个月 1 次。

1.2.2 观察指标 (1)2 次 TACE 后复查 CT 及 DSA,观察碘

油沉积、肿瘤新生血管及肿瘤染色情况;(2)统计治疗前与 2 次 TACE 后的 KPS 评分情况;(3)随访统计肿瘤无进展生存时间(PFS),指受试者从分组进入试验到肿瘤发生恶化或死亡的时间长度,受试者只要肿瘤恶化或不论何原因造成死亡则达到 PFS 的研究终点^[4];(4)随访统计 3 个月、6 个月、1 年及 2 年生存率;(5)不良反应和并发症。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件包对所有数据进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CT 及 DSA 造影 2 次 TACE 后复查 CT 及 DSA 造影,治疗组 40 例碘油沉积良好,6 例沉积较差;对照组 39 例碘油沉积良好,7 例沉积较差,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组肿瘤有新生血管出现 9 例,对照组肿瘤有新生血管出现 18 例,肿瘤新生血管和肿瘤染色情况治疗组明显少于对照组($P < 0.05$),见图 1。



图 1 两次 TACE 术中血管造影结果
A:肝癌患者,第 1 次 TACE,肝动脉造影显示大量粗大、紊乱肿瘤血管,肿瘤染色较浓、血供丰富;B:肿瘤栓塞后造影,显示肿瘤血管基本栓塞完毕,几乎无肿瘤染色;C:同一患者,2 个月后第 2 次 TACE,肝动脉造影显示上次栓塞后部分碘油沉积,部分肿瘤血管再次显示,但无新生肿瘤血管显示,无新生肿瘤染色,肿瘤较上次比有所缩小;D:再次栓塞后无明显肿瘤血管显示,无肿瘤染色影。

图 1 两次 TACE 术中血管造影结果

2.2 KPS 评分情况 统计治疗前后两组 KPS 评分,治疗组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 治疗组与对照组 2 次 TACE 治疗前后 KPS 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前 KPS 评分	治疗后 KPS 评分	P
治疗组	46	75.22 ± 7.40	73.70 ± 5.43	>0.05
对照组	46	74.43 ± 7.66	73.26 ± 6.56	>0.05
P		>0.05	>0.05	

2.3 中位 PFS 治疗组与对照组分别为 9.5 个月、5.5 个月,两组比较有差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 生存率 治疗组与对照组 1 年和 2 年生存率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 3 个月、6 个月、1 年、2 年生存率的比较(%)

组别	n	3 个月	6 个月	1 年	2 年
治疗组	46	97.82	86.96	78.26	34.78
对照组	46	95.65	80.44	52.13	19.57
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.5 不良反应与并发症 治疗组与对照组术后不良反应及并发症发生率的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者术后不良反应及并发症发生率的比较(%)

组别	n	腹痛	腹胀	恶心	呕吐	消化道出血	中度以上发热
治疗组	46	78.26	67.39	63.04	47.83	6.50	76.09
对照组	46	76.09	69.57	58.69	45.65	4.34	78.26
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

目前外科手术切除仍是肝癌治疗的首选方法,但临床绝大多数 PHC 患者初诊时已经失去手术机会,TACE 成为了非外科手术治疗肝癌最常用和最有效的方法之一。但常规剂量的 TACE 在控制肿瘤生长的同时又不可避免带来肝功能的损伤,多次 TACE 后患者肝硬化加重,许多患者最终死于肝衰竭或肝硬化并发症^[5]。研究表明,小剂量的 TACE 可以明显减轻肝功能的损伤,且与常规剂量 TACE 比在生存率上没有较大的差异。小剂量 TACE 由于术后不良反应和并发症较少,肝功能恢复较好,患者生命质量较高,得到了大家的认可^[1-3]。但小剂量 TACE 也未解决 PHC 治疗远期效果不好的问题,其主

