

## 索拉非尼联合TACE术治疗中晚期肝细胞癌30例临床观察

姜海英, 谢晓东

(徐州市肿瘤医院肿瘤内科, 江苏 徐州 221005)

【摘要】 目的 观察索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)对中晚期肝细胞癌的疗效以及血清血管内皮生长因子的变化。方法 将2007年12月至2009年4月入住我院无法手术切除的中晚期肝细胞癌患者60例随机分为两组, 每组各30例。治疗组: 索拉非尼+TACE术。对照组: 单纯行TACE术。索拉非尼于TACE术后5 d开始口服。400 mg bid, 至少服用3个月, 每位患者行TACE术不少于两次, 并检测TACE术前1周及术后2周血清VEGF水平。结果 治疗组有效率为50.0%, 对照组36.7%, 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗组疾病控制率为83.3%, 对照组53.3%, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组中位肿瘤进展时间为6.2个月, 对照组中位TTP为3.1个月, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); 治疗组1年生存率为83.3%, 对照组为56.7%, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组血清VEGF下降显著( $P < 0.05$ ), 对照组治疗前后血清VEGF水平对比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组及对照组毒副反应均为I—III度, 经对症处理后症状可缓解。治疗组腹泻、手足综合征、皮疹、高血压等症状与对照组比较, 差异有统计学意义。结论 索拉非尼联合TACE术能改善不能手术中晚期肝癌患者的疾病控制率, 并降低血清VEGF水平, 可延长患者生存期且其毒副作用可以耐受。

【关键词】 索拉非尼; 肝细胞癌; 化疗栓塞; 血管内皮生长因子

【中图分类号】 R735.7 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003—6350(2010)23—006—04

Sorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. JIANG Hai-ying, XIE Xiao-dong. Department of Oncology, Xuzhou Tumor Hospital, Xuzhou 221005, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of sorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** From December 2007 to April 2009, 60 patients with advanced hepatocellular carcinoma were randomized into the treatment group (TACE plus sorafenib) and the control group (TACE alone). The treatment group received oral administration of sorafenib (400 mg bid) for at least 3 months. Both groups underwent TACE at least twice. Before and after the treatment, the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to examine the change of VEGF. **Results** Of 60 assessable patients, overall response rate was 50.0% in treatment group and 36.7% in control group respectively ( $P > 0.05$ ). The disease control rate was 83.3% in treatment group and 53.3% in control group ( $P < 0.05$ ). The time to progression was 6.2 months in treatment group and 3.1 months in control group ( $P < 0.05$ ). The 1-year survival rate were 83.3% in treatment group and 56.7% in control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum VEGF in treatment group were significantly decreased after treatment in effective cases ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the levels of serum VEGF before and after treatment in control group. Adverse reactions in both groups were grade I to III. The most common adverse events were diarrhea, hand-foot syndrome, rashes and hypertension in treatment group. **Conclusion** Sorafenib plus TACE can prolong the survival of advanced hepatocellular carcinoma, with tolerable side effect.

【Key words】 Sorafenib; Carcinoma, Hepatocellular; Chemoembolization; Endothelial growth factors

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六位最常见的恶性肿瘤,死亡率位于第三位。HCC通常为生长缓慢、潜伏期长的肿瘤,确诊时常为晚期,已无外科手术机会。不能手术切除的肝癌患者

一般生存期为3—6个月。针对不能手术切除的中晚期肝癌局部治疗方法很多,其中肝动脉化疗栓塞术(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是首选治疗方法,取得了较好的近期疗效,但由于肝癌

