

# 洛铂联合表柔比星化疗栓塞治疗原发性肝细胞癌的疗效

任勇军, 闵旭立, 徐浩, 刘帆, 陈智粮, 贺颖

(川北医学院附属医院介入放射科/四川省医学影像重点实验室, 四川 南充 637000)

**摘要:**目的 观察洛铂联合表柔比星化疗栓塞治疗原发性肝细胞肝癌的近远期疗效及安全性。方法 收集 2014 年 1 月-2016 年 12 月我院收治的原发性肝细胞肝癌患者 133 例, 所有患者接受灌注化疗和化疗栓塞治疗, 根据治疗方案分为实验组(71 例)和对照组(62 例), 实验组采用洛铂联合表柔比星治疗; 对照组接受顺铂联合表柔比星治疗; 比较两组近期疗效、远期疗效、肝功能(ALT、AST、TBIL)及毒副反应。结果 实验组近期总有效率为 87.32%, 高于对照组的 69.35%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗 6、12 个月后, 两组生存率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗 18、24 个月后, 观察组生存率均高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 两组 ALT、AST 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但实验组 AST 低于对照组、TBIL 高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 实验组胃肠道反应、骨髓抑制及肾脏毒性发生率均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 洛铂联合表柔比星化疗栓塞治疗原发性肝细胞肝癌近期疗效及患者远期生存率高于顺铂联合表柔比星, 其肝功能损害和毒副反应轻, 患者耐受性较好。

**关键词:**肝癌; 经皮肝动脉化疗栓塞术; 洛铂; 表柔比星; 顺铂

中图分类号: R714.246

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.24.014

文章编号: 1006-1959(2019)24-0043-04

## Efficacy of Loplatin Combined with Epirubicin Chemotherapy and Embolization for Primary Hepatocellular Carcinoma

REN Yong-jun, MIN Xu-li, XU Hao, LIU Fan, CHEN Zhi-liang, HE Ying

(Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College/Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**Abstract:** Objective To observe the short-term and long-term efficacy and safety of loplatin combined with epirubicin chemotherapy and embolization in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. Methods A total of 133 patients with primary hepatocellular carcinoma treated in our hospital from January 2014 to December 2016 were collected. All patients received perfusion chemotherapy and chemoembolization. They were divided into experimental group (71 cases) and control group (62 cases), the experimental group was treated with loplatin combined with epirubicin; the control group was treated with cisplatin combined with epirubicin; the short-term efficacy, long-term efficacy, liver function (ALT, AST, TBIL) and Toxic side effects. Results The recent total effective rate of the experimental group was 87.32%, which was higher than the 69.35% of the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 6 and 12 months of treatment, the survival rates of the two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ); After 18 and 24 months of treatment, the survival rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, there was no statistically significant difference in ALT and AST between the two groups ( $P > 0.05$ ), but the AST in the experimental group was lower than that in the control group, and the TBIL was higher than the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of gastrointestinal reactions, bone marrow suppression, and renal toxicity in the experimental group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion The short-term efficacy and long-term survival rate of patients with primary hepatocellular carcinoma treated with loplatin combined with epirubicin chemoembolization are higher than those of cisplatin combined with epirubicin, which has less liver damage and toxic side effects and is well tolerated.

**Key words:** Liver cancer; Percutaneous transcatheter arterial chemoembolization; Loplatin; Epirubicin; Cisplatin

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是临床常见恶性肿瘤之一,其发病率高,具有起病隐匿、治疗复杂以及预后差等特点,严重威胁着人们的生命安全<sup>[1]</sup>。经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)是不可切除肝癌的首选治疗方法<sup>[2,3]</sup>。研究表明,表柔比星、氟尿嘧啶、丝裂霉素、铂类等化疗药物联合使用的疗效优于单一用药<sup>[4]</sup>。因此临床上常采用顺铂联合表柔比星等化疗药物治疗原发性肝癌。洛铂(LBP)是我国自主研发生产的化疗药物,与奥沙利铂同属第三代铂,与顺铂无交叉耐药性,其毒副反应低,治疗 PHC 效果显著<sup>[5-8]</sup>。本研究收集我院 2014 年

