

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除  
肝细胞肝癌 50 例

姚雪松, 闫东, 曾辉英, 刘德忠, 李槐

**【摘要】 目的** 观察经动脉化疗栓塞术(TACE)联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞肝癌(HCC)的临床疗效和不良反应,探索影响疗效的相关因素,评价联合治疗的安全性。**方法** 对2008年7月至2011年5月不能手术切除的50例HCC患者行TACE联合索拉非尼治疗。主要观察指标为至疾病进展时间(time to progression, TTP)和索拉非尼的不良反应,次要观察指标为总生存时间(overall survival, OS)。**结果** 截至2011年12月,50例患者中位随访时间310 d,按照mRECIST标准评价,34例患者病变进展,中位TTP(mTTP)为210 d(95%CI:159 ~ 261 d),36例患者存活,未达到中位OS(mOS)。治疗前患者无肝外转移的mTTP为316 d,有肝外转移的mTTP为172 d,Kaplan-Meier法分析差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.653$ ,  $P = 0.001$ );COX回归法单因素分析风险比为0.321, (95%CI:0.157 ~ 0.658,  $P = 0.002$ )。50例患者中46例服用索拉非尼出现不同程度的不良反应,主要包括皮肤反应29例(58%)、乏力27例(54%)、腹泻20例(40%)、高血压19例(38%)等,共出现3级不良反应32例次,未出现4级不良反应。联合治疗前患者TACE治疗平均间隔时间69 d,联合治疗后TACE治疗平均间隔时间为112 d。**结论** TACE联合索拉非尼治疗不能手术切除HCC有一定疗效,尤其是治疗前无肝外转移的患者可以明显延长TTP,安全性好,延长了患者TACE治疗间隔时间。尽早联合使用索拉非尼,可提高疗效,使患者更多的生存获益。

**【关键词】** 肝细胞癌; 肝动脉; 化疗栓塞术; 索拉非尼

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-05-0381-06

**Ttransarterial chemoembolization combined with sorafenib for inoperable hepatocellular carcinoma: a clinical analysis of 50 cases** YAO Xue - song, YAN Dong, ZENG Hui - ying, LIU De - zhong, LI Huai. Department of Diagnostic Radiology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: LI Huai, E-mail: lihuai1956@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and adverse reactions of transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib in treating inoperable hepatocellular carcinoma (HCC), to discuss the relevant factors that affect the efficacy, and to assess the safety of the combination therapy. **Methods** During the period from July 2008 to May 2011, in authors' hospital TACE combined with sorafenib therapy was carried out in a total of 50 patients with inoperable HCC. The main observation indexes were the time to progression (TTP) and adverse reactions caused by sorafenib, and the secondary observation index was the overall survival time (OS). **Results** Up to December 2011, the median follow-up time of the 50 patients was 310 days, and according to mRECIST criteria 34 patients belonged to disease progression with the median time to progression (mTTP) of 210 days (95% confidence interval: 159.381 - 260.619 days). Thirty-six patients survived and did not reach the median overall survival time (mOS). The mTTP of patients having no extra-hepatic metastases before the treatment was 316 days, while the mTTP of patients having extra-hepatic metastases before the treatment was 172 days. By using Kaplan-Meier analysis the difference between the two groups was statistically significant (chi-square = 10.653,  $P = 0.001$ ). Cox's single-factor regression analysis showed that the hazard ratio (HR) was 0.321 (95% confidence interval: 0.157 to 0.658,  $P = 0.002$ ). Of 50 patients, different degrees of

