

奥沙利铂、丝裂霉素和多柔比星联合三维适形放疗用于乏血供肝癌的临床观察^Δ

陈鲁青*,高志强,程会云,孙振友,高洪盛,贺光辉,赵允正(潍坊市第二人民医院,山东 潍坊 261041)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0749-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.08

摘要 目的:观察奥沙利铂、丝裂霉素和多柔比星联合三维适形放疗用于乏血供肝癌的疗效和安全性。方法:62例丧失手术机会的乏血供肝癌患者随机分为对照组(31例)和观察组(31例)。对照组患者采用Seldiner法经股动脉穿刺,选择性介入肝固有动脉行数字减影血管造影后,经导管注入注射用奥沙利铂130 mg/m²,静脉滴注,每2周1次+注射用丝裂霉素10 mg,静脉注射,每1~3周1次+注射用盐酸多柔比星1.2 mg/kg,每3周1次,后给予碘化油乳化剂及明胶海绵粒,每月1次,共3次后行肝动脉化疗栓塞术。观察组患者在对照组治疗的基础上给予三维适形放疗2 Gy,共25~30次,放射总剂量为50~60 Gy,每3日1次。两组均治疗3个月。观察两组患者的临床疗效,1、2、3年的生存率及中位生存时间,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率,1、2、3年生存率和中位生存时间均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白下降、放射性疾病发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:奥沙利铂、丝裂霉素和多柔比星联合三维适形放疗用于乏血供肝癌患者的疗效较好,可延长患者生存时间,但安全性较差。

关键词 乏血供肝癌;奥沙利铂;丝裂霉素;多柔比星;肝动脉化疗栓塞;三维适形放疗;疗效;安全性

Clinical Observation of Oxaliplatin, Mitomycin and Doxorubicin Combined with Three-dimensional Conformal Radiotherapy for Patients with Lack of Blood Supply Hepatocellular Carcinoma

CHEN Luqing, GAO Zhiqiang, CHENG Huiyun, SUN Zhenyou, GAO Hongsheng, HE Guanghui, ZHAO Yunzheng(The Second People's Hospital of Weifang, Shandong Weifang 261041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of oxaliplatin, mitomycin and doxorubicin combined with three-dimensional conformal radiotherapy for patients with lack of blood supply hepatocellular carcinoma. METHODS: 62 patients with lack of blood supply hepatocellular carcinoma who lose the opportunity of operation were randomly divided into control group (31 cases) and observation group (31 cases). Control group received puncture through the femoral artery by Seldiner, selectively intervening in hepatic arteries for DSA angiography, then intravenously injected 130 mg/m² Oxaliplatin for injection via the catheter, once every 2 weeks+Mitomycin for injection 10 mg, intravenously, once every 1-3 week(s)+Doxorubicin for injection 1.2 mg/kg, once every 3 weeks, then giving Iodinated oil emulsifier and Gelatin sponge particle for hepatic artery embolization, appropriate Iodinated oil emulsifier and Gelatin sponge particle once a month, for 3 times. Observation group was additionally received three-dimensional conformal radiotherapy 2 Gy, for 25-30 times with total dose of 50-60 Gy, once every 3 days. They were treated for 3-month. Clinical efficacy, the survival rate and median survival time after the first administration of drug for 1, 2 and 3 years in 2 groups were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: The total effective rate, the survival rate and median survival time in 1, 2 and 3 years in observation were significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidences of neutropenia, thrombocytopenia, hemoglobin decreased and radioactive disease in observation group were significantly higher than control group, with statistical significances ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Oxaliplatin, mitomycin and doxorubicin combined with three-dimensional conformal radiotherapy have good efficacy for patients with hepatocellular lack of blood supply carcinoma, also can prolong the survival time, they show poor safety.

