

## 基于索拉非尼的联合治疗对晚期肝癌的疗效观察

400038 重庆 第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所

夏 锋, 孙振凯, 马宽生, 李晓武, 王曙光, 别 平

**【摘要】目的** 观察基于索拉非尼联合多种治疗手段综合治疗晚期肝癌的疗效。**方法** 2008 年 12 月至 2009 年 12 月共 8 例患者应用索拉非尼联合其它 3 种以上的治疗方法, 如 TACE、射频消融、放射性粒子植入、三维适形放疗和免疫治疗。按照 RECIST 标准对其疗效进行评价。**结果** 8 例患者用 4 种治疗方法的 4 例, 5 种 3 例, 6 种 1 例。疗效评估获 PR 3 例, SD 4 例, PD 1 例。所有患者的毒副反应均经对症处理后缓解, 无严重不良反应发生。**结论** 基于索拉非尼的联合多种治疗手段的综合治疗模式可提高晚期肝癌的疗效。

**【关键词】** 索拉非尼; 肝癌; 综合治疗; 分子靶向治疗

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2010)04-0365-03

### Efficacy of sorafenib combined other therapies for advanced hepatocellular carcinoma

XIA Feng, SUN Zhen-kai, MA Kuan-sheng, LI Xiao-wu, WANG Shu-guang, BIE Ping. Institute of Hepatobiliary Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

**【Abstract】Objective** To evaluate efficacy of sorafenib combined other therapies for advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** Eight patients with advanced HCC received at least three kinds of therapies besides sorafenib including TACE, radio-frequency ablation, radioactive seed-<sup>(125)</sup>I implantation, three-dimensional conformal radiotherapy and immunotherapy. Curative effect was evaluated by RECIST criteria. **Results** There were 4 patients received 4 kinds of therapies, 3 patients with 5 kinds, 1 patient with 6 kinds. Three patients achieved PR, 4 patients achieved SD, and 1 patient achieved PD. No severe side effects occurred for 8 patients. **Conclusion** Synthesis treatment combined sorafenib with other therapies can improve the curative effect for advanced hepatocellular carcinoma.

**【Key Words】** Hepatocellular carcinoma; Synthesis treatment; Sorafenib; Molecule targeted therapy

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的恶性肿瘤, 其发病仅次于肺癌而位列第二, 在广大农村地区则位列癌症死因第一。肝癌综合治疗已被接受, 但缺乏基于分子靶向药物的综合治疗报道。我们总结了本研究所应用索拉非尼的同时联合应用其它 3 种以上传统治疗手段的可评价病例的临床资料, 并加以归纳分析, 现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 自 2008 年 12 月至 2009 年 12 月, 共 8 例患者在应用索拉非尼的同时联合应用了其它 3 种以上的治疗方法。男性 6 例, 女性 2 例; 年龄为 32~72 岁, 平均为 48.6 岁; 其中 3 例为肝癌切除术后复发, 1 例为射频消融后复发, 其它 4 例为首诊患

者。见表 1、表 2。

1.2 治疗方法 治疗方法包括索拉非尼口服、TACE、射频消融、放射性粒子植入、三维适形放疗和免疫治疗。甲苯磺酸索拉非尼片 400mg, 口服, 每日 2 次; 不良反应较重时可改为每日 1 次, 或暂时停药。TACE 操作步骤: 常规使用 Seldinger 技术行右侧股动脉穿刺, 行 DSA 造影后超选插管至肿瘤供血支, 缓慢注入 5-FU 250mg 稀释液, 再注入由表阿霉素、喜素、丝裂霉素和碘油的混悬乳液。射频消融操作步骤: 针对 <6cm 的肝脏孤立病灶或 <3cm 的多个病灶, 应用 HITT 射频治疗仪及单电极射频针经皮肝穿治疗肝内病灶; 术前 6h 禁食并给予镇静处理, 根据超声显示的病灶部位、大小和进针路径, 确定患者体位和皮肤穿刺点。应用 2% 盐酸利多卡因局