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.05.008

作者单位: 100021 北京 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科

通信作者: 李槐 E-mail: lihuai1956@hotmail.com

adverse effects occurred in 46 after taking sorafenib, which mainly included hand-foot syndrome ( $n = 29$ , 58%), fatigue ( $n = 27$ , 54%), diarrhea ( $n = 20$ , 40%) and hypertension ( $n = 19$ , 38%). Thirty-two adverse effects were of Grade 3, and no Grade 4 adverse effect occurred. Before combination therapy the average TACE treatment interval was 69 days, while after combination therapy the average TACE treatment interval became 112 days. **Conclusion** TACE combined with sorafenib is very safe and effective for inoperable HCC with satisfactory clinical results, especially for patients who have no extra-hepatic metastases. This therapy can significantly elongate TTP as well as the TACE treatment interval. Combination use of TACE and sorafenib should be employed as early as possible so as to improve the prognosis, thus the patients can get more survival benefits. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 381-386)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; hepatic artery; chemoembolization; sorafenib

肝细胞肝癌(HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,大多数患者诊断时已属中晚期,无法手术切除<sup>[1]</sup>。对于不能手术切除的HCC,经动脉化疗栓塞术(TACE)<sup>[2-5]</sup>是目前最常应用的姑息治疗方法,巴塞罗那肝癌分期(BCLC)指南将TACE作为BCLC分期B期的标准治疗方法。然而,TACE治疗的远期疗效不十分理想,主要是因为栓塞不全和侧支循环的存在,以及栓塞后血管内皮生长因子(VEGF)水平上调,进而刺激肿瘤新生血管的生成,造成残存肿瘤进展、转移、甚至形成新的瘤灶<sup>[6]</sup>,这使得TACE治疗的患者长期生存仍不理想。分子靶向药物索拉非尼同时抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成,在BCLC分期C期HCC的标准治疗中取得了令人满意的疗效。能否应用TACE联合索拉非尼治疗不能手术切除的HCC,是很多学者探讨的课题。

本研究对我院2008年7月至2011年5月不能手术切除的50例HCC患者行TACE联合索拉非尼治疗,观察疗效和不良反应,探索影响疗效的相关因素,评价联合治疗的价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 患者入组标准 ① 经影像学检查、血清甲胎蛋白(AFP)检查或病理证实,按照《原发性肝癌规范化诊治专家共识》诊断为HCC,根据BCLC肝癌分期标准确定为B期或C期的患者。② 根据改良的实体肿瘤疗效评估(mRECIST)标准,至少有1个可评估的目标病灶。③ 患者不适合手术切除,预计生存期不小于3个月。④ 患者美国东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG)评分 $< 2$ 分。

1.1.2 患者剔除标准 ① 除病变进展和死亡病例外,患者服用索拉非尼时间少于3个月。② 因难以耐受不良反应或其他原因停药超过1个月。

1.1.3 一般资料 本组50例患者符合入组标准,男44例,女6例,中位年龄56岁(31~81岁);Child-Pugh分级A级44例、B级6例;BCLC分期B期26例、C期24例;ECOG评分0分23例,1分27例;单发病灶22例,多发病灶28例;肝炎病毒指标阳性46例(包括HBsAg阳性42例、Anti-HCV阳性2例、HBsAg阳性和Anti-HCV均阳性2例),肝炎病毒血清学指标阴性4例;治疗前AFP $< 400 \mu\text{g/L}$ 24例,AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 26例;天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶(AST/ALT) $< 2$ 的8例,AST/ALT $\geq 2$ 的42例;治疗前有血管侵犯23例,无血管侵犯27例;治疗前肝外转移19例,无肝外转移31例;联合治疗前患者曾接受TACE治疗43例次(治疗次数1~12次,平均每例3次)、射频治疗4例、放射治疗2例,首次TACE即联合索拉非尼治疗7例,手术切除后复发6例;联合治疗后接受TACE治疗平均每例3次(1~12次),治疗间隔中位时间42 d(29~184 d),目标病灶中位大小5.7 cm(1.8~16.5 cm)。

