

沙利度胺联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌 随机对照研究

郝明志¹, 林海澜¹, 陈强², 吴晖², 余文昌¹, 陈唐庚¹

Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined Thalidomide on Hepatocellular Carcinoma: A Controlled Randomized Trial

HAO Ming-Zhi¹, LIN Hai-Lan¹, CHEN Qiang², WU Hui², YU Wen-Chang¹, CHEN Tang-Geng¹

1. 福建省肿瘤医院介入科,
福建 福州 350014
2. 福建省肿瘤医院内科,
福建 福州 350014

1. *Department of Interventional
Radiology,
Fujian Provincial Tumor Hospital,
Fuzhou, Fujian, 350014,
P. R. China*

2. *Department of Medical Oncology,
Fujian Provincial Tumor Hospital,
Fuzhou, Fujian, 350014,
P. R. China*

通讯作者:郝明志

Correspondence to:HAO Ming-Zhi
Tel:86-591-83660063-8017
E-mail:haomzys@163.com

收稿日期:2006-11-23

修回日期:2007-04-09

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is an important therapy for hepatocellular carcinoma (HCC), but the recurrence rate is still high and the long-term survival is unsatisfactory. This study was to evaluate the efficacy of TACE combined thalidomide on HCC. **METHODS:** From Aug. 2004 to Aug. 2006, 108 patients with unresectable primary HCC were randomized into combination (TACE plus thalidomide) group and TACE group. Combination group received oral administration of thalidomide (200 mg/d) for 1-6 months. Both groups were treated with 0.4-1.6 g gemcitabine, 100-200 mg oxaliplatin, and 0.5-1.0 g floxuridine as chemotherapeutic drugs, ethanol, glutin, and iodolipol as ambolic agent in TACE. The side effects of thalidomide and survival of the patients were observed. **RESULTS:** The median survival period was 18 months [95% confidence interval (CI), 12-24 months] in combination group and 13 months (95% CI, 10-16 months) in TACE group. The 6-month, 1-year, and 2-year survival rates were 92.9%, 82.7%, and 58.4% respectively in combination group, and 85.6%, 57.2%, and 32.3% respectively in TACE group. The median time to progression was significantly longer in combination group than in TACE group [181 days (95% CI, 91-271 days) vs. 97 days (95% CI, 33-161 days), $P < 0.05$]. Excluding the patients who took thalidomide for less than 1 month, the median survival period was significantly longer in combination group than in TACE group [18 months (95% CI, 12-24 months) vs. 13 months (95% CI, 10-16 months), $P < 0.05$]; the 6-month, 1-year, and 2-year survival rates were 96.6%, 70.8%, and 44.3% respectively in combination group, and 84.7%, 54.4%, and 14.9% respectively in TACE group. The occurrence rate of serious rashes was 11.1% and that of serious somnolency was 6.7%. Multivariate Cox analysis showed that the times of TACE was an independent prognostic factor of HCC. **CONCLUSIONS:** Compared with TACE alone, the combination of TACE and thalidomide can obviously postpone disease progression and prolong survival of HCC patients. The times of TACE is a prognostic factor of HCC after TACE. **KEYWORD:** Liver neoplasm; Chemoembolization, therapeutic; Thalidomide; Time to progression

[摘要] 背景与目的:肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗中晚期肝癌的重要手段。但是如何巩固TACE的效果,进一步提高中晚期肝癌的长期生存,是亟待研究与解决的重要问题。本研究旨在评价沙利度胺联合TACE治疗原发性肝癌的临床疗效,探索以介入治疗为主的中晚期肝癌的综合治疗模式。方法:以疾病进展时间、生存期为观察终点指标,采用前瞻性随机对照研究,对2004年8月至2006年8月入组的96例原发性肝癌患者随机分为

