

三氧化二砷联合经皮肝动脉插管化疗栓塞治疗原发性肝癌肺转移的临床疗效观察

郑盛¹, 李林² (1. 云南省第三人民医院 消化内科, 昆明 650011; 2. 广东省人民医院 肿瘤防治中心, 广州 510080)

摘要: 目的 探讨三氧化二砷(As_2O_3)联合经皮肝动脉插管化疗栓塞对原发性肝癌肺转移患者的治疗效果。方法 选择64例原发性肝癌肺转移患者随机分为治疗组(30例)和对照组(34例)。治疗组针对肝脏原发病灶行周期性经皮肝动脉插管化疗栓塞术(TACE), TACE 3天后给予 As_2O_3 持续静脉滴注5小时(10 mg/d, 14天为1个疗程), 疗程间隔2周, 连续进行3~4个疗程。对照组仅针对肝脏原发病灶行周期性TACE。观察两组患者的客观有效率、获益率、生活质量等指标及转移瘤大小、灶数与疗效的相关性。结果 治疗组患者客观有效率为26.7% (8/30), 获益率为60.0% (18/30); 对照组客观有效率为0 (0/34), 获益率为17.6% (6/34), 两组患者客观有效率及获益率差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.067, P = 0.008; \chi^2 = 11.915, P = 0.001$)。治疗组生活质量改善4例, 稳定18例; 对照组改善0例, 稳定13例, 两组生活质量改善及稳定情况差异有统计学意义($\chi^2 = 9.669, P = 0.008$)。肿瘤负荷与疗效呈显著负相关, 且关系密切(Kendall相关系数为-0.765, $P < 0.001$; Spearman相关系数为-0.821, $P < 0.001$)。结论 As_2O_3 联合动脉化疗栓塞是一种治疗原发性肝癌肺转移的有效治疗方法。

关键词: 肝肿瘤; 砷剂; 肿瘤负荷; 插管法; 肝动脉

Clinical observation on arsenic trioxide combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of patients with primary liver cancer and lung metastasis

ZHENG Sheng¹, LI Lin² (1. Department of Gastroenterology, Yunnan the Third People's Hospital, Kunming 650011, China; 2. Cancer Prevention and Control Center, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic effects of arsenic trioxide combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of primary liver cancer and pulmonary metastases. **Methods** Total of 64 patients were randomly divided into treatment group ($n = 30$) and control group ($n = 34$). treatment group received periodic transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and 10 mg arsenic trioxide by intravenous infusion for 5 hours per day, 3 days after TACE. Each cycle of treatment persisted for 14 days with a interval of 2 weeks and 3-4 cycles were administered continuously. Patients in control group received periodic TACE merely. Objective efficiency, benefit rate, quality of life and the correlationship with metastatic tumor size and number in both groups were recorded. **Results** The objective efficiency was 26.7% (8/30), and the benefit rate was 60.0 (18/30) in treatment group, while 0 (0/34) and 17.6% (6/34) in control group respectively, with significant statistical differences ($\chi^2 = 7.067, P = 0.008; \chi^2 = 11.915, P = 0.001$). The quality of life was improved in 4 patients and stable in 18 cases in treatment group, while no patient was improved and 13 were stable in control group ($\chi^2 = 9.669, P = 0.008$). There was a significantly positive correlationship between the tumor burden and therapeutic effect (Kendall $r = -0.765, P < 0.001$; Spearman $r = -0.821, P < 0.001$). **Conclusions** Arsenic trioxide combined with TACE is an effective treatment method in treatment of primary liver cancer and pulmonary metastases.

Key words: Liver neoplasms; Arsenicals; Tumor burden; Intubation; Hepatic artery

原发性肝癌恶性程度高,临床确诊时大多数已属于中晚期,易发生肺转移,转移瘤发生比例可高达20%,尸检时可高达40%~73%^[1]。由于肝癌细胞对一般化疗药物低度敏感,且原发性肝癌大多发生在肝炎、肝硬化的基础上,患者肝功能储备差,而一般化疗药物对肝癌细胞及正常肝细胞均有细胞毒性作用,使原发性肝癌肺转移患者的自然生存期得不到改善^[2]。三氧化二砷(As_2O_3)俗称砒霜,早在20世纪70年代就已应用于白血病的治疗,开创了恶性肿瘤治疗的新纪元^[3]。Chen等^[4]和刘琳等^[5]发现 As_2O_3 体外培养肝癌细胞株有明显的抑制作用,且呈剂量相关性及时间相关性。本研究应用 As_2O_3 治疗原发性肝癌肺转移患者取得了较好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年10月至2011年10月广东省人民医院经临床或病理确诊为原发性肝癌肺转移患者64例,采用随机数字表法分为治疗组(30例)及对照组(34例)。治疗组包括男性22例、女性8例,年龄38~72岁,中位年龄48.5岁。对照组包括男性22例、女性12例,年龄29~76岁,中位年龄49.0岁。两组患者在年龄、性别等方面具有可比性。

