

## 索拉非尼联合阿霉素经肝动脉化疗栓塞治疗晚期肝癌临床观察

刘尧\*, 闫晓红, 耿熠, 周海平, 杨哲, 郭德东

(陕西省宝鸡市中心医院, 陕西 宝鸡 721008)

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2012)03-0473-02

**摘要:**目的 观察索拉非尼联合阿霉素经肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗晚期肝细胞肝癌(HCC)的临床疗效和毒性反应。方法 选取病理证实符合观察标准且获随访的晚期 HCC 患者 18 例,治疗过程中每 4~6 周评价疗效和毒性反应,并随访中位至疾病进展时间和中位总生存期。结果 随访时间内索拉非尼联合阿霉素 TACE 治疗的晚期 HCC 患者中位至疾病进展时间 6.1 个月,中位总生存期 13.2 个月;索拉非尼相关毒性反应主要为手足皮肤反应、腹泻、高血压和乏力,经对症处理后绝大多数得到缓解。结论 索拉非尼联合阿霉素 TACE 治疗晚期 HCC 安全、有效。

**关键词:**索拉非尼;阿霉素;肝动脉化疗栓塞;肝细胞肝癌

**Clinical Observation of Sorafenib Combined with Adriamycin Transcatheter Arterial Chemoembolization to Treat Advanced Hepatocellular Carcinoma** LIU Yao, YAN Xiao-hong, GENG Yi, ZHOU Hai-ping, YANG Zhe, WU De-dong. (Central Hospital of Baoji, Baoji 721008, China)

**Abstract:** Objective To investigate the therapeutic effect and adverse reaction of sorafenib combined with adriamycin transcatheter arterial chemoembolization (TACE) to treat advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** According to the test criteria, 18 patients with advanced HCC who was pathologically confirmed or clinically diagnosed were visited. The therapeutic effect and adverse reaction were evaluated every 4-6 weeks, and the median time to progression and the median overall survival time were followed up in the same time. **Results** In the follow-up period, the median time to progression was 6.1 months, and the median overall survival time was 13.2 months. The most common adverse events were hand foot skin reaction, diarrhea, hypertension and feeble, most of them were released after treatment. **Conclusions** It is safe and effective to administer sorafenib combined TACE with ADM in advanced HCC.

**Key words:** Sorafenib; Adriamycin; Transcatheter arterial chemoembolization; Hepatocellular carcinoma

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一,大多数 HCC 就诊时已处于中晚期,手术切除率低,只能进行局部或姑息性治疗。2008 年 NCCN 指南将索拉非尼列为晚期或进展期肝细胞肝癌患者的首选治疗方法。本文回顾性研究分析获随访的 18 例患者的临床资料,初步评价索拉非尼联合阿霉素经肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗晚期 HCC 的临床疗效和毒性反应,现将结果简要报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 观察对象** 随机选取 2008 年 9 月至 2010 年 10 月在第四军医大学西京医院肿瘤中心和宝鸡市中心医院肿瘤内科接受索拉非尼联合阿霉素 TACE 治疗的晚期 HCC 患者 22 例为观察对象,获随访 18 例,其中年龄最大的 73 岁,最小的 16 岁,中位年龄 49 岁;男 17 例,女 1 例。美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 0 分 6 例,1 分 11 例,2 分 1 例;Child-Pugh A 级 13 例,Child-Pugh B 级 5 例;巴塞罗那临床肝癌 (BCLC) 分期 18 例均为 C 期 (晚期);甲胎蛋白  $\geq 400 \mu\text{g/L}$  者 15 例,正常者 3 例;肝炎病毒感染:无感染者 2 例,乙型病毒性肝炎 15 例,丙型病毒性肝炎 1 例;TACE 次数:2 次 7 例,2 次以上 11 例。

