

原发性肝癌经 TACE 联合索拉非尼治疗的 MSCT 评价

戚跃勇, 邹利光, 黄小兵, 胡义德, 刘卫金

The MSCT evaluation of TACE plus sorafenib for patients with massive primary hepatocellular carcinoma

QI Yue - yong, ZOU Li - guang, HUANG Xiao - bing, HU Yi - de, LIU Wei - jin

Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China.

【Abstract】 Objective: To evaluate the therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib for patients with massive primary hepatocellular carcinoma (HCC) using multi - slice CT (MSCT). **Methods:** In test group, TACE was performed in 20 patients with massive primary HCC. From the next day, all cases were assigned to take sorafenib 200 mg bid for 3 consecutive weeks. A total of 30 cases of massive primary HCC treated simply with TACE were served as control group. The therapeutic value was evaluated using MSCT volumetric measurement. **Results:** In test group and control group: the median survival times were 14.8 ± 3.6 months and 8.2 ± 4.9 months respectively ($P < 0.01$); the overall response rates were $(32.4 \pm 9.7)\%$ and $(11.8 \pm 3.8)\%$ respectively ($P < 0.01$); the clinical benefit rates were $(76.2 \pm 10.7)\%$ and $(43.8 \pm 8.2)\%$ respectively ($P < 0.01$). **Conclusion:** TACE plus sorafenib is safe and effective for massive primary hepatocellular carcinoma patients. MSCT volumetric measurement can directly reflect the efficacy.

【Key words】 sorafenib; hepatocellular carcinoma; embolization; therapeutic; tomography; X - ray computed

Modern Oncology 2010, 18(11): 2188 - 2190

【摘要】 目的:通过多层螺旋 CT (MSCT) 评价来探讨原发性巨块型肝癌经导管化疗栓塞 (TACE) 联合索拉非尼的治疗价值。**方法:**经 TACE 联合索拉非尼治疗的 20 例原发性巨块型肝癌患者为实验组, TACE 治疗后的次日起口服索拉非尼 200mg, 每日 2 次, 持续口服 3 周。对照组为 20 例单纯行 TACE 治疗的原发性巨块型肝癌患者, 并应用 MSCT 测量瘤体体积变化进行疗效评价。**结果:**实验组的中位生存期为 (14.8 ± 3.6) 月, 明显高于对照组的 (8.2 ± 4.9) 月 ($P < 0.01$)。实验组总有效率和临床获益率分别为 $(32.4 \pm 9.7)\%$ 和 $(76.2 \pm 10.7)\%$, 均明显高于对照组的 $(11.8 \pm 3.8)\%$ 和 $(43.8 \pm 8.2)\%$ ($P < 0.01$)。**结论:**TACE 联合索拉非尼治疗原发性肝癌安全有效, MSCT 体积测量可直观地评价其治疗效果。

【关键词】 索拉非尼; 肝细胞癌; 栓塞; 治疗; 体层摄影术; X 线计算机

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2010.11.39

【文章编号】 1672-4992-(2010)11-2188-03

原发性肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 经导管肝动脉化疗栓塞术 (transarterial chemoembolization, TACE) 是不可切除 HCC 的有效姑息性治疗方法, 但它具有较高的复发率, 而大量研究已表明其复发的原因与肿瘤的血管生成密切相关^[1]。有研究表明新生血管的生成和 Raf /MEK/ERK 级联的信号传导在肝细胞癌进展中发挥重要作用。索拉非尼是 Raf 激酶和受体酪氨酸激酶抑制剂, 具有同时抑制肿瘤细胞增殖和血管生成的双重作用^[2]。本研究拟探讨原发性巨块型肝癌经 TACE 联合索拉非尼的治疗价值, 并用多层螺旋 CT (multi - slice CT, MSCT) 进行疗效评价。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例入选条件: ① TACE 治疗前 1 周内经 MSCT 检查发现直径 5cm 以上的原发性 HCC 患者, 临床不能手术切除者; ② 原发性 HCC 的诊断符合全国肝癌防治研究协会会议制定的诊断标准者; ③ 患者接受 TACE 治疗者; ④ 患者愿意接受并能耐受索拉非尼治疗者; ⑤ 于 TACE 首次治疗后坚持 1 月、2 月、4 月、6 月及 1 年行 MSCT 检查随访者。病例排除标准: ① 经随访及病理学检查排除为 HCC 者; ② 不能服从 TACE 操作规范进行治疗和重复治疗者, 以及 TACE 治疗失败者; ③ 不能耐受索拉非尼治疗者; ④ 失去随访者; ⑤ 自愿退出实验者。

