

三氧化二砷治疗晚期原发性肝癌的临床观察

郭换珍¹, 赵直光², 唐中权², 安纪红¹, 孟江涛¹, 倪文¹ (1.内蒙古自治区人民医院 感染科, 呼和浩特 010017; 2.呼和浩特市第二医院 肝病科, 呼和浩特 010031)

摘要: 目的 探讨三氧化二砷(As_2O_3)治疗晚期原发性肝癌(PLC)的临床价值。方法 将48例患者随机分为治疗组(26例)和对照组(22例)。两组患者在保肝、抗病毒、支持对症等治疗基础上,治疗组加用 As_2O_3 10 mg, 10%葡萄糖注射液500 ml, 每日1次静脉输注, 每2周为1个疗程, 间隔2周进行下一个疗程, 共2个疗程, 观察结束复查并进行疗效评估。结果 两组患者观察结束的客观有效率、获益率分别为0.0%、19.2% ($P = 0.0376$)和22.8%、53.8% ($P = 0.0083$), 两组患者生活质量改善和稳定率分别为31.8%和65.4% ($P = 0.0291$)。结论 As_2O_3 治疗晚期PLC具有一定的临床价值, 对于肝功能差且无法耐受其他治疗的PLC患者, As_2O_3 仍不失是一种较有效的治疗手段。

关键词: 肝肿瘤; 三氧化二砷; 治疗学

Clinical observation on arsenic trioxide in treatment of advanced primary liver cancer

GUO Huan-zhen¹, ZHAO Zhi-guang², TANG Zhong-quan², AN Ji-hong¹, MENG Jiang-tao¹, NI Wen¹
(1.Department of Infectious Disease, People's Hospital of The Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010017, China; 2.Department of Liver Diseases, The Second Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of arsenic trioxide (As_2O_3) in treatment of advanced primary liver carcinoma (PLC). **Methods** Total of 48 cases of advanced PLC were randomly divided into the treatment group (26 cases) and control group (22 cases). The two groups received basic hepatoprotective, antiviral, symptomatic of the treatment group was added with As_2O_3 10 mg, 10% glucose injection 500 ml, intravenous drip once a day, every two weeks for one courses, two weeks apart, for a course of treatment, a total of two courses. An observation is checked and curative effect evaluation. **Results** The two groups of patients were observed at the end of the objective efficiency, benefit rate were 0%, 19.2% and 22.8% ($P = 0.0376$), 53.8% ($P = 0.0083$), two groups of patients and improve quality of life, stable rate were 31.8% and 65.4% ($P = 0.0291$). **Conclusions** As_2O_3 treatment has a certain clinical value for advanced PLC, liver function is poor, unable to tolerate other treatment of patients with PLC, As_2O_3 is a more effective treatment.

Key words: Liver neoplasms; Arsenic trioxide; Therapeutics

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一,在我国肿瘤相关的死亡中仅次于肺癌,居第二位^[1]。尽管医疗技术的日益普及和提高,但仍未改变PLC的确诊多属于癌症晚期的现状^[2],同时由于常规化疗药物的肝毒性,也影响着PLC患者的预后及生存质量^[3]。本课题组

自2010年3月开展了三氧化二砷(As_2O_3)治疗晚期PLC的应用研究,取得较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2010年3月至2013年8月收治的PLC患者48例,其中男性39例,女性9例,男:女为4.3:1,年龄42~76岁,平均年龄54.2岁。根据首发症状分为腹胀、纳差者29例,肝区疼痛者15例,上消化道出血者4例。根据既往病史分为乙

型肝炎肝硬化者38例,丙型肝炎肝硬化者4例,酒精性肝硬化者3例,CHB者3例。根据肝功能Child-Pugh分级分为Child-Pugh A级者5例,Child-Pugh B级者17例,Child-Pugh C级者26例。根据腹部超声检查分为肝占位性改变者42例,肝硬化43者例,腹水31者例。根据CT结果分为巨块型者26例,结节型者15例,弥漫型者7例。

