

•肿瘤介入 Tumor intervention•

TACE 联合 RFA 及索拉菲尼在肝癌外科术后复发治疗中的临床应用

付元, 纪建松, 涂建飞, 宋晶晶

【摘要】目的 观察经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合射频消融(RFA)及索拉菲尼对肝癌切除术后复发患者治疗的临床价值。**方法** 收集 40 例 2009 年 12 月至 2014 年 5 月肝细胞癌术后复发患者, 其中 20 例采用 TACE 联合 RFA 和口服索拉菲尼(治疗组); 20 例行 TACE 联合 RFA(对照组)。TACE 联合 RFA 即 TACE 术后 7 d~10 d 行 RFA 治疗。索拉菲尼于 TACE 术后 4 d 开始口服, 400 mg 2 次/d, 若出现耐药则停药, 每例患者行 TACE 联合 RFA 术不少于 2 次。**结果** 治疗组中位生存时间为 31.0 个月, 对照组中位生存时间为 24.8 个月, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组 1、2、3 年生存率分别为 85%、70%、50%, 对照组分别为 80%、55%、30%。1、2、3 年生存率组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组无进展生存期(PFS)为 6.8 个月, 对照组 PFS 为 5.7 个月, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TACE 联合 RFA 和口服索拉菲尼能延长肝癌切除术后复发患者的总生存期及 PFS。

【关键词】 化疗栓塞术; 射频消融; 索拉菲尼; 肝细胞肝癌; 外科切除

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-12-1067-05

The clinical application of TACE combined with RFA and sorafenib in treating recurrent hepatocellular carcinoma after surgery FU Yuan, JI Jian-song, TU Jian-fei, SONG Jing-jing Department of Interventional Radiology, Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Lishui Hospital of Zhejiang University, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui, Zhejiang Province 323000, China

Corresponding author: JI Jian-song, E-mail: jjstcty@sina.com

【Abstract】Objective To assess the clinical value of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) together with radiofrequency ablation (RFA) and sorafenib in treating recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) after surgery. **Methods** A total of 40 patients with recurrent HCC after surgery, who were encountered at authors' hospital during the period from December 2009 to May 2014, were collected. The patients were divided into the study group ($n=20$) receiving TACE combined with RFA and sorafenib and the control group ($n=20$) receiving TACE plus RFA. Within 7–10 days after TACE, RFA was carried out. In the study group, oral sorafenib therapy (400 mg, two times everyday) started at 4 days after TACE. Withdrawal of sorafenib would be ordered if drug resistance occurred. Each patient underwent TACE combined with RFA not less than two times. **Results** The median survival time of the study group and the control group was 31.0 months and 24.8 months respectively, and statistically significant difference existed between the two groups ($P<0.05$). The one-year, 2-year and 3-year survival rates of the study group were 85%, 70% and 50% respectively, while the one-year, 2-year and 3-year survival rates of the control group were 80%, 55% and 30% respectively; the differences between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). The progression free survival (PFS) time of the study group and the control group was 6.8 months and 5.7 months respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** TACE combined with RFA and sorafenib can prolong the overall survival time and the progression free survival time

of patients with recurrent HCC after surgery. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 1067-1071)

【Key words】 chemoembolization; radiofrequency ablation; sorafenib; hepatocellular carcinoma; surgical resection