结节血供多来自肝动脉,而癌结节周围血供来自于门静脉,栓塞肝动脉只可导致癌结节的大部分坏死,故单用TACE难以根治不能行切除细胞肝癌手术的中晚期肝癌患者。这主要是由于TACE术后肿瘤侧枝循环供血致局部复发、转移问题,影响了肝脏介入治疗后的疗效<sup>[1]</sup>。栓塞治疗后肿瘤组织坏死缺氧导致血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factors, VEGF)生成增加<sup>[2]</sup>,促进肿瘤血管新生,是肿瘤复发的重要环节<sup>[3]</sup>。若能在TACE术后给予抗血管生成药物,有可能会减少肝细胞癌患者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,具有抗肿瘤新生血管形成及调节免疫等作用。已有研究证明索拉菲尼能抑制肝癌细胞增殖、肿瘤血管生成,并延长患者生存期,是第一个被证实能改善晚期肝细胞癌患者生存的靶向药物<sup>[4]</sup>。本研究旨在评价索拉菲尼联合TACE术治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效并比较治疗前后血清VEGF的变化。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2007年12月至2009年4月入住我院无法手术切除的中晚期肝细胞癌患者60例,男性47例,女性13例,年龄36~74岁,中位年龄57岁;无手术指征的初治或复发患者,初治53例,复治7例;经临床、影像学检查(B超、CT、MRI、肝动脉造影)、血清甲胎蛋白(AFP)或经皮肝穿刺活检,诊断均符合原发性肝细胞癌临床诊断与分期标准<sup>[5]</sup>;治疗前所有患者Karnofsky评分 $\geq 60$ 分,预计生存期 $\geq 3$ 个月;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。所有入组患者按数字随机分为两组:治疗组(索拉菲尼联合TACE术)及对照组(仅行TACE术),每组30例,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,见表1。

1.2 治疗方法 患者采用数字法随机入组。对照组:采用改良Seldinger法行TACE术,化疗药物选用5-氟尿嘧啶0.8~1.2 g、顺铂80~100 mg、表阿霉素80~120 mg,栓塞剂采用超乳化碘油10~30 ml,化疗药物及超乳化碘油剂量由肿瘤病灶大小,患者体表面积及肿瘤血供情况而定。治疗组:TACE术方法及药物同对照组,术后第5天给予索拉菲尼口服,400 mg bid,若出现难以耐受的毒副作用改为200 mg bid口服,或停用2周左右症状缓解后再给予索拉菲尼,至少服用3个月或直至病情有所进展。所有患者TACE术前一周、后两周采集空腹血监测血清VEGF含量。两次TACE术后方可评价,并于一个月后确定疗效。

1.3 疗效及毒副反应评价 疗效根据WHO实

表1 两组患者一般资料(例)

项目	治疗组	对照组	$\chi^2$	P
性别			0.095	0.759
男	24	23		
女	6	7		
年龄			0.199	0.658
中位年龄(岁)	56	58		
30~60岁	21	20		
> 60岁	9	10		
临床类型			0.000	1.000
巨块型	12	11		
结节型	16	18		
弥漫型	2	1		
临床分期			0.075	0.786
ⅡB期	1	1		
Ⅲ期	22	23		
Ⅳ期	7	6		
AFP(ng/ml)			0.024	0.877
< 400	9	8		
400~1000	9	10		
> 1000	12	12		
Child-Pugh分级			0.108	0.744
A	25	24		
B	5	6		

体瘤近期疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化或稳定(SD)和进展(PD)。以CR + PR计算客观有效率(RR),以CR + PR + SD计算疾病控制率(DCR)。应用CT或MRI监测肿瘤大小,随访1年。药物的毒副反应按照NCI-CTC(3.0版)抗癌药物不良反应分度标准,分为0~Ⅳ度。血清学检验标准:AFP下降超过10%为有效。

1.4 统计学分析 采用SPSS13.0软件进行统计学分析,有效率比较应用 $\chi^2$ 检验,数据均采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行统计描述,两组之间比较采用 $t$ 检验。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 治疗组RR为50.0%(15/30),对照组为36.7%(11/30),治疗组RR高于对照组,但组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.611$ ;  $P=0.434$ );DCR治疗组83.3%,对照组53.3%,组间比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.929$ ;  $P=0.026$ )。见表2。

