

TACE 联合索拉非尼治疗中晚期肝癌疗效观察

吴祥斌¹, 林德新¹, 周蒙滔¹, 胡文豪², 施红旗¹, 张启瑜¹

(温州医学院第一附属医院, 浙江 温州 325000, 1.肝胆外科; 2.介入科)

[摘要] **目的** 探讨中晚期肝癌患者采用经导管肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合索拉非尼治疗的临床疗效。**方法** 选择 25 例中晚期肝癌患者, 给予 TACE 联合索拉非尼治疗(试验组), 同时选择同期 25 例中晚期肝癌患者行单纯 TACE 治疗(对照组); 每 4~6 周根据实体瘤疗效评估标准(the response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行肿瘤应答的评价, 最后比较临床疗效及生存质量卡氏评分。**结果** 试验组和对照组, 治疗 3 个月后均无完全缓解和部分缓解, 临床获益率分别为 80.0%、76.0%, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗半年后试验组和对照组临床获益率分别为 78.3%、47.6%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗 3 个月后生存质量卡氏评分两组差异无统计学意义($P>0.05$); 半年生存率分别为 92.0%、84.0%, 差异无统计学意义($P>0.05$); 1 年生存率分别为 82.6%、54.2%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 试验组平均存活时间比对照组提高了 2.3 个月。**结论** 中晚期肝癌患者采用 TACE 联合索拉非尼治疗, 可提高半年临床获益率及 1 年生存率, 并获得较长的生存时间。

[关键词] TACE; 索拉非尼; 肝细胞肝癌

[中图分类号] R333.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1954(2010)06-0466-03

Clinical effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with Sorafenib on advanced hepatocellular carcinoma WU Xiang-bin*, LIN De-xin, ZHOU Meng-tao, et al. * Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou, 325000

Abstract **Objective** To discuss the clinical effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib on advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** Twenty-five patients with advanced hepatocellular carcinoma were treated by TACE combined with Sorafenib (test group), and other twenty-five patients in the same period were treated by only TACE (control group). The tumor response was evaluated according to response evaluation criteria in solid tumor in the following every 4~6 weeks, and then the clinical effect and quality of life would be evaluated. **Results** The clinical benefit rate of test group and control group were 80.0% and 76.0% after 3 months' treatment and there was no CR and PR, the difference had no statistical significance ($P>0.05$). The clinical benefit rates were 78.3% and 47.6% respectively after 6 months' treatment, the difference had statistical significance ($P<0.05$). The Karnofsky scores had no significant difference between two groups ($P>0.05$) after 3 months' treatment. The 6 months survival rates of test group and control group were 92.0% and 84.0% respectively ($P>0.05$). The one year survival rate were 82.6% and 54.2% respectively, and the test group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The average survival time of the test group was higher than that of the control group by 2.3 months. **Conclusion** TACE combined with Sorafenib may improve the half year clinical benefit rate and one year survival rate of advanced hepatocellular carcinoma and obtain a longer survival time.

Key words TACE; Sorafenib; hepatocellular carcinoma

肝癌的治疗仍以手术切除为主, 但由于肝癌发病隐匿, 大多数患者确诊时已为中晚期, 失去了手术治疗的时机。传统放化疗对于不能手术的肝癌疗效

有限, 且毒副作用大, 患者临床获益少。以经皮肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为主的综合治疗措施仍然是当前治疗晚期肝癌的主要手段。虽然 TACE 治疗可以控制疾病, 延长生命, 但反复 TACE 术及化疗药物可加重肝脏损害; 且 TACE 治疗后由于局部缺血、缺氧促进了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,

