

## 肝动脉栓塞化疗术联合索拉菲尼对比单纯介入术治疗原发性肝癌的临床观察

吴金道<sup>1</sup>, 韩国勇<sup>1</sup>, 陆 森<sup>1</sup>, 邵文雨<sup>1</sup>, 杨正强<sup>2</sup>, 刘 圣<sup>2</sup>, 黄新立<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院肝脏外科; <sup>2</sup>介入放射科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**评价肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合索拉菲尼治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效。**方法:**将 115 例中晚期原发性肝癌患者(均为 TNM 分期)随机分为治疗组和对照组,治疗组 58 例,给予 TACE 术+索拉菲尼治疗,对照组 57 例,行 TACE 术治疗。观察两组患者的近期疗效、远期生存率及不良反应。**结果:**治疗结束后 2 个月治疗组的疾病控制率为 74.1%,对照组为 64.9%,两组比较无显著统计学差异( $P = 0.282$ )。治疗组的中位生存期为 13.2 个月,对照组的中位生存期为 9.6 个月,两组比较有显著统计学差异( $P < 0.001$ )。治疗组和对照组的 1 年生存率分别为 62.5%和 32.1%,两组比较有显著统计学差异( $P = 0.001$ )。两组的不良反应主要表现为胃肠道反应、骨髓抑制、皮肤黏膜反应及肝功能异常等。其中治疗组口腔黏膜炎及手足皮肤反应的发生率明显高于对照组,两组比较有显著统计学差异( $P < 0.001, P < 0.001$ )。**结论:**TACE 联合索拉菲尼可提高中晚期原发性肝癌患者的 1 年生存率,且不良反应较小。

**[关键词]** 肝动脉栓塞化疗;索拉菲尼;肝肿瘤

**[中图分类号]** R735.7

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)12-1739-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20151215

## The clinical observation of transcatheter arterial chemo-embolization(TACE) combined with sorafenib compare with TACE alone in the treatment of primary hepatocellular carcinoma

Wu Jindao<sup>1</sup>, Han Guoyong<sup>1</sup>, Lu Sen<sup>1</sup>, Shao Wenyu<sup>1</sup>, Yang Zhengqiang<sup>2</sup>, Liu Sheng<sup>2</sup>, Huang Xinli<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hepatic Surgery, <sup>2</sup>Interventional Radiotherapy Department, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 201129, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of transcatheter arterial chemo-embolization(TACE)combined with sorafenib on the treatment of primary advanced hepatocellular carcinoma. **Methods:** Totally 115 patients with primary hepatocellular carcinoma (TNM stage)were randomly divided into two groups:58 cases in treatment group received TACE + sorafenib treatment ;57 cases in control group received TACE therapy. The short-term effect,long-term survival,and adverse reactions were analyzed between two groups. **Results:**Two months after treatment,the disease control rate in the treatment group and the control group was 74.1 % vs 64.9%,there was no statistically significant difference between two groups ( $P = 0.282$ ). The median survival time in the treatment group was 13.2 months,and that of the control group was 9.6 months,and there was a significant difference between two groups ( $P < 0.001$ ). One-year survival rate of the treatment group and the control group was 62.5 % and 32.1 % ,respectively,and there was a significant difference between two groups ( $P = 0.001$ ). Adverse events in two groups were mainly gastrointestinal reactions,bone marrow suppression,mucocutaneous reactions and liver abnormalities. The incidence of oral mucositis and hand-foot skin reaction in the treatment group was significantly higher than that of control group,and there were significant difference between two groups ( $P < 0.001, P < 0.001$ ). **Conclusion:**TACE combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma can improve patients' 1-year survival rate with the mild side effects.

**[Key words]** transcatheter arterial chemoembolization; sorafenib;liver neoplasm

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(12): 1739-1742]