按上述病例入选标准获得原发性巨块型肝癌 40 例, 男 22 例, 女 18 例, 年龄 18 - 52 岁, 平均年龄 (36.5 ± 12.7) 岁。临床上出现腹痛、腹胀、纳差、乏力者 26 例, 消瘦 18 例, 发热 6 例。查体见肝大 27 例, 脾大 18 例, 腹水 2 例。AFP 检查阳

【收稿日期】 2010 - 03 - 12

【修回日期】 2010 - 05 - 11

【基金项目】 第三军医大学临床科研基金 (编号: 2008D211)

【作者单位】 第三军医大学新桥医院放射科, 重庆 400037

【作者简介】 戚跃勇 (1969 -), 男, 重庆人, 硕士, 副主任医师, 副教授, 主要从事肝癌的影像诊断与介入诊疗研究。

性者 34 例。行 B 超或 CT 引导下经皮穿刺活检并获得病理学诊断者 23 例,均为肝细胞癌。肿块直径在 6.2-18.6cm,平均 12.8±4.3 cm。病变位于肝右叶 23 例,左叶 10 例,跨肝左右叶 7 例。全部病例均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》。肝功能 Child 分级:A 级 28 例,B 级 12 例。

1.2 方法

40 例原发性巨块型肝癌根据盲法随机分为实验组和对照组各 20 例。实验组为 TACE 联合索拉非尼治疗,于 TACE 初次及再次 TACE 治疗后的次日起口服索拉非尼 200mg,每日 2 次,每次持续口服 3 周为一治疗周期。对照组为单纯行 TACE 治疗。TACE 治疗过程中,将导管超选择性插入肝固有动脉或左右肝动脉内灌注化疗:阿霉素 40-60mg,或羟基喜树碱 12mg,5 氟尿嘧啶 1-1.5g;再根据肿瘤大小部位,将导管进一步超选择性插至肿瘤供血动脉行栓塞治疗,注入超液态碘化油加丝裂霉素 6-8mg 乳化液。灌注碘油时在透视下密切监视,以碘油灌满癌并有返流时为限,最后注入少许明胶海绵颗粒栓塞。于 TACE 治疗后定期进行复查,根据病变发展情况及 TACE 操作规范再次决定是否行 TACE 治疗。

应用美国 GE 公司 LightSpeed 16 层螺旋 CT 或 Light-Speed 64 层容积 CT 行 MSCT 平扫及三期增强扫描。在 MSCT 后处理上计算残瘤灶的体积(V_R)及其百分比(P_R)。肿块内碘油的体积(V_I)测量在 MSCT 平扫上采用阈值测量法,首先测量碘油密集区域的 CT 值以确定碘油的 CT 值最低阈值(一般在 500 HU 以上),然后用交互式切割技术切去瘤体外组织,启用 GE 公司 AW4.2 体积测量软件,调整 CT 值至最低阈值以上,以交互式逐层确定肿块内的碘油面积,进入体积测量程序,自动显示出肿块内碘油的体积。以同样的方法测量肿块内坏死的体积(V_N)。体积(V_M)测量在 CT 增强扫描能清楚显示瘤体边界的时期上进行,逐层手动绘制瘤体区域,显示瘤体的 3D 立体图像,然后进入体积测量程序自动显示瘤体的整个体积。因此, $V_R = V_M - V_I - V_N$, $P_R = (V_R/V_M) \times 100\%$ 。对于同一病例有多次随访者,取其每次 P_R 值的平均值为其 P_R 值。按照世界卫生组织实体瘤评价标准并加以改动,分为完全缓解(CR),表现为 P_R 为 0,靶病灶消失、无新病灶出现;部分缓解(PR)表现为 P_R 小于 30%,残留少量靶病灶,无新病灶出现;稳定(SD)表现为 P_R 介于 30%和 50%之间,残留部分靶病灶,有少量新病灶出现;疾病进展(PD)表现为 P_R 大于 50%,残留较多靶病灶,有部分新病灶出现。总有效(RR) = CR + PR,临床获益(CBR) = CR + PR + SD。总有效率为总有效例数占该组病例数的比值,同样临床获益率为临床获益例数占该组病例数的比值。并统计两组病例的中位生存期。