目前,对于原发性肝癌的治疗,仍然以外科手术为主,有文献报道原发性肝癌外科术后近期(2年内)复发率高达 68.3%,远期(2年以上)复发率为 29.4%^[1]。针对外科切除术后复发的肝癌治疗方法很多,尽管肝动脉化疗栓塞术(TACE)是首选治疗方法,但由于肝癌病灶为双重血供,TACE 术后肿瘤侧支循环供血会导致局部再次复发、转移,故单用 TACE 的远期疗效受到影响^[2]。近年来,射频消融(RFA)治疗肝肿瘤取得较大进展,有文献报道经皮穿刺门静脉 RFA 门脉癌栓可能是治疗肝癌门静脉癌栓的一种有效方法^[3]。对于直径<3.0 cm 的小肝癌,整体效果与手术切除相当^[4]。随着射频仪器性能的改进和治疗技术的成熟,消融 5 cm 以上的肿瘤开始应用于临床^[5]。有学者认为 TACE 术后肿瘤组织中沉积的碘油可以增强 RFA 的热效应^[6-7]。若能在 TACE 联合 RFA 后给予抗血管生成药物,有可能会减少肝癌患者再次复发转移及延长患者生存期。索拉菲尼是一种口服多激酶抑制剂,具有抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成,而且增加许多肿瘤细胞的凋亡率^[8-9]。本研究旨在评价 TACE 联合 RFA 和口服索拉菲尼治疗肝细胞癌外科术后复发的临床价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2009 年 12 月至 2014 年 5 月入住我院肝癌术后复发患者 40 例,治疗组 20 例,男 13 例,女 7 例,年龄 29~70 岁,中位年龄 58.5 岁;对照组 20 例,男 15 例,女 5 例,年龄 38~66 岁,中位年龄 52.5 岁;患者入组标准:经临床、影像学检查(B 型超声、CT、MRI、肝动脉造影)、血清甲胎蛋白(AFP),诊断均符合肝癌切除术后复发的临床诊断;治疗前所有患者 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级;胆红素不大于正常值 3 倍,白蛋白>25 g/L。患者剔除标准:患者拒绝接受介入综合治疗;患者肝功能良好,较小复发灶,患者行再次外科切除术;复发灶巨大不适宜 RFA 治疗;距肝表面较深部位的复发灶,消融效果不佳;只行 TACE 或者 TACE 联合除 RFA 以外的治疗手段;治疗期间不规律服用索拉菲尼或者改用其他治疗方法的患者;年龄大或体质虚弱容易出现严重不良反

应者。所有入组患者按意愿和经济情况分为两组:治疗组(TACE 联合 RFA 和口服索拉菲尼)及对照组(TACE 联合 RFA),两组一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),均具有可比性,详见表 1。

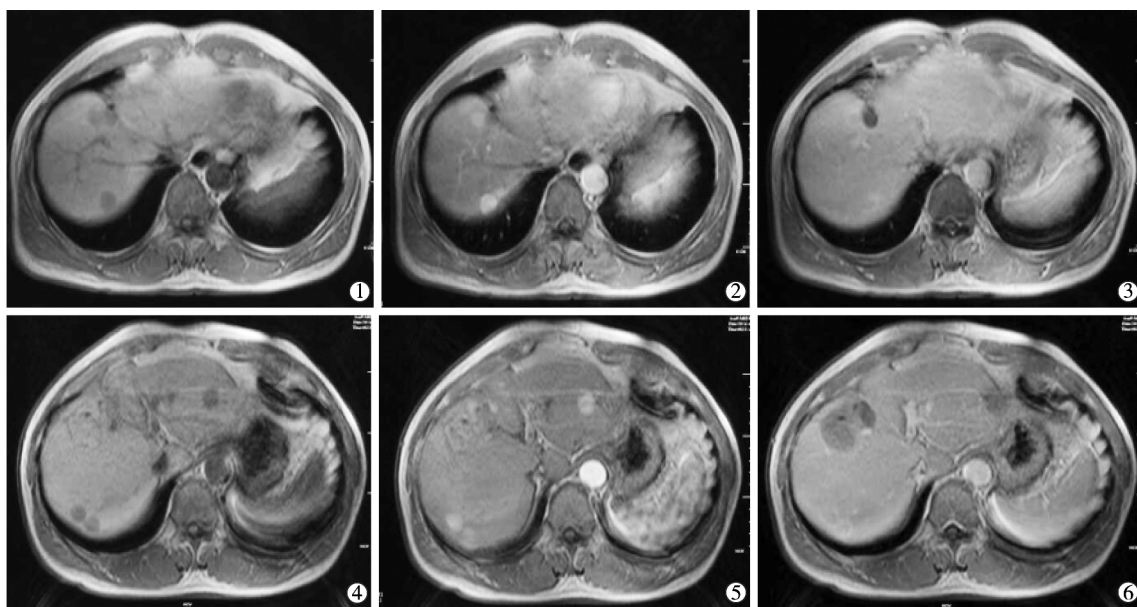
表 1 两组患者一般资料 (例)

参数	治疗组	对照组	χ^2 值	P 值
肿瘤数目			0.125	>0.05
单发	14	15		
≥ 2 个	6	5		
肿瘤大小			0.114	>0.05
≥ 3 cm	13	14		
<3 cm	7	6		
AFP			0.102	>0.05
>200 ng/ml	11	12		
≤ 200 ng/ml	9	8		
门脉癌栓			0	>0.05
有	3	2		
无	17	18		
Child 分级			0	>0.05
A 级	16	17		
B 级	4	3		