治疗组和对照组,治疗组给予沙利度胺 200 mg/d 口服 1~6 个月联合 TACE,对照组单纯行 TACE。TACE 用药选用吉西他滨 0.4~1.6 g、奥沙利铂 100~200 mg、氟尿嘧啶脱氧核苷 0.5~1.0 g,栓塞剂选用碘化油、明胶海绵、无水乙醇。观察沙利度胺的不良反应,同时观察患者的生存期并作预后因素分析。结果:治疗组与对照组患者的中位生存期分别为 18 个月(95%可信区间 12~24 个月)、13 个月(95%可信区间 11~15 个月),治疗组半年、1 年、2 年生存率为 85.6%、66.2%、29.9%,对照组半年、1 年、2 年生存率为 85.6%、57.2%、29.1%。治疗组与对照组中位疾病进展时间分别为 181 天(95%可信区间 91~271 天)和 97 天(95%可信区间 33~161 天),差异有统计学意义($P<0.05$)。剔除口服沙利度胺不足 1 个月的病例后,治疗组与对照组中位生存期分别为 28 个月(95%可信区间 11~45 个月)和 13 个月(95%可信区间 8~18 个月);治疗组半年、1 年、2 年生存率为 97.0%、75.3%、51.0%,对照组分别为 84.8%、54.9%、24.6%。Kaplan-Meier 生存曲线和 log-rank 检验结果表明,两组生存期相比差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组 5 例(11.1%)发生严重皮疹,3 例(6.7%)严重嗜睡。Cox 回归分析表明,TACE 次数是影响肝癌预后的独立因素。结论:口服沙利度胺联合 TACE 较单纯栓塞化疗能明显延长患者疾病进展时间与生存期,TACE 次数与预后相关。

关键词:癌,肝细胞性;化学栓塞,治疗性;沙利度胺;疾病进展时间

中图分类号:R735.7; R730.53 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2007)08-0861-05

肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)是治疗原发性肝癌,特别是中晚期肝癌的重要手段。但是,肝癌介入治疗后较低的 5 年生存率及介入治疗后复发与转移,仍是目前无法解决的问题。如何降低肝癌介入治疗后的复发与转移,进一步提高中晚期肝癌的长期生存,是亟待解决的问题。有研究提示,栓塞后肿瘤组织缺氧导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)生成增加,是肿瘤复发的重要因素^[1],而沙利度胺可抑制肿瘤血管生成^[2]。我们考虑利用沙利度胺抑制肿瘤血管生成的作用,弥补单纯栓塞化疗的不足,试图以沙利度胺联合 TACE 起到巩固栓塞化疗的效果和预防复发的目的,为进一步研究沙利度胺在原发性肝癌中的应用提供依据。现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 入组标准 符合第八届全国肝癌学术会议上正式通过的“原发性肝癌的临床诊断与分期标

准”^[3],AFP<400 μg/L 且经过病理学或细胞学诊断确诊,无手术指征的初治或复发患者;年龄 18~75 岁;Karnofsky 评分 ≥ 60 分,预计生存期不少于 12 周;肾功能指标不超过正常值 2 倍;胆红素不大于 3 倍正常值,白蛋白大于 25 g/L;无不可控制的或明显的心脏疾病,过去 6 个月内无心肌梗塞,无明显的充血性心力衰竭,无明显的室上性或室性心律失常,无 II 级以上房室传导阻滞,无急性心肌缺血或 QT 间期延长;无不可控制的肺功能障碍;患者必须在入组前签署知情同意书且患者必须有能力履行知情同意;距上次免疫或生物治疗结束至少 4 周;距上次化疗结束 1 个月,或虽不足 1 个月、但病情进展且毒性消失。

1.1.2 排除标准 有活动性感染,有影响患者自诉能力的脑转移、严重脑疾病或精神疾病,同时患有其它恶性肿瘤、且未得到有效控制,妊娠或哺乳期妇女,4 周内参加过其他临床试验者,既往有血栓性疾病,有研究者认为不宜参加试验的其他情形。