### 1.2 方法

1.2.1 TACE治疗方法 采用Seldinger技术进行股动脉穿刺,分别置管于腹腔动脉干、肝动脉、肠系膜上动脉开口处行血管造影,明确肿瘤供血动脉、病灶数目、血供情况、有无血管侵犯及动-静脉瘘等,将导管头端置于肿瘤供血动脉,行化疗栓塞术,使用化疗药物与超液化碘油混合的乳剂,必要时选用颗粒栓塞剂等行补充栓塞。使用的化疗药物种类及剂量视病灶数目、大小、患者肝肾功能等情况而定,包括表阿霉素(EPI)10~100 mg/次、盐酸吡柔比星(THP)10~50 mg/次、羟基喜树碱(HCPT)10~30 mg/次、5-氟尿嘧啶(5-Fu)250~1 000 mg/次等,通常使用2~3种化疗药物联合应用。使用栓塞剂的剂量视病灶数目、大小、血供情况而定。TACE术后予保肝、支持、对症治疗。TACE治疗间隔视影像

学复查结果而定,影像学复查间隔时间 4~6 周。

**1.2.2 索拉非尼服用方法** TACE 治疗前后 1 周内口服索拉非尼开始联合治疗,400 mg/次,每日 2 次,服药前后 2 h 内禁止高脂饮食。全组 TACE 治疗期间不停药,难以耐受不良反应者剂量减半(400 mg/次,每日 1 次或 200 mg/次,每日 2 次)或暂停服药,停药不超过 1 个月,症状缓解后恢复全量服药或维持半量服药。患者服用索拉非尼至病变进展或死亡,累计服药时间不少于 3 个月。

**1.2.3 随访方法** 随诊开始时间为患者口服索拉非尼的起始时间,随诊结束时间为至患者死亡,存活患者随诊截止日期为 2011 年 12 月,随访问隔为 4~6 周。记录患者出现疾病进展和(或)死亡的时间,开始口服索拉非尼治疗后,每 4~6 周行增强 CT 和(或)增强 MR 检查,鉴于 mRECIST 标准对于不可手术切除的 HCC 的疗效评价的优越性<sup>[6]</sup>,采用 mRECIST 标准评价肿瘤疗效(疗效稳定 4 周以上)。同时记录患者服用索拉非尼出现的不良反应,不良反应分级标准采用美国国立癌症研究所常见毒性反应分级标准 3.0 版。

### 1.3 统计方法

使用 SPSS14.0 软件进行数据分析。计量资料年龄用中位数和最小值、最大值描述,计数和等级资料用例数、百分数表述。选取性别、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、病灶数目、是否合并肝炎、治疗前 AFP 值、治疗前 AST/ALT 值、治疗前有无血管侵犯、治疗前有无肝外转移等作为影响因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log Rank 检验评价各影响因素对中位至疾病进展时间(median time to progression, mTTP)影响的差异有无统计学意义,并采用 COX 回归计算风险比(hazard ratio, HR)及其 95%可信区间。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效和生存期

本组 50 例患者中位随访时间 310 d,截至 2011 年 12 月死亡 14 例,尚存活 36 例,未达到中位总生存时间(median overall survival, mOS),1 年累积生存率 86%,2 年累积生存率 72%,生存时间已达到 109 d~1 231 d。mRECIST 标准评价肿瘤疗效,无完全缓解(CR)病例、部分缓解(PR)4 例、疾病稳定(SD)12 例、疾病进展(PD)34 例,疾病控制率为 32%。

### 2.2 mTTP 统计

本组 50 例患者 TTP 33~714 d, mTTP 210 d (95%CI: 159~261 d, 图 1)。治疗前无肝外转移的 mTTP 为 316 d,有肝外转移的 mTTP 为 172 d, Kaplan-Meier 法分析差异有统计学意义(Kaplan-Meier 法卡方值 = 10.653,  $P = 0.001$ ), COX 回归法单因素分析 HR: 0.321 (95%CI: 0.157~0.658,  $P = 0.002$ ) (图 2, 表 1、2)。Kaplan-Meier 法、COX 回归法单因素分析性别、Child-Pugh 分级 A 级或 B 级、BCLC 分期 B 期或 C 期、病灶数目、是否合并肝炎、治疗前 AFP 值、治疗前 AST/ALT 值、治疗前有无血管侵犯的 mTTP 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