要原因是残癌问题和血管内皮增殖问题^[6]。

替吉奥是一种复方制剂,主要成分为替加氟(FT)、CDHP 和 Oxo。FT 是 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的前体,口服后在体内逐渐转化成 5-Fu 起到抗肿瘤作用,且在血液和组织内有效浓度维持 12 h 以上。CDHP 选择性可逆抑制存在于肝脏的 5-Fu 分解代谢酶 DPD,抑制 5-Fu 的分解,从而提高来自 FT 的 5-Fu 的浓度,增加抗肿瘤疗效。Oxo 在胃肠道组织中具有很高的分布浓度,可选择性可逆抑制乳清酸磷酸核糖转移酶,从而选择性抑制 5-Fu 转化为 5-氟核苷酸,从而在不影响 5-Fu 抗肿瘤活性的同时减轻化疗胃肠道不良反应。口服替吉奥与静脉用 5-Fu 相比具有以下优势:能维持较高的血药浓度并提高抗癌活性,明显减少药物毒性,给药方便^[7]。近年来实验研究报道显示,低剂量化疗药可以特异性地靶向于肿瘤内皮细胞。低剂量的化疗药物长期使用,避免了常规化疗方案中内皮细胞在化疗间歇期的回复,增加其抗血管生成效果,起到长期抑制肿瘤的作用^[8-9]。有研究证实替吉奥持续低剂量口服能抑制肿瘤血管内皮生长因子表达,促进肿瘤血管生成抑制因子凝血酶敏感蛋白的生成,起到抑制肿瘤血管生成,加速肿瘤细胞凋亡的作用^[10]。低剂量化疗还可以抑制肿瘤诱导的自身免疫功能耐受,增强 NK 细胞增殖,提高肿瘤患者的免疫功能,间接杀灭肿瘤细胞^[11]。替吉奥主要用于胃肠道肿瘤,但也有研究将替吉奥用来治疗肝癌,也取得了较好疗效^[12-13]。张呈等^[14]用替吉奥联合 TACE 治疗中晚期 PHC 取得阳性结果,与对照组相比,1 年及 2 年生存率均增加($P < 0.05$)。基于替吉奥持续低剂量口服的特点,本研究选择替吉奥持续低剂量口服联合小剂量 TACE 治疗肝癌,2 次 TACE 后的 CT 及 DSA 提示治疗组肿瘤新生血管的生成较对照组少,说明该方法抑制了肿瘤血管内皮生长;治疗后 DSA 提示肿瘤染色治疗组少于对照组,说明该方法对 TACE 后的残癌有效;PFS 治疗组高于对照组,1 年及 2 年生存率治疗组较对照组高,说明患者更能从治疗中受益,治疗组的远期疗效优于对照组。治疗组和对照组治疗前后的 KPS 情况、术后的不良反应及并发症两组差异无统计学意义,是因为替吉奥是复方制剂,含有减少自身不良反应的成分,持续低剂量口服的用药方式也减少了替吉奥不良反应。小剂量 TACE 中用的吡柔比星剂量很小,且与碘油混合沉积在肝脏肿瘤中,对患者正常组织影响小,患者能耐受。

参考文献

[1] 胡道予,李震,王南,等.小剂量与常规剂量化疗药物经动脉化疗栓塞术治疗肝癌的对照研究[J].临床放射学杂志,2004,23(6):502-506.

- [2] 卢伟,李彦豪,李祖国,等.小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉内化疗栓塞后肝癌细胞坏死及凋亡的比较研究[J].中华放射学杂志,2003,37(3):232-237.
- [3] 姚卫华,路平,杨瑞民,等.不同药物剂量 TACE 术治疗中晚期原发性肝癌疗效观察[J].世界华人消化杂志,2005,13(6):808-810.
- [4] 吴孟超,孙燕.中国临床肿瘤学进展[M].北京:人民卫生出版社,2010:446-447.
- [5] 刘纪营,金洁,管生,等.肝功能状态对晚期肝癌介入治疗生存期的影响[J].介入放射学杂志,2013,22(3):247-250.
- [6] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,2000:916.
- [7] 刘莉,郑盈,张智勇,等.替吉奥单药口服治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2011,26(3):294-296.
- [8] 何学红,李蓉芬.TACE 联合抗血管生成治疗 HCC 的进展[J].西部医学,2013,25(4):637-638,641.
- [9] 尹晓东,嵇晓艳,张海滨,等.节拍性化疗联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(6):557-559.
- [10] Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, et al. Metronomic S-1 chemotherapy and vandetanib: an efficacious and non-toxic treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Neoplasia, 2011, 13(3):187-197.
- [11] Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+ CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(5):641-648.
- [12] 刘淑红.奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J].实用医技杂志,2012,19(4):350-351.
- [13] 丘恺,李明,裴晓宁,等.替吉奥胶囊联合沙利度胺治疗晚期原发性肝癌 24 例[J].医药导报,2014,33(2):221-223.
- [14] 张呈,陈昌南,林云笑,等.替吉奥联合经肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝细胞癌的疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2014,30(1):55-57.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-08-09)

(上接第 3366 页)

to identify and treat patient with pulmonary vein stenosis post atrial fibrillation ablation [J]. Curr Opin Cardiol, 2009, 24(1):42-49.

- [9] Balasubramanian S, Marshall AC, Gauvreau K, et al. Outcomes after stent implantation for the treatment of congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in children[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(1):109-117.
- [10] 王承,潘欣,方唯一.介入治疗房颤消融术后严重肺静脉狭窄 7 例临床分析[J].上海交通大学学报:医学版, 2014, 34(7):1096-1099.

[11] Guadagnoli AF, Contreras AE, Leonardi CR, et al. Treatment of symptomatic pulmonary vein stenosis secondary to radiofrequency ablation [J]. Medicina-Buenos Aires, 2014, 74(4):303-306.

- [12] Libretti L, Ciriaco P, Zannini P. Pulmonary vein stenosis requiring lobectomy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2012, 53(6):821-823.

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-08-05)