表 1 患者的一般情况和肿瘤状态

病例号	Child-Pugh 分级	ECOG 评分	HBV-DNA > 10 <sup>4</sup> copies/ml	肿瘤最大直径 (cm)	肿瘤病灶数量	AFP (μg/L)	门脉癌栓	淋巴结转移	肺部转移	骨转移
1	A	0	是	8.3	3	563	无	无	有	无
2	B	1	否	4.8	7	276	有	有	无	无
3	B	1	是	6.2	3	5638	有	无	有	有
4	A	1	是	3.4	5	768	无	无	无	无
5	B	2	是	12.6	3	42	有	无	有	无
6	B	1	否	4.2	3	26	无	有	有	无
7	B	1	否	6.3	2	278	有	有	无	有
8	B	1	是	10.7	3	4529	有	有	无	无

表 2 治疗方法及疗效评估

病例号	索拉非尼	TACE	射频消融	粒子植入	放疗	免疫治疗	近期疗效	生存期(月)
1	服用	是	否	是	否	是	SD	8(存活)
2	服用	是	是	否	是	是	SD	6(存活)
3	服用	是	是	否	是	是	PR	10(存活)
4	服用	是	是	否	否	是	PR	6(存活)
5	服用	是	否	是	是	是	PD	7(死亡)
6	服用	是	是	否	是	否	PR	5(存活)
7	服用	是	是	是	是	是	SD	7(存活)
8	服用	是	否	否	是	是	SD	5(存活)

润麻醉,在超声引导下将射频针刺入肿瘤病灶内,连接并开启射频仪,维持 5~15min。治疗范围以覆盖整个瘤体及周边 0.5~1cm 正常肝组织为标准。治疗全程行心电图监护和氧饱和度监测。放射性粒子植入操作步骤:备好放射性粒子(北京原子高科和上海欣科技公司生产),18G 粒子植入针 10cm、15cm 和 20cm 3 种规格,转盘式或仓式粒子植入枪、粒子探测仪。植入方法为先行 CT 扫描获得肿瘤病灶资料,勾划出肿瘤轮廓,相关数据输入计算机立体 TPS 进行治疗计划设计,根据肿瘤体积、侵犯周围组织、转移、病理类型、年龄以及身体情况等,用 TPS 计算出粒子数量及活度。麻醉方式根据患者体质和治疗情况综合评估选用全麻或局部麻醉。在 CT 导引下,准确将穿刺针针尖送到预定靶点,拔出针芯,经针鞘植入 <sup>125</sup>I 粒子至靶区内。每个粒子之间均间隔 10~15mm,边缘适当密植,边植入边复查,对移位者立即补种。计划的粒子全部植入完毕后,行 CT 扫描,确认粒子数及分布情况,同时了解并发症情况。三维适形放疗方案和步骤:采用大恒 Star21000 型立体定向放射治疗系统进行治疗。患者均取俯卧位于体部定位框架内,真空固定袋固定,CT 连续扫描定

位,扫描层厚均为 10mm。CT 图象经磁带传输至计算机工作站进行三维重建和治疗计划设计。采用直径≤50mm 之限光筒旋转聚焦照射,每日照射 1 次,每次剂量 5~8Gy,靶区处方总剂量 25~40Gy,平均 32Gy。靶区边缘剂量为处方剂量的 50%~80%,大多为 50%~60%。免疫治疗:注射用胸腺肽 α<sub>1</sub> 1.6mg,或胸腺五肽 10mg,初始 2 周,隔天 1 次皮下注射,然后每周 2 次皮下注射,持续 3 个月以上。

1.3 疗效评价及随访 疗效评估参照 RECIST 标准,分为 CR、PR、SD 和 PD。生存期从服药开始计算到患者死亡或最近一次随访为止。

## 2 结果

共有 8 例患者进行了治疗和疗效评估(表 2)。同时进行 4 种治疗方式的有 4 例,5 种的有 3 例,6 种的有 1 例。疗效评估显示有 3 例 PR,4 例 SD,1 例 PD,总有效率达 88%。8 例患者的毒副反应均经对症处理后缓解,无严重不良反应发生,且能完成相关治疗。

## 3 讨论

索拉非尼对晚期肝癌治疗的疗效已被广泛认

同,因此基于这一分子靶向治疗基础上多种治疗手段联合的治疗方式理论上可能会起到疗效相加的效果。本组 8 例患者在联合治疗后获 3 例 PR, 4 例 SD 和 1 例 PD, 疗效较好。