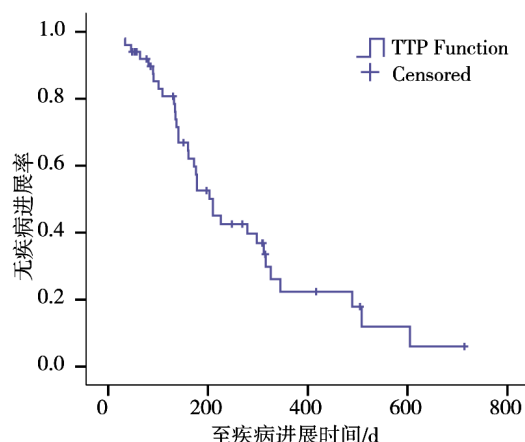
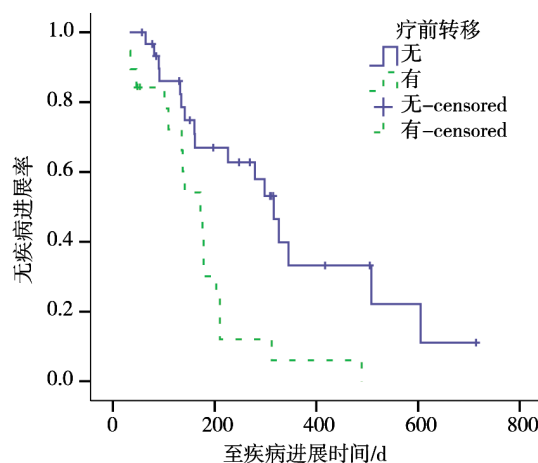


图 1 Kaplan-Meier 法绘制的 50 例患者 TTP 曲线, mTTP 210 d (95%CI: 159 d~261 d)



无肝外转移患者较有肝外转移患者 mTTP 延长了 144 d, 差异有统计学意义(卡方值 = 10.653,  $P = 0.001$ )

图 2 Kaplan-Meier 法绘制的 50 例患者治疗前有无肝外转移的 TTP 曲线

### 2.3 不良反应

本组 50 例患者服用索拉非尼, 4 例(8%)未出现明显不良反应, 46 例(92%)出现的不良反应主要包括手足皮肤反应 29 例(58%)、乏力 27 例(54%)、

**表 1** 50 例患者 Kaplan-Meier 法单因素对 mTTP 影响

差异的统计学分析				
项目	例数	mTTP(天)	卡方值	P 值
性别				
男	44	210	0.766	0.382
女	6	172		
Child-Pugh 分级				
A 级	44	210	2.619	0.106
B 级	6	141		
BCLC 分期				
B 期	26	226	0.068	0.794
C 期	24	178		
病灶数目				
单灶	22	172	3.327	0.068
多灶	28	278		
肝炎病毒指标阳性				
是	46	178	1.354	0.245
否	4	345		
AFP/( $\mu\text{g/L}$ )				
< 400	24	312	3.959	0.047
$\geq 400$	26	176		
AST/ALT				
< 2	8	345	2.382	0.123
$\geq 2$	42	178		
血管侵犯				
有	23	178	0.421	0.516
无	27	226		
肝外转移				
有	19	172	10.653	0.001
无	31	316		

Kaplan-Meier 法计算 mTTP, Log Rank 检验差异有无统计学意义 ( $P < 0.05$  为有统计学意义)

**表 2** 50 例患者 COX 回归法单因素对 mTTP 影响

差异的统计学分析			
项目	HR	95%CI	P 值
性别(男:女)	0.653	0.249 ~ 1.712	0.386
Child-Pugh 分级(A:B)	0.484	0.196 ~ 1.193	0.115
BCLC 分期(B:C)	0.912	0.455 ~ 1.826	0.795
病灶数目(单灶:多灶)	0.536	0.271 ~ 1.061	0.073
肝炎病毒指标阳性(无:有)	0.498	0.150 ~ 1.655	0.256
AFP(< 400: $\geq 400$ )	0.485	0.234 ~ 1.006	0.052
AST/ALT(< 2: $\geq 2$ )	0.445	0.154 ~ 1.283	0.134
血管侵犯(无:有)	0.795	0.397 ~ 1.595	0.519
肝外转移(无:有)	0.321	0.157 ~ 0.658	0.002

