



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.028
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.028
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(1):139-142.

· 临床报道 ·

肝动脉栓塞化疗联合乌苯美司胶囊对中晚期复发性肝细胞癌治疗的疗效分析

武守国

(浙江省宁波市宁波开发区中心医院 肝胆外科, 浙江 宁波 315800)

摘要

目的: 分析中晚期复发性肝癌患者接受肝动脉栓塞化疗联合乌苯美司胶囊与单纯肝动脉栓塞化疗治疗的疗效差异。

方法: 回顾分析 2011 年 3 月—2014 年 4 月肝动脉栓塞化疗治疗的术后复发性肝癌及治疗后肝内复发的中晚期肝细胞癌患者 68 例。其中联合治疗组 (34 例) 接受肝动脉栓塞化疗联合乌苯美司胶囊, 对照组 (34 例) 予以肝动脉栓塞化疗治疗。观察治疗后的效果和和不良反应情况。

结果: 联合治疗组有效率直径 <3 cm、3~5 cm 者优于对照组 ($P<0.05$) ; 联合治疗组再次肝动脉栓塞化疗的间隔时间明显优于对照组 ($P<0.05$) ; 联合治疗组直径 <3 cm、3~5 cm 的患者生活质量较对照组明显改善, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) ; 联合治疗组肝功能 Child-Pugh 分级改善明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) ; 肿瘤直径 >5 cm 者在治疗有效率、生活质量和肝功能改善等方面两组均无统计学差异 ($P>0.05$) ; 治疗后发热、疼痛恶心呕吐及肾功能改变两组无统计学差异 ($P>0.05$) ; 联合治疗组白细胞的计数减较对照组少, 两组差异有统计学意义 ($P<0.05$) 。

结论: 肝动脉栓塞化疗联合乌苯美司治疗中晚期复发性肝癌效果明显, 优于单纯肝动脉栓塞化疗, 尤其是对肿瘤直径 <3 cm 及 3~5 cm 的小肝癌临床疗效好。

关键词

癌, 肝细胞; 肿瘤复发; 肝动脉栓塞化疗; 乌苯美司
中图分类号: R657.3

肝细胞肝癌是常见的肝原发恶性肿瘤^[1], 治疗后易复发。笔者对手术后或经其它治疗后复发的中晚期肝内转移癌患者行肝动脉栓塞化疗后联合

乌苯美司胶囊治疗取得了有一定的临床疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾本院 2011 年 3 月—2014 年 4 月治疗的复发性中晚期肝细胞癌患者 68 例临床资料, 其中肝

收稿日期: 2014-08-20; 修订日期: 2014-12-16。

作者简介: 武守国, 浙江省宁波市宁波开发区中心医院主治医师, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 武守国, Email: wushouguo0126@126.com

[12] 庄建彬, 王毅军, 杜智, 等. 肝动脉插管化疗栓塞联合门静脉化疗对肝细胞癌病人术后生存期的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(8):579-581.

[13] 陈小菁, 周凯, 李斌奎, 等. 48例复发性肝细胞癌再次切除术后的疗效及预后因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(2):96-100.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李成军, 鲁守堂. 再次手术切除辅以门静脉化疗治疗肝癌术后复发[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(1):136-139. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.027

Cite this article as: LI CJ, LU ST. Repeat surgical resection and adjuvant portal vein chemotherapy for postoperative recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(1):136-139. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.027

动脉栓塞化疗联合乌苯美司胶囊治疗34例（联合治疗组），男25例，女9例；年龄25~82岁，中位年龄46.8岁；肿瘤直径>5 cm者11例，3~5 cm者17例，<3 cm者6例；其中手术治疗后复发有16例，经过射频、伽马刀治疗后复发3例，首次介入后再发新病灶15例。单纯肝动脉栓塞化疗治疗组34例（对照组），男28例，女6例；年龄30~78岁，中位年龄47.3岁；肿瘤直径>5 cm者14例，3~5 cm者18例，<3 cm者2例；其中手术治疗后复发有12例，经过射频、伽马刀治疗后复发3例，介入后再发新病灶19例。两组患者性别及年龄比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 按照 Seldinger 技术要求，右股动脉穿刺 DSA 血管造影，行选择性肝动脉造影，见肝内复发新病灶瘤体染色后，将化疗药物亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶（5-FU）、表阿霉素等注入肿瘤供养血管，碘油栓塞肿瘤供血动脉，具体碘油及化疗药物数值根据肿瘤大小确定。术后右下肢制动12h，穿刺处加压包扎。

1.2.2 联合治疗组 动脉栓塞化疗步骤相同，治疗后6h开始口服乌苯美司胶囊（成都苑东药业有限公司，10mg；国药准字H20094031），30mg/次，1次/d。

1.3 纳入标准

按照原发性肝癌诊疗规范（2011版），并依据临床症状和辅助检查确诊者68例。患者均经超声造影、CT或MRI增强扫描测量肿瘤直径。选取患者肝癌复发灶明显，原有病灶治疗后稳定（碘油沉积好或伽马刀治疗后稳定的肿瘤病灶），多数不能手术切除或患者不同意手术治疗。