1 月~2016 年 12 月 133 例不能手术的原发性肝细胞肝癌(HCC)患者,观察洛铂联合表柔比星化疗栓塞治疗 HCC 的临床效果,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集川北医学院附属医院 2014 年 1 月~2016 年 12 月收治的 133 例不能手术的 HCC 患者,均经超声或 CT 定位肝穿刺活检证实为 HCC。纳入标准:①肝内病灶不能外科手术切除,病灶体积小于肝脏体积 70%; ②Child-Pugh 分级 A 级或 B 级; ③年龄 $\leq 70$  岁; ④CT 或 MRI 检查门脉未见明显癌栓及远处脏器转移。排除标准:①合并心肺疾病及严重肾及骨髓功能障碍; ②接受过其他抗癌治疗; ③一般状况 KPS 评分 $< 70$  分。根据治疗方法将患者分为

作者简介:任勇军(1973.10-),男,四川南充人,硕士,副教授,硕士生导师,主要从事介入放射科工作

表 1 两组一般资料比较( $n, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	性别		肿瘤直径(cm)		肿瘤数目		Child-Pugh 分级		KPS(分)	
			男	女	≤5	5~10	1个	多个	A	B	70~80	≥80
实验组	71	45.75±10.57	55	16	32	39	15	56	65	6	4	67
对照组	62	46.25±10.80	43	19	17	45	9	53	49	13	2	60

实验组(71例)和对照组(62例),两组性别、年龄、肿瘤数目及直径等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1,研究可比。

**1.2 方法** 所有患者术前 30 min 均予 NS100 ml+盐酸托烷司琼注射液(海南灵康制药有限公司,国药准字:H0060287,规格:5 mg)5 mg+地塞米松注射液(容生制药有限公司,国药准字 H41020036,规格:5 mg)10 mg 静脉缓慢滴注,预防呕吐和过敏。介入插管:消毒、铺巾、穿刺股动脉,插入导管置于肝动脉行肝脏介入治疗。对照组灌注 5-Fu(山西普德制药有限公司,国药准字 H20051113,规格:0.25 g)0.5~1.0g,选择肿瘤供血动脉,注射用顺铂(江苏豪森制药有限公司,国药准字 H20040813,规格:30 mg/瓶)20~30 mg/m<sup>2</sup>+表柔比星(山东新时代制药有限公司,国药准字 H20123260,规格:10 mg/瓶)20~30 mg/m<sup>2</sup>与碘化油乳化后行化疗栓塞,碘化油用量 5~20 ml,并给予明胶海绵颗粒栓塞肿瘤供血动脉。实验组灌注 5-Fu0.5~1.0 g,选择肿瘤供血动脉,洛铂(海南长安国际制药有限公司,国药准字 H20080359,规格:10 mg/瓶)20~30 mg/m<sup>2</sup>+表柔比星 20~30 mg/m<sup>2</sup>与碘化油乳化后行化疗栓塞,碘化油用量 5~20 ml,并给予明胶海绵颗粒栓塞肿瘤供血动脉。两组患者再次介入治疗间隔 30~50 d,治疗 2~3 次。

**1.3 观察指标** 比较两组近期疗效、远期疗效、肝功能及毒副反应。

**1.3.1 近期疗效** 所有患者在行第 1 次 TACE 后第 6 个月行近期疗效评价。依据 mRECIST 标准作为介入治疗后的疗效评价标准。完全缓解(CR):病灶完全消失或碘化油沉积病灶内增强扫描无强化;部分缓解(PR):以基线靶病灶直径综合为参考,靶病灶变量(动脉期增强)直径总和至少减少 30%;稳定(SD):任何既不符合 PR 也不符合 PD 的情况;进展(PD):治疗开始时以基线靶病灶直径总和为参考,靶病灶变量(动脉期增强)直径总和至少增加 30%。总有效率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%。

**1.3.2 远期疗效** 比较两组治疗后 6、12、18、24 个月患者的生存率。

**1.3.3 肝功能及毒副反应** ①比较两组治疗前及治疗后的肝功能变化,包括碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸氨基转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)。②比较两组治疗 7 d 后的毒副反应,包括胃肠道、血液系统及泌尿系统(肾毒性)反应,胃肠道反应主要观察恶心、呕吐、腹泻症状,血液系统主要观察白细胞变化,泌尿系统主要观察肌酐变化。参考 WHO(1997 年)化疗药物毒性反应标准分级,分 0~IV 级<sup>[9]</sup>。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理,计数资料采用(%)表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行  $t$  检验,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组近期疗效比较** 实验组近期总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组近期疗效比较( $n, \%$ )

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR
实验组	71	5	57	7	2	87.32
对照组	62	2	41	14	5	69.35

**2.2 两组远期疗效比较** 治疗 6、12 个月后,两组生存率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 18、24 个月后,观察组生存率均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组远期疗效比较[n(%)]