1.2 方法 治疗组针对肝脏原发灶行周期性经皮肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE, 给予阿霉素20~30 mg/次、卡铂100~300 mg/次及超液化碘油6~20 ml/次)^[6],术后第3天开始给予 As_2O_3 10 mg/d,静脉滴注,持续5小时,14天为1个疗程,疗程间隔2周,连续进行3~4个疗程,每周结束后复查胸部CT平扫,评价疗效。对照组仅针对原发灶行周期性经皮TACE(用药及剂量同治疗组)。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者均签署知情同意书。

1.3 病例选择标准 ①临床病史、实验室检查及影像学依据均符合2001年9月第八届全国肝癌学术会议上确定的原发性肝癌的临床诊断与分期标准^[7],原发性肝癌,肺转移瘤诊断均经CT和(或)MRI确诊;②预计生存时间6个月以上;③Karnofsky功能状态评分标准(KPS)评分 ≥ 60 分;④患者治疗前心脏、肝、肾功能及凝血功能基本正常,无介入治疗禁忌

证;⑤无砷类药物过敏史;

1.4 肿瘤灶数及直径分类标准 根据文献报道^[8],本研究设定:转移瘤灶数 ≤ 3 个且单个转移瘤最大直径 ≤ 2 cm为低肿瘤负荷患者;转移瘤灶数 ≤ 3 个且单个转移瘤最大直径 > 2 cm或转移瘤灶数 > 3 个且单个转移瘤最大直径 ≤ 2 cm为中肿瘤负荷患者;转移瘤灶数 > 3 个且单个转移瘤最大直径 > 2 cm为高肿瘤负荷患者。

1.5 疗效评价标准 观察两组患者肺转移瘤大小变化、生活质量等指标。①客观疗效:参照WHO实体肿瘤近期客观疗效评价标准,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(no change, NC)和进展(progressive disease, PD),获益率为 $(\text{CR} + \text{PR} + \text{NC}) / \text{总例数} \times 100\%$,客观有效率为 $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$;②生活质量评分:根据KPS评分评定,治疗后增加 ≥ 10 分为改善,减少 ≥ 10 分为降低,增加或减少 < 10 分为稳定③判断转移瘤个数及最大直径对 As_2O_3 疗效的影响。不良反应按照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性反应表现与分级标准进行观察记录和判定。

1.6 统计学处理 采用SPSS 15.0统计学软件进行分析。非正态分布的计量资料以中位数表示,率的比较采用 χ^2 检验、等级相关和秩相关等相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 治疗组肺转移瘤灶数 > 3 个者为21例, ≤ 3 个者为9例;单个肺转移瘤最大直径 > 2 cm者为9例, ≤ 2 cm者为21例。对照组肺转移瘤灶数 > 3 个者为21例, ≤ 3 个者为13例;单个肺转移瘤最大直径 > 2 cm者为14例, ≤ 2 cm者为20例,见表1。

2.2 两组患者近期疗效比较 治疗组CR为2例、PR为6例、NC为10例、PD为12例,客观有效率26.7%(8/30),获益率60.0%(18/30)。对照组CR为0例、PR为0例、NC为6例、PD为28例,客观有效率0(0/34),获益率17.6%(6/34)。两组间客观有效率及获益率比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.067$, $P =$

0.008; $\chi^2=11.915$, $P=0.001$), 见表2。

2.3 两组患者生活质量改变情况 治疗组生活质量改善为4例、稳定为18例、降低为8例。对照组生活质量改善为0例、稳定为13例、降低为21例。两组患者生活质量改变情况比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.669$, $P=0.008$)。

2.4 两组患者转移瘤灶数及转移瘤大小与As₂O₃疗效相关性 治疗组中, 低肿瘤负荷7例, 客观有效率为100.0% (7/7), 获益率为100.0% (7/7); 中肿瘤负荷15例, 客观有效率为6.7% (1/15), 获益率为73.3% (11/15); 高肿瘤负荷8例, 客观有效率为0 (0/8), 获益率为0, 见表3。相关性分析显示, 转移瘤灶数及转移瘤大小与疗效呈负相关, 且相关关系密切 (Kendall相关系数为-0.765, $P<0.001$; Spearman相关系数为-0.821, $P<0.001$), 即转移瘤灶数愈少, 单个转移瘤最大直径愈小, As₂O₃疗效愈好; 反之, 转移瘤灶数愈多, 单个转移瘤最大直径愈大, As₂O₃疗效愈差。