2.2 两组治疗前后血清VEGF变化比较 治疗组TACE术后血清VEGF水平与治疗前明显下降,差

表2 两组患者临床疗效

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
治疗组	30	0	15	10	5	50.0	83.3
对照组	30	0	11	5	14	36.7	53.3

异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但对照组 TACE 术后血清 VEGF 水平较治疗前增高,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 两组患者 TACE 术前术后血清 VEGF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	VEGF(ng/ml)		$t$	$P$
		治疗前	治疗后		
治疗组	30	261.78±139.36	146.45±120.23	3.342	<0.05
对照组	30	262.67±140.45	295.56±127.27	-0.950	>0.05

2.3 随访及生存情况 两组患者均经过电话联系或门诊随访,有效随访率100%。治疗组中位TTP为6.2个月,对照组中位TTP为3.1个月,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。治疗组1年生存率为83.3%(25例),对照组为56.7%(17例),治疗组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.024$ )。

2.4 毒副反应 治疗组及对照组毒副反应均在Ⅰ-Ⅲ度,轻度者经对症处理后症状可缓解;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 bid及对症处理后症状好转;治疗组有一例患者出现Ⅲ度手足综合征,中断索拉非尼直到毒性缓解为0-Ⅰ度,约3周时间,继续给予索拉非尼口服,减为400 mg 隔日一次,后未出现严重的手足综合征。治疗组腹泻、手足综合征、高血压、皮疹等症状较对照组高,差异有统计学意义;两组疲劳、消化道反应、骨髓抑制、肝功能异常相当,差异无统计学意义,见表4。

2.5 血清 AFP 变化 治疗组血清 AFP 下降患者21例(70.0%),对照组12例(40.0%), $\chi^2=4.310$ , $P=0.038$ ,差异有统计学意义。

表4 两组患者治疗后毒副反应[例(%)]

毒副反应	治疗组(n=30)	对照组(n=30)	$\chi^2$	$P$
疲劳	15(50.0)	10(33.3)	1.097	0.295
腹泻	11(36.7)	3(10.0)	4.565	0.033
手足综合征	11(36.7)	1(3.3)	8.438	0.004
高血压	6(20.0)	1(3.3)	4.191	0.045
脱发	17(56.7)	16(53.3)	0.000	1.000
皮疹	9(30.0)	2(6.7)	4.007	0.045
骨髓抑制	12(40.0)	10(33.3)	0.072	0.789
消化道反应	16(53.3)	14(46.7)	0.067	0.796
肝功能异常	9(30.0)	10(33.3)	0.000	1.000

### 3 讨论

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤,由于起病隐匿,确诊时大部分已属中晚期,失去手术机会,治疗效果差,是严重威胁我国人民生命健康的疾病。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。肝脏有肝动脉

及门静脉双重供血,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 术一方面可以提供较高的肿瘤局部化疗药物浓度,同时将化疗药物的全身毒性降至最小,另一方面通过随后的动脉栓塞减少肿瘤血供,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复发影响了原发性肝癌介入治疗后远期疗效,这一课题一直难以解决<sup>[6]</sup>。研究证实肿瘤发生转移及发展均依赖新生血管形成,阻断血管生成的信号传导是控制肿瘤的有效途径。VEGF 是目前发现最重要的促进血管形成因子,在大多数肿瘤中表达,能促进血管内皮分裂、迁移及生存,是血管通透性和内皮细胞存活及分裂的潜在诱导者,其表达水平增高提示预后不良<sup>[7]</sup>。VEGF 及其受体在肝癌组织中高表达,且有文献报道:TACE 术后的肝癌患者血清 VEGF 明显升高,血清 VEGF 的检测可作为观察 TACE 术治疗肝细胞癌的疗效及敏感评价指标<sup>[8-9]</sup>。

