

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00835

肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中期肝细胞癌患者的安全性及疗效

曲岩, 晏建军, 黄亮, 徐峰, 孙经建, 严以群*

第二军医大学东方肝胆外科医院肝外一科, 上海 200438

[摘要] **目的** 评估肝动脉化疗栓塞术(TACE)后联合索拉非尼治疗非手术切除的中期肝细胞癌(HCC)患者的安全性及临床疗效。**方法** 2009年7月至2011年7月,我院共38例中期HCC患者(试验组)行TACE后索拉非尼联合治疗。根据试验组患者的基本属性及肿瘤特性,从同期选取38例单纯行TACE治疗的中期HCC患者作为对照组进行回顾性研究,所有患者为巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)B期。分析试验组药物相关不良反应及两组总体生存期的差异。**结果** 所有试验组患者都发生了至少1种药物相关的不良反应,7例(18.4%)患者出现了3级药物相关的不良反应,未见4级及更高的不良反应出现。对照组的中位生存期为11个月(95%CI:7.4~14.6个月),试验组的中位生存期为15个月(95%CI:8.4~21.6个月),两组生存期的差异有统计学意义($P=0.019$)。**结论** 非手术切除的中期HCC患者接受TACE后联合索拉非尼治疗,未见严重不良反应发生且能有效提高患者的总体生存期。

[关键词] 肝肿瘤;治疗性化学栓塞;索拉非尼;治疗结果

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)08-0835-04

Transarterial chemoembolization combined with sorafenib in treatment of middle stage hepatocellular carcinoma: efficacy and safety

QU Yan, YAN Jian-jun, HUANG Liang, XU Feng, SUN Jing-jian, YAN Yi-qun*

Department of Hepatic Surgery I, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib in treatment of patients with non-resected middle stage hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** From July 2009 to July 2011, 38 middle stage HCC patients treated with TACE plus sorafenib were included in the TACE+sorafenib group and the other 38 patients with similar baseline characteristics receiving TACE alone were selected in the TACE group. All the patients belonged to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B. The adverse events of the TACE+sorafenib group and the overall survival of the two groups were analyzed. **Results** All the patients treated with sorafenib experienced at least one drug-related adverse event during the study, including 7 (18.4%) experienced drug-related grade 3 adverse events, with no grade 4 or higher adverse events occurred. The median overall survival time was 11 months (95% CI: 7.4-14.6 months) for the TACE group and 15 months (95% CI: 8.4-21.6 months) for the TACE+sorafenib group, showing significant difference between the two groups ($P=0.019$). **Conclusion** The combination of sorafenib with TACE is well tolerated in non-resected middle stage HCC patients, with no severe adverse events and can effectively improve the overall survival time of patients.

[Key words] liver neoplasms; therapeutic chemoembolization; sorafenib; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(8): 835-838]

原发性肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是其病理类型。肝切除术、射频消融术及肝移植术是目前HCC主要的根治性治疗手段。但是,由于HCC

恶性程度较高且发病症状隐匿,只有大约不到30%的HCC患者在确诊时可行根治性治疗^[1-2]。在非根治性治疗中,经皮肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)成为了主要的治疗手

[收稿日期] 2013-03-26

[接受日期] 2013-05-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81272664)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81272664)。

[作者简介] 曲岩, 硕士生。E-mail: ayan_qy123@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81875501, E-mail: ehbhyyq@163.com

段。TACE可在一定程度上抑制肿瘤细胞的生长,但由于术后可激活肿瘤侧支循环的建立,TACE的疗效大多较为短暂。

索拉非尼(sorafenib)是目前唯一经循证医学证实可延长HCC患者生存期的口服靶向药物^[3-4]。它具有抑制血管生长因子生成的作用,这种作用理论上可提高HCC患者TACE后的疗效,并抑制肿瘤的生长及复发。目前TACE联合索拉非尼治疗HCC患者的安全性已被国外研究^[5]所证实,但关于对HCC患者生存期的影响缺乏对照组比较。本研究通过与对照组的对比分析,观察TACE联合索拉非尼对HCC患者安全性及生存期的影响。

1 资料和方法

1.1 病例资料及筛选标准 收集2009年7月至2011年7月,第二军医大学东方肝胆外科医院收治的TACE联合索拉非尼治疗的HCC患者共175例。根据以下标准筛选出共38例患者进入试验组:(1)肝功能Child-Pugh A级;(2)巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) B期;(3)在随访结束前仅行TACE联合索拉非尼治疗的患者。对照组为符合以上标准的同一时期仅行TACE治疗的38例HCC患者,按年龄、性别、甲胎蛋白(AFP)水平、肝硬化病因及肿瘤特性与试验组按1:1比例配对进行回顾性研究。