2.5 不良反应 治疗组中As₂O₃的不良反应率低且病情轻微, 其症状主要为腹胀 (7/30)、食欲下降 (5/30) 及轻度的水钠潴留 (8/30), 如少量腹水 (2例)、轻度的下肢水肿 (6例) 等, 给予促胃肠动力药物及口服利尿剂后症状缓解, 不影响后续用药, 且停药后均可逆。此外治疗组中2例 (6.7%) 出现 I 度骨髓抑制, 未见 II~IV 度骨髓抑制, 肝功能恶化4例 (13.3%), 无治疗相关性死亡。对照组未出现明显不良反应。

3 讨论

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 而临床上大多数患者在诊断为原发性肝癌时已发生肝外转移, 50%以上发生在肺部^[9]。外科手术切除是治疗肺转移的有效手段, Kawamura等^[10]报道仅有2.6%的患者可以行该治疗, 多数患者因多发肺转移或肝功能恶化并不适合行该治疗。由于原发性肝癌的多重耐药性, 迄今仍缺乏高效低毒的治疗药物, 严重影响了患者的预后及生存质量^[11]。As₂O₃对肝癌细胞的抑制作用在

表 1 两组患者基线资料比较

	例数 (男/女)	中位年龄 (岁)	患者例数 (例)		患者例数 (例)	
			各转移瘤灶数 ≤ 3个	各转移瘤灶数 > 3个	各转移瘤最大直径 ≤ 2 cm	各转移瘤最大直径 > 2 cm
治疗组	30 (22/8)	46.5	9	21	21	9
对照组	34 (22/12)	48.0	13	21	20	14
P	0.405	0.216	0.781		0.417	

表 2 两组患者临床疗效比较

	CR (例)	PR (例)	NC (例)	PD (例)	获益率 (%)	客观有效率 (%)
治疗组 (n = 30)	2	6	10	12	60.0 ^a	26.7 ^a
对照组 (n = 34)	0	0	6	28	17.6	0
合计	2	6	15	37	35.9	12.5

注: CR为完全缓解, PR为部分缓解, NC为稳定, PD为进展; 获益率为 (CR + PR + NC)/总例数 × 100%, 客观有效率为 (CR + PR)/总例数 × 100%; ^a与对照组比较, $P<0.01$

表 3 治疗组患者肿瘤负荷程度与As₂O₃疗效关系 (例)

肿瘤负荷程度	CR (例)	PR (例)	NC (例)	PD (例)	合计 (例)	客观有效率 (%)
低肿瘤负荷	2	5	0	0	7	100.0
中肿瘤负荷	0	1	10	4	15	6.7
≤ 3个且 > 2 cm ^a	0	0	2	1	3	0.0
> 3个且 ≤ 2 cm ^b	0	1	8	3	12	8.3
高肿瘤负荷	0	0	0	8	8	0.0
合计	2	6	10	12	30	26.7

注: 低肿瘤负荷为转移瘤灶数 ≤ 3个且单个转移瘤最大直径 ≤ 2 cm; 中肿瘤负荷为^a转移瘤灶数 ≤ 3个且单个转移瘤最大直径 > 2 cm或^b转移瘤灶数 > 3个且单个转移瘤最大直径 ≤ 2 cm; 高肿瘤负荷为转移瘤灶数 > 3个且单个转移瘤最大直径 > 2 cm; CR为完全缓解; PR为部分缓解; NC为稳定; PD为进展

20世纪90年代被发现及重视。大量研究表明^[5], As_2O_3 抑制肝癌的主要机制是调控多种基因并选择性诱导肝癌细胞凋亡, 具有选择性细胞毒性作用, 通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)间接地抗肿瘤血管形成, 改变肝癌细胞核基质蛋白成分及抑制肝癌细胞增殖细胞核抗原(PCNA)的表达等; 可以阻滞肝癌细胞于S + G₂/M期, 导致细胞凋亡。

目前, 国内外有关原发性肝癌肺转移静脉化疗效果的报道较少或仅限于个案报道^[12]。国内曾有报道 As_2O_3 抑制肝癌细胞有效率为18.6%^[13]。本研究显示, 治疗组肺转移癌客观有效率为26.7%, 获益率为60.0%, 均高于对照组(P 均 < 0.01)。治疗组生活质量改善为4例, 稳定为18例; 对照组生活质量改善为0例, 稳定为13例, 治疗组均低于对照组($P < 0.01$)。故随着 As_2O_3 治疗有效率的提高, 患者的生活质量亦随着提高。