1.4 排除标准

非复发性的中晚期肝癌及原有原发肝癌病灶处于稳定状态；肝功能严重障碍（Child-Pugh C级）；凝血功能严重减退，且无法纠正；门静脉主干完全被癌栓栓塞，且侧支血管形成少；合并活动性感染且不能同时治疗者；肿瘤远处广泛转移，估计生存期<3个月者；恶液质或多器官功能衰竭者；肿瘤占全肝比例 $\geq 70\%$ 癌灶；外周血白细胞和血小板显著减少，白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/L$ （非绝对禁忌），血小板计数 $<60 \times 10^9/L$ 。

1.5 疗效观察

治疗周期结束后复查并做疗效评价及生存质

量分析。参照RECIST标准进行疗效观察：部分缓解（PR）为肿瘤体积缩小30%以上；稳定（SD）为肿瘤体积缩小不足30%或增大不足20%；进展（PD）为肿瘤体积增大20%以上或出现远处转移。有效率（CR）为缓解及稳定之和。生存质量比较：参照卡氏评分标准比较两组患者生存质量评分：改善为卡氏评分增加10分以上；稳定为卡氏评分（KPS）变化程度低于10分；下降为卡氏评分下降10分以上。观察治疗前后两组肝功能Child-Pugh分级变化并比较^[2]。

1.6 不良反应

患者均达到临床评价要求。不良反应主要表现为发热、疼痛、恶心呕吐、白细胞下降、肾功能损害等。多数不良反应会持续1周左右可恢复。部分患者治疗约2周左右症状缓解。

1.7 统计学处理

所获数据录入SPSS 13.0数据库，计量资料采用t检验，计数资料采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 统计学有意义。

2 结果

联合治疗组<3 cm、3~5 cm、>5cm组的有效率分别为83.33%、76.47%和63.64%；对照组<3 cm、3~5 cm、>5 cm组的有效率分别为50.00%、61.11%和64.29%；分析显示，直径<3 cm、直径3~5 cm者联合治疗组优于对照组（ $P<0.05$ ），>5 cm者两组间有效率无统计学意义（ $P>0.05$ ）。再次肝动脉栓塞化疗的间隔时间比较发现，联合治疗组明显优于对照组（ $P<0.05$ ）。在生活质量的方面比较发现，直径<3 cm、3~5 cm的患者联合治疗组较对照组明显改善，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；直径>5 cm者，联合治疗组与对照组差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。两组患者治疗后肝功能Child-Pugh分级均有改善，但联合治疗组明显高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；肿瘤直径>5 cm者，联合治疗组与对照组比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。两组治疗后发热、疼痛、恶心、呕吐及肾功能改变两组无统计学差异（ $P>0.05$ ）。联合治疗组与对照组比较，白细胞的计数减低少，两组差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）（表1）。

表1 两组患者治疗后疗效比较 (n)

指标	联合治疗组 (n=34)			对照组 (n=34)		
	≤ 3 cm (n=6)	3~5 cm (n=17)	>5 cm (n=11)	≤ 3 cm (n=2)	3~5 cm (n=18)	>5 cm (n=14)
有效率 (%)	83.33 ¹⁾	76.47 ¹⁾	63.64	50.00	61.11	64.29
CR	3	3	3	1	4	3
PR	2	10	4	0	7	6
SD	0	3	2	1	4	2
PD	1	1	2	0	3	3
再次介入时间间隔 (月)						
<1.5	0	1 ¹⁾	2 ¹⁾	0	2	1
3	3 ¹⁾	9 ¹⁾	4 ¹⁾	1	5	6
6	2 ¹⁾	5 ¹⁾	4 ¹⁾	1	8	6
>6	1	2	1	0	3	1
治疗后生活质量变化						
提高	4 ¹⁾	13 ¹⁾	5	1	9	3
稳定	2	3	4	1	5	6
降低	0	1	3	0	4	5
肝功能分级比较						
提高	5 ¹⁾	12 ¹⁾	7	1	9	6
稳定	1	4	3	1	5	2
降低	0	1	1	0	4	6
不良反应的发生率						
发热	2	10	5	1	11	8
疼痛	3	12	7	1	14	11
恶心呕吐	2	6	6	1	7	5
肾功能异常	0	0	1	0	1	1
白细胞降低	1 ¹⁾	3 ¹⁾	4 ¹⁾	6	7	10

注: 1) 与对照组相应项目比较, $P < 0.05$

3 讨论

复发性肝细胞肝癌手术治疗为首选, 但大多数患者就诊时已属中晚期, 能手术切除者仅占10%~15%。肝动脉栓塞化疗 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 作为一线的非根治性肝癌治疗临床广泛应用^[3]。肝动脉栓塞化疗是不能手术切除的中晚期肝癌的首选治疗方法^[4], 是治疗无法耐受手术患者的最主要方式, 可在一定程度上保证患者的生存率^[5]。TACE依据肝癌和正常肝组织血供的差异, 能有效阻断肝癌的血供, 利用高浓度的化疗药使肿瘤缺血坏死变小, 延长患者的生存期, 使患者获益^[6]。治疗后疼痛、发热、恶心呕吐、白细胞降低、肝肾功能异常等不良反应的发生严重影响了肝癌患者的长期生存质量及预后。