**[基金项目]** 江苏省六大人才高峰基金项目(2014-WSW-005)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:huangxinli@njmu.edu.cn

肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是不能手术的中晚期原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)的首选治疗方法<sup>[1]</sup>,但由于原发性肝癌的血供十分丰富, TACE术通常不能使肝癌病灶完全坏死,且研究证实TACE后会导致栓塞组织周围缺氧细胞分泌多种生长因子(如VEGF),从而促进肿瘤生长和转移。既往研究报道TACE单独治疗中晚期HCC患者的中位肿瘤进展时间为3.7~4.5个月<sup>[2]</sup>。索拉菲尼是一种多激酶抑制剂,它不但可以抑制RAF激酶活性,还可以抑制几种受体酪氨酸激酶活性,包括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)等。因此,TACE联合血管生成抑制剂索拉菲尼可能取得更好的治疗效果。本研究通过对不能手术的HCC患者行TACE术联合索拉菲尼治疗,旨在探讨介入联合靶向药物在原发性肝癌治疗中的作用。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选自2011年1月—2014年1月于本院就诊的经临床症状、体征、影像学检查、甲胎蛋白(AFP)检测以及病理诊断证实不能手术的中晚期原发性肝癌患者115例,年龄34~72岁,中位年龄(56.7 ± 6.4)岁。应用随机数字表法将患者分为两组:其中治疗组58例,给予TACE术+索拉菲尼治疗;对照组57例,仅行TACE术治疗。患者入组标准:①肝内肿块直径为2~10 cm,无黄疸、腹水及远处转移,根据肿块位置、大小、转移情况以及患者肝功能状态评价无手术指征;②预计生存时间>3个月;③肝、肾功能及心电图基本正常,无TACE治疗禁忌证;④患者或家属均签署TACE治疗知情同意书。治疗组和对照组患者的性别、年龄、ECOG评分、HBsAg状态、AFP值、肿瘤数目及Child-Pugh分级等一般资料经统计学比较具有可比性( $P > 0.05$ ,表1)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方案

TACE治疗:TACE治疗采用Seldinger技术,局部麻醉后经股动脉穿刺插管,在数字减影血管造影(DSA)下行肝总动脉造影,明确肿瘤的供血动脉后选择将导管插入肿瘤供血动脉内,采用夹心式方法行局部化疗栓塞,即先用超液化碘油作肝动脉末梢栓塞,其后灌注化疗药物5-氟尿嘧啶(5-Fu)1000 mg+顺铂(DDP)20~60 mg+丝裂霉素8~10 mg,再灌注超液化碘油,其后以明胶海绵颗粒栓塞肝动脉

表1 治疗组和对照组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the treatment group and control group

项目	治疗组(n=58)	对照组(n=57)	$\chi^2$ 值	P值
性别				
男	38	32	1.061	0.303
女	20	25		
年龄				
<60岁	28	37	3.238	0.072
≥60岁	30	20		
ECOG评分				
0	19	22	1.610	0.447
1	26	19		
2	13	16		
HbsAg状态				
阳性	54	52	0.140	0.708
阴性	4	5		
AFP				
≥400 μg/L	48	42	1.391	0.238
<400 μg/L	10	15		
肿瘤数目				
单发	18	21	0.433	0.511
多发	40	36		
Child-Pugh分级				
A级	36	30	1.047	0.305
B级	22	27		

近端。化疗药物及超液化碘油的用量根据肿瘤大小及肿瘤血供情况加以调整。治疗结束后拔管,穿刺部位压迫止血,穿刺侧肢体制动12 h,患者平卧24 h,以防穿刺部位出血。术后给予保肝及对症治疗。TACE次数为2~3次,每次间隔4周。对于肝功能为Child B级先行保肝治疗,肝功能恢复后再行TACE治疗。

治疗组于TACE术后第3~7天给予索拉菲尼(商品名:多吉美)400 mg bid口服,每6周为1个周期,直至病情进展或出现不可耐受的毒性反应。两组患者均进行对症支持治疗,包括保肝、止吐、止泻、止痛等治疗。

#### 1.2.2 随访

每个月随访1次,随访内容包括血常规、肝肾功、生化、甲胎蛋白、增强CT或MRI(每2个月1次),药物不良反应。

#### 1.2.3 观测指标及疗效判定

观察两组患者的近期疗效、远期生存率及不良反应。治疗结束后4~6周评价近期疗效,以目标病灶动脉期的增强显影的变化作为判断肿瘤大小变化的标准。近期疗效参照2008年美国肝病研究协会(AASLD)提出的经修正的肿瘤客观疗效评价标

准 (RECIST) 评定: 即完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 无变化 (SD), 进展 (PD)。疾病控制率 (DCR) = CR + PR + SD。生存情况通过中位生存期和 1 年生存率来评价。中位生存期为累积生存率 0.5 时所对应的生存时间。1 年生存率为观察对象经历 1 年时间后能存活的可能性。药物不良反应评价采用美国国家癌症研究所常见毒性标准 (NCI CTC V2.0)。