KEYWORDS Lack of blood supply hepatocellular carcinoma; Oxaliplatin; Mitomycin; Doxorubicin; TACE; Three-dimensional conformal radiotherapy; Efficacy; Safety

原发性肝癌(PLC)是临床最常见的肿瘤之一,发病率居世界第五位,病死率较高^[1],多见于40~50岁人群(男性发生率高于女性)^[2]。肝癌因其隐匿性较高,约有80%患者发现时已丧失手术机会^[3]。肝动脉化疗栓塞(TACE)术为非手术治疗方法中首选的姑息疗法,但乏

血供肝癌由于肿瘤病灶供血血管较少,栓塞化疗药物不能完全填充肿瘤病灶,癌细胞很难被完全灭活,因此需联合其他方法治疗^[4]。正常肝脏组织对放射线敏感性仅次于肾、骨髓和淋巴组织,全肝射线照射超过30 Gy时极易发生放射性肝炎和肝纤维化^[5],而肝癌的根治剂量约为60 Gy。为此,在本研究中笔者观察了奥沙利铂、丝裂霉素和多柔比星联合三维适形放疗用于乏血供肝癌的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

^Δ 基金项目:潍坊市卫生局科研项目(No.[2014]第161号)

* 主治医师。研究方向:肝肿瘤、肝癌症相关疾病诊疗。电话:0536-8233405。E-mail:sdchairman@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年2月—2013年2月我院收治的62例丧失手术机会的乏血供肝癌患者。按随机数字表法将所有患者分为对照组(31例)和观察组(31例)。两组患者

性别、年龄、肿瘤病灶最大直径总和、肿瘤病灶数、肝功能Child-Pugh分级等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$,例)

Tab 1 Comparison of basic data between 2 groups($\bar{x}\pm s$, case)

组别	n	男性/女性	年龄,岁	肿瘤病灶最大直径总和,cm	肿瘤病灶数			肝功能Child-Pugh分级	
					3个	4个	5个	A级	B级
对照组	31	18/13	48.79±10.44	9.32±6.27	6	10	15	11	20
观察组	31	19/12	48.49±10.54	9.82±6.39	6	11	14	10	21

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①患者年龄18~65岁;②已明确诊断为PLC,且经CT或数字减影血管造影(DSA)评价为乏血供肝癌;③肿瘤病灶最大直径总和 ≤ 20 cm,肿瘤病灶数 ≤ 5 个;④肝功能Child-Pugh分级为A~B级;⑤预计生存期 >6 个月^[6]。排除标准:①对造影剂碘过敏者;②已接受过射频消融(RFA)、瘤内无水酒精注射(PEI)、微波消融(PMCT)、放疗等局部治疗或生物治疗者;③重度肝功能衰竭或肝性脑病者;④合并不稳定心绞痛,重度充血性心力衰竭(心功能Ⅵ级)和顽固性高血压,恶性心律失常者;⑤严重感染,血糖难以控制的糖尿病,严重血液疾病等其他系统疾病终末期者;⑥切除肿瘤病灶后剩余肝组织 $<40\%$ 者,患者身体状况差可能不能承受手术者,肿瘤转移者及患者、家属考虑费用和风险等多方面原因自愿放弃手术者^[6]。

1.3 治疗方法

对照组患者采用Seldiner法经股动脉穿刺,选择性介入肝固有动脉行DSA后,经导管注入注射用奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司,规格:50 mg,批准文号:国药准字H20093811)130 mg/m²,静脉滴注,每2周1次+注射用丝裂霉素(海正辉瑞制药有限公司,规格:20 mg,批准文号:国药准字H1999025)10 mg,静脉注射,每1~3周1次+注射用盐酸多柔比星(山西普德药业股份有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H14023143)1.2 mg/kg,每3周1次,后给予碘化油乳化剂及明胶海绵颗粒,每月1次,共3次后行TACE术。观察组患者在对照组治疗的基础上给予三维适形放疗[将CT扫描的结果传入放射治疗计划系统(TPS)中,勾勒出病灶靶区,确定显见肿瘤区(GTV)和计划靶区(PTV),根据剂量体积直方图设置放疗计划,使95%的等剂量线均将计划靶区包含在内,并以此作为参考剂量,高剂量区PTV $<105\%$,脊髓的受药剂量 ≤ 45 Gy]2 Gy,共25~30次,放射总剂量为50~60 Gy,每3日1次。两组均治疗3个月。

1.4 观察指标

观察两组患者1、2、3年的生存率及中位生存时间,并记录不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