1.2 入组标准 ①临床诊断符合卫生部制定的原发性肝癌诊疗规范(2011年版)确定的PLC诊断标准^[4];②患者一般状况评分(KPS评分) > 40分;③PLC出现肝内外转移,无法接受手术、介入治疗;④无砷过敏史,治疗前肾功能正常;⑤观察时间 > 3个月。

1.3 方法 48例PLC患者随机分为对照组22例和治疗组26例,两组患者性别、年龄、实验室检查和影像学等方面差异均无统计学意义,具有可比性(P 均 > 0.05)。两组患者在给予保肝、抗病毒、支持对症等治疗的基础上,治疗组签署毒麻药品应用知情同意书,给予As₂O₃ 10 mg, 10%葡萄糖注射液 500 ml, 1次/日,持续4小时静脉输注,2周为1个疗程,间隔2周进行下一个疗程,共2个疗程。完成治疗4周后为观察结束,临床复查并进行疗效评估。

1.4 观察指标 ①客观疗效:参照WHO实体肿瘤近期客观疗效评价标准,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),客观有效率=(CR+PR)/总例数×100%,获益率=(CR+PR+NC)/总例数×100%;②生活质量评

分(KPS评分):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。

1.5 统计学处理 采用SPSS 13.0统计学软件进行分析,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 两组患者客观疗效比较 治疗组 and 对照组患者观察结束后,客观有效率分别为19.2%和0.0%($P = 0.0376$),获益率分别为53.8%和22.8%($P = 0.0083$),差异均有统计学意义,见表1。

2.2 两组患者生活质量比较 治疗组及对照组患者观察结束后,其生活质量改善+稳定率为65.4%(17/26)和31.8%(7/22)($P = 0.0291$),差异有统计学意义,见表2。

2.3 不良反应 治疗组应用As₂O₃后,出现下肢轻度水肿者7例(26.9%),腹胀者5例(19.2%),食欲减退者3例(11.5%),给予对症处理后,未影响后续治疗。

3 讨论

我国是HBV感染的大国,也是PLC的高发区,PLC患者占全世界PLC的55%^[1]。PLC晚期,特别是发生于肝硬化基础上的患者,其肝功能储备差,多失去了手术、介入等治疗机会,常规化疗药物对正常肝细胞的毒性作用制约了临床使用,故此选择有效低毒的治疗方法,成为国内外学者关注的临床问题。

As₂O₃是传统中药砒霜的有效成分,于上个世纪成功应用于粒细胞性白血病的治疗中,并取得了

表 1 48例PLC患者观察结束后两组客观疗效比较[例(%)]

	CR	PR	NC	PD	CR + PR	CR + PR + NC
治疗组 (n = 26)	0 (0.0)	5 (19.2)	9 (34.6)	12 (46.2)	5 (19.2) ^a	14 (53.8) ^b
对照组 (n = 22)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.8)	17 (77.3)	0 (0.0)	5 (22.8)

注: CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; NC: 稳定; PD: 进展; 与对照组比较, ^a治疗组客观有效率为 $\chi^2 = 4.51$, $P = 0.0376$; ^b获益率为 $\chi^2 = 10.32$, $P = 0.0083$

表 2 48例PLC患者观察结束后两组生活质量评分(KPS评分)比较[例(%)]

	改善	稳定	降低	改善 + 稳定
治疗组 (n = 26)	3 (11.6)	14 (53.8)	8 (30.8)	17 (65.4) ^a
对照组 (n = 22)	0 (0.0)	7 (31.8)	15 (72.7)	7 (31.8)

注: ^a与对照组比较, 治疗组改善+稳定率, $\chi^2 = 5.37$, $P = 0.0291$

举世公认的疗效^[5-8]。随着基础研究与临床应用的深入, As_2O_3 在治疗实体瘤方面也显示出其良好的疗效^[9,10]。大量基础与实验研究^[9-12]证实, As_2O_3 抗癌具有多重机制, 包括①上调凋亡促进基因bax, 下调凋亡抑制基因bcl-2, 诱导癌细胞凋亡; ②细胞毒作用, 选择性抑制癌细胞增殖; ③抑制肝癌细胞端粒酶活性; ④抑制血管内皮生长因子(VEGF)、减少肿瘤血管形成; ⑤上调癌细胞的抑癌基因p16、癌转移相关基因nm23表达, 调控癌细胞增殖周期和抗转移作用。