### 1.3 统计学方法

采用统计软件 SPSS13.0 进行统计学处理。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 应用 Kaplan-Meier 法计算总生存率, Log-rank 检验比较组间差异。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

两组患者治疗结束 4~6 周行影像学评价, 治疗组 DCR 为 74.1%, 对照组 DCR 为 64.9%, 两组比较无显著统计学差异 ( $P = 0.282$ , 表 2)。

表 2 治疗组和对照组的近期疗效比较

组别	CR	PR	SD	PD	DCR
治疗组 (n=58)	0	31(53.4)	12(20.7)	15(25.9)	43(74.1)
对照组 (n=57)	0	22(38.6)	15(23.6)	20(35.1)	37(64.9)
$\chi^2$ 值		2.552	0.506	1.156	1.156
P 值		0.110	0.477	0.282	0.282

### 2.2 生存率比较

两组患者均随访截至 2015 年 1 月, 治疗组有 2 例患者失访, 对照组有 1 例失访, 随访率为 97.4%。治疗组中位生存期为 13.2 个月, 对照组中位生存期为 9.6 个月, 两组比较有显著统计学差异 ( $P < 0.001$ )。治疗组 1 年生存率为 62.5% (35/56), 对照组 1 年生存率为 32.1% (18/56), 两组患者的 1 年生存率比较有明显差异 ( $\chi^2 = 10.351, P = 0.001$ , 图 1)。

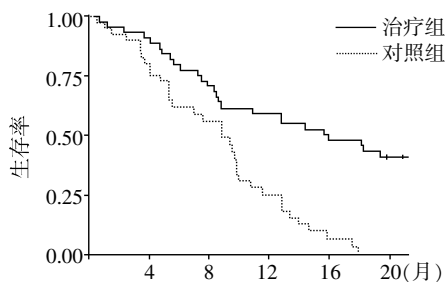


图 1 治疗组和对照组的总生存率比较 (Kaplan-Meier 法)  
Figure 1 Comparison of overall survival between treatment group and control group (Kaplan-Meier method)

### 2.3 不良反应

治疗组和对照组患者的不良反应主要表现为胃肠道反应、骨髓抑制、皮肤黏膜反应及肝功能异常等。两组的不良反应详见表 3, 其中治疗组口腔黏膜炎及手足皮肤反应的发生率明显高于对照组, 两组比较有显著统计学差异 ( $P < 0.001$ )。两组患者的不良反应经治疗后均好转, 未出现治疗相关性死亡。

表 3 治疗组和对照组毒副反应比较

不良反应	治疗组	对照组	$\chi^2$ 值	P 值
恶心、呕吐	42(72.4)	37(64.9)	0.752	0.386
腹痛、腹泻	21(36.2)	25(43.9)	0.702	0.402
白细胞下降	26(44.8)	23(40.4)	0.236	0.627
发热	49(84.5)	52(91.2)	1.223	0.269
肝功能异常	32(55.2)	37(64.9)	1.136	0.286
口腔黏膜炎	20(34.5)	3(5.3)	15.34	<0.001
乏力	30(51.7)	29(50.9)	0.008	0.928
脱发	17(29.3)	13(22.8)	0.631	0.427
手足皮肤反应	40(69.0)	1(1.8)	56.607	<0.001

## 3 讨论

正常肝脏的血液供应约 20%~50% 来自肝动脉, 75%~85% 来自门静脉, 而原发性肝癌的血液供应 90%~95% 来自肝动脉, 这就为肝癌经肝动脉血管性介入治疗提供了解剖学基础<sup>[3]</sup>。TACE 是经肝动脉注入化疗药物和栓塞剂, 利用区域化疗和动脉栓塞双重作用于肝癌, 使肝癌选择性地缺血坏死, 并由栓塞剂携带的化疗药缓慢释放以达到长时间化疗的目的<sup>[4]</sup>。但是 TACE 也有其不足之处, 主要是因为原发性肝癌除主要接受肝动脉供血外, 还受门静脉供应一部分血液, 这就导致栓塞后易引起肝动脉-门静脉间交通支开放, 导致栓塞不完全, 且多次行 TACE 术后容易产生肿瘤耐药。其次, 对于乏血供肝癌, TACE 效果欠佳<sup>[5]</sup>。另外, TACE 术后部分未坏死的肝癌肿瘤细胞大部分处于增殖活跃状态, 因肿瘤血管受到栓塞, 这些肿瘤细胞处于缺血、缺氧状态, 这样能促使一些促血管生长因子如 VEGF、血清胰岛素样生长因子-2 (IGF-2) 等分泌增加, 促进肿瘤新生血管的生成, 新生血管与肝内其他血管形成侧支循环, 这样亦增加了复发转移的机会, 从而影响远期疗效<sup>[6]</sup>。若能在肝癌 TACE 术后给予一种抗血管生成药物治疗, 则有可能减少肝细胞癌患者复发转移的机会, 从而延长患者生存期。