完全缓解(CR):肿瘤病灶全部消失,病理性淋巴结最小直径 <10 mm;部分缓解(PR):肿瘤病灶直径较治疗前减少 $<30\%$;稳定(SD):肿瘤病灶直径较治疗前未增加或增加 $<20\%$ 或肿瘤病灶直径和的绝对值增加 <5 mm;进展(PD):肿瘤病灶直径较治疗前增加 $>20\%$ 或肿瘤病灶直径总和的绝对值增加 ≥ 5 mm或出现新的肿瘤病灶。总有效率=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[7]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;等级资料以例表示,采用 z 检验,中位生存期采用Kaplan-Meier检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在治疗过程中,观察组有1例患者由于个人原因拒绝进行三维适形放疗,其他患者均完成治疗。

2.1 两组患者近期临床疗效比较

观察组患者近期总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者近期临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the short-term efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率,%
对照组	31	0(0)	10(32.26)	6(19.35)	15(48.39)	51.61
观察组	30	1(3.33)	14(46.67)	8(26.67)	7(23.33)	76.67*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者生存率及中位生存时间比较

观察组患者1、2、3年生存率、中位生存时间均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者生存率及中位生存时间比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the survival rate and median survival time between 2 groups [case(%)]

组别	n	1年生存率	2年生存率	3年生存率	中位生存时间,月
对照组	31	16(51.61)	10(32.26)	5(16.13)	12.5
观察组	30	17(56.66)*	7(23.33)*	6(20.01)*	16.5*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 不良反应

观察组患者粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白下降、放射性疾病发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups [case(%)]

组别	n	粒细胞减少	血小板减少	血红蛋白下降	胃肠道反应	肝功能损害	放射性疾病
对照组	31	12(38.71)	7(22.58)	7(22.58)	8(25.21)	4(12.90)	0(0)
观察组	30	15(50.00)*	15(50.00)*	9(30.00)*	9(30.00)	4(13.33)	2(6.67)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

3 讨论

乏血供肝癌由于肿瘤病灶供血血管较少,多为侧支循环供血,而无明显主血管,导致栓塞化疗药物难以大量进入肿瘤病灶,故很难完全杀灭肿瘤细胞,甚至很难阻滞肿瘤细胞增殖^[8-9],故临床常使用TACE术联合其他方式治疗乏血供肝癌。奥沙利铂为第三代铂类化合物,是广谱抗肿瘤药物,在临床上广泛使用,对多种肿瘤模型系统均有较好疗效^[10];同时,奥沙利铂水化衍生物能诱导脱氧核糖核酸(DNA)链内及链间交联生成,进而起到抑制DNA活性的作用,导致细胞出现中毒症状,最终达到抗肿瘤的目的^[11]。奥沙利铂与大多数常用抗肿瘤药物没有毒性重叠,特别是其血液和胃肠道毒性发生率低,这也是该药具有的优点,其本身的剂量限制性毒性是累积性的外周感觉神经毒性,而这常常是联合化疗方案的剂量限制性毒性。杨朝旭等^[12]报道了10例奥沙利铂治疗的PLC患者,治疗后PR 2例,SD 5例,PD 3例,同时毒副作用相对较小。

丝裂霉素是一种抗肿瘤抗菌药物,在激活状态下可抑制肿瘤细胞的DNA复制,主要作用于细胞分裂周期的G₂期,可抑制肝肿瘤细胞分裂增殖,诱导肝癌细胞凋亡,使肿瘤细胞生长停滞在G₂期,临床上常用于治疗消化系统肿瘤、颈部肿瘤、慢性白血病等多种恶性肿瘤及进行肝动脉化疗等术后的辅助性化疗,可有效预防肝癌术后复发。此外,丝裂霉素分子含有氨甲酰、氮丙环活性基团,可明显抑制肿瘤细胞活性^[13]。

多柔比星是一种广谱抗癌药,可广泛用于肝癌、消化道肿瘤、急性白血病、何杰金与非何杰金淋巴瘤、卵巢癌、膀胱癌、肺癌等。多柔比星对肿瘤的作用机制为直接作用于DNA双螺旋结构,可抑制拓扑异构酶-II活性,抑制DNA及依赖DNA的核糖核酶(RNA)合成。此外,多柔比星还可通过氧化和还原作用发挥细胞毒性,抑制肿瘤细胞增殖^[14]。