肿瘤负荷常用肿瘤灶数及肿瘤最大直径来表示。肿瘤负荷愈大, 患者的免疫功能愈低, 导致肿瘤扩散剂进展愈快, 药物治疗疗效愈差。本研究显示肿瘤负荷与疗效呈正相关, 转移瘤灶数愈少, 单个转移瘤最大直径愈小, 即肿瘤负荷愈小, As_2O_3 疗效愈好; 反之, As_2O_3 疗效愈差, 与文献报道一致^[14]。

As_2O_3 具有抑制肝癌组织的肿瘤新生血管形成、抗肿瘤侵袭与转移作用, 对正常肝细胞生长影响极小, 且对肝功能影响及其他不良反应则较轻微。本研究应用中 As_2O_3 的治疗组患者不良反应发生率极低且病情轻微, 与临床报道一致^[15], 其症状主要为腹胀、食欲下降及轻度水钠潴留, 2例(6.7%)出现I度骨髓抑制, 未见II~IV度骨髓抑制, 肝功能恶化4例(13.3%), 无治疗相关性死亡等严重并发症。因此, 对于肝硬化并发肝功能不全而无法耐受其他化疗药物的原发性肝癌肺转移患者, As_2O_3 是一种有效的治疗方法。

有研究^[16]显示, As_2O_3 联合常规化疗药物, 如脱氧氟尿苷、卡铂、表柔比星治疗中晚期肝癌疗效确定, 且 As_2O_3 治疗肿瘤的疗效存在剂量相关性及时间相关性。因此, As_2O_3 在原发性肝癌介入前或介入后给药、给药剂量、给药持续时间等的不同, 会对肺转移瘤疗效有影响, 这有待于进一步的临床研究, 以确

定更合适、更有效的给药剂量、方法及途径。鉴于 As_2O_3 对肝脏的低毒性, 故其在原发性肝癌肺转移患者中有着较广阔的临床应用前景。由于本研究为小样本研究, 存在一定的不足, 尚有待于进一步开展临床大样本、前瞻性、对照、双盲研究进行验证。

参考文献

- [1] Shindoh J, Hasegawa K, Inoue Y, et al. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma[J]. HPB (Oxford), 2013, 15: 31-39.
- [2] Wu XZ, Xie GR. Induced differentiation of hepatocellular carcinoma by natural products[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2008, 5: 325-331.
- [3] Shen ZY, Tan LJ, Cai WJ, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis of oesophageal carcinoma in vitro[J]. Int J Mol Med, 1999, 4: 33-37.
- [4] Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 exerts dose-dependent dual effects on APL cells[J]. Blood, 1997, 89: 3345-3353.
- [5] 刘琳, 秦叔逵, 陈惠英, 等. 三氧化二砷选择性诱导人肝癌细胞凋亡及相关基因的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 367-369.
- [6] Qian J. Interventional therapies of unresectable liver metastases[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137: 1763-1772.
- [7] 安永恒, 丁爱萍, 梁军. 肿瘤合理用药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 590-591.
- [8] 张频捷, 赵义军. 肿瘤生物学和肿瘤负荷对肝切除治疗结直肠癌肝转移预后的影响[J]. 肝胆外科杂志, 2010, 8: 234-235.
- [9] Finn RS. Advanced HCC: emerging molecular therapies[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2012, 58: 25-34.
- [10] Kawamura M, Nakajima J, Matsuguma H, et al. Surgical outcomes for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34: 196-199.
- [11] Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand"[J]. J Hepatol, 2012, 57: 1258-1267.
- [12] Psyrri A, Arkadopoulos N, Vassilakopoulou M, et al. Pathways and targets in hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2012, 12: 1347-1357.
- [13] 项颖, 黄凤鸣. 三氧化二砷注射液治疗中晚期原发性肝癌16例报告[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8: 36-37.
- [14] Oketani M, Kohara K, Tuvdendorj D, et al. Inhibition by arsenic trioxide of human hepatoma cell growth[J]. Cancer Lett, 2001, 183: 147-153.
- [15] 周臻涛, 林小军, 崔伯康, 等. 三氧化二砷联合FuDR、CAP、THP介入治疗中晚期肝癌临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2006, 21: 602-604.
- [16] Duffy A, Wilkerson J, Greten TF. Hemorrhagic events in hepatocellular carcinoma patients treated with anti-angiogenic therapies[J]. Hepatology, 2013, 57: 1068-1077.

收稿日期: 2012-12-25