1.2 方法

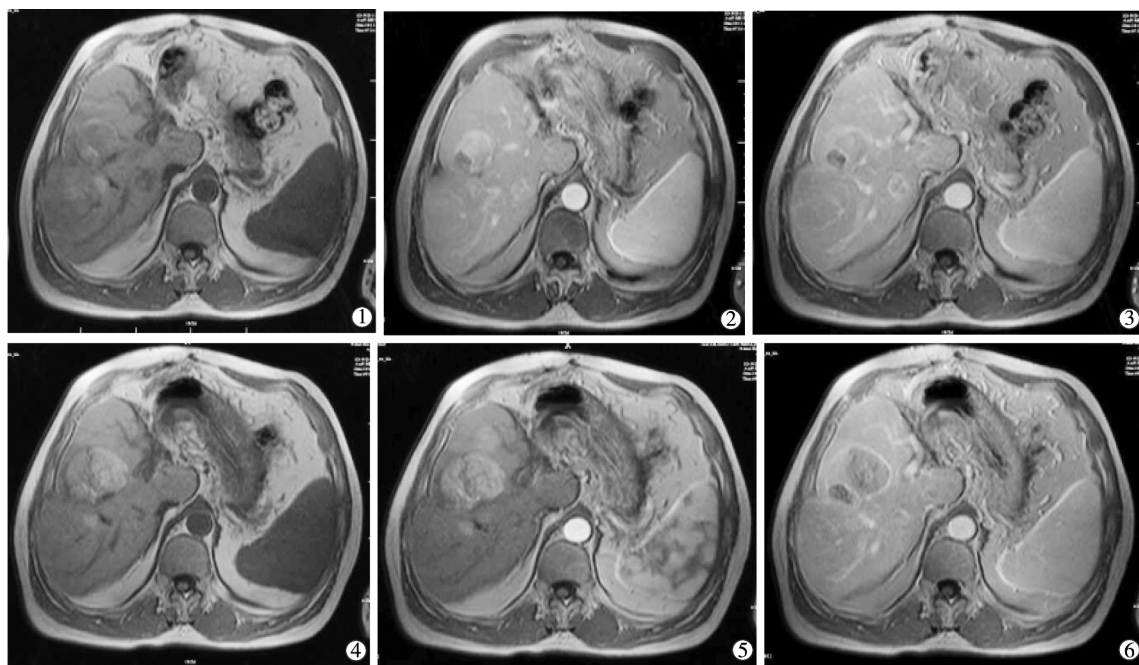
1.2.1 治疗方法 对照组,采用改良 Seldinger 法行 TACE 术,化疗药物选用 5-氟尿嘧啶 0.75 g、奥沙利铂 100~150 mg、吡柔比星 10 mg,栓塞剂采用超乳碘化碘油 10~30 ml,化疗药物及超乳碘化碘油剂量由肿瘤病灶数目、大小及肿瘤血供情况而定。治疗组,TACE 术后第 4 天给予索拉菲尼口服,400 mg 2 次/d,若出现难以耐受的不良反应改为 200 mg 2 次/d 口服,或停用 2 周左右症状缓解后再给予索拉菲尼,一般情况下至少服用 3 个月或直至病情有所进展。服药期间,若出现耐药则停药。所有患者在 TACE 术后 7~10 d 行 RFA 治疗。所有患者 TACE 术前 3 d、术后定期接受 MRI 检查并检测肝功能、凝血功能以监测病情的进展。若发现有新发病变或病灶增大等复发情况再行 TACE 联合 RFA 治疗。无新发病灶继续对症治疗。对照组 TACE、RFA 方法及药物同治疗组。患者的治疗及复发情况见图 1、2。

1.2.2 疗效评价 所有患者随访时间为 4~66 个月,中位随访时间为 28 个月。从患者初次行 TACE 术到患者死亡为患者的生存时间,比较治疗组和对照组无进展生存期(PFS)、中位生存期及 1、2、3 年生存率。



①为 T1WI 示肝右叶 2 枚结节状低信号灶;②为 T1WI 增强扫描动脉期示病灶明显强化;③为 T1WI 增强扫描门脉期病灶强化程度减退,呈典型快进快出肝癌强化模式;④~⑥行 TACE+RFA 及口服索拉菲尼之后 8 个月复查图像,示肝右前叶病灶行 TACE+RFA 之后,病灶较前明显增大,边缘强化区为有活性的癌组织,中央片状无强化低信号为坏死区;肝右后叶和肝左叶分别新增一枚结节灶,增强扫描呈典型快进快出肝癌强化模式