1.2 治疗方法 对照组与试验组的TACE均采用3种化疗药物(吡柔比星、表柔比星、羟基喜树碱)联合治疗,碘油10~20 mL栓塞,化疗药物及碘油的剂量根据肿瘤大小及肝功能调整。试验组索拉非尼(拜耳公司)口服起始剂量为400 mg,2次/日;首次服用均在第1次TACE术后的30 d内,重复TACE治疗前1~3 d暂停索拉非尼用药,术后用药时间根据患者恢复情况。索拉非尼剂量由临床医生根据药物相关不良反应标准3.0(common terminology criteria for adverse events 3.0,CTCAE 3.0)及说明书^[6]调整。

1.3 随访 对入组的所有病例通过门诊和电话联系等方式进行回顾性随访。生存时间定义为从第1次行TACE之日起至死亡或最终随访时间截止所经历的时间。生存时间按月计算,末次随访时间截止至2013年5月。患者死于肝癌为终点事件,截尾

数据为死于其他疾病、失访或至随访结束时仍存活的患者。

1.4 评价指标 患者治疗中出现的药物相关不良反应的分级参照CTCAE 3.0^[6]进行判定和评估。

1.5 统计学处理 应用SPSS 18.0软件进行统计学分析,连续变量采用t检验;分类变量使用 χ^2 检验或Fisher精确检验;Kaplan-Meier乘积极限法绘制生存曲线并行log-rank检验。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者行TACE前的临床病理特征 入组病例数共76例,试验组及对照组各38例。入院后乙型肝炎病毒DNA阳性患者均行抗病毒治疗。试验组与对照组的临床病理特征,包括年龄[(50.21±11.56)岁 vs (49.43±11.56)岁]、性别(男/女:34/4 vs 35/3)、肝硬化病因、TACE前AFP水平、肿瘤最大直径、肿瘤个数及肿瘤形态等差异均无统计学意义(表1)。

表1 HCC患者行TACE前的一般临床资料

Tab 1 Baseline data of HCC patients before TACE

Item	TACE+Sora n	TACE n	P value
N=38			
Etiology of cirrhosis			>0.05
HBV	34	36	
HCV	0	0	
None	4	2	
AFP _{pre} /(ng·mL ⁻¹)			>0.05
<400	15	18	
≥400	23	20	
Tumor morphology			>0.05
Uninodular	21	24	
Multinodular/diffuse	17	14	
Tumor size d/cm			>0.05
<5	7	8	
≥5, <10	14	12	
≥10	17	18	
Number of tumor			>0.05
<3	23	25	
≥3	15	13	

HCC: Hepatocellular carcinoma; TACE: Transarterial chemoembolization; Sora: Sorafenib; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; AFP: Alpha-fetoprotein

2.2 安全性评价 所有试验组患者都至少发生了

1种药物相关不良反应,7例(18.4%)患者出现3级不良反应,但未见4级或更高级别的不良反应发生(表2)。共有8例(21.1%)患者因不良反应进行了剂量的下调,经对症治疗及剂量下调后不良反应均得到不同程度的缓解,缓解后予以原剂量继续治疗,未见因药物不良反应而中断服药的情况出现。最常见的药物不良反应为腹泻(50.0%,19/38)和手足皮肤反应(39.5%,15/38)。

表2 药物相关的不良反应
Tab 2 Drug-related adverse events reported during the study

N=38, n(%)

Adverse event	Grade 1/2	Grade 3	Dose reduction
Diarrhoea	16(42.1)	3(7.9)	4(10.5)
Hand-foot skin reaction	14(36.8)	1(2.6)	1(2.6)
Rash/desquamation	8(21.1)	1(2.6)	1(2.6)
Fatigue	7(18.4)	0(0)	0(0)
Alopecia	7(18.4)	1(2.6)	0(0)
Anorexia	5(13.2)	0(0)	0(0)
Canker sore	4(10.5)	1(2.6)	2(5.3)
Nausea	2(5.3)	0(0)	0(0)
Hyperbilirubinemia	2(5.3)	0(0)	0(0)

2.3 患者生存分析 试验组38例患者中,存活10例;对照组38例患者中,存活5例。试验组的中位生存期为15个月(95% CI: 8.4~21.6个月),对照组中位生存期为11个月(95% CI: 7.4~14.6个月),两组差异有统计学意义($P=0.019$)。两组HCC患者的Kaplan-Meier生存曲线见图1。