COX 回归法计算 HR ( $P < 0.05$  为有统计学意义)

腹泻 20 例 (40%)、高血压 19 例 (38%)、肌肉疼痛 13 例 (26%)、皮疹 10 例 (20%)、口腔溃疡 7 例 (14%)，共出现 3 级不良反应 32 例次，未出现 4 级不良反应 (表 3)。所有不良反应经对症处理、或剂量减半、或暂停服药后均获得明显缓解。本组患者因出现不良反应服药剂量减半 9 例，症状缓解后恢复至全量服药 5 例，维持半量服药 4 例；暂时停药的 4 例中恢复至全量服药 1 例，维持半量服药 3 例。同期未入组 23 例患者中，因无法耐受不良反应停药超过 1 个月的 10 例，出现 3 级手足皮肤反应 4 例，3 级乏

力 3 例，3 级腹泻 2 例，3 级高血压 1 例，4 级 1 例，4 级口腔溃疡 1 例。服用索拉非尼出现较严重不良反应，患者未能坚持服药是导致联合治疗终止的重要原因之一。

**表 3** 50 例患者服用索拉非尼的不良反应

不良反应	1 级	2 级	3 级	合计
手足皮肤反应	8	8	13	29
乏力	8	13	6	27
腹泻	11	4	5	20
高血压	11	4	4	19
肌肉疼痛	9	2	2	13
皮疹	5	3	2	10
口腔溃疡	6	1		7

## 2.4 与疗效相关的其他指标

本组患者联合治疗前曾接受 TACE 治疗的平均间隔时间为 69 d，联合治疗后 TACE 治疗平均间隔时间为 112 d，最长间隔时间达 648 d，治疗间隔明显延长。50 例患者联合治疗后 TACE 治疗平均间隔时间  $\leq 69$  d 的患者 23 例 (其中 BCLC 分期 B 期 3 例，BCLC 分期 C 期 20 例，单发病灶 4 例，多发病灶 19 例)，平均间隔时间  $> 69$  d 27 例 (其中 BCLC 分期 B 期 23 例，BCLC 分期 C 期 4 例，单发病灶 18 例，多发病灶 9 例)。

## 3 讨论

对于不能手术切除的 HCC 患者，TACE 能够显著延长患者生存期，已成为目前公认的标准姑息治疗方法<sup>[2-4]</sup>，BCLC 分期将其作为中期 HCC 的标准治疗。但是，TACE 很难达到彻底栓塞肿瘤的供血动脉，肿瘤病灶完全坏死率低，肖恩华等<sup>[8]</sup>报道 TACE 治疗后肝癌完全坏死仅占研究组病例的 16.1%。同时，侧支循环的存在也是治疗不彻底的因素之一。另有研究表明，TACE 治疗后肿瘤细胞及局部肝组织处在乏氧、乏营养的微环境之中，使得残存肿瘤细胞 VEGF 高表达，从而刺激新的肿瘤血管生成<sup>[6,8-9]</sup>。这些因素共同成为肿瘤侵袭、转移能力提高，病进展或出现新的病灶的基础。针对 TACE 治疗不彻底的状况，有学者进行了相关方面的研究，针对抑制 TACE 所导致的肿瘤细胞 VEGF 高表达，可能将成为改善 TACE 远期疗效的重要一环。

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂，一方面通过靶向作用于 RAF/MEK/ERK 信号传导通路中的 RAF 激酶阻断肿瘤细胞增殖、抑制凋亡，另一方面靶向作用于 VEGFR-2、VEGFR-3 和 PDGFR-B 络氨酸激酶而发挥抗血管生成作用<sup>[10-11]</sup>。针对欧洲人群的 SHARP 研究<sup>[12]</sup>和针对亚洲人群的 Oriental 研