1.1.3 剔除标准 患者主动要求退出而未能按规定完成治疗计划者,介入治疗后二期手术切除者,介入治疗后 2 周内死于肝功能衰竭者,口服沙利度胺 1 个月内出现严重不良反应且无法耐受者,失访者。

所有同期入院的原发性肝癌患者首先进入筛选,符合条件的患者采用随机数法分为沙利度胺联合 TACE 组(治疗组)和 TACE 组(对照组)。

1.2 临床资料

从 2004 年 8 月至 2006 年 8 月,福建省肿瘤医院介入科收治的 108 例原发性肝癌患者入选,2 例双原发癌被排除,1 例介入治疗后接受肝移植,3 例接受二期手术切除,4 例失访,2 例术后 1 周死于肝功能衰竭被剔除。入选患者随机分为治疗组 45 例,年龄 22~75 岁,中位年龄 49 岁;对照组 51 例,年龄 18~75 岁,中位年龄 44 岁。两组中男性 86 例,女性 10 例;AFP 升高>400 μg/L 的病例有 53 例;Child-Pugh 分级 A 级 77 例, B 级 18 例, C 级 1 例; I 期 6 例, II 期 76 例, III 期 14 例(见表 1)。两组一般资料均有可比性($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

治疗组以沙利度胺联合 TACE,沙利度胺(江苏常州制药有限公司):每晚口服 100 mg,7 天后如无不可耐受的不良反应,改为每晚 200 mg,连续口服 1~6 个月,同时联合 TACE。对照组单独行 TACE 治疗。肝动脉栓塞化疗用药选用吉西他滨 0.4~1.6 g、奥沙利铂 100~200 mg、氟尿嘧啶脱氧核

表 1 治疗组(沙利度胺联合 TACE 组)与对照组(TACE 组)临床资料

Table 1 General data of the HCC patients in combination group and TACE group

Item	Combination group	TACE group
Sex		
Male	44	42
Female	1	9
Age(years)		
Median	49	44
Range	22-75	18-75
Cirrhosis		
Present	22	21
Absent	23	30
Portal vein thrombosis		
Yes	13	17
No	32	34
Clinical classification		
Large mass type	28	32
Nodular type	16	19
Diffuse type	1	0
Clinical stage		
I	2	4
II	38	38
III	5	9
Child-Pugh stage		
A	38	39
B	6	12
C	1	0
AFP(μg/L)		
<10	13	15
11-400	6	9
>400	26	27
Hepatitis B	27	37
TACE		
1	12	24
2	15	15
≥3	18	12

HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transcatheter arterial chemo-embolization; AFP, alpha-fetoprotein. The patients in combination group received TACE plus thalidomide; the patients in TACE group received only TACE.

替(floxuridine, FUDR)0.5~1.0 g, 栓塞剂选用碘化油、明胶海绵, 化疗药物及栓塞剂剂量根据肿瘤大小及血供情况决定。根据肿瘤内碘油沉积情况行 TACE 术 2~3 次, 以后根据肿瘤控制情况补充经皮无水乙醇消融术或 TACE 术。

1.4 统计学处理

治疗组中 6 例因口服沙利度胺 1 个月内出现严重不良反应且无法耐受不评价生存情况, 但计算不良反应。90 例患者中有 4 例失访, 失访率 4.4%。以疾病进展时间与生存期为观察终点指标, 观察生

存期从患者确诊时间到 2006 年 11 月 10 日, 术后复发病例的生存期从确诊复发开始计算。疾病进展时间是指从明确诊断、并开始治疗到疾病进展的时间。原发性肝癌的疾病进展定义为: 肿块增大, 碘油呈散在斑点聚积或无明显碘油聚积, 碘油聚积面积不足肿块面积的 1/3, 肿瘤血管明显增多, 形成新的肝动脉-门静脉瘘或肝动脉-肝静脉瘘, 甲胎蛋白较术前增高^[4]。随访时间 4~28 个月, 中位随访时间 9 个月。统计学处理: 生存期按月计算, 疾病进展时间按天计算, 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用双侧 *t* 检验, 并取其 95% 可信区间。同时采用 Kaplan-Meier 生存分析和 log-rank 检验。预后因素采用 Cox 回归分析。所有统计处理用 SPSS 13.0 软件分析, 结果均以 *P*<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组与对照组患者的生存分析