收稿日期: 2010-10-14

作者简介: 吴祥斌(1975-), 男, 浙江温州人, 硕士生。

通讯作者: 张启瑜, 主任医师, 教授, 博士生导师, E-mail: zqy80@163.com。

VEGF)的活化,从而可促进新生血管形成,使肿瘤易于复发、转移。索拉非尼(Sorafenib)是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂,2007年Llovet等^[1]报告了SHARP研究即索拉非尼与安慰剂对照治疗晚期肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的欧美国家多中心、随机对照、Ⅲ期临床研究,结果表明索拉非尼是可以显著延长晚期HCC患者总生存期的系统性治疗药物。这是肝癌系统治疗领域里一次突破性进展,开创了肝癌治疗的一个新时代。由于HCC的发病机制复杂,临床疗效较差,因此寻找新方法和新途径成为一种趋势。我院采用TACE联合索拉非尼治疗不能手术切除的中晚期肝癌25例,效果满意,报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取本院2008年11月至2010年4月住院治疗的中晚期HCC 50例,所有病例均不适合外科手术且未接受过系统治疗,经影像学(B超、CT、MRI)检查、AFP检查或病理活检诊断为中晚期原发性HCC。患者或其家属授权人均签署知情同意书。其中男41例,女9例;年龄32~79岁,平均49.6岁;TNM Ⅲ期13例,Ⅳ期37例;肝功能Child-pugh分级A级42例,B级8例。根据患者意愿,分为TACE联合索拉非尼治疗组(试验组)和单纯TACE治疗组(对照组)各25例。试验组男20例,女5例;TNM Ⅲ期6例,Ⅳ期19例;肝功能Child-pugh A级22例,B级3例;对照组男21例,女4例;TNM Ⅲ期7例,Ⅳ期18例;肝功能Child-pugh A级20例,B级5例。两组在性别、年龄、病情、病程、临床分期、肝功能分级等一般情况差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2 治疗方法 全部患者行TACE治疗1~3次,平均2.3次,每次间隔40 d。常规术前准备,于局麻下采用Seldinger技术经右股动脉穿刺成功,植入5FRH导管至腹腔干(肝总动脉)行DSA,超选至肿瘤供应血管后,先注入奥沙利铂100~150 mg、5-FU 1.0 g等化疗药,然后缓慢注入吡柔比星注射液50 mg+拓喜针15 mg+超液化碘油5~30 mL混悬液,最后酌情使用明胶海绵粉末栓塞血管。试验组在介入治疗后3~7 d给予口服索拉非尼(商品名:多吉美)治疗,400 mg/次,每日2次,连续服药。对照组患者仅行单纯TACE术。两组术后均常规给予止吐、保肝等治疗。

1.3 疗效评价标准 比较两组之间肿瘤病灶变化和生存质量卡氏评分情况及生存率评价。

1.3.1 疗效及临床获益率:疗效评估参照RECIST标准^[2]在治疗4~6周对患者进行评价,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD),以CR、PR、SD视为有效(持续4周以上)。治疗后3、6个月复查CT观察肿瘤病灶变化,评价临床获益率(clinical benefit rate, CBR), $CBR=CR+PR+SD$ 。

1.3.2 生存质量卡氏评分:参照卡氏评分标准^[3],治疗后较治疗前增加 ≥ 10 分为改善;减少 ≥ 10 分为下降;变化 <10 分者为稳定,比较治疗3个月后两组生存质量评分情况。

1.3.3 生存率评价:治疗后6、12个月随访患者的生存情况和总体存活率。

1.4 不良反应评价 根据美国国立癌症研究所不良事件通用标准3.0版记录索拉非尼的不良反应。

1.5 统计学方法 采用SPSS18.0统计学软件包进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。及至观察终点,行Kaplan-Meier法对生存率及生存时间曲线进行分析。

2 结果

2.1 疗效评价及临床获益率 治疗3个月后瘤体变化情况:两组患者均存活,均未出现CR、PR,试验组SD 20例,PD 5例, CBR 20例(80.0%);对照组SD 19例,PD 6例, CBR 19例(76.0%),试验组 CBR与对照组比较, $P=0.733$ 。治疗6个月后瘤体变化情况:试验组和对照组存活例数分别为23例和21例,试验组PR 8例,SD 10例,PD 5例;对照组PR 3例,SD 7例,PD 11例, CBR试验组18例(78.3%)明显优于对照组10例(47.6%), $P=0.035$ 。

2.2 生存质量卡氏评分比较 治疗3个月后卡氏评分比较显示:试验组稳定及改善17例(68.0%),下降8例(32.0%);而对照组分别为14例(56.0%)和11例(44.0%), $P=0.382$ 。

2.3 两组6个月及12个月生存率比较 试验组与对照组完成6个月随访例数均为25例,生存例数分别为23例(92.0%)与21例(84.0%), $P=0.667$;完成12个月随访例数分别为23例与24例,生存例数分别为19例(82.6%)与13例(54.2%), $P=0.037$ 。