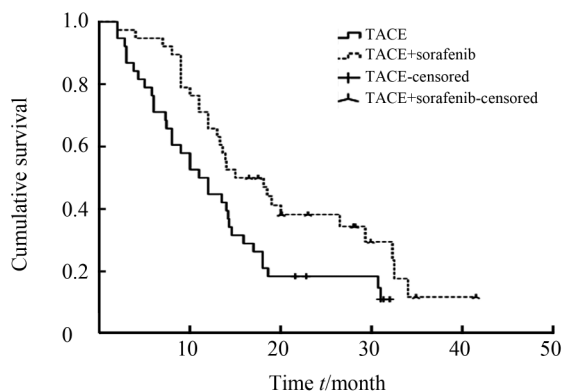


图1 两组HCC患者的Kaplan-Meier生存曲线
Fig 1 Kaplan-Meier analysis for overall survival time of HCC patients in two groups

HCC: Hepatocellular carcinoma; TACE: Transarterial chemoembolization. Log-rank, $P=0.019$

3 讨论

根据最新的BCLC指导建议,B期患者(单个肿瘤直径大于5 cm或多个肿瘤,行为状态评分0分,Child-Pugh A~B级)首选TACE治疗;C期患者则口服索拉非尼治疗^[7]。但由于TACE无法完全杀灭肿瘤,且术后易引发血管内皮生长因子(VEGF)水平的升高而导致肿瘤复发及转移^[8],其临床疗效不如根治性治疗方式。Dufour等^[9]的研究表明索拉非尼可以显著降低由TACE引起的VEGF水平的升高,从而验证了TACE与索拉非尼联合应用的理论基础。而索拉非尼不仅能通过抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)通路提高TACE的临床疗效,而且还可以通过抑制酪氨酸激酶、丝裂原活化蛋白激酶等多种通路来诱导肿瘤细胞凋亡^[10-11]。

由于索拉非尼的多靶点机制,其不良反应较多。本试验组中主要的不良反应为腹泻(50.0%,19/38)和手足皮肤反应(39.5%,15/38),与索拉非尼Ⅲ期临床试验中的主要不良反应种类(腹泻、手足皮肤反应、疲劳等)^[3]大致相同,其余不良反应因样本量的限制略有不同。以上不良反应经过相应的对症处理后均得到缓解。本试验组中有8例患者因不良反应做出药物剂量的调整,症状缓解后予以原剂量继续治疗,未见因不良反应停止用药的患者。近期Sieghart等^[12]的关于TACE联合索拉非尼的研究因为患者无法耐受索拉非尼的不良反应而停止试验,但本研究及最近的Ⅱ期临床试验^[5]均证实TACE联合索拉非尼是安全可靠的。Sieghart等^[12]的研究与本研究及最近的临床试验不同的是在TACE治疗期间未予以停用索拉非尼且化疗药物多柔比星的剂量较大。因此,索拉非尼在TACE治疗期间如何更合理地使用仍需要进一步的临床研究,但从目前来看,适度的暂停用药对于安全性来讲是十分必要的。

本次入组患者肿瘤最大直径10 cm以上的例数较多,因此总体生存期较低。试验组患者中位生存期为15个月(95% CI: 8.4~21.6个月),与对照组的11个月(95% CI: 7.4~14.6个月)相比,差异有统计学意义($P=0.019$)。最近的Ⅱ期临床试验也证实了TACE联合索拉非尼可以提高患者的肿瘤无进展时间^[5]。本研究结果初步表明,TACE联合

索拉非尼治疗 BCLC B 期 HCC 患者疗效优于单纯 TACE 治疗。

综上所述, TACE 联合索拉非尼治疗中期 HCC 患者是安全有效的, 与单纯 TACE 相比, 可以提高患者的生存期。然而, 本研究由于样本量及回顾性研究的局限性, 存在诸多不足; TACE 治疗期间如何更好地调整索拉非尼用药及 TACE 间隔时间的最优化等问题需要进一步的临床研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Llovet J M, Di Bisceglie A M, Bruix J, Kramer B S, Lencioni R, Zhu A X, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 698-711.

[2] Forner A, Llovet J M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2012, 379: 1245-1255.

[3] Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.

[4] Cheng A L, Kang Y K, Chen Z, Tsao C J, Qin S, Kim J S, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 25-34.

[5] Pawlik T M, Reyes D K, Cosgrove D, Kamel I R, Bhagat N, Geschwind J F. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3960-3967.

[6] Trotti A, Colevas A D, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3. 0: development of a com-

prehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13: 176-181.

[7] Llovet J M, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 429-442.

[8] Shim J H, Park J W, Kim J H, An M, Kong S Y, Nam B H, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99: 2037-2044.

[9] Dufour J F, Hoppe H, Heim M H, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study[J]. *Oncologist*, 2010, 15: 1198-1204.

[10] Chang Y S, Adnane J, Trail P A, Levy J, Henderson A, Xue D, 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: 561-574.

[11] Wilhelm S M, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, 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.

[12] Sieghart W, Pinter M, Reisegger M, Müller C, Ba-Ssalamah A, Lammer J, et al. Conventional transarterial chemoembolisation in combination with sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22: 1214-1223.

[本文编辑] 商素芳