治疗组与对照组患者的中位生存期分别为 18 个月(95% 可信区间 12~24 个月)、13 个月(95% 可信区间 11~15 个月)。治疗组半年、1 年、2 年生存率为 85.6%、66.2%、29.9%, 对照组半年、1 年、2 年生存率为 85.6%、57.2%、29.1%。两组生存期有差别, 但无统计学意义(log-rank 检验, *P*>0.05)(图 1)。治疗组和对照组的中位疾病进展时间分别为 181 天(95% 可信区间 91~271 天)、97 天(95% 可信区间 33~161 天), 两组差异有统计学意义(*P*<0.05)。

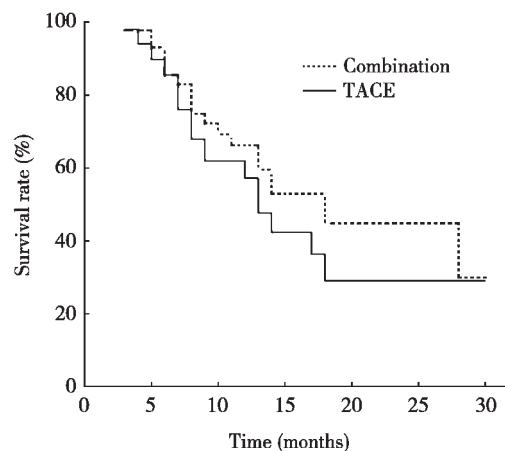


图 1 沙利度胺联合 TACE 组和 TACE 组生存曲线对比
Figure 1 Survival curves of the hepatocellular carcinoma (HCC) patients in combination (TACE plus thalidomide) group or TACE group

口服沙利度胺不足 3 个月者有 15 例, 多于 3 个月者有 30 例。治疗组与对照组的中位生存期分

别为 28 个月(95%可信区间 11~45 个月)、13 个月(95%可信区间 8~18 个月),治疗组半年、1 年、2 年生存率分别为 97.0%、75.3%、51.0%, 对照组半年、1 年、2 年生存率分别为 84.8%、54.9%、24.6%。两组生存期相比差异有统计学意义(log-rank 检验, $P < 0.05$)(图 2)。

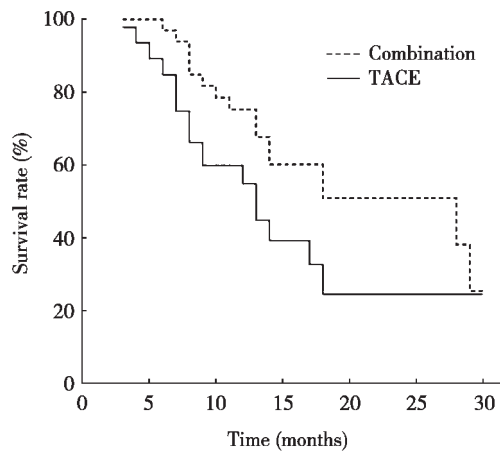


图 2 口服沙利度胺 3~6 个月联合 TACE 组和 TACE 组生存曲线

Figure 2 Survival curves of the HCC patients in combination group or TACE group who took thalidomide for 3~6 months

口服沙利度胺 3 个月以上与口服沙利度胺不足 3 个月的患者中位生存期分别为 18 个月(95%可信区间 9~27 个月)、11 个月(95%可信区间 5~17 个月),有一定差别,但差异无统计学意义。分析两组 TACE 次数差异有统计学意义,因预后因素分析显示 TACE 次数是本研究中肝癌患者预后的独立影响因素(表 2),提示两组无可比性。