**1.2 入选和排除标准** 所有患者均经影像学 (B 超、CT、肝动脉造影)、病理、甲胎蛋白检查,根据

《原发性肝癌规范化诊治专家共识》<sup>[1]</sup> 及 BCLC 分期标准<sup>[2]</sup>,确诊为晚期 HCC。入选标准:ECOG 评分  $\leq 2$ ; Child-Pugh 分级: A、B 级;血液学指标:白细胞  $\geq 3.5 \times 10^9/\text{L}$ ,血小板  $\geq 60 \times 10^9/\text{L}$ ,血红蛋白  $\geq 85 \text{ g/L}$ ,凝血酶原时间比对照延长  $\leq 6 \text{ s}$ ;肝功能:白蛋白  $\geq 28 \text{ g/L}$ ,总胆红素  $\leq 51.3 \mu\text{mol/L}$ ,丙氨酸氨基转移酶、谷氨酸氨基转移酶  $\leq$  正常值上限的 3 倍;肾功能:肌酐  $\leq$  正常

值上限的 1.5 倍;影像学指标: B 超、上腹部增强 CT 或肝动脉造影至少显示有 1 个 2 cm 以上富血供未处理的靶病灶。治疗指标:口服索拉非尼 3 个月以上,不少于 2 次肝脏介入治疗,且既往未接受过系统治疗。主要排除标准:4 周内出现消化道出血、合并妊娠、Child-Pugh 分级 C 级和影像学显示均为乏血供病灶。

**1.3 治疗方法** 所有患者确诊后即开始口服索拉非尼 (多吉美) 400 mg,每日 2 次;每 4~6 周接受阿霉素 TACE 治疗 1 次,共行 2~4 次,每次介入治疗前高压注入造影剂,再次了解肿瘤血供及确认肿瘤靶血管,化疗药物选用阿霉素  $50 \text{ mg/m}^2$ ,栓塞剂选用超液化碘油,据肿瘤大小、血供、靶血管情况使用阿霉素 30~40 mg + 超液化碘油 10~20 mL 混合成乳剂栓塞靶血管及靶病灶,剩余阿霉素经肝固有动脉灌注化疗,术后常规给予止吐、保肝等治疗。

## 1.4 观察指标

**1.4.1 疗效评价** 在治疗过程中随时记录毒性反应,每 4~6 周行影像学检查,根据影像学指标按 RE-SIST 1.0 标准进行客观疗效评价,分为完全缓解、部分缓解、轻度消退、疾病稳定和疾病进展。以完全缓解 + 部分缓解计算有效率,以完全缓解 + 部分缓解 + 轻度消退 + 疾病稳定计算疾病控制率,至少 2 次介入治疗进行评价。

**1.4.2 生存期** 对全部患者进行追踪随访,记录患者的生存情况,采用中位至疾病进展时间和中位总生存期。

## 2 结果

**2.1 疗效** 随访患者中获部分缓解 3 例,轻度消退 3 例,疾病稳定 6 例,疾病进展 6 例,有效率为 16.67% (3/18),疾病控制率为 66.67% (12/18)。获益患者的维持时间均超过 4.5 个月。

**2.2 生存期** 随访期间,死亡 7 例;治疗后生存 3 个月 17 例,生存 6 个月 15 例,生存 9 个月 13 例,1 年以上 3 例;中位至疾病进展时间 6.1 个月,中位总生存期 13.2 个月。

**2.3 毒性反应** 18 例患者中均有不同程度的毒性反应发生,主要毒性反应为手足皮肤反应、腹泻、高血压、乏力、脱发和恶心、呕吐、纳差,出现手足症状 11 例,腹泻 3 例,高血压 1 例,骨髓抑制 12 例,乏力 7 例,脱发 17 例,恶心、呕吐、纳差 12 例。骨髓抑制、脱发、恶心、呕吐、纳差主要与化疗药物阿霉素相关。与索拉非尼相关的毒性反应多数为 1、2 级,分别为 8 例和 5 例,3 级毒性反应为 3 例,在减少用药剂量及对症处理后症状均缓解,未中断治疗。口服索拉非尼 3 周后出现 4 级手足皮肤反应 1 例(图 1),消化道出血 1 例,经停药及对症处理后症状缓解,停药 1 个月后逐渐恢复至原用药剂量及用药频率。