VEGF 是目前发现的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<sup>[7]</sup>。VEGF及其受体在肝癌组织中高表达,宋磊等<sup>[8]</sup>曾报道 TACE 术后肝癌患者血清 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。

索拉菲尼是一种新型多靶点信号转导抑制剂,它一方面通过抑制 RAS/RAF/MEK/ERK 信号转导通路抑制肿瘤细胞增殖,另一方面通过抑制血管内皮生长因子-2(VEGF-2)、VEGF-3 等与肿瘤新生血管生成有关的酪氨酸激酶受体活性,从而阻断肿瘤新生血管生成,抑制肿瘤生长<sup>[9]</sup>。研究证明:索拉菲尼可延长肝细胞癌患者的生存期,已被作为晚期肝细胞癌患者的首选治疗用药<sup>[10]</sup>。目前针对欧洲人群的 SHARP 研究表明,索拉菲尼治疗肝癌的中位总生存期和中位无进展生存期分别为 10.7 个月和 5.5 个月<sup>[11]</sup>,针对亚洲人群的 Oriental 研究表明,索拉菲尼治疗肝癌的中位总生存期和中位无进展生存期分别为 6.5 个月和 2.8 个月<sup>[12]</sup>,两项研究中索拉菲尼治疗组患者的生存时间较对照组均延长。但是索拉菲尼单药治疗肝癌的有效率有限,其中 SHARP 研究中索拉菲尼组总生存期较对照组仅延长了 2.8 个月。

本研究中,原发性肝癌患者 TACE 术后加用了索拉菲尼治疗,虽然两组患者在近期疗效上无明显差异,但远期疗效方面治疗组患者的中位生存期为 13.2 个月,1 年生存率为 32.1%,均显著高于对照组,且治疗组患者的中位生存期也明显高于 SHARP 和 Oriental 两项研究索拉菲尼单药治疗原发性肝癌的中位生存期,说明介入联合靶向药物治疗原发性肝癌效果较好。在不良反应方面,虽然索拉菲尼引起口腔黏膜炎及手足皮肤反应的发生率较高,但是治疗后均好转,这说明 TACE 联合索拉菲尼治疗原发性肝癌是安全的。本研究结果表明 TACE 联合索拉菲尼能在一定程度上改善中晚期肝癌的一年生存率,且不良反应较小。由于本研究样本量有限且仅观察随访了 1 年等原因,TACE 术联合索拉菲尼在中晚期肝癌中的疗效仍需进一步研究。

#### [参考文献]

[1] Forner A, Reig ME, de Lope CR, et al. Current strategy for staging and treatment; the BCLC update and future prospects[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 61-74

- [2] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2117-2127
- [3] Alba E, Valls C, Dominguez J, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(5): 1341-1348
- [4] Varga M, Valsamis A, Matia I, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Rozh I Chir*, 2009, 88(8): 434-438
- [5] Kang J, Nie Q, Du R, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(1): 43-50
- [6] Wang P, Sheng L, Wang G, et al. Association of transarterial chemoembolization with survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(2): 203-206
- [7] Xu JY, Meng QH, Chong Y, et al. Sanguinarine is a novel VEGF inhibitor involved in the suppression of angiogenesis and cell migration[J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(2): 331-336
- [8] 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
- [9] Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, et al. Impact of pre-treatment serum cholinesterase level in unresectable advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(2): 241-248
- [10] Berk V, Kaplan MA, Tonyali O, et al. Efficiency and side effects of sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study by the anatolian society of medical oncology[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12): 7367-7369
- [11] 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
- [12] 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34

[收稿日期] 2015-05-13