2.2 治疗组患者的不良反应

治疗组的 45 例患者中,有 3 例患者因严重皮疹、3 例患者因严重嗜睡而于口服沙利度胺 1 个月内终止应用沙利度胺而被剔除,1 例患者在口服沙利度胺 2 个月后出现严重皮疹而停用沙利度胺,1 例患者在口服沙利度胺 4 个月后出现严重皮疹而停用沙利度胺,其余患者均能耐受。严重皮疹发生率 11.1%(5/45),严重嗜睡发生率 6.7%(3/45)。

2.3 预后因素分析

将临床分期、肝功能分级、大体分型、乙肝病毒感染、是否合并肝硬化、门脉瘤栓、TACE 次数、AFP、性别、年龄等 10 个变量纳入单因素分析。结果显示,临床分期、肝功能分级、大体分型、TACE 次数、性别等 5 个因素与预后有关。对 Kaplan-

Meier 生存分析和 log-rank 检验有意义的因素进一步进行 Cox 回归分析,结果显示仅 TACE 次数是影响肝癌预后的独立因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 原发性肝癌 TACE 术后预后影响因素多因素分析
Table 2 Multivariate prognostic analysis of the HCC patients after TACE

Variate	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)
Times of TACE	-0.652	0.228	8.216	0.004	0.521
Clinical classification	-0.002	0.333	0.000	0.995	0.998
Child-Pugh stage	0.426	0.343	1.537	0.215	1.531
Clinical stage	0.307	0.391	0.615	0.433	1.359
Sex	0.671	0.482	1.942	0.163	1.957

3 讨论

1961 年沙利度胺因存在严重的致畸作用被禁止在临床应用^[5]。近年来的研究认为,沙利度胺是 TNF- α 抑制剂,同时刺激 T 细胞和 IL-12 增殖,抑制中性粒细胞趋化作用,降低单核细胞的吞噬作用,也能抑制血管生成^[2,6,7]。因此越来越多的学者将沙利度胺用于抗肿瘤治疗,在多发性骨髓瘤的治疗中疗效确切^[8,9],对于实体瘤的治疗目前尚处于临床试验阶段。在肝癌的治疗中,初步研究结果表明,该药对部分原发性肝癌有一定的临床疗效,口服起效最短时间为 4 周,剂量多在 200~800 mg/d^[10-12]。加利福尼亚圣塔克拉拉谷医疗中心 Lin 等^[13]报道 26 例原发性肝癌患者口服沙利度胺 200~800 mg 16 周后发现 1 例患者部分缓解,2 例稳定,中位生存期 123 天,主要不良反应是疲劳和嗜睡,发生率分别为 81%和 62%。通过复习国内外文献,我们发现,随着沙利度胺口服剂量的增加,毒性也相应增加,而小剂量仍然有效。为增加治疗依从性,尽量减少不良反应发生率,本研究中我们采取小剂量口服方案。

TACE 是治疗中晚期原发性肝癌的首选治疗手段。但是如何巩固栓塞化疗的效果与预防复发,一直是原发性肝癌的治疗难点。栓塞后肿瘤组织缺氧导致 VEGF 生成增加,是肿瘤复发的重要环节^[9],我们考虑沙利度胺联合 TACE 可通过抑制肿瘤血管生成,弥补单纯栓塞化疗的不足,可能会起到巩固栓塞化疗的效果,从而达到预防复发、延长生存期的目的。

本研究结果显示,治疗组患者中位生存期明显长于对照组,但无显著性差异;而两组中位疾病进

展时间经统计学处理发现差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示口服沙利度胺联合 TACE 能巩固栓塞化疗的效果,并延缓复发。