肝动脉给药可直接作用于PLC病灶处,化疗效果明显,出现毒副作用较少。抗肝肿瘤药奥沙利铂、丝裂霉素、多柔比星通过肝动脉给药具有较多的优点:(1)适用于一些年老体弱及某些不能全麻、须保持清醒的疾病者;(2)手术治疗费用相对较低,大多数患者可负担;(3)诊疗准确,患者手术成功可见机体甲胎蛋白迅速下降,

肿块缩小,病痛处疼痛减轻等;(4)手术过程操作简单可行,安全可靠,风险较小;(5)可作为综合治疗晚期肿瘤重要手段之一;(6)操作可重复进行,诊断造影清晰,方便对比;(7)对部分肝癌可缩小体积后作二步切除;(8)介入治疗局部药物浓度较全身化疗高达数十倍,可阻断肿瘤血供。

三维适形放射可在不同方向设置不同的放射视野,在正常组织周围放置挡铅,对肿瘤病灶进行高放射量治疗,同时最大限度保护正常组织。与传统放疗相比,主要优势在于能较大幅度地减少对靶区周围正常组织的放射量,使整个靶区体积能受到均匀的高剂量照射,从而达到剂量升级的目的;其与介入联合应用可弥补TACE术的不足,进一步提高肿瘤局部控制率及生存率。Zeng ZC等^[15]分析了155例PLC合并门脉癌栓患者,其中44例经三维适形放疗的患者1年生存率为34.8%,中位生存时间为8个月;111例采用其他治疗方案的患者1年生存率仅为11.4%,中位生存时间仅4个月。

本研究结果显示,观察组患者近期总有效率,1、2、3年生存率和中位生存时间均显著高于对照组,差异有统计学意义。观察组患者粒细胞减少、血小板减少、血红蛋白下降、放射性疾病发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。

综上所述,虽然奥沙利铂、丝裂霉素和多柔比星联合三维适形放疗用于乏血供肝癌患者的疗效较好,可延长患者生存时间,但安全性较差。由于本研究纳入的样本量较小,因此对乏血供肝癌的疗效,与三维适形放疗联合是否具有协同作用,仍需大样本研究证实;且如何充分利用三维适形放疗物理剂量分布的优势,在病灶周围正常组织剂量不增加的基础上,尽量提高靶区的分次剂量和总剂量,也需进一步研究。

参考文献

- [1] Hussain K, El-Serag HB. Epidemiology, screening, diagnosis and treatment of h-epatocellular carcinoma[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2009, 55(2): 123-138.
- [2] 张永裕, 张晓霞, 刘永华, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌[J]. *中国实用医药*, 2011, 8(30): 165-166.
- [3] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 2版. 上海: 复旦大学出版社, 2006: 611-617.
- [4] 邵泽锋, 何仕诚, 邓钢, 等. TACE联合PEI治疗乏血供肝癌的临床研究[J]. *全科临床论著*, 2011, 10(7): 1006-1008.
- [5] Yamasaki SA, Mam CS, Francis IR, et al. High-dose localized railiation therapy for lrealmenl of hepalocellular carcinoma[J]. *Int J Radial Oncol Biol Phys*, 2002, 54(1): 150-155.
- [6] 卫生部. 原发性肝癌诊疗规范: 2011年版[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(11): 1141-1159.
- [7] Eisenhauera EA, Therasseb P, Bogaertsc J, et al. New res-

苦参膜与rhEGF凝胶分别联合云南白药用于宫颈LEEP术后创面的临床观察

缪雪阳^{1*}, 夏同霞^{1#}, 缪炜烈², 陈大勇¹, 付立仙¹, 孙颖¹(1.遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563003; 2.遵义医学院附属医院肿瘤医院, 贵州遵义 563003)

中图分类号 R713.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0752-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.09