组别	n	6 个月后	12 个月后	18 个月后	24 个月后
实验组	71	71(100.00)	69(97.18)	66(91.67)	61(85.92)
对照组	62	62(100.00)	56(90.32)	45(72.58)	43(69.35)

**2.3 两组肝功能比较** 治疗前,两组 ALP、ALT、AST、TBIL 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组 ALP、ALT 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但实验组 AST 低于对照组、TBIL 高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALP(U/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL( $\mu$ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	71	62.84±29.29	129.17±47.70	54.31±27.78	59.82±30.47	84.13±68.07	59.42±19.27	11.68±7.11	31.30±49.40
对照组	62	56.72±23.31	103.90±57.05	46.25±24.41	45.95±38.57	85.46±52.71	91.46±48.37	12.75±9.15	8.37±7.51
t		1.2800	1.5012	1.5648	2.0818	0.1012	3.4828	0.8657	3.1791
P		0.1956	0.0827	0.1342	0.0352	0.8202	0.0005	0.3152	0.0009

2.4 两组毒副反应比较 两组术后均出现恶心、不同程度骨髓抑制及肾功能改变,无腹泻病例。其中实验组胃肠道反应、骨髓抑制及肾脏毒性发生率均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 毒副反应发生情况( $n, \%$ )

组别	$n$	分级	胃肠反应	骨髓抑制	肾脏毒性
实验组	71	0	56	66	69
		I	10	5	2
		II	5	0	0
		III	0	0	0
		IV	/	/	/
		发生率	21.13	7.04	2.82
对照组	62	0	35	43	51
		I	12	14	6
		II	13	5	5
		III	2	0	0
		IV	/	/	/
		发生率	41.54	30.61	17.74

### 3 讨论

目前临床上原发性肝癌通常采用手术切除治疗、经肝动脉化疗栓塞治疗(TACE)、局部消融治疗以及放射治疗等。TACE 是治疗原发性肝癌的有效手段,临床效果较好,且不良反应较低,被各种指南所推荐<sup>[10,11]</sup>,一般建议采用两种或两种以上作用不同细胞周期的化疗药物联合治疗原发性肝细胞肝癌。本研究采用顺铂联合表柔比星和洛铂联合表柔比星治疗原发性肝细胞肝癌,旨在观察其疗效及毒副反应。

表柔比星是细胞周期非特异性药物,主要作用于细胞核,其进入细胞核内与 DNA 结合,从而抑制核酸的合成和有丝分裂,具有广谱抗肿瘤作用,且心脏毒性低。表柔比星常用于原发性肝癌、胃癌、食管癌、乳腺癌、肺癌等全身恶性肿瘤的联合化疗。顺铂以二价铂同两个氯原子和两个氨分子结合的重金属络合物,本品属细胞周期非特异性药物,具有细胞毒性,可抑制癌细胞的 DNA 复制过程以及抑制 RNA 及蛋白质合成。具有抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药有协同作用,为当前联合化疗中最常用的药物之一。但顺铂属于第一代铂,毒副作用发生率较高,主要表现在肾毒性、消化道反应以及骨髓抑制。洛铂是 1,2 二氨甲基-环丁烷-乳酸铂,铂原子可在 DNA 中形成链内交联,使 DNA 损伤,破坏 DNA 复制,干扰肿瘤细胞周期,产生细胞毒作用和抗肿瘤细胞活性。其与奥沙利铂同属第三代铂,是我国自行研发的化疗药,具有抗癌谱广、抗癌活性强等优点,与其他铂类无交叉耐药且毒副作用低<sup>[5,8]</sup>。洛铂主要用于消化道肿瘤以及非小细胞肺癌的化疗,国内研

究表明洛铂联合其他化疗药物化疗栓塞原发性肝癌能抑制肝癌细胞株 HepG2 细胞增殖,诱导细胞凋亡和细胞周期变化<sup>[6,7]</sup>,还可通过 P53 抑制肝癌细胞增殖,有效杀灭肿瘤细胞<sup>[12]</sup>。

