

索拉非尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床观察

魏小勇, 饶荣生

(江西省肿瘤医院肝肿瘤科, 南昌 330029)

摘要: **目的** 探讨索拉非尼联合经皮肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗中晚期肝癌的疗效。**方法** 选取 30 例中晚期肝癌患者, 给予索拉非尼联合 TACE 治疗(试验组), 同时选取 30 例中晚期肝癌患者作为对照组仅行 TACE; 于 1~2 个治疗周期后比较临床疗效及生存质量卡氏评分。**结果** 试验组与对照组, 治疗 3 个月后临床获益率分别为 83.3%、60.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而生存质量卡氏评分 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$); 6 个月生存率分别为 93.3%、86.7%, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 12 个月生存率分别为 86.4%、60.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 采用索拉非尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌, 可提高患者临床获益率及 1 年生存率。

关键词: 索拉非尼; TACE; 肝癌

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1009-8194(2009)11-0017-03

Sorafenib Combination with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma

WEI Xiao-yong, RAO Rong-sheng

(Department of Hepatocellular Oncology, Jiangxi Tumor Hospital, Nanchang 330029, China)

ABSTRACT: Objective To study the clinical effect of sorafenib combination with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** Thirty patients with advanced hepatocellular carcinoma were treated by sorafenib combination with TACE (experimental group) and other thirty patients were treated by single TACE (control group). The clinical effect was evaluated after 1~2 treatment cycles according to response evaluation criteria in solid tumor and quality of life. **Results** The clinical benefit rate of experimental group and control group were 83.3% and 60.0% after 3 months treatment, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). The Karnofsky scores had no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The 6 months survival rate of experimental group and control group were 93.3% and 86.7% respectively ($P > 0.05$). The 1-year survival rate were 86.4% and 60.0% respectively, and the experimental group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sorafenib combination with TACE may improve the clinical benefit rate and 1-year survival rate of advanced hepatocellular carcinoma.

KEY WORDS: sorafenib; TACE; hepatocellular carcinoma

肝细胞癌(肝癌, hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 位居全球恶性肿瘤死因的第 3 位, 由于起病隐袭, 早期症状不典型且诊断困难, 大多数患者在确诊时已达晚期或

已经远处转移, 仅有 30%~40% 的患者适合接受手术、肝移植和局部消融等根治性治疗^[1]。对于失去手术机会的部分中晚期患者, 经皮肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TA-

收稿日期: 2009-07-28

作者简介: 魏小勇(1982-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事肝脏肿瘤的诊断及治疗研究。

CE)治疗可以控制疾病,延长生命。索拉非尼是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂,可通过抑制肿瘤细胞增生及肿瘤血管生成而有效地阻止病情恶化,现已成为治疗晚期 HCC 的标准用药。由于 HCC 的发病机制复杂,单一的治疗疗效有限,因此联合治疗成为必然趋势。江西省肿瘤医院肝胆肿瘤科采用索拉非尼联合 TACE 治疗不能手术切除的 HCC 30 例,效果满意,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取本科 2007 年 8 月至 2009 年 1 月住院治疗的中晚期 HCC 60 例,所有病例均为初治患者,均经影像学及 AFP 或肝穿活检诊断为中晚期原发性 HCC。其中男 46 例,女 14 例;年龄 18~75 岁,平均(49.0±5.6)岁;TNMⅢ期 39 例,Ⅳ期 31 例;肝功能 Child-pugh 分级 A 级 52 例,B 级 8 例。根据患者意愿,分为索拉非尼联合 TACE 治疗组(试验组)30 例和单纯 TACE 治疗组(对照组)30 例。试验组男 24 例,女 6 例;TNMⅢ期 19 例,Ⅳ期 11 例;肝功能 Child-pugh A 级 27 例,B 级 3 例;对照组男 22 例,女 8 例;TNMⅢ期 20 例,Ⅳ期 10 例;肝功能 Child-pugh A 级 25 例,B 级 5 例。2 组性别、病情、病程、临床分期、肝功能 Child-pugh 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

全部病例行 TACE 治疗 1~2 次,每次间隔 45 d,用 Seldingers 法经股动脉穿刺插管至肝固有动脉或其分支后造影,观察肿瘤染色情况,超选至肿瘤供应血管后,先注入丝裂霉素 10 mg、5-FU 1.0 g 等化疗药,阿霉素 30 mg 与超液化碘油 10~30 mL 乳化后缓慢注入。试验组在介入治疗后 5 d 给予口服索拉非尼(德国拜耳医药公司生产)治疗,每次 400 mg(200 mg×2 片),2 次/d,连续服药。对照组患者仅行 TACE 术。2 组均常规护肝、抗感染治疗。

1.3 疗效评价标准

所有患者均于治疗前后测定卡氏评分及肿瘤情

况,按照 RECIST 标准^[2]评价疗效。

1.3.1 近期疗效及临床获益率

按照世界卫生组织(WHO)实体瘤近期疗效评价^[2]分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、疾病进展(PD),治疗后 3 个月复查超声或 CT 检查观察肿瘤病灶变化,评价临床获益率(CBR), $CBR=CR+PR+SD$ 。

1.3.2 生存质量卡氏评分

治疗后 3 个月参照卡氏评分标准^[3],治疗后较治疗前增加 ≥ 10 分为改善,治疗后较治疗前减少 ≥ 10 分为下降,变化 <10 分者为稳定。

1.3.3 生存率评价

治疗后 6、12 个月电话随访患者的生存情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS15.0 统计学软件包进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效及 CBR

