

TACE 联合索拉非尼治疗肝细胞癌的临床观察

100021 北京 中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科

闫 东, 刘德忠, 曾辉英, 李 槐¹

【摘要】目的 探讨 TACE 联合索拉非尼治疗肝细胞癌的疗效及安全性。方法 回顾性分析我院口服索拉非尼 3 个月以上, 并行 TACE 的 13 例肝细胞癌患者, 计算其生存率、治疗间隔、毒副反应及疾病进展时间。结果 全组平均存活时间 36.6 个月, 3 例患者达到 PR, 4 例 SD, 6 例 PD, 临床受益率为 54%。口服索拉非尼前, 平均 TACE 间隔时间为 67 天; 口服索拉非尼后, 平均间隔 103 天。全组 3 级高血压及手足皮肤反应各 3 例, 余 7 例患者未发生其他 3 级以上毒副反应。全组平均疾病进展时间为 210 天。发生 3 级毒副反应的患者平均疾病进展时间为 313 天, 未发生 3 级以上毒副反应的患者平均疾病进展时间为 122 天 ($P=0.053$)。结论 TACE 与索拉非尼联合治疗晚期肝细胞癌是安全、有效的。

【关键词】 TACE; 索拉非尼; 肝细胞癌

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2010)04-0359-03

Primary study of TACE combined with sorafenib in hepatocellular carcinoma

YAN Dong, LIU De-zhong, ZENG Hui-ying, LI Huai. Department of Diagnostic Radiology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100021, China

Corresponding author: LI Huai, E-mail: lihuai1956@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of TACE combined sorafenib in hepatocellular carcinoma. Methods A retrospective analysis of 13 hepatocellular carcinoma patients who had been treated by TACE and had been orally sorafenib for more than three months and evaluated their survival rate, TACE interval, toxicity and TTP. Results The average survival time of the whole group was 36.6 months. Three patients achieved PR, 4 patients were SD, 6 patients were PD, CBR was 54%. The interval of TACE on average before oral sorafenib was 67 days. The interval after oral sorafenib was 103 days. There were three cases for grade 3 hypertension and hand-foot skin reaction respectively. The other 7 patients had not occurred above grade 3 toxicity. The average TTP of the whole group was 210 days. The average TTP of patients occurred grade 3 toxicity was 313 days and that of the other was 122 days. But there was not significant difference between them ($P=0.053$). Conclusion TACE combined with sorafenib is safe and effective for patients with advanced hepatocellular carcinoma.

【Key Words】 TACE; Sorafenib; Hepatocellular carcinoma

肝细胞癌占原发性肝癌的 85% ~ 90%。对于严格选择的早期病例, 根治性治疗后 5 年累积生存率可达 50% ~ 70%。但是, 仅有 30% ~ 40% 的肝细胞癌发现时为早期。对于发现时已不能行根治性治疗的中晚期肝细胞癌患者, 姑息性治疗方法很多, 经肝动脉化疗栓塞 (TACE) 是应用最广泛、疗效最肯定的一种。随机对照试验和 Meta 分析显示, TACE 可以显著提高患者的 2 年生存率, 被认为是 HCC 非手术治疗的首选标准治疗^[1]。但由于肿瘤侧枝循环供血等原因, TACE 通常不能使肿瘤完全坏死。

索拉非尼 (Sorafenib) 是一种口服多激酶抑制剂, 有抑制肿瘤细胞生长和抑制肿瘤血管形成的双重抗肿瘤作用。SHARP 试验显示, 索拉非尼使巴塞罗那 (BCLC) 肝癌分期系统中 C 期患者的中位总生存时间较对照组延长 2.8 个月, 中位疾病进展时间延长 2.7 个月^[2]。因此 TACE 和索拉非尼联合治疗不能手术切除的肝细胞癌能够互相协同, 取得较好疗效。