究<sup>[13]</sup>显示,索拉非尼治疗组 mOS 分别为 10.7 个月和 6.5 个月,较对照组分别延长了 44.0% 和 47.0%, mTTP 分别为 5.5 个月和 2.8 个月,较对照组分别延长了 73.0% 和 74.0%。这 2 项研究结果奠定了索拉非尼成为治疗晚期 HCC 首选药物的地位。

探讨 TACE 联合索拉非尼治疗,是否可以有效抑制肿瘤的血管再生,减少肿瘤的复发、转移,提高肝癌的远期疗效,目前国内外的相关研究已经从不同角度取得了一些成果<sup>[14-20]</sup>。Kudo 等<sup>[21]</sup>发表了一项日本与韩国多中心合作的 III 期临床研究的结果,该研究旨在评估 TACE 治疗后使用索拉非尼治疗不能手术切除的 HCC 患者的疗效和安全性。该研究结果显示索拉非尼组与安慰剂组比较可以延长 mTTP 近 2 个月,但差异无统计学意义,这可能与最初的试验设计不尽完善相关。另一项国际多中心合作的 II 期临床试验,TACE 联合索拉非尼治疗中期 HCC 试验(START)公布的结果显示,mTTP 为 280 d。全球第一项观察索拉非尼同步联合 TACE 治疗中期 HCC 的随机双盲安慰剂对照研究(SPACE)公布的结果显示,索拉非尼联合 TACE 治疗组 mTTP 为 169 d,与对照组相比 HR 为 0.797,即索拉非尼组对比安慰剂组,疾病进展风险降低 20.3%。这些研究结果均显示索拉非尼联合 TACE 治疗 HCC 的疗效令人满意。

本组病例显示 TACE 联合索拉非尼治疗中晚期 HCC 患者的 mTTP 为 210 d,较文献报道的单独使用索拉非尼治疗的患者明显延长<sup>[12-13]</sup>。本组患者的 mTTP 低于李勇等<sup>[18]</sup>报道的 8.62 个月,可能与该组病例中治疗前无肝外转移的患者所占比例较高(28/36,77.8%)有关。因为本研究显示治疗前无肝外转移患者的 mTTP (316 d) 较有肝外转移 mTTP (172 d) 明显延长,而本组治疗前无肝外转移的患者占 62%。李枫等<sup>[19]</sup>报道联合治疗患者的 mTTP 48 周和 START 试验患者的 mTTP 280 d,长于本研究的 mTTP 结果,可能与本组仅有 7 例患者(14%)为首次 TACE 治疗即联合服用索拉非尼,其余患者开始索拉非尼治疗时间均较晚有关,关于这一因素对于预后的影响,Kudo 等<sup>[21]</sup>的研究中也有相似讨论。通过上述分析,我们认为治疗前无肝外转移的患者也应尽早使用索拉非尼。

本研究对于可能影响疗效的各种因素作了初步探索,结果显示除治疗前有无肝外转移影响疗效外,性别、Child-Pugh 分级 A 级或 B 级、BCLC 分期 B 期或 C 期、病灶数目、是否合并肝炎、治疗前 AFP

值、治疗前 AST/ALT 值、治疗前有无血管侵犯的 mTTP 等差异均无统计学意义。这些还有待于我们进一步的大样本研究和多中心的类似研究结果验证。

闫东等<sup>[16]</sup>报道了 13 例 TACE 联合索拉非尼治疗的 HCC 患者,最常见的索拉非尼相关不良反应是腹泻、手足皮肤反应、高血压和乏力。李勇等<sup>[18]</sup>报道的 36 例联合治疗的中晚期 HCC 患者,服用索拉非尼的主要不良反应为手足皮肤反应(69.4%)、腹泻(63.9%)、乏力(44.4%)及食欲下降(33.3%),经对症治疗后绝大多数可以明显缓解。Cabrera 等<sup>[20]</sup>总结了 47 例联合治疗的中晚期 HCC 患者,服用索拉非尼的不良反应为乏力(51%)、手足皮肤反应(51%)和腹泻(43%),43% 的患者可观察到 3/4 级不良反应,大部分 3 级或 4 级不良反应包括乏力(13%)、手足皮肤反应(26%),其中 4 级不良反应少于 1%。START 试验显示患者服用索拉非尼出现皮肤及胃肠道的不良反应最为常见。Pawlik 等<sup>[22]</sup>发表的有关索拉非尼联合药物洗脱微球动脉化疗栓塞同步治疗 HCC 的 II 期研究结果显示,最常见的不良反应为乏力、厌食、肝酶变化和皮肤不良反应,不良反应可控并逐渐减轻,联合治疗患者耐受性好,并且是安全的。