图 1 治疗组肝癌外科术后复发患者,行 TACE+RFA 术和口服索拉菲尼前后的图像



①为 T1WI 示肝右叶块状异常信号,大部分呈低信号;②为 T1WI 增强扫描动脉期病灶明显不均匀强化;③为 T1WI 门脉期病灶强化程度减退;④~⑥行 TACE+RFA 之后 5 个月复查图像,示肝右叶病灶较前增大,动脉期病灶明显强化(中央无强化区为坏死区)、门脉期强化程度减退。肝右前叶另见 1 枚动脉期强化结节灶,提示为新发病灶

图 2 对照组肝癌外科术后复发患者,行 TACE+RFA 术前后的图像

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析;计数资料用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料以中位数表示,生存率的比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生存情况比较

治疗组和对照组各有 2 例至随访结束时仍然存活。治疗组有 1 例随访期间无复发。治疗组中位生存时间为 31.0 个月,对照组中位生存时间为 24.8 个

月,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组1、2、3年生存率分别为85%、70%、50%,对照组为80%、55%、30%。1、2、3年生存率组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。总生存期存在明显差异。见表2及图3。

表2 两组患者生存情况比较

参数	治疗组 (n=20)	对照组 (n=20)	χ^2	P值
中位生存时间/月	31.0	24.8	4.1	<0.05
生存率/%				
1年	85	80	0.4	>0.05
2年	70	55	1.0	>0.05
3年	50	30	2.1	>0.05

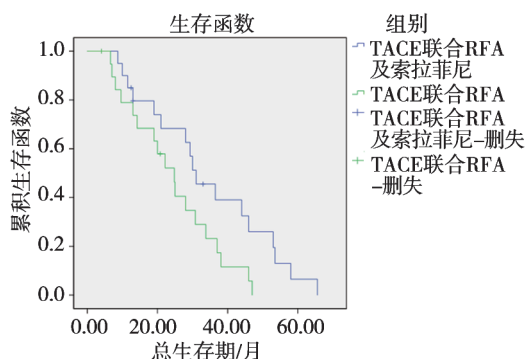


图3 两组之间患者的生存曲线

2.2 中位 PFS(mPFS)

治疗组肿瘤 mPFS 为 6.8 个月;对照组为 5.7 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外两组均未出现严重不良反应;治疗组出现Ⅲ度腹泻、手足综合征的大部分患者,经索拉非尼减为 200 mg 2 次/d 及对症处理后症状缓解,见图4。

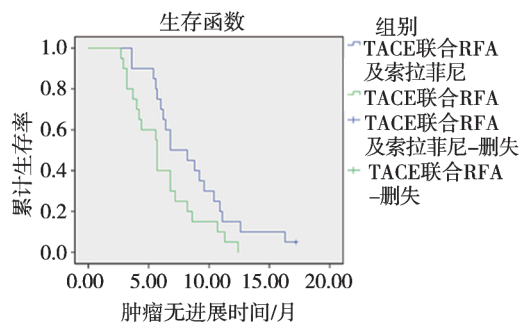


图4 两组之间患者肿瘤中位无进展生存期曲线

3 讨论

目前,原发性肝癌术后复发与转移是影响肝癌远期疗效的重要因素。肿瘤的发生、发展、侵袭和转移是多因素、多个异常基因共同作用的结果^[10]。TACE 术治疗肝癌的原理主要基于肝癌及肝脏

的生理学特性,特别是肿瘤血管构成。而肝癌结节血供的 95%~99%来源于肝动脉,因此阻断肝动脉供血致使肝肿瘤缺血坏死,而正常肝组织的供血基本不受影响。TACE 术一方面提高肿瘤局部化疗药物浓度,降低全身药物毒性,另一方面动脉栓塞可减少肿瘤血供,增加化疗药物接触时间来增强抗肿瘤效应并阻断了肿瘤血供,致使肿瘤细胞缺血缺氧,促使肿瘤细胞坏死凋亡。但 TACE 术后肿瘤血管再生导致局部再次复发影响了其远期疗效^[11-12]。