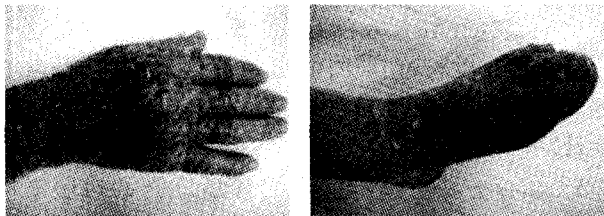


图 1 口服索拉非尼 3 周后出现 4 级手足皮肤反应

## 3 讨论

索拉非尼能够选择性抑制受体辅助因子 1、 $\beta$ -RAF 的丝氨酸/苏氨酸激酶活性,以及血管内皮生长因子受体 (platelet derived growth factor, VEGFR)-2、VEGFR-3、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGFR)  $\beta$ 、c-Kit 等多种受体酪氨酸激酶活性,既可阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号转导通路,还可通过作用于血管内皮生长因子受体和血小板衍生生长因子,同时抑制肿瘤细胞增殖和抑制肿瘤新生血管生成,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[3-7]</sup>。体外实验表明,在多种血管生成因子中 VEGF 是作用最强的一种血管生成因子,VEGF 过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,缺氧可以上调 VEGF 并刺激肝肿瘤细

胞生长。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 在化疗栓塞治疗的同时也上调 VEGF,进而引起残存肿瘤进展、转移、甚至新瘤灶的生成<sup>[8]</sup>。肿瘤患者体内 VEGF 的过表达以及介入治疗后所致 VEGF 的升高,往往是导致肿瘤治疗失败的重要原因,索拉非尼通过对 VEGFR 和 PDGFR 通路的抑制可以抵消 VEGF 水平升高所带来的不利影响。

2010 年发表于《美国医学会杂志》的一项针对晚期 HCC 的多中心双盲 II 期临床研究结果显示<sup>[9]</sup>,索拉非尼联合阿霉素组出现疾病进展的中位时间为 6.4 个月,而阿霉素对照组为 2.8 个月 ( $P=0.02$ ),联合治疗组中位总生存期 13.7 个月,阿霉素对照组 6.5 个月 ( $P=0.02$ ),中位无进展生存期联合治疗组与对照组分别为 6.0 个月和 2.7 个月 ( $P=0.006$ )。以上研究结果表明,索拉非尼联合阿霉素可显著延长晚期肝癌患者无进展生存期和总生存期。本组资料观察到,索拉非尼联合阿霉素 TACE 治疗晚期 HCC 有较长的中位至疾病进展时间(6.1 个月)和中位总生存期(13.2 个月),与上述研究结果接近,毒性反应可以控制,没有导致长期停药。

总之,索拉非尼联合阿霉素 TACE 治疗晚期 HCC 在本组回顾性研究中是安全、有效的,为不能手术切除的晚期 HCC 患者提供了一种较好的选择。由于本研究病例数较少,研究结果具有一定的局限性,全面认识索拉非尼联合阿霉素 TACE 治疗在晚期 HCC 的疗效与安全性,还有待临床资料的进一步积累。

## 参考文献

- [1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协会,中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志,2009,14(3):259-269.
- [2] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,2008,48(4):1312-1327.
- [3] Pang RW, Poon RT. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now[J]. Oncology,2007,72(Suppl 1):30144.
- [4] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2006,24(26):4293-4300.
- [5] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2008,359(4):378-390.
- [6] 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(5):561-574.
- [7] Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer,2008,112(2):250-259.
- [8] 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.
- [9] Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. JAMA,2010,304(19):2154.

收稿日期:2011-09-06 修回日期:2011-11-28 编辑:楼立理