考虑联合沙利度胺组口服沙利度胺最短为 4 周,而大多数文献认为口服沙利度胺起效多发生在 8~16 周,对口服治疗组内分层分析结果显示,口服沙利度胺 3 个月以上患者与口服不足 3 个月的病例相比,生存期有显著性差异。提示沙利度胺 200 mg/d 连续口服 3~6 个月联合 TACE 能够获得明显的临床疗效。

我们将临床分期、肝功能分级、大体分型、乙肝病毒感染、是否合并肝硬化、门脉瘤栓、TACE 次数、AFP、性别、年龄等 10 个变量纳入单因素分析,结果显示临床分期、肝功能分级、大体分型、TACE 次数、性别等 5 个因素与预后有关。对 Kaplan-Meier 生存分析和 log-rank 检验有意义的因素进一步进行 Cox 回归分析,结果显示,仅 TACE 次数是影响肝癌预后的独立因素。而与大多数文献认为的临床分期与肝功能分期是影响肝癌预后的独立因素不同,研究结果的差异主要因为本研究纳入的病例大多为临床分期中的中期患者。

由于本研究中口服沙利度胺 3 个月以上与口服沙利度胺不足 3 个月患者的 TACE 次数存在差别,两组在评价沙利度胺疗效方面无可比性,因此,如需评价口服沙利度胺 3 个月以上与口服沙利度胺不足 3 个月的疗效差别,尚需进一步扩大样本进行研究。此外,本研究中严重不良反应的发生率明显低于国外文献报道^[9]。

本研究结果显示,口服沙利度胺联合肝动脉栓塞化疗较单纯栓塞化疗能明显延长患者生存期,巩固栓塞化疗的效果,并延缓复发。沙利度胺 200 mg/d 连续口服 3~6 个月联合肝动脉栓塞化疗能够获得明显临床疗效。介入治疗次数与预后相关。

[参 考 文 献]

- [1] 丁 罡,林钧华,李国安,等. 血清 VEGF 在肝癌栓塞化疗时的变化对疗效影响的研究 [J]. 中国癌症杂志, 2003,2(20): 221-223.
- [2] Zhang Z L, Liu Z S, Sun Q. Effects of thalidomide on angiogenesis and tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma in nude mice [J]. World J Gastroenterol, 2005,11(2):216-220.
- [3] 杨秉辉,夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 [J]. 肿瘤防治研究, 2002,29(1):37.
- [4] 中华医学会中华放射学杂志编委会介入放射学组. 肝癌介入治疗规范化条例(草案) [J]. 中华放射学杂志, 2001,12(35):887-891.
- [5] 黄杨卿,聂云天,王杰军. 反应停的新生-抗肿瘤 [J]. 国外医学:肿瘤学分册, 2001,28(1):33.
- [6] 翟 羽,吕占军. 反应停对小鼠肝癌细胞 H22 抑制瘤生长的影响 [J]. 癌症, 2003,22(12):1301-1306.
- [7] Moreira A L, Sampaio E P, Zmuidzinis A, et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor-alpha by enhancing mRNA degradation [J]. J Exp Med, 1993,177(6): 1675-1680.
- [8] Rajkumar S V, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma [J]. Leukemia, 2001,15(8):1274-1276.
- [9] Little R F, Wyvill K M, Pluda J M, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma [J]. J Clin Oncol, 2000,18(13):2593-2602.
- [10] Chang J Y, Ka W S, Chao T Y, et al. Hepatocellular carcinoma with intra-atrial tumor thrombi. A report of three cases responsive to thalidomide treatment and literature review [J]. Oncology, 2004,67(3-4):320-326.
- [11] Wang T E, Kao C R, Lin S C, et al. Salvage therapy for hepatocellular carcinoma with thalidomide [J]. World J Gastroenterol, 2004,10(5):649-653.
- [12] Hsu C, Chen C N, Chen L T, et al. Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Oncology, 2003,65(3):242-249.
- [13] Lin A Y, Brophy N, Fisher G A, et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2005,103(1):1-4.

[编辑:张 菊;校对:杨允贵]