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂。已有研究证明:索拉非尼可延长肝细胞癌患者的生存期^[13-14],已被作为晚期肝细胞癌的首选治疗用药。刘冲等^[15]报道索拉非尼对肝癌 HepG2 细胞增殖有抑制作用,并能影响肝细胞癌中 CDK5 的表达,为肝癌的临床治疗提供实验依据。此外,国外文献报道索拉非尼一方面通过抑制 RAS/RAF/MEK/ERK 信号传导通路从而抑制肿瘤细胞增殖,另一方面通过抑制血管内皮生长因子-2(VEGF-2、VEGF-3、血小板衍生的生长因子受体及 c-KIT 原癌基因等与肿瘤新生血管生成和肿瘤发展有关的酪氨酸激酶受体活性,从而阻断肿瘤新生血管生成,抑制肿瘤的生长^[16-17]。一项大型肝癌试验亦表明索非尼可延长晚期肝细胞癌生存,且不良反应可以控制^[18]。对于亚太人群晚期肝细胞癌治疗的一项调查,亦表明索拉非尼为不能手术的中晚期肝细胞癌有效治疗方法且可延长亚太人群的晚期肝细胞癌患者生存期^[19]。但对索拉非尼联合 TACE 及 RFA 治疗肝癌外科术后复发的临床治疗鲜有报道。

本研究收集 40 例肝癌术后复发患者分为 TACE+RFA+索拉非尼组与 TACE+RFA 组进行临床研究。治疗组无进展生存期为 6.8 个月,对照组无进展生存期为 5.7 月,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组1、2、3年生存率分别为85%、70%、50%,对照组1、2、3年生存率80%、55%、30%,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);mPFS 治疗组为 31.0 个月,对照组为 24.8 个月,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。说明两组之间近期生存期无明显差异,但总生存期存在差异。分析其近期生存期无明显差异性的原因,一方面,TACE 术后肿瘤血管再生、肿瘤消融不完全导致局部再次复发影响了其近期疗效,另一方面,与复发灶所在的位置及肿瘤血液循环情况相关,复发灶距离肝表面越远射频治疗效果越不理想;肿瘤血流灌注使热量丧失是影响射频效果的最主要因素,快速血液流动带走部分热量,即

“热沉效应”,导致肿瘤易残存复发。再则,即使在 CT 或 MRI 动态增强上均无强化的 RFA 病灶,病理组织学上仍可在其周围发现直径<1 cm 的卫星灶,从而成为肿瘤复发的根源^[20]。最后,可能与样本量较少相关,具体可待大规模样本予以证实或排除。TACE 和 RFA 的序贯时间和序贯秩序是否影响复发性肝癌患者的近期生存期有待进一步研究。

综上所述,本研究进一步证实了 TACE 联合 RFA 和口服索拉菲尼治疗肝癌术后复发患者可延长患者总生存期及无进展生存期,值得临床进一步推广及研究。

[参 考 文 献]

- [1] 杨甲梅. 重视复发性原发性肝癌的外科治疗 [J]. 临床外科杂志, 2005, 13: 129-130.
- [2] 孙 燕, 赵 平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 656-668.
- [3] 葛乃建, 杨业发, 申淑群, 等. 经皮穿刺射频消融治疗门静脉癌栓 15 例[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 883-886.
- [4] Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: direct ablative effects and a long-term outcome[J]. Liver Int, 2007, 27: 353-359.
- [5] Tu JF, Xu HH, Ying XH, et al. Comparative study of several microinvasive treatments for large hepatocellular carcinoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19: 45-53.
- [6] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Risk factors of survival after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Surg Oncol, 2008, 17: 23-31.
- [7] 杜锡林, 王义清, 马庆久, 等. 肝动脉栓塞对射频治疗肝癌的影响[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 50-52.
- [8] Ranieri G, Gadaleta-Caldarola G, Goffredo V, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) in hepatocellular carcinoma patients: from discovery to clinical development[J]. Curr Med Chem, 2012, 19: 938-944.
- [9] Wiedmann MW, Mossner J. Molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma: results of the first clinical studies[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2011, 11: 714-733.
- [10] 张惠洁, 郭卫东. 索拉菲尼在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中华临床医师杂志·电子版, 2013, 7: 137-139.
- [11] Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32: 773-779.
- [12] Jenab-Wolcott J, Giantonio BJ. Bevacizumab: current indications and future development for management of solid tumors[J]. Expert Opin Biol Ther, 2009, 9: 507-517.
- [13] Dal Lago L, D'hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: A review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors[J]. Oncologist, 2008, 13: 845-858.
- [14] Kelley RK, Venook AP. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: separating the hype from the hope[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 5845-5848.
- [15] 刘 冲. 索拉菲尼对肝癌 HepG2 细胞的抑制作用及其对 CDK5 表达水平的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2013.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 2498-2499.
- [19] 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.
- [20] Ikeda K, Seki T, Umehara H, et al. Clinicopathologic study of small hepatocellular carcinoma with microscopic satellite nodules to determine the extent of tumor ablation by local therapy[J]. Int J Oncol, 2007, 31: 485-491.

(收稿日期:2015-06-21)

(本文编辑:俞瑞纲)