本文回顾性分析我院行 TACE 联合索拉非尼治疗的 13 例连续病例, 以初步评价 TACE 联合索拉非

1 通讯作者, E-mail: lihuai1956@hotmail.com

尼治疗晚期肝细胞癌的作用和毒性反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共收集我院 2008 年 10 月至 2009 年 12 月间在中国医学科学院肿瘤医院口服索拉非尼 3 个月以上,并行 TACE 的肝细胞癌患者 13 例。根据巴塞罗那肝癌分期系统患者均为 C 期患者, ECOG 评分 ≤ 2 , Child-Pugh A、Child-Pugh B 级, 血液学标准: $Plt \geq 60 \times 10^9/L$, $Hb \geq 90g/L$, $INR \leq 2.3$, $ALB \geq 30g/L$, $TBIL \leq 51.3 \mu mol/L$, $ALT \leq$ 正常值上限的 3 倍以内, $Cr \leq$ 正常值上限的 1.5 倍以内。截止至 2010 年 1 月 1 日, 患者口服索拉非尼 4.5 ~ 15 个月, 中位时间为 11.2 个月。患者口服索拉非尼前共行 41 例次 TACE。

1.2 诊断方法 3 例患者为肝细胞癌切除术后复发, 1 例患者 B 超引导下穿刺活检取得病理学资料, 其余 9 例患者均依 EASL 标准(两种影像学检查证实为 2cm 以上的富血供病变或一种影像学显示为富血供病变且 $AFP > 400ng/ml$) 诊断为肝细胞癌^[3]。根据巴塞罗那肝癌分期标准(BCLC), 所有患者均为 C 期患者^[3]。

1.3 治疗方法

1.3.1 TACE 方法 局麻下采用改良 Seldinger 法行股动脉穿刺, 将 5F 导管置于腹腔动脉、肝总动脉、肝固有动脉、肠系膜上动脉造影, 确定肿瘤供血动脉, 采用超滑导丝将导管远端置于肿瘤供血动脉, 采用阿霉素类、羟基喜树碱、超液化碘油乳剂栓塞肿瘤血管。

1.3.2 索拉非尼治疗 索拉非尼口服起始剂量 400mg/次, 2 次/日, 视副反应情况调整用量。

1.4 不良反应评价 依美国国立癌症研究所不良事件通用标准 3.0 版记录 TACE 及索拉非尼的不良反应。

2 结果

口服索拉非尼后仅行 1 次 TACE 者 4 例, 行 2 次 TACE 者 7 例, 行 3 次、4 次 TACE 者各 1 例。

2.1 总存活率及临床受益率 截止到 2009 年 12 月 31 日, 全组口服索拉非尼后随访时间为 4.5 ~ 15 个月, 共有 5 例患者死亡, 其中 1 例因抑郁症自杀死亡, 其余 4 例患者均死于肝癌晚期, 存活率 61.5%, 平均存活时间为 36.6 个月。全组 3 例达 PR, 4 例 SD, 6 例 PD, 临床受益率为 54%。

表 1 口服索拉非尼前患者的基本资料

临床病理参数	例数
中位年龄(岁)	54(37~74)
性别	
男	10
女	3
病毒性肝炎	
乙肝	11
丙肝	1
未感染	1
ECOG 评分	
0	5
1	6
2	2
肝硬化	
有	6
无	7
血管侵犯	
有	12
无	1
肝外转移	
有	3
无	10
Child-Pugh 分级	
A	11
B	2
AFP 异常	
是	7
否	6
服用前 TACE 次数	
1	6
2	1
>3	6
服用后 TACE 次数	
1	6
2	4
>3	3
其它治疗	
射频消融	2
放射治疗	2

2.2 治疗间隔 全组患者口服索拉非尼前共行 41 次 TACE, 平均 TACE 间隔时间为 67 天。口服索拉非尼后共行 23 次 TACE, 平均治疗间隔为 103 天。

2.3 毒副作用 全组未发生 4 级及以上毒副作用。常见不良反应为手足皮肤反应、腹泻、高血压等。其中 3 级高血压及手足皮肤反应各 3 例, 对症治疗后

控制良好。余 7 例患者未发生 3 级以上毒副反应。

表 2 13 例肝癌患者口服索拉非尼的毒副反应情况 (例)