治疗 3 个月后瘤体变化情况见表 1,试验组 CBR 明显优于对照组($P<0.05$)。

表 1 治疗 3 个月后 2 组瘤体变化情况比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	CBR
试验组	30	0	12(40.9)	13(43.3)	5(16.7)	25(83.3)*
对照组	30	0	8(26.7)	10(33.3)	12(40.0)	18(60.0)

与对照组比较, * $P=0.045$

2.2 卡氏评分比较

结果见表 2。

表 2 治疗 3 个月后 2 组卡氏评分比较[n(%)]

组别	n	下降	稳定及改善
试验组	30	11(36.7)	19(63.3)*
对照组	30	13(43.3)	17(56.7)

与对照组比较, * $P=0.518$

2.3 累计 6 个月及 12 个月生存率比较

结果见表 3。

表 3 2 组 6 个月及 12 个月生存率比较

组别	n	随访 6 个月			随访 12 个月		
		完成随访(n)	生存[n(%)]	P	完成随访(n)	生存[n(%)]	P
试验组	30	30	28(93.3)	0.667	22	19(86.4)	0.038
对照组	30	30	26(86.7)		30	18(60.0)	

3 讨论

早期原发性 HCC 的治疗首选手术,但我国绝大多数患者就诊时已为中晚期。HCC 的发病机制十分复杂,其进展是一个多步骤的过程,其发生、发展和转移与多种基因的突变、信号传导通路和新生血管异常等密切相关。TACE 针对 HCC 的富血管性及主要通过肝动脉获取血供的特点,采用药物与碘油乳化制成栓塞剂,或用明胶海绵等其他栓塞制剂,阻塞肿瘤血供从而诱导肿瘤死亡,因此介入治疗成为不适宜手术治疗的患者首选治疗,使得很多 HCC 患者获益,但介入治疗后肿瘤血管再生导致肿瘤复发而影响介入治疗效果一直是临床上难以解决的课题^[4],多年来医学工作者们也一直致力于探索 TACE 与其他治疗联合的方法,以期提高 HCC 的远期疗效并改善预后。索拉非尼是一种新型的口服多靶点抗肿瘤药,可抑制肿瘤细胞增殖和阻止肿瘤血管生成,从而起到抗肿瘤的作用。多项研究证实索拉非尼显著延长晚期 HCC 患者的生存时间^[5-6],临床应用肿瘤血管抑制剂联合栓塞化疗可更好地阻断 HCC 血供,抑制肿瘤的复发和转移。作者应用索拉非尼联合 TACE 中晚期 HCC 患者,结果显示:治疗 3 个月后试验组和对照组临床获益率分别为 83.3%、60.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而生存质量卡氏评分 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组和对照 6 个月生存率分别为 93.3%、

86.7%,差异无统计学意义($P > 0.05$);12 个月生存率分别为 86.4%、60.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。初步证实索拉非尼联合 TACE 治疗晚期原发性 HCC 患者与单纯 TACE 治疗比较可提高临床获益率及 1 年生存率,为晚期 HCC 的治疗提供了新的思路与方法。

参考文献:

- [1] 魏小勇,饶荣生. P-P38 和 VEGF 在原发性肝癌中的表达及相关性研究[J]. 江西医药,2009,44(2):107-109.
- [2] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors[J]. JNCI,2000,92:205-216.
- [3] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:226-227.
- [4] 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(7):773-779.
- [5] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma[J]. N Engl J Med,2008,359(4):378-390.
- [6] Raoul J, Santoro A, Beaugrand M, et al. Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma According to ECOG Performance Status: a Subanalysis from the SHARP Trial[J]. J Clin Oncol,2008,26(19 Suppl):4587-4588.

(责任编辑:钟荣梅)

(上接第 16 页)

灶及区域淋巴结转移,有条件可加美罗华行分子靶向治疗,但放疗不敏感。

本病可发生于任何年龄,但好发于青壮年,男性比女性多见;可发生于胃的任何部位,以胃窦及幽门前区多见。大体分 4 型:肿块型、浸润型、溃疡型及结节型^[6]。PGML 与胃肠道肿瘤在临床表现和常规检查时难于鉴别,往往需通过手术及病理活检而确诊,极易导致误诊;其组织学异质性,使 PGML 与胃肠道肿瘤、结内型非霍奇金淋巴瘤在治疗手段及预后判断方面有着显著的差异,因此加强对 PGML 认识和研究,对于临床医师,尤其是消化科、普外科医师有着重要意义。为了减少误诊,早期发现、早期治疗,临床上凡遇上腹痛伴发热、进行性体质量下降、腹部肿块,尤其中青年男性应疑有胃恶性淋巴瘤可能,应及时行胃镜检查及病理学诊断。为了提高胃镜活检确诊率,活检要在溃疡边缘和隆起糜烂处多部位连续 1 点 3 钳,或重复多次取检,可直达黏膜下层;标本早期应进行免疫化学染色,以提高诊断正确率,指导治疗方

案的选择。

参考文献:

- [1] 张宏,楚海成. 胃原发性恶性淋巴瘤的诊治体会:附 16 例报告[J]. 中华现代外科学杂志,2005,2(17):1591-1592.
- [2] 刘志明,郭允希,齐兆生. 腹部外科诊疗参考[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994:372-373.
- [3] 浦权. 实用血液病学[M]. 2 版. 北京:科学出版社,2009:810-815.
- [4] 任建林,焦兴元. 现代消化病诊疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2007:210-216.
- [5] 郝希山,王殿昌. 腹部肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:289-290.
- [6] 易智慧,欧阳钦,李甘地. 原发性胃恶性淋巴瘤与幽门螺杆菌感染的相关性初探[J]. 中华内科杂志,1997,36(7):442-445.

(责任编辑:周丽萍)