对于复发性肝细胞癌患者, 考虑到再次手术的创伤, 患者多选择肝动脉栓塞化疗。但过于紧密的TACE次数的增多会加重肝硬化, 通过寻找延长治疗的时间间隔的方法, 予以肿瘤早发现、早治疗来改善远期疗效^[7-8]。在治疗的过程中,

合适的治疗决断对疾病的预后起着非常重要的作用, 否则会延误治疗, 过早的干预又会加重肝脏负担。因此对于中晚期复发性肝癌患者 (由肝动脉、门静脉双重血供) 就不能单独依靠肝动脉栓塞化疗, 需要联合其它治疗^[9-10]。作为从链霉菌属的培养液中分离所得的化合物竞争性地抑制氨肽酶及亮氨酸胺酶, 增强T细胞的功能, 并能干扰肿瘤细胞的代谢, 抑制肿瘤细胞增生, 刺激细胞因子的生成和分泌, 可促进抗肿瘤效应细胞的产生和增殖^[11-12]。乌苯美司在多种恶性肿瘤的辅助治疗中具有增加宿主免疫应答的作用^[13]。有专家临床研究发现乌苯美司在改善或稳定体能状况 (Karnofsky performance status, KPS) 及体质量方面有明显作用, 进而提高了晚期肿瘤患者的生活质量^[14-15]。正因如此我们采用乌苯美司联合TACE进行临床观察。结果发现乌苯美司胶囊联合TACE治疗能提高单一治疗的不足, 在联合治疗组<5 cm的肝癌有效率提高, 对于<3 cm效果更明显, 而对于>5 cm以上的肝癌有效率不明显; 联合治疗也明显延长了再次肝动脉栓塞化疗的间隔时

间,说明乌苯美司有抑制肿瘤细胞增生的作用。联合治疗能提高小肝癌患者的生活质量,在肝功能的改善上联合治疗明显高于单纯TACE。在不良反应方面联合治疗组对白细胞的计数影响也较小,可是两组在发热、疼痛、恶心呕吐及肾功能方面改变不明显,对不良反应的具体影响因素有待进一步研究。

总之,肝动脉栓塞化疗联合乌苯美司治疗中晚期复发性肝癌效果明显,优于单纯肝动脉栓塞化疗,肿瘤的大小是重要的影响因素之一,尤其是对肿瘤直径小肝癌临床疗效好,对白细胞计数的影响少,对临床治疗有一定的意义。

参考文献

- [1] 夏勇,沈峰,等.原发性肝癌术后复发的综合防治[J].中华肝脏病杂志,2013,21(5):326-328.
- [2] Gutierrez-Merino C, Lopez-Sanchez C, Lagoa R, et al. Neuroprotective actions of flavonoids [J]. Curr Med Chem, 2011, 18(8):1195-1212.
- [3] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [4] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3):1020-1022.
- [5] 孙林,成伟,刘觉,等.原发性肝细胞肝癌的TACE联合外科治疗及单纯外科手术治疗对照研究[J].医学与哲学,2012,33(11B):16-18.
- [6] Lu W, Li YH, Yu ZJ, et al. A comparative study of damage to liver function after TACE with use of low-dose versus conventional-dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(77):1499-1502.
- [7] Chang HY, Wang X, Chen D, et al. The value and limitation of transcatheter arterial chemoembolization in preventing recurrence of resected hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(23):3644-3646.
- [8] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2003, 362(9399):1907-1917.
- [9] Hiraoka A, Kumagi T, Hirooka M, et al. Prognosis following transcatheter arterial embolization for 121 patients with unresectable hepatocellular carcinoma with or without a history of treatment[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(13):2075-2079.
- [10] Lau WY, Yu SC, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2006, 202(1):155-168.
- [11] 俞绍鑫,马鸿飞.乌苯美司在实体肿瘤的应用研究进展[J].国外医学:肿瘤学分册,2002,29(2):153-155.
- [12] 曹华,郑涛,许瑞莲,等.乌苯美司对恶性肿瘤患者免疫功能的影响研究[J].中国肿瘤临床与康复,2012,19(3):196-200.
- [13] 夏俊贤,朱美琴,陈敬华,等.化疗联合乌苯美司对恶性肿瘤患者免疫功能的影响[J].肿瘤,2013,33(4):382-384.
- [14] 方勇,潘宏铭,曹厚军,等.乌苯美司抑制胃癌患者术后复发转移临床研究[J].癌症进展,2007,5(4):398-401.
- [15] 佟立权,赵海峰,尤立光,等.TACE术联合自体CIK细胞治疗原发性肝癌的临床研究[J].中国普通外科杂志,2013,22(7):876-879.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 武守国.肝动脉栓塞化疗联合乌苯美司胶囊对中老年复发性肝细胞癌治疗的疗效分析[J].中国普通外科杂志,2015,24(1):139-142. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.028

Cite this article as: WU SG. Analysis of therapeutic efficacy of chemoembolization combined with use of ubenimex capsule for middle and late stage recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(1):139-142. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.028