

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 联合索拉非尼治疗 BCLC-C 期肝细胞癌
20 例疗效分析

张璐西, 施海彬, 刘 圣, 杨正强, 周卫忠, 祖庆泉

【摘要】 目的 评价 TACE 联合索拉非尼治疗 BCLC-C 期 HCC 的疗效, 为临床选择合理的治疗方案提供依据。方法 回顾性分析 2008 年 8 月—2014 年 1 月有完整资料的 BCLC-C 期 HCC 病例 76 例, 按照不同治疗方法分为 3 组, 其中 A 组单纯 TACE 组 29 例, B 组 TACE 联合索拉非尼组 20 例, C 组支持治疗组 27 例。观察指标主要为: 中位总生存时间(MOS), 中位肿瘤进展时间(MTTP), 疾病控制率(DCR), 3、9 和 15 个月生存率。结果 3 组的 MOS 分别是 9.2、12.6 和 3.1 个月($P < 0.01$); MTTP 分别为 3.2、5.6 和 1.5 个月($P < 0.01$); 1~2 个月内的 DCR 分别是 82.8%、85.0%和 14.8%($P < 0.01$); 3 个月生存率分别为 100%、100%和 51.9%($P < 0.01$); 9 个月生存率分别为 51.7%、85%和 0($P < 0.01$); 15 个月生存率分别为 10.3%、40%和 0($P < 0.01$)。但是 A 组与 B 组的 DCR、3 个月生存率相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 对于 BCLC-C 期 HCC, TACE 联合索拉非尼疗效最优; 对于无法联合治疗的患者, 单纯 TACE 优于支持治疗。

【关键词】 BCLC-C 期; 肝细胞癌; 经导管肝动脉化疗栓塞; 索拉非尼; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-11-0954-05

Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma in BCLC-C stage: clinical analysis of 20 cases ZHANG Lu-xi, SHI Hai-bin, LIU Sheng, YANG Zheng-qiang, ZHOU Wei-zhong, ZU Qing-quan. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 21000, China.

Corresponding author: SHI Hai-bin, E-mail: shihb@njmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib in treating hepatocellular carcinoma (HCC) in Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage (BCLC-C stage), and to provide the useful basis for selecting reasonable therapeutic scheme in clinic practice. **Methods** A total of 76 patients with BCLC-C stage HCC, who were encountered during the period from August 2008 to January 2014 at authors' hospital, were enrolled in this study. All patients had complete clinical materials. The clinical data were retrospectively analyzed. According to the therapy adopted, the patients were divided into group A (TACE group, $n = 29$), group B (TACE combined with sorafenib, $n = 20$) and group C (supportive treatment, $n = 27$). The observation indices included median overall survival time (MOS), median time to progression (MTTP), disease control rate (DCR) and 3-, 9- and 15-month survival rate. The results were statistically analyzed. **Results** MOS of the group A, B and C were 9.2 months, 12.6 months and 3.1 months respectively ($P < 0.01$). MTTP of the group A, B and C were 3.2 months, 5.6 months and 1.5 months respectively ($P < 0.01$). DCR within 1 - 2 months of the group A, B and C were 82.8%, 85% and 14.8% respectively ($P < 0.01$). For group A, B and C the 3-, 9- and 15-month survival rates were 100%, 100% and 51.9% ($P < 0.01$), 51.7%, 85% and 0% ($P < 0.01$) and 10.3%, 40% and 0% ($P < 0.01$), respectively. No statistically significant differences in DCR and 3-month

survival rate existed between group A and group B ($P > 0.05$). **Conclusion** For the treatment of BCLC-C stage HCC, TACE combined with sorafenib carries the best therapeutic effect. For the patients who can

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.11.006

基金项目: 江苏省兴卫工程领军人才项目编号(LJ201119)

作者单位: 210000 南京医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 施海彬 E-mail: shihb@njmu.edu.cn

not endure the combination therapy, simple TACE is superior to supportive treatment. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 954-958)

【Key words】 Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage; hepatocellular carcinoma; transcatheter hepatic chemoembolization; sorafenib; efficacy

巴塞罗那 C 期 (Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage, BCLC-C) 肝细胞癌 (HCC) 属晚期肝癌, 预后差, 生存期短, 占我国 HCC 总数的 53.9%^[1-2]。在实际临床工作中不同学科的治疗方案有所不同, 甚至不同指南推荐的治疗方案也不尽相同, 其疗效差别也很大^[2-5]。索拉非尼是近年来新出现的有高级别循证医学证据的分子靶向抗癌药物, 是 BCLC 推荐的 C 期患者的标准治疗方案^[3-4]。对于 C 期患者, 索拉非尼与传统 TACE 方案的相互关系如何, 目前鲜见相关文献报道。本文回顾性对比分析采取不同方案治疗 BCLC-C 期 HCC 的临床病例资料, 初步评价 TACE 联合索拉非尼治疗 BCLC-C 期 HCC 的疗效, 以期临床选择合理的治疗方案提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