该组患者的特点是全身一般情况尚可, ECOG 评分 1 有 6 例; 所应用的联合治疗方法均较成熟, 且副反应较少。射频消融是一项微创且安全的疗法, 它通过热效应可准确有效地杀灭瘤体, 且对肝脏功能的影响甚微。CT 引导下<sup>125</sup>I 粒子植入近距离放射治疗肿瘤是根据三维内放射治疗系统计划, 通过 CT 引导下将微型放射源<sup>125</sup>I 按肿瘤形状精确植入肿瘤组织中, 通过其发出的低能量  $\gamma$  射线持续照射、杀伤或抑制肿瘤细胞的增殖, 从而控制肿瘤的发展及消除肿瘤。与体外放疗相比, 其优势在于高度准确、适形, 可显著提高肿瘤受照剂量, 同时显著降低周围组织受照剂量, 是目前肿瘤正常组织剂量比最高的放射治疗方法, 对肿瘤杀灭程度高, 对周围组织损伤小, 并发症少, 安全可靠。三维适形调强放疗是计算机技术和放疗技术相结合的产物, 它在精确定位的基础之上又能大幅提高局部瘤体的照射剂量, 提高疗效减轻了癌旁组织的损伤。我们在临床实践中应用三维适形调强放疗技术治疗门静脉癌栓和腹腔及胸腔内淋巴结转移均取得了明显的效果。门静脉癌栓和转移淋巴结绝大多数都能在 1 个治疗周期后消失, 达到临床治愈的效果。TACE 目前已达到了超选置管的水平, 副反应也明显下降。胸腺肽的副反应亦轻微。

肝细胞癌患者病情复杂, 宜根据病变的具体情况和各种治疗方法的不同特点以及适应证选择最佳个体化方案。治疗方法的选择应依据肿瘤的大小和数目、肿瘤侵袭的部位和范围、静脉癌栓和远处转移情况、患者肝功能代偿程度以及全身状况全面衡量而决定。索拉非尼通过抑制 RAF 活性从而阻断了 RAF/MEK/ERK 信号传导通路, 抑制肿瘤细胞的增殖, 直接抑制肿瘤生长。另一方面通过抑制促血管生成因子受体酪氨酸激酶的活性, 阻断肿瘤血管生成, 间接抑制肿瘤的生长。目前的临床研究报道虽

有不错的临床有效率, 但大多数的有效病例均为 SD。Furuse 等<sup>[1]</sup>曾报告了一项在日本进行的索拉非尼单药治疗研究, 在 27 例肝功能 Child-pugh 评分 A 或 B 级的肝癌患者中有 24 例可评估疗效, 获得 1 例 PR, 20 例 SD 和 3 例 PD 的疗效。Richly 等<sup>[2]</sup>曾报告一项 I 期临床研究, 采用索拉非尼与阿霉素 (ADM) 联合用药治疗晚期肿瘤患者, 其中有 4 例肝癌患者治疗的结果均为 SD, 并且 SD 维持的时间均  $\geq 1$  年。Shen 等<sup>[3]</sup>报告试用索拉非尼联合优福定 (复方嘧氟啟, UFT) 口服治疗晚期 HCC, 共入组 40 例患者, 中期分析有 24 例患者可以评价, 3 例获 PR, 11 例 SD。结合索拉非尼的疗效特点可使晚期肝癌患者获得相对较长时间的稳定期。这一时期的出现给其它的治疗手段提供了契机。从目前的初步治疗结果来看, 联合治疗的疗效具有一定的应用前景, 且副反应轻微。索拉非尼是肝癌生物治疗的一种尝试, 如能结合传统的建立在病理学基础之上的常规治疗方式, 形成病理-生物学模式的治疗新方法, 理论上可能会起到疗效相加的效果。鉴于晚期肝癌患者病情的复杂性, 目前还不可能制定出一个标准的治疗方法, 但根据患者个体化特点在生物治疗加传统治疗的原则下选择相应的治疗手段可能是将来晚期肝癌治疗的一个值得研究的方向。

## 参考文献

- [1] Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Sci, 2008, 99 (1): 159-165.
- [2] Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 4329006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors [J]. Ann Oncol, 2006, 17 (5): 866-873.
- [3] Shen Y, Shao Y, Hsu C, et al. Phase II study of sorafenib plus tegafur/uracil (UFT) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (19 Supp 1): 15664.

收稿日期: 2010-01-04; 修回日期: 2010-02-07