本研究结果显示, 对照组和治疗组患者观察结束后, 其客观有效率、获益率分别为0.0%、19.2% ($P = 0.0376$) 和22.8%、53.8% ($P = 0.0083$), 生活质量改善、稳定率为31.8%和65.4% ($P = 0.0291$), 说明 As_2O_3 治疗晚期PLC, 无论在改善患者病情, 还是在提高生活质量方面均具有一定的临床意义。分析其机制与 As_2O_3 通过调控多种基因、减少肿瘤血管形成, 迅速抑制癌细胞增殖和转移^[9,12]关系密切。有研究^[13,14]显示, As_2O_3 治疗PLC, 存在疗效与剂量、时间的相关性。本研究中, 治疗组获益率53.8%, 低于文献73.7%的报道^[15], 分析其原因, 可能与本组应用时间短和(或)病例均属晚期有关。新近报道^[16]显示, 肿瘤的大小与 As_2O_3 疗效呈负相关。本研究入组患者为晚期PLC, 肿瘤负荷大, 可能也影响了 As_2O_3 疗效的观察。不良反应方面, 入组患者表现轻微, 主要为轻度的钠水潴留、腹胀和食欲减退, 临床停药后均得以恢复。26例治疗组患者中, 在用药期间及观察结束后, 均未出现严重并发症和肾功能损害, 说明 As_2O_3 治疗PLC是安全的, 提示对于肝功能差, 无法耐受其他治疗的PLC患者, As_2O_3 仍不失是一种较有效的临床治疗手段。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 肿瘤, 2009, 29: 295-305.
- [2] 夏锋. 晚期肝癌的治疗策略和疗效评估标准[J]. 肝胆外科杂志, 2010, 18: 6-9.
- [3] 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.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929-944.
- [5] Shen ZX, Chen GQ, Li XS, et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of APL: remission induction in relapsed patients and pharmacokinetics[J]. Blood, 1997, 89: 3354-3360.
- [6] 张鹏, 王树叶, 胡龙虎, 等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病七年总结-附242例分析[J]. 中华血液病杂志, 2000, 21: 67-70.
- [7] 扶云碧, 孟凡义, 李利, 等. 砷替佐米联合三氧化二砷诱导急性髓性白血病细胞凋亡的体内外实验研究[J]. 临床血液学杂志, 2014, 28: 35-39.
- [8] 俞罡. 三氧化二砷治疗复发性急性早幼粒细胞白血病的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11: 173-174.
- [9] 艾志龙, 秦新裕. 亚砷酸在实体肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2006, 13: 429-430.
- [10] 王纪渊, 丁国善. 三氧化二砷治疗肝癌的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23: 102-105.
- [11] 刘琳, 赵伟, 秦叔逵, 等. 三氧化二砷对人大肠癌细胞生长及其端粒酶活性的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33: 246-249.
- [12] Tan B, Huang JF, Wei Q, et al. Anti-hepatoma effect of arsenic trioxide on experimental liver cancer induced by 2-acetaminodifluorene in rats[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 5938-5947.
- [13] Duffy A, Wilkerson J, Greten TF. Hemorrhagic events in hepatocellular carcinoma patients treated with anti-angiogenic therapies[J]. Hepatology, 2013, 57: 1068-1077.
- [14] 尹卫华, 胡小雄, 范惠珍, 等. 不同剂量三氧化二砷静滴联合适形放疗治疗中晚期原发性肝癌[J]. 山东医药, 2014, 54: 32-34.
- [15] 马兴标, 唐亨力, 付留中. 三氧化二砷治疗中晚期原发性肝癌15例疗效分析[J]. 中国热带医学, 2007, 7: 240-241.
- [16] 郑盛, 李林. 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[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5: 27-30.

收稿日期: 2013-11-19