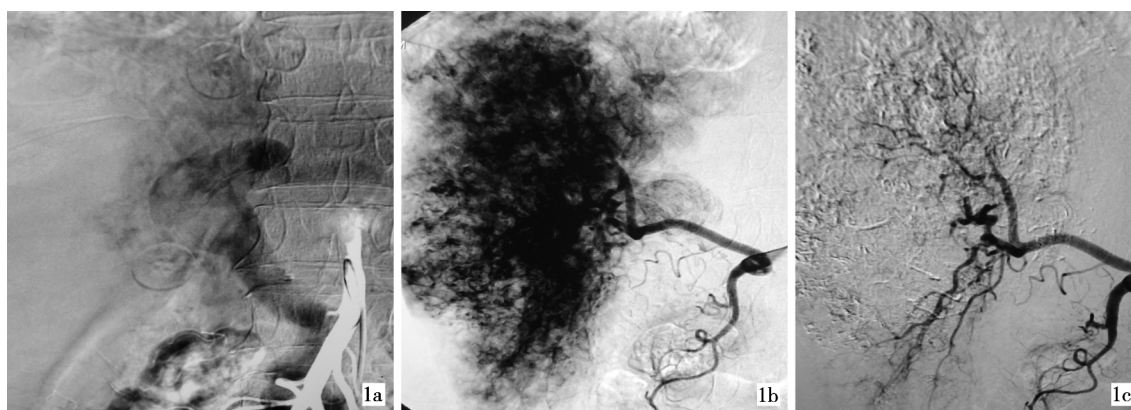
收集 2008 年 8 月—2014 年 1 月接受治疗的 BCLC-C 期 HCC 患者的完整病例资料 76 例。入选标准包括: ① 所有患者诊断符合 HCC 规范化诊治

专家共识的相关诊断标准^[2]; ② 所有患者符合 BCLC-C 期 HCC 的分期标准; ③ 行 TACE 治疗的患者, 均符合 HCC 经导管肝动脉化疗栓塞治疗技术规范专家共识的相关适应证^[4]。按照治疗方法的不同分为 3 组, A 组单纯 TACE 组 (29 例), B 组 TACE 联合索拉非尼组 (20 例), C 组支持治疗组 (27 例)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 TACE: 采用 Seldinger 技术经股动脉插管, 5 F RH 肝管先行经肠系膜上动脉间接门静脉造影, 以了解门静脉有无癌栓及其程度, 再分别行腹腔动脉造影、膈动脉造影等以显示肿瘤所有的供血血管。经肝总动脉注入稀释的表柔比星 30 mg 和奥沙利铂 100 mg。再用 3 F ProgreT 微导管 (Terumo 公司, 日本) 超选择进入肝段甚至亚肝段的肿瘤供血动脉, 注入表柔比星加入超液化碘油制备的乳剂进行栓塞, 碘油总量根据患者肿瘤体积、血供情况以及肝功能情况调整, 总量在 5 ~ 15 ml (图 1)。



1a 经肠系膜上动脉行间接门静脉造影示 1b 肝动脉造影显示该癌栓血供丰富, 有 1c 碘油栓塞后, 部分碘油进入癌栓, 肝动脉造影示癌栓染色消失

图 1 BCLC-C 期 HCC 行 TACE 过程

1.2.1.2 索拉非尼给药方案: 索拉非尼 400 mg, 2 次/d。根据不良反应调整剂量, 或 400 mg, 1 次/d, 或 400 mg 隔日 1 次, 乃至停药。不良反应对症处理好转后从低剂量开始逐步恢复至足量。TACE 术后 3 ~ 7 d 内开始服用索拉非尼, 再次 TACE 时当日停药, 术后恢复用药。

1.2.1.3 支持治疗: 患者拒绝接受经皮穿刺局部消

融、TACE 等介入治疗; 拒绝接受索拉非尼治疗; 仅接受保肝、退黄、止痛、消退腹水、增强免疫等内科治疗。

1.2.2 疗效评价 间隔 1 或 2 个月复查增强 CT 或 MRI 以及血清 AFP。所有患者按照改良 RECIST 标准评价疗效^[6]。观察指标为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)、中位总生存时间

(median overall survival, MOS)、中位肿瘤进展时间 (median time to progression, MTTP)、疾病控制率 (disease control rates DCR: CR + PR + SD) 以及 3、9 和 15 个月生存率。其中总生存期定义为确诊 BCLC-C 期 HCC 并进行临床干预开始到死亡或随访结束日期。肿瘤进展时间定义为确诊 BCLC-C 期 HCC 并进行临床干预开始到第一次影像学检查证明病灶进展。