2.4 两组存活率比较 截止2010年4月,50例患者随访观察3~18个月,总存活率为56.0%,平均总体存活时间为13.7个月。试验组存活率为68.0%,平均存活时间为14.9个月;对照组存活率为44.0%,平均存活时间为12.6个月。

2.5 毒副反应 试验组未发生4级及以上毒副反应。常见不良反应为手足皮肤反应、高血压、腹泻、脱发、食欲减退、乏力、口腔黏膜炎等。其中3级手足皮肤反应及高血压分别为6例及3例;2级手足皮肤反应、高血压及腹泻分别为8例、2例及3例;其余均为1级不良反应。对症治疗后控制良好。

3 讨论

原发性肝癌是我国高发、常见的恶性肿瘤,其中绝大部分为HCC,其最佳治疗方法仍为根治性切除,但确诊时大多数已达局部晚期或远处转移,治疗棘手,预后很差;常规化疗药物的作用有限,加之患者多伴有肝功能不全,限制了细胞毒性药物的应用。HCC是一种高度血管源性肿瘤,血管的发生和Raf/MEK/ERK级联信号通路对HCC的发展起关键作用^[4]。TACE利用HCC过度血管形成并从新生动脉获取血供的特点,采用化疗药物与碘油的乳化剂,结合栓塞剂如明胶海绵等,阻塞上述新生血管从而诱导肿瘤坏死。因此介入治疗成为不能手术治疗的中晚期肝癌患者的首选。但TACE治疗不可避免地会导致肝肿瘤细胞和周围肝组织缺氧,TACE在栓塞肿瘤血管的同时也上调VEGF,而VEGF过度表达及其信号通路的激活在肿瘤进展和血管生成中发挥重要作用,进而引起残存肿瘤进展、转移、甚至新瘤灶的生成^[5]。故TACE治疗通常不能使病变完全坏死,长期生存仍不理想。

因此,有必要研究TACE与其他治疗联合的方法,以便提高HCC的治疗效果并改善预后。索拉非尼是一种新型的口服多靶点抗肿瘤药,通过抑制肿瘤细胞增殖和阻止肿瘤血管生成,而起到双重抗肿瘤的作用。故TACE联合索拉非尼治疗肝癌的模式成为一种趋势,Strebel等^[6]也提出TACE治疗后造成缺氧环境,诱导VEGF过度表达、新生血管生成,联合索拉非尼治疗可以有效抑制再生血管,减少肿瘤复发、转移,提高肝癌的治疗效果。

本次试验组未发生4级及以上毒副反应,9例

患者发生3级毒副反应,13例患者发生2级毒副反应,均通过对症治疗后缓解,说明TACE联合索拉非尼治疗是安全的。

我院使用TACE联合索拉非尼治疗中晚期HCC患者,结果显示:治疗3个月后试验组和对照组均无CR、PR,临床获益率分别为80.0%、76.0%,差异无统计学意义,与国内魏小勇等^[7]观察到的结果不同,这可能与本次病例大部分为肝癌IV期有关。治疗6个月后试验组和对照组临床获益率分别为78.3%、47.6%,差异有统计学意义。治疗3个月后生存质量卡氏评分两组差异无统计学意义。6个月生存率试验组和对照组分别为92.0%、84.0%,差异无统计学意义;12个月生存率分别为82.6%、54.2%,差异有统计学意义。试验组平均存活时间比对照组提高了2.3个月。初步观察到TACE联合索拉非尼治疗中晚期原发性HCC与TACE治疗比较可提高半年临床获益率及1年生存率,并获得较长的生存时间,为晚期HCC患者带来新的希望,并为临床治疗提供了新思路与新方法,值得扩大病例进一步观察。

参考文献:

- [1] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [2] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. JNCI, 2000, 92(3): 205-216.
- [3] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 226-227.
- [4] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2004, 41(5): 864-880.
- [5] 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(3): 914-921.
- [6] Strebel BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(11): 1743-1749.
- [7] 魏小勇, 饶荣生. 索拉非尼联合TACE治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 实用临床医学, 2009, 10(11): 17-19.

(编辑: 毛文明)