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,作为一种小分子多靶点的靶向治疗药物,对肾癌、肝癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤等多种肿瘤有抑制作用。已有研究证明:索拉非尼可延长肝细胞癌患者的生存期<sup>[4,10]</sup>,已被作为晚期肝细胞癌的首选治疗用药。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<sup>[11-12]</sup>。一项国际多中心、随机对照Ⅲ期临床试验(SHARP 试验)表明:对于晚期肝细胞癌索拉非尼组与安慰剂组中位总生存期(OS)分别为10.7个月与7.9个月,中位TTP分别为5.5个月与2.8个月,组间比较差异均有统计学意义,此试验表明索拉非尼可延长晚期肝细胞癌生存,且毒副作用可以控制<sup>[13-14]</sup>。在韩国、中国大陆及台湾进行的索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的Ⅲ期随机对照临床试验结果是:对于亚太人群晚期肝细胞癌,索拉非尼组与安慰剂组中位OS分别为6.5个月与4.2个月,中位TTP分别为2.8个月与1.4个月;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<sup>[15]</sup>。但对索拉非尼联合 TACE 术治疗中晚期肝细胞癌的大型Ⅲ期临床试验鲜有报道。

本研究将60例中晚期原发性肝癌患者随机分为索拉非尼联合TACE术组与TACE术组进行临床研究。两组间有效率分别为50.0%、36.7%，虽然治疗组高于对照组，但 $P > 0.05$ 差异无统计学意义；疾病控制率治疗组(83.3%)明显优于对照组(53.3%)， $P < 0.05$ 差异有统计学意义；治疗组及对照组1年生存率分别83.3%(25例)，56.7%(17例)；中位TTP治疗组为6.2个月，对照组为3.1个月，差异均有统计学意义；TACE术后肿瘤组织缺氧致血清VEGF含量增加，血清VEGF含量在治疗组治疗后明显下降，与对照组相比差异有统计学意义；AFP下降两组亦有差异，治疗组优于对照组；两组均无严重不良反应发生，治疗组腹泻、手足综合征、皮疹高于对照组，差异有统计学意义；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 bid及对症处理后症状缓解；治疗组有一例患者出现Ⅲ度手足综合征，中断索拉非尼直到毒性缓解为0-Ⅰ度，约3周时间，继续给予索拉非尼口服，减为400 mg隔日一次，后未出现严重的手足综合征。以上提示本研究进一步证实了索拉非尼联合TACE术治疗中晚期原发性肝癌患者可提高疾病控制率，能够有效降低血清VEGF含量，可延长患者生存期，而且毒副作用可以控制。

综上所述，本研究结果表明索拉非尼联合TACE术能改善中晚期原发性肝癌患者疾病控制率、有效率，并能延长生存期，且毒副作用可以耐受，值得临床进一步推广及研究。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Suzuki H, Mori M, Kawaguchi C, et al. Serum vascular endothelial growth factor in the course of transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 1999, 14(6): 1087-1090.
- [3] Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(13): 2593-2602.
- [4] Dallago L, Dhondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors [J]. *Oncologist*, 2008, 13(8): 845-848.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌临床诊断与分期标准 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(6): 324.
- [6] 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): 773-778.
- [7] Jenab-Wolcott J, Giantonio BJ. Bevacizumab: current indications and future development for management of solid tumors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(4): 507-517.
- [8] Suzuki H, Mori M, Kawaguchi C, et al. Serum vascular endothelial growth factor in the course of transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 1999, 14(6): 1087-1090.
- [9] 宋磊, 吕申. 原发性肝癌TACE治疗前后血浆VEGF水平变化及其与疗效间相关性的研究 [J]. *大连医科大学学报*, 2008, 30(3): 232-239.
- [10] Kelley RK, Venook AP. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: separating the hype from the hope [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(36): 5845-5848.
- [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]. *Can Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.
- [12] Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib(BAY43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models [J]. *Cancer Chemotherapy Pharmacol*, 2007, 59(5): 561-574.
- [13] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390.
- [14] Rimassal L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(6): 739-745.
- [15] 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(1): 25-34.

(收稿日期: 2010-09-01)