1.3 统计学分析

由 2 名熟练掌握残瘤灶的体积及其百分比 MSCT 测量的放射学医师对各组病例进行 3 次重建测值。使用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm sD$)表示,统计学处理采用方差齐校正后成组设计的均数间独立样本 t 检验,统计结果以 $P < 0.05$ 为有显著性差异, $P < 0.01$ 为有非常显著性差异, $P > 0.05$ 为无显著性差异。

2 结果

40 例入选病例在治疗过程中根据病例排除标准最终获得实验组 14 例和对照组 17 例,两组病例在性别、年龄、肿块直径及肝功能分级方面均无明显统计学差异。实验组和对

照组的疗效对照见表 1。实验组的中位生存期明显高于对照组($P < 0.01$)。实验组总有效率和临床获益率均明显高于对照组($P < 0.01$)。实验组在服用索拉非尼期间出现药疹者 1 例,腹泻者 2 例。

表 1 实验组和对照组的疗效对照
Tab. 1 The comparison of therapeutic between test group and control group

	median survival time(month)	overall response rate(%)	clinical benefit rate(%)
Test group	14.8 ± 3.6	32.4 ± 9.7	76.2 ± 10.7
Control group	8.2 ± 4.9	11.8 ± 3.8	43.8 ± 8.2
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01

3 讨论

肝癌的分子靶向治疗是目前研究的热点,Raf /MEK/ERK 级联的信号传导在肝细胞癌进展中发挥重要作用,Raf 激酶在大部分肝细胞癌中过度表达。HBV、HCV 感染和有丝分裂生长因子等可激活 Raf /MEK/ERK 通路,从而使 ERK 被磷酸化而激活,转位至细胞核,作用于转录因子,刺激转录启动和转译激活途径,最终导致细胞增殖,其中 ERK 磷酸化是该过程中的关键因素^[2-4]。索拉非尼是一种有效的 Raf-1 激酶抑制剂,可靶向作用于肿瘤细胞及肿瘤血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶,通过抑制 Raf /MEK/ERK 途径中的丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤细胞增殖。此外,索拉非尼还可通过上游抑制受体酪氨酸激酶血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板衍生长因子受体(PDGFR),及下游抑制 Raf /MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤血管生成。因此,索拉非尼是多激酶抑制剂,一方面通过靶向作用于 Raf /MEK/ ERK 信号传导通路中的 Raf 激酶阻断肿瘤细胞增殖,另一方面靶向作用于 VEGFR 和 PDGFR 酪氨酸激酶而发挥抗血管生成效应^[4]。

如按世界卫生组织实体瘤标准对肝癌 TACE 进行 CT 疗效评价,则主要测量肿瘤直径的变化,此一维数据难以反映碘油沉积和瘤体内坏死状况,更难以全面评价瘤体的三维改变。近年来,MSCT 容积扫描方式的采用,高质量扫描图像的获得,不仅显著地改善了三维图像的成像质量和显示效果,更提高了定量研究的准确性。尤其随着 MSCT 强大后处理软件的开发,使得定量研究碘油的沉积和瘤体内坏死成为可能。本研究使用阈值限定分割技术,通过成像阈值设定,自动切除该阈值区域外组织,仅保留目标阈值内组织,并结合手动绘制瘤体区域,能较好地分离出靶组织^[5]。因此,本研究采用 MSCT 后处理方法,可速度快而准确计算出残瘤灶的体积及其百分比,有利于肝癌 TACE 后 MSCT 的三维疗效评价。

本组病例中,实验组的中位生存期、总有效率和临床获益率均明显高于对照组。分析其原因,一方面,肝癌 TACE 可以使处于分裂期的癌细胞死亡,但处于静止期的癌细胞因肿瘤体积缩小后细胞间接触抑制作用的减小而进入分裂期,从而加速残瘤灶的癌细胞增殖。另一方面,碘化油栓塞肝动脉后可导致局部肝组织,尤其是残瘤灶缺氧,缺氧可诱导缺氧诱导因子表达,增加 VEGF 基因转录,使 VEGF mRNA 稳定性增加,上调 VEGF 及其受体的表达,以及癌细胞和内皮细胞之间相互影响、双向旁分泌 VEGF 而促进血管生成^[5-6]。实验 A 组因使用了索拉非尼可明显抑制残瘤灶的癌细胞增殖和肿瘤血管生成,从而使其疗效明显好于对照