毒副反应	1 级	2 级	3 级
手足皮肤反应	1	4	3
高血压	1	1	3
腹泻	7	2	0
乏力	4	0	0
食欲减退	3	0	0
口炎	1	0	0
脱发	1	0	0

2.4 疾病进展时间 全组平均疾病进展时间为 210 天。其中,发生 3 级毒副反应的患者平均疾病进展时间为 313 天;仅发生 2 级以下毒副反应的患者平均疾病进展时间为 122 天,两者差异无统计学意义($P=0.053$)。

3 讨论

在全球,原发性肝癌位列常见癌症的第 5 位,癌症相关死因的第 3 位,80% 以上的肝细胞癌发生在东亚和非洲。但是,在最近 10 年间,原来肝癌发生率比较低的地区也呈历史性的增长趋势,这主要被归结于丙型肝炎的流行^[4]。由于肝癌被诊断时多数已丧失手术切除机会,60%~70% 的患者并不能从根治性治疗中受益,唯一被证明有生存益处的治疗方法是 TACE。由于化疗药物的首过效应、动脉栓塞可以阻断肿瘤血供等原因,TACE 已经被广泛应用于不能手术切除的肝细胞癌患者。但由于肿瘤新生血管及肿瘤耐药等原因,单一 TACE 治疗并不能使肿瘤完全坏死,因此必须联合其它治疗方法,才能更好地提高疗效,造福患者。

索拉非尼是一种多激酶抑制剂,在临床前模型中,索拉非尼显示具有广泛的抗肿瘤作用^[5]。研究显示,索拉非尼是通过抑制丝氨酸-苏氨酸激酶(c-RAF 和突变型及野生型 BRAF)和血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、FLT3、Ret 和 c-Kit 的受体酪氨酸激酶而起作用的^[5-6],它可以阻断肿瘤细胞增殖和血管形成,从而抑制 TACE 后残存肿瘤生长及肿瘤侧枝循环的形成,这也正是 TACE 联合索拉非尼的理论基础。本组 TTP 平均为 210 天,其中 3 例患者达到 PR,4 例 SD,临床受益率为 54%,证明了二者联合可

以取得很好的疗效。

全组患者口服索拉非尼后平均 TACE 间隔时间较口服索拉非尼前延长了 36 天,即 TACE 次数减少了 54%,从而避免了短期内多次 TACE 治疗对肝功能的损伤,结合我国乙肝人群比例及肝癌发病率高的特点,推断其经济效益及社会效益是无法估量的。

全组未发生 4 级及以上毒副反应,6 例患者发生 3 级毒副反应,均通过对症治疗缓解,说明 TACE 与索拉非尼联合是安全的。

文献报道^[7]出现皮肤毒性或腹泻患者的 TTP 较那些未出现毒性反应的患者显著延长,本组患者出现 3 级毒副反应的患者 TTP 较未出现 3 级毒副反应的患者长,但无统计学意义,考虑是因为本组病例数较少所致,也印证了其疗效与毒副反应的关系。

本组有 4 例患者除行 TACE、口服索拉非尼外,还行射频消融、放射治疗,说明联合治疗仍是目前治疗肿瘤的最佳途径。

总之,TACE 与索拉非尼联合治疗晚期肝细胞癌是安全、有效的,为不能手术切除的肝细胞癌患者提供了一个较好的选择。

参考文献

- [1] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 [J]. J Hepatol, 2008, 48: 20-37.
- [2] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) [J]. J Clin Oncol, 2007, 25: LBA1.
- [3] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1312-1327.
- [4] EL-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [5] 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]. Cancer Res, 2004, 64: 7099-7109.
- [6] Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98: 326-334.
- [7] Strumberg D, Awada A. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: Is rash associated with treatment outcome? [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(4): 548-556.

收稿日期:2010-01-05; 修回日期:2010-02-03