

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除
肝细胞癌介入治疗间隔时间的分析

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癌(HCC)的临床疗效,评价联合治疗间隔时间对于患者 TACE 治疗的影响。**方法** 50 例不能手术切除的肝细胞癌患者,于 2008 年 7 月—2011 年 5 月接受 TACE 联合索拉非尼治疗,比较患者联合治疗前后 TACE 治疗间隔时间。**结果** 截至 2011 年 12 月 31 日,50 例患者中位随访时间 310 d,联合治疗后 TACE 治疗平均间隔时间为 112 d,最长间隔时间 648 d,联合治疗前患者 TACE 治疗平均间隔时间 69 d。**结论** TACE 联合索拉非尼治疗可以显著延长患者 TACE 治疗间隔时间,使患者得到更多的生存获益。

【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(2014)-09-0769-03

TACE combined with sorafenib for inoperable hepatocellular carcinoma: analysis of treatment interval 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 investigate the clinical efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib for the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC), and to discuss the influence of treatment interval on the survival time. **Methods** During the period from July 2008 to May 2011 at authors' hospital, a total of 50 patients with inoperable HCC were treated with TACE together with sorafenib. The treatment intervals between each TACE procedure were recorded. The results were analyzed. **Results** Up to Dec. 31, 2011, the median follow-up time of the 50 patients was 310 days. The mean interval between TACE treatments was 69 days before the combination treatment was employed, while the mean interval was 112 days after the combination treatment started, and the longest interval was 648 days. **Conclusion** Combination treatment TACE with sorafenib can remarkably prolong the treatment interval in patients with inoperable HCC, thus the patient can get more survival benefits. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 769-771)

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

目前,经动脉化疗栓塞术(TACE)是不能手术切除的肝细胞癌(HCC)最常规应用的姑息治疗方法,已作为巴塞罗那肝癌分期(BCLC)B期的标准治疗方法。分子靶向药物索拉非尼在 BCLC 分期 C 期 HCC 的治疗中取得了尚称满意的疗效,目前是

BCLC 分期指南中晚期 HCC 的标准治疗方式^[1]。国内外学者对于 TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除的 HCC 展开了深入的研究。

50 例不能手术切除的 HCC 患者于 2008 年 7 月—2011 年 5 月在我院接受 TACE 联合索拉非尼治疗,比较该组患者联合治疗前后 TACE 治疗间隔时间的差别。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.09.007

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

50 例患者中男 44 例,女 6 例;中位年龄 56.5 岁(31 ~ 81 岁)。ECOG 评分 0 分 23 例,1 分 27 例;BCLC 分期 B 期 26 例、C 期 24 例;Child-Pugh 分级 A 级 44 例、B 级 6 例;多发病灶 28 例,单发病灶 22 例;43 例患者联合治疗前曾接受 TACE 治疗(治疗次数 1 次 ~ 12 次,平均 3 次)、2 例曾接受放射治疗、4 例曾接受射频治疗,6 例为手术切除后复发,首次 TACE 即联合索拉非尼治疗 7 例。

入选患者病灶不适合手术切除,预计生存期不小于 3 个月,至少有 1 处可评估病灶,美国东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG) < 2 分。

1.2 方法

1.2.1 索拉非尼服用方法 患者开始口服索拉非尼联合治疗的时间为 TACE 治疗前后 1 周内,初始剂量 400 mg/次,每日 2 次。患者对不良反应难以耐受时,剂量调整索拉非尼至 200 mg/次,每日 2 次或 400 mg/次,每日 1 次;仍无法耐受者暂停服药(停药不超过 1 个月),待症状缓解后恢复至全量服药,再次出现不良反应难以耐受时维持半量服药。患者服用索拉非尼至病变进展或死亡。

1.2.2 TACE 治疗方法 Seldinger 技术穿刺股动脉,插管至肿瘤供血动脉。通常联合使用 2 ~ 3 种化疗药物与超液化碘油混合乳剂进行化疗栓塞,部分病例使用颗粒栓塞剂等行补充栓塞。TACE 术后予保肝、支持、对症治疗。

1.2.3 随访方法 患者口服索拉非尼时开始随访至患者死亡,随访截止日期为 2011 年 12 月 31 日。随访问隔为 4 ~ 6 周(影像学复查间隔周期 4 ~ 6 周)。记录患者 TACE 治疗间隔时间。

1.3 统计方法

计数和等级资料用例数、百分数描述,计量资料用中位数和最小值、最大值描述。

2 结果

本组 50 例患者中位随访时间 310 d。截至 2011 年 12 月 31 日,患者联合治疗后 TACE 治疗平均间隔时间为 112 d (42 ~ 648 d),最长间隔时间达 648 d,而患者联合治疗前曾接受的 TACE 治疗平均间隔时间为 69 d (28 ~ 104 d)。联合治疗后 TACE 治疗间隔时间明显延长。

50 例患者联合治疗后,TACE 治疗平均间隔时间 > 69 d 27 例,其中多发病灶 9 例,单发病灶 18 例,BCLC 分期 C 期 4 例,BCLC 分期 B 期 23 例;平均间隔时间 ≤ 69 d 的患者 23 例,其中多发病灶