B组。A组在服用索拉非尼期间仅1例出现药疹者,2例出现腹泻。但由于本组病例数有限,尚需大量病例的进一步研究。总之,经TACE联合索拉非尼治疗原发性肝癌安全有效,MSCT体积测量可直观地评价其治疗效果。

【参考文献】

- [1] Kim IS, Lim YS, Lee HC, et al. Pre-operative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma adversely affects post-operative patient outcome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(4): 338-345.
- [2] Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Drugs, 2009, 69(2): 223-240.
- [3] von Kriegsheim A, Pitt A, Grindlay GJ, et al. Regulation of the Raf - MEK - ERK pathway by protein phosphatase 5[J]. Nat Cell Biol, 2006, 8(9): 1011-1016.

- [4] Ghassan K, Abou - Alfa GK, Lawrence S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(26): 4293-4300.
- [5] 戚跃勇, 邹利光, 刘卫金, 等. 原发孤立性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞后血清 VEGF 表达与碘油沉积的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(2): 224-226.
- [6] Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, et al. Quantitative analysis using ELISA of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in human colorectal cancer, liver metastasis of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(23): 3782-3783.

(编校:田媛)

超声弹性成像对肝肿瘤良恶性的鉴别诊断价值

方 玲, 周晓东, 何光彬, 张苗苗, 孟 欣, 秦海英, 王 莉

Evaluation of real-time tissue elastography application in differentiated diagnosis for benign and malignant liver tumors

FANG Ling, ZHOU Xiao-dong, HE Guang-bin, ZHANG Miao-miao, MENG Xin, QIN Hai-ying, WANG Li

Department of Ultrasound, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032 China.

【Abstract】 Objective: To study the imaging features of liver tumors with real-time tissue elastography. **Methods:** Eighty-five liver lesions of sixty-seven cases were scanned with sonography and elastography. **Results:** Majority of the elasticity grade in hepatic angiosarcoma covered grade a and b, while most of hepatocellular carcinoma with grade c and hepatic metastasis with grade d. There was statistical significance between four groups on the distribution of elasticity grade. **Conclusion:** Elastography is a promising technology and has a distinct advantage in the diagnosis of liver tumors.

【Key words】 elastography; ultrasonography; liver tumor; differentiation; diagnosis

Modern Oncology 2010, 18(11): 2190-2192

【摘要】 目的: 探讨实时组织弹性成像对肝肿瘤定性诊断的价值。**方法:** 对62例肝占位性病变(80个病灶)进行超声扫查,并进行弹性成像检查。对照病理结果,分析肝良、恶性肿瘤超声弹性成像的特点。**结果:** 肝血管瘤弹性分级多为a-b级,肝细胞癌多为c级,肝转移癌多为d级,肝内胆管细胞癌多为e级;四组病灶间弹性评分具有显著统计学差异。**结论:** 实时组织弹性成像在肝肿瘤诊断中具有独特优势及良好的临床应用前景。

【关键词】 弹性成像; 超声检查; 肝肿瘤; 鉴别; 诊断

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2010.11.40

【文章编号】 1672-4992-(2010)11-2190-03

超声弹性成像技术于1991年由Ophir等^[1]提出,随后逐渐发展为一种实时超声成像工具。当前超声弹性成像技术

已经应用于乳腺、前列腺及甲状腺良恶性病变的诊断及鉴别诊断。本文将针对肝肿瘤的超声弹性成像特点进行初步研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2009年5月-7月在西京医院检查发现的67例肝占位性病变患者,其中女性19例,男性48例,年龄31-79岁,平均(54.26±2.25)岁,病灶深度平均(5.88±2.25)cm。

1.2 仪器和方法

应用Hitachi HI-Vision900型具备弹性成像功能彩色多

【收稿日期】 2010-03-29

【作者单位】 第四军医大学西京医院超声诊断科,陕西 西安 710032

【作者简介】 方玲(1984-),女,湖北黄石人,在读硕士。E-mail: Fangling710@126.com

【通讯作者】 周晓东(1956-),男,陕西安康人,教授,博士生导师,主要从事腹部超声工作,侧重肝癌超声诊疗的研究。