

·肿瘤介入 Tumor intervention·

TACE 联合分子靶向药索拉菲尼治疗晚期肝癌
远期疗效观察

陈世晞, 陈 骏, 席 玮, 徐卫东, 尹国文, 徐清宇

【摘要】 目的 评价经肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)联合分子靶向药物甲磺酸索拉菲尼治疗晚期肝细胞肝癌(HCC)的临床疗效和不良反应。**方法** 2007年6月至2009年5月,江苏省肿瘤医院介入科收治的30例晚期HCC患者,采用经TACE或单纯动脉灌注化疗,术中用药为氟脲苷1.0g,羟基喜树碱20mg,吡柔比星30mg,碘油栓塞肿瘤供血动脉。口服甲磺酸索拉菲尼,起始剂量400mg,每日2次,治疗过程中根据不良反应情况调整用量。每6~8周复查1次,评价肝功能,治疗效果(CT复查、术中DSA等)和不良反应。用SPSS13.0软件统计计算中位生存时间,平均生存时间和无疾病进展时间。**结果** 至2009年12月,30例患者均达到临床评价要求,无中途停药。口服索拉菲尼相关不良反应发生率83.3%。主要不良反应为手足皮肤反应、腹泻和高血压。无疾病进展期内DSA术中造影可见肿瘤血管较服药前稀疏,纤细。经统计学分析,中位生存期38周,平均生存期41周,无疾病进展时间18周。**结论** 晚期肝癌,经TACE术联合索拉菲尼口服治疗无严重不良反应发生。

【关键词】 肝动脉灌注化疗栓塞术;索拉菲尼;晚期肝癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-12-0958-03

Transcatheter arterial chemoembolization combined with molecule-targeted sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: observation of its long-term efficacy CHEN Shi-xi, CHEN Jun, XI Wei, XU Wei-dong, YIN Guo-wen, XU Qing-yu. Department of Interventional Radiology, Jiangsu Provincial Cancer Hospital, Nanjing 210009, China

Corresponding author: CHEN Shi-xi, E-mail: chenshixi2007@126.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical effect and safety of transcatheter arterial chemoembolization combined with molecule-targeted sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** During the period from Jun. 2007 to May 2009, transcatheter arterial chemoembolization combined with molecule-targeted sorafenib was carried out in thirty patients with advanced hepatocellular carcinoma. Transcatheter arterial chemoembolization were performed in all cases. The drugs used in the procedure included F-udR (1.0 g), OPT (20 mg) and THP (30 mg). Lipiodol was used to obstruct the tumor-feeding arteries. Sorafenib was orally administered twice daily with the dose of 400 mg, and the dose was dynamically adjusted according to the occurrence of adverse effects. Liver function, CT and DSA were reexamined every 6 - 8 weeks to evaluate each patient's condition. The results were analyzed. The median survival time and the mean survival time were calculated by using SPSS13.0 software. **Results** The incidence of sorafenib-related adverse effects was 83.3%. The main adverse effects were hand-foot skin reaction, diarrhea and hypertension. Angiography performed in non-progressive period showed that the tumor vessels became few, scattered and very thin. Statistical analysis indicated that the median survival time was 38 weeks and the mean survival time was 41 weeks, while the non-progressive period was 18 weeks. **Conclusion** Transcatheter arterial chemoembolization combined with orally administered sorafenib can markedly prolong the survival time of the patients with advanced hepatocellular carcinoma. Besides, this therapy carries no severe adverse effects. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 958-960)

【Key words】 hepatic arterial chemoembolization; sorafenib; advanced hepatocellular carcinoma

介入治疗是晚期肝癌和无法手术肝癌患者首选和最有效的治疗方法。而索拉非尼应用于晚期肝细胞肝癌(HCC)治疗的Ⅲ期临床试验(SHARP 试验)的结果提示能够显著延长患者中位至疾病进展时间和总生存时间。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 入组标准 原发性 HCC 的诊断参照中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[1]；弥漫型或肿瘤直径 > 10 cm，无法接受根治性治疗；Child-Pugh 分级 B 级以上；ECOG 评分 0 ~ 2 分。

至 2009 年 5 月，共有 30 例患者收治入组，所有患者治疗前均签署知情同意书。

1.1.2 患者一般资料 2007 年 6 月至 2009 年 5 月，HCC 患者 30 例，男 25 例，女 5 例；年龄 34 ~ 76 岁，平均 52 岁。其中外科术后肝内多发转移 4 例，肝外转移 2 例，就诊时无法接受根治治疗 24 例。BCLC 分期 C 期 26 例，B 期 4 例(表 1)。

表 1 患者一般资料

参数	病例数 n (%)
ECOG 评分	
0	2(6.7)
1	23(76.7)
2	5(16.7)
Child-Pugh 分级	
A	21(70.0)
B	9(30.0)
BCLC 分期	
Stage B	4(13.3)
Stage C	26(86.7)
既往治疗	
手术	6(20.0)
未行治疗	24(80.0)
转移	
肝内转移	4(13.3)
肝外转移	2(6.7)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)，术中用药为氟脲苷 1.0 g，羟基喜树碱 20 mg，吡柔比星 30 mg，碘油栓塞肿瘤供血动脉，碘油剂量依据病灶大小决定。是否栓塞治疗根据 DSA 造影情况决定。TACE 或者肝动脉灌注化疗(TACI)治疗后 5 d 开始口服索拉非尼 400 mg，每日 2 次，治疗过程中根据不良反应作相应调整。