摘要 目的:探讨苦参膜与rhEGF凝胶分别联合云南白药用于宫颈环形电切(LEEP)术后创面的临床疗效和安全性。方法:300例宫颈上皮内瘤样病变(CIN)Ⅱ、Ⅲ级患者,依宫颈CIN分级分层,在各层中进行随机抽样,分为A、B、C组(每组均为100例)。A组患者在常规LEEP术后,用0.9%氯化钠注射液清洗创面,创面喷洒云南白药粉末,仅术后1次;B组患者在A组治疗的基础上加用重组人表皮生长因子(rhEGF),术后每周1次,连用3周;C组患者在A组治疗的基础上加用苦参膜,术后每晚1片,连用2周。观察各组患者术后出血情况、出血持续时间、术后出血停止后再次出血情况及持续时间、术后排液持续时间、创面愈合情况及不良反应发生情况。结果:B组患者术后出血率、出血持续时间 ≥ 7 d发生率和出血停止后再次出血率显著低于A组;C组患者术后出血时间 ≥ 7 d发生率显著低于A组,术后排液持续时间 ≤ 7 d的比例显著高于A组,8~13d的比例显著低于A组;B、C组患者早期创面愈合率均显著高于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B、C组上述各项指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组患者治疗期间均无明显不良反应发生。结论:苦参膜与rhEGF凝胶分别联合云南白药用于LEEP术后创面的早期愈合情况均好于单用云南白药,且不增加不良反应的发生,但苦参膜与rhEGF凝胶两者疗效相当。

关键词 宫颈环形电切术;云南白药;重组人表皮生长因子;苦参膜;创面

Clinical Observation of Oxymatrine Membrane, rhEGF Gel Combined with Yunnan Baiyao for Postoperative Cervical Wound after LEEP

MIAO Xueyang¹, XIA Tongxia¹, MIAO Weilie², CHEN Dayong¹, FU Lixian¹, SUN Ying¹(1.Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 2.Affiliated Cancer Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the clinical efficacy and safety of oxymatrine membrane, rhEGF gel respectively combined with Yunnan baiyao for postoperative cervical wound after LEEP. **METHODS:** 300 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II and III were divided into group A, B, C (100 cases in each group) based on CIN grading and stratification and random sampling in each stratification. After conventional LEEP, patients in group A were cleaned the wound by 0.9% Sodium

- ponse evaluation crite in solid tumours revised RECIST guide line: version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (1) : 228-247.
- [8] 宁雪坚,于洪波,冯献斌,等.三维适形放疗治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的疗效及预后因素分析[J].南方医科大学学报,2010,30(9):2196-2198.
- [9] 周毅,蒋忠仆,王海亭,等.肝动脉化疗栓塞术后联合射频热凝治疗乏血供肝癌[J].中国现代医生,2009,47(24):117-118.
- [10] 潘岐作,陈昌南,苏铭俊,等.中人氟安联合亚砷酸治疗晚期肝癌42例临床分析[J].华南国防医学杂志,2011,25(2):157-158.
- [11] Trübenbach J, König CW, Duda SH, *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic neoplasms using a "cluster" electrode: first clinical results[J]. *Rofo*, 2000, 172(11):124-126.
- [12] 杨朝旭,秦叔逵.奥沙利铂治疗原发性肝癌的临床研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(9):845-855.
- [13] 孙世宝,盛玉文,于立春,等.丝裂霉素联合塞来昔布对膀胱癌 T24 细胞增殖的影响研究[J].中国药房,2013,24(17):1566-1569.
- [14] 王明芳,张娜.共递送抗癌药多柔比星和基因的纳米载药系统研究进展[J].中国新药与临床杂志,2014,33(10):713-718.
- [15] Zeng ZC, Tang ZY. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients[J]. *Cancer J*, 2006, 14(21):432-433.

△ 基金项目:遵义市科技计划课题(No.遵市科合社字[2014]69号)

* 主任护师。研究方向:妇产科护理、护理管理。电话:0851-28608782。E-mail:mxzyjs2007@163.com

通信作者:主任护师。研究方向:临床护理、护理管理。电话:0851-28608078。E-mail:xtx0925@163.com

(收稿日期:2016-04-05 修回日期:2016-12-21)

(编辑:陈宏)