19 例,单发病灶 4 例,BCLC 分期 C 期 20 例,BCLC 分期 B 期 3 例(表 1)。

表 1 50 例患者联合治疗前后 TACE 治疗间隔时间比较

TACE 治疗间隔时间	比较项目	
平均间隔时间	联合治疗前	联合治疗后
	69 d	112 d
联合治疗后治疗间隔 ≤ 69 d	BCLC 分期 B 期 3 例 单发病灶 4 例	BCLC 分期 C 期 20 例 多发病灶 19 例
联合治疗后治疗间隔 > 69 d	BCLC 分期 B 期 23 例 单发病灶 18 例	BCLC 分期 C 期 4 例 多发病灶 9 例

3 讨论

肝细胞癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,多数患者诊断时已无法手术切除,能够手术切除者不足 20%,根治切除后 2 年复发率 35.0% ~ 50.0%,5 年复发率 61.8%^[2]。

肖恩华等^[3]报道 59 例 HCC 中 12 例 TACE 治疗后手术切除发现病灶完全坏死,占 20.3%。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较低。TACE 治疗后残存肿瘤细胞血管内皮生长因子(VEGF)高表达,刺激新的肿瘤血管生成,是因为残存肿瘤细胞及局部肝组织处在 TACE 治疗后所致的乏营养、乏氧的微环境之中^[4]。侧支循环的存在也是治疗不彻底的因素之一。这些因素成为病变进展或出现新的病灶,肿瘤侵袭、转移能力提高的基础。因此,改善 TACE 远期疗效的重要研究方向之一是抑制 TACE 治疗导致的肿瘤细胞 VEGF 高表达。

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,其一方面通过靶向作用于 PDGFR-B 络氨酸激酶和 VEGFR-2、VEGFR-3 从而发挥抗血管生成作用,另一方面靶向作用于 RAF 激酶以阻断肿瘤细胞增殖^[5-6]。针对亚洲人群的 Oriental 研究^[7]和针对欧洲人群的 SHARP 研究^[8]结果显示:索拉非尼治疗组的中位至疾病进展(mTTP)分别是 2.8 个月和 5.5 个月,比对照组分别延长了 74.0%和 73.0%,中位总生存时间分别为 6.5 个月和 10.7 个月,比对照组分别延长了 47.0%和 44.0%。因此,索拉非尼成为 BCLC 分期治疗指南中治疗晚期 HCC 的首选药物。

本组病例观察结果显示,TACE 联合索拉非尼治疗可以明显延长 TACE 治疗间隔时间。50 例患者口服索拉非尼后 TACE 治疗平均间隔时间为 112 d,最长间隔时间达 648 d,而口服索拉非尼前 TACE

治疗平均间隔时间仅为 69 d。联合治疗后, 患者 TACE 治疗的间隔时间明显延长。

本研究中, TACE 治疗间隔时间较联合治疗前平均间隔时间(69 d)延长的共计 27 例患者, 其中: BCLC 分期 C 期患者仅 4 例, 而 B 期 23 例, 多发病灶 9 例, 而单发病灶 18 例; 而在 TACE 治疗间隔没有延长的 23 例患者中: BCLC 分期 C 期患者 20 例, B 期仅有 3 例, 多发病灶 19 例, 单发病灶仅有 4 例。由此可以提示, BCLC 分期 B 期、单发病灶患者采用联合治疗, TACE 治疗间隔延长更为显著。

本组患者 mTTP 达到了 210 d^[9]。研究结果表明, TACE 联合索拉非尼治疗 HCC 患者, 在延长 TACE 治疗间隔的同时, 可以获得满意的疗效, 有利于临床医师进一步进优化 HCC 患者的治疗方案。

延长 TACE 治疗间隔时间有利于保护患者肝功能, 提高生活质量, 减轻社会负担。HCC 患者的治疗, 除了针对肿瘤的治疗外, 保护患者的肝功能也是治疗的重要目标之一。HCC 患者肝功能的状况直接影响到患者治疗方式的选择、治疗效果和预后。有些情况下, 保护患者的肝功能甚至比针对肿瘤本身的治疗更加重要。TACE 治疗中使用的化疗药物、栓塞剂等均会影响患者的肝功能, 必须有足够的 TACE 治疗间隔时间, 使得患者的肝功能恢复到治疗许可的标准。患者接受 TACE 治疗后均会有轻重不一的不良反应, 一定时间内生活质量下降, 影响正常生活、工作, 增加家属护理工作, 加重社会负担。因此, 延长 TACE 治疗的间隔时间, 对患者肝功能恢复、保护, 提高患者生活质量, 减轻家庭、社会负担是有非常重要帮助的。

本研究显示, 在保证疗效的前提下, 减少治疗次数, 延长 TACE 治疗间隔时间, 可以减少患者医药支出, 对于国家医疗资源紧缺的缓解也起到了一定的帮助作用。

TACE 联合索拉非尼治疗明显延长了本组不可手术切除 HCC 患者的 TACE 治疗间隔时间, BCLC

分期 B 期、单发病灶患者采用联合治疗, TACE 治疗间隔延长更为显著。联合治疗提高了患者的生存质量, 降低患者的医疗负担。

[参 考 文 献]

- [1] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008[J]. J Hepatol, 2008, 48: S20 - S37.
- [2] 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.
- [3] 肖恩华, 胡国栋, 李锦清, 等. 肝细胞癌化疗栓塞方法和肿瘤坏死[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19: 513 - 515.
- [4] 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.
- [5] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. AY 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] 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.
- [7] 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.
- [8] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378 - 390.
- [9] 姚雪松, 闫 东, 曾辉英, 等. TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞肝癌 50 例 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 381 - 386.

(收稿日期: 2014-01-22)

(本文编辑: 俞瑞纲)