郭雯莹等<sup>[13]</sup>研究认为,洛铂联合碘化油栓塞治疗可促进肝癌细胞死亡,其临床疗效较好,不良反应低,是原发性肝癌安全有效的治疗方案之一。卜阳等<sup>[14]</sup>对 43 例原发性肝癌晚期患者行洛铂灌注化疗,结果显示洛铂能够有效降低原发性肝癌晚期患者血清 AFP 水平,具有较好的临床疗效,且安全性较高。本研究采用 mRECIST 标准评价 TACE 术后第 6 个月疗效,结果显示实验组总有效率为 87.32%,对照组为 69.35%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明实验组近期疗效优于对照组,与以上研究结论基本一致。唐鑫等<sup>[15]</sup>认为洛铂联合三氧化二砷 TACE 治疗老年原发性肝癌可以提高的中位无进展生存期。在本次研究中,治疗 6、12 个月后两组生存率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而治疗 18 及 24 个月后,实验组生存率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明实验组远期生存率高于对照组。从近期疗效及远期生存率来看,洛铂方案的疗效优于顺铂:理论上,一方面洛铂通过影响肝癌细胞 DNA 的复制和转录,使肿瘤细胞周期不能正常进行,促进肝癌细胞死亡。另一方面碘化油栓塞治疗可以使肿瘤血供减少甚至中断,造成肿瘤缺血、缺氧,导致肿瘤坏死。另外本研究 24 个月患者生存率高于文献报道<sup>[16]</sup>,可能与本研究纳入患者排除了门静脉癌栓及远处转移有关。

本研究中,治疗后两组 ALP、ALT 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但实验组 AST 低于对照组、TBIL 高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),说明两组均发生一过性肝功能改变,但观察组肝功能优于对照组;在毒副反应方面,对照组胃肠道反应、骨髓抑制、肾脏毒性均高于实验组,说明顺铂的毒副作用高于洛铂。

综上所述,洛铂联合表柔比星化疗栓塞治疗原发性肝细胞肝癌近期疗效及远期疗效优于顺铂联合表柔比星,且毒副反应轻,患者耐受可,值得应用。

### 参考文献:

- [1]Jian Z,Hui-Chuan S,Zheng W,et al.Guidelines for Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer in China (2017 Edition)[J].Liver Cancer,2018,7(3):235-260.
- [2]Cheng S,Chen M,Cai J,et al.Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: 2016 edition[J].Oncotarget,2017,8(5):8867-8876.
- [3]Llovet JM,Real MI,Montana X,et al.Arterial embolisation or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients

with unresectable hepatocellular carcinoma:a randomised controlled trial[J].Lancet,2002,359(9319):1734-1739.

[4]石明,陈继安,林小军,等.肝动脉栓塞化疗不同化疗方案治疗不可切除肝癌的前瞻性随机对照研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2009,36(1):9-13.

[5]Branch of Intervention,Chinese Medical Doctor Association. The expert consensus of Lobaplatin for Injection in the treatment of TACE for primary liver cancer (2016 Edition)[J/CD]. Chin J Inter Rad,2016,4(1):1-3.

[6]钱军,秦叔逵,杨爱珍,等.不同铂类药物对人肝癌细胞株抑制作用的实验研究[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(5):414-417.

[7]李莹莹,詹丽芬,曾哲超,等.洛铂对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的作用及机制[J].临床肝胆病杂志,2018,34(4):784-788.

[8]中国医师协会介入医师分会.注射用洛铂在原发性肝癌 TACE 治疗中的专家共识(2016 版)[J].中华介入放射学电子杂志,2016,4(1):1-3.

[9]Sutherland A,Naessens K,Plugge E,et al.Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults[J].Cochrane Database Syst Rev,2018(9):CD012555.

[10]Edeline J,Boucher E,Rolland Y,et al.Comparison of tumor-response by response evaluation criteria in solid tumors (RE-

CIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J].Cancer,2012(118):147-156.

[11]Lo CM,Ngan H,Tso WK,et al.Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J].Hepatology,2002,35(5):1164-1171.

[12]Wang Y,Zheng WL,Ma WL.Lobaplatin Inhibits the Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Through P53 Apoptosis Axis [J].Hepat Mon,2012,12(10):e6024.

[13]郭雯莹,薛挥,隋东虎.洛铂联合碘化油栓塞治疗原发性肝癌的临床研究[J].陕西医学杂志,2015,44(2):230-232.

[14]卜阳,于松宁.5-FU 与洛铂对原发性肝癌晚期患者血清 AFP 及 TIP30 水平的影响[J].中国生化药物杂志,2016,11(36):68-72.

[15]唐鑫,刘玉宇,敬方园,等.洛铂联合三氧化二砷 TACE 治疗老年原发性肝癌的临床疗效观察[J].介入放射学杂志,2017,26(12):1136-1139.

[16]Wang Y,Ma L,Yuan Z,et al.Percutaneous thermal ablation combined with TACE versus TACE monotherapy in the treatment for liver cancer with hepatic vein tumor thrombus:A retrospective study[J].PLoS One,2018,13(7):e0201525.

收稿日期:2019-10-11;修回日期:2019-10-25

编辑/成森