本组病例出现的索拉非尼不良反应中最常见的是手足皮肤反应 29 例(58%)、乏力 27 例(54%)、腹泻 20 例(40%)、高血压 19 例(38%),结果与文献报道<sup>[15,18-19,21]</sup>大致相仿。出现不良反应服药剂量减半 9 例,症状缓解后恢复至全量服药 5 例;暂时停药的 4 例中恢复至全量服药 1 例。所有不良反应经对症处理、或减半剂量服药、或暂停服药后均获得明显缓解,未观察到其他不良反应。

本组 50 例患者口服索拉非尼前 TACE 治疗平均间隔时间 69 d,口服索拉非尼后 TACE 治疗平均间隔时间为 112 d,最长间隔时间达 648 d。索拉非尼联合 TACE 治疗可以明显延长 TACE 治疗间隔时间,有利于保护患者肝功能、减轻治疗经济负担,治疗顺应性提高。

综上所述,TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除的 HCC 可延长患者 mTTP,安全性好,不良反应可知可控,可获得较好的疗效。应选择合适的患者(选择标准:BCLC 分期 B 期、C 期,Child-Pugh 分级 A 级、B 级,ECOG 评分 0-1 分),避免延误治疗和盲目治疗,可使患者有更大的生存获益。本文结果提示选择无肝外转移的患者,以及早期联合使用

索拉非尼,可能对于提高疗效有所帮助。

# 参考文献

- [1] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 [J]. J Hepatol, 2008, 48 Suppl 1: S20 - S37.
- [2] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30: 6 - 25.
- [3] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. Hepatology, 2003, 37: 429 - 442.
- [4] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus systematic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma;a randomised controlled trail[J]. Lancet, 2002, 359: 1734 - 1739.
- [5] 姚雪松, 李 槐. 不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准——改良 RECIST 标准更可靠[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 177 - 179.
- [6] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 914 - 921.
- [7] Zhijun W, Maoqiang W. Combination of TACE with molecularly targeted agent in management of advanced HCC [J]. Int J Med Radiol, 2009, 32: 374 - 377.
- [8] 肖恩华. TACE 治疗肝癌的病理分子生物学改变 [J]. 当代医学, 2008, 2: 132 - 135.
- [9] Shim JH, Park JW, Kim JH, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients [J]. Cancer Sci, 2008, 99: 2037 - 2044.
- [10] von Marschall Z, Cramer T, Höcker M, et al. Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2001, 48: 87 - 96.
- [11] 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; 7099 - 7109.
- [12] Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59: 561 - 574.
- [13] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378 - 390.
- [14] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10: 25 - 34.
- [15] Strelbel BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8: 1743 - 1749.
- [16] 闫 东, 刘德忠, 曾辉英, 等. TACE 联合索拉非尼治疗肝细胞癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15: 359 - 361.
- [17] 韩国宏, 白 苇, 梁 洁, 等. TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞肝癌的初步观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14: 401 - 404.
- [18] 李 勇, 黄建文, 陆骊工, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床分析 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 2187 - 2192.
- [19] 李 枫, 王 峰, 李 军, 等. 多吉美联合介入治疗原发性肝癌 20 例[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18: 517 - 520.
- [20] Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34: 205 - 213.
- [21] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2011, 47: 2117 - 2127.
- [22] Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 3960 - 3967.

(收稿日期:2012-11-13)

(本文编辑:俞瑞纲)