1.2.2 观察指标 在治疗过程中随时记录不良反应。每 6 周全面复查 1 次，包括血常规、肝肾功能、

AFP 以及影像学检查(CT 复查、术中 DSA)，根据 RESIST 标准评价治疗疗效。

1.3 统计分析

用 SPSS13.0 软件作统计分析，采用 Kaplan-Meier 法计算中位至疾病进展时间和中位生存期，平均生存时间。计量资料采用 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应

至 2009 年 12 月，30 例患者均达到临床评价要求，无一例中途停药或退出，无Ⅲ级不良反应。主要不良反应为：手足皮肤反应(23 例，76.7%)、高血压(10 例，33.3%)、胃肠道反应(15 例，50.0%)、皮疹(4 例，13.3%)。不良反应发生率为 83.3%。所有不良反应均未影响治疗。比较患者服药前和服药后 1 周肝功能指标，均无明显变化(表 2)。

表 2 治疗前后肝功能测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

检测项目	治疗前	治疗后	P 值
ALT(U/L)	49.3 ± 8.4	59 ± 7.6	0.095
TBIL(μ mol/L)	17.2 ± 2.7	20 ± 1.9	0.173
ALB(g/L)	42.3 ± 3.4	43 ± 2.9	0.843

2.1 TACE 或 TACI 治疗次数及疗效评价

到目前为止，30 例患者共计治疗 TACE 或 TACI 117 次，每例平均 3.9 次。治疗后 6 个月 CT 复查并作 RECIST 评价，30 例患者中疾病进展 9 例，其中死亡 2 例；部分缓解 2 例；稳定 19 例。30 例患者使用索拉非尼早期均可见肿瘤血管稀疏。本组患者中位生存期 38 周，平均生存时间 41 周，无疾病进展时间 18 周(表 3)。

表 3 患者疗效观察(RECIST 标准)

治疗反应	治疗后 6 个月 CT 复查	结果统计(例)
部分缓解	肿瘤缩小 $\geq 30\%$	2
稳定	肿瘤缩小 $< 30\%$ 或 $< 20\%$ 增大	19
进展	肿瘤增大 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶	9

3 讨论

HCC 在恶性肿瘤死因中排列第 2^[1]。早期手术切除仍为目前的首选方法，但由于其发病隐匿，患者出现临床症状时已属于中晚期，手术切除率仅为 10% ~ 30%^[2-3]。肝癌 TACE 是目前国内外普遍接受的对不适合手术切除的中、晚期 HCC 患者的最有效的治疗方法。尽管如此，晚期 HCC 患者经系统性治疗后 1、2、3 年生存率分别为 29%、16% 和 8%，中位生存期仅为 5.8 个月^[4]。

索拉非尼是一种多激酶抑制剂,它不但可以抑制 RAF 激酶活性,还抑制几种受体酪氨酸激酶活性,包括血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、FLT、Ret 和 c-Kit^[5]。研究证明索拉非尼对 2 种人类肝癌细胞系 HepG2 和 PLC/PRF/5 均能抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡,同时其在动物移植瘤模型中也显示了广泛的抗肿瘤活性^[6]。在本组试验中,服用索拉非尼患者 DSA 造影较之服用前肿瘤血管明显变得稀疏,这也在某种意义上证明了索拉非尼能抑制 VEGF 受体的活性表达。

索拉非尼的主要不良反应为手足皮肤反应、胃肠道反应、疲乏和肝功能障碍^[7]。本组中仅 23 例出现 1 级手足皮肤反应并经以上措施处理 2~3 周后症状缓解。观察到 15 例患者出现腹泻,经处理后均得到控制。食用低脂饮食及适当提高纤维素摄入量有助于预防腹泻的发生,使用收敛类止泻剂能够有效缓解腹泻症状。本组中观察到的高血压均为 I 级,波动在 145~155/90~100 mmHg,一般在使用钙离子拮抗剂后 2~3 周降至正常。通过上述预防及治疗措施,本组无因严重不良反应导致暂停用药或停止治疗者。皮疹在少数患者中出现,对症处理后得到控制。在本组患者中稳定期内没有观察到严重的疲乏和肝功能损害。所有的不良反应严重程度均在用药 2~3 周时到达顶峰,经对症处理后逐渐缓解或部分缓解,索拉非尼的不良反应该的发生机制可能与其多靶点作用机制有关^[8]。

本组患者中位生存期 38 周,平均生存期 41 周,无疾病进展时间 18 周,本组疾病控制率为 70%,与 SHARP 试验相似^[9]。我们的数据初步表明,多靶点分子靶向治疗药物索拉非尼联合 TACE 治疗能够使晚期 HCC 患者受益,TACE 从宏观上栓塞肿瘤血管达到治疗肿瘤的目的,索拉非尼则从微观上治

疗多个与肿瘤有关的生物靶点,延长其中位至疾病进展时间和中位总生存期,在服药过程中预防和治疗药物不良反应是进一步提高索拉非尼疗效的重要措施之一。

[参考文献]

- [1] 蔡琳, Binh Y, Donald MP, et al. 亚太若干地区恶性肿瘤流行趋势分析[J]. 肿瘤, 2004, 24: 422 - 426.
- [2] Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2005, 40: 225 - 235.
- [3] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42: 1208 - 1236.
- [4] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 [J]. J Hepatol, 2008, 48 Suppl 1: S20 - S37.
- [5] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64: 7099 - 7109.
- [6] Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 [J]. Cancer Res, 2006, 66: 11851 - 11858.
- [7] Gu FM, Li QL, Gao Q, et al. Sorafenib inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by blocking STAT3 [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17: 3922 - 3932.
- [8] Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis [J]. Gastrointest Cancer Res, 2011, 4: 40 - 44.
- [9] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378 - 390.

(收稿日期:2011-08-03)