1.2.3 随访以及复查方法 采用电话回访或来院复查方式; 所有患者均有间隔 1 或 2 个月复查增强 MRI 或 CT 以及 AFP 的详细资料; 行 TACE 治疗的患者根据综合评价的结果确定是否行再次 TACE; 口服索拉非尼的患者详细记录其不良反应。截止时间为患者死亡时间或者末次随访时间。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析, MOS、MTTP 采用 Kaplan-Meier 法进行统计并绘制生存率曲线, 组间生存分析采用 Log-rank 检验。各组间的基线资料、DCR、3、12、15 个月生存率等资料采用 χ^2 检验或方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线资料

各组患者一般临床资料包括年龄、性别、慢性肝病病史、肿瘤大体类型、ECOG 评分 (美国东部肿瘤协作组体力状态评分)、血清 AFP 值、肝功能 Child 评分、淋巴结转移、下腔静脉癌栓、门静脉癌栓、远处脏器转移。组间一般临床资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 疗效

2.2.1 近期疗效 设定以 1 ~ 2 个月影像学复查结果为近期疗效评价指标。统计学分析示 3 组间差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 38.826, P < 0.01$); 3 组间的两两比较示: A 组与 B 组间差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 19.622, P < 0.01$), B 组与 C 组间差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 31.229, P < 0.01$), A 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 26.6, P < 0.01$)。DCR 指标, 3 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 34.2, P < 0.01$); 3 组间的两两比较示: A 组与 B 组间的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.034, P = 0.854$), B 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 20.1, P < 0.01$), A 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 23.1, P < 0.01$)。见表 2。

表 1 3 组不同治疗方法患者的基线资料 (例)

参数	A 组 (n = 29)	B 组 (n = 20)	C 组 (n = 27)	P 值
年龄/岁	51 ± 10	54 ± 11	50 ± 10	0.268
性别/例				
女	3	2	3	0.992
男	26	18	24	
慢性肝病病史/例				
慢性乙肝	18	12	15	0.991
慢性丙肝	2	2	3	
酒精性肝病	1	1	2	
无	8	5	7	
肿瘤大体类型/例				
巨块型	18	12	17	0.999
浸润型	4	3	4	
多发结节型	7	5	6	
AFP 值/(μg/L)				
≥ 400	20	16	20	0.688
< 400	9	4	7	
ECOG 评分/例				
2 分	2	1	3	0.721
1 分	27	19	24	
C-P 评分/例				
A 级	21	18	20	0.299
B 级	8	2	7	
门静脉癌栓/例				
部分主干癌栓	9	8	8	0.955
左或右支癌栓	6	5	8	
二级分支癌栓	11	5	8	
无	3	2	3	
下腔静脉癌栓/例				
有	3	2	2	0.921
无	26	18	25	
淋巴结转移/例				
有	19	13	18	0.992
无	10	7	9	
远处脏器转移/例				
有	4	5	5	0.610
无	25	15	22	

表 2 3 种不同治疗方法 1 ~ 2 个月后的疗效评价结果 (改良 RECIST 标准)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR
A 组	29	1(3.45)	6(20.7)	17(58.6)	5(17.2)	24/29(82.8)
B 组	20	2(10.0)	7(35.0)	8(40.0)	3(15.0)	17/20(85.0)
C 组	27	0(0)	0(0)	4(14.8)	23(85.2)	4/27(14.8)

注: CR 为完全缓解; PR 为部分缓解; SD 为稳定; PD 为进展; DCR 为疾病控制率

2.2.2 中、远期疗效 3 组间 3 个月生存率差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 28.5, P < 0.01$)、9 个月生存率差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 35.8, P < 0.01$)、15 个月生存率差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 15.5, P = 0.01$)。3 组间 3 个月生存率的两两比较显示: A 组与 B 组间相同, B 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 11.0, P = 0.01$), A 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 15.6, P < 0.01$)。3 组间 9 个月生存率的两两比较示: A 组与 B 组间的差异有统计学意义 ($\chi^2 =$

4.4, $P = 0.036$), B 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 32.3, P < 0.01$), A 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 16.5, P < 0.01$)。3 组间 15 个月生存率的两两比较示: A 组与 B 组间的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.397, P = 0.036$), B 组与 C 组间的差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 10.337, P < 0.01$), A 组与 C 组间的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.264, P = 0.261$)。见表 3。

表 3 3 种不同治疗方法的生存期评价结果

组别	3 个月生存率	9 个月生存率	15 个月生存率
A 组	29/29(100%)	15/29(51.7%)	3/29(10.3%)
B 组	20/20(100%)	17/20(85.0%)	8/20(40.0%)
C 组	14/27(51.9%)	0/27(0%)	0/27(0%)

MOS 与 MTTP: A 组 MOS 为 9.2 个月 (95%CI 为 4.98 ~ 13.4); B 组 MOS 为 12.6 个月 (95%CI 为 10.8 ~ 14.35); C 组 MOS 为 3.1 个月 (95%CI 为 2.6 ~ 3.6); 3 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 97.52, P < 0.01$, Log-rank 法); A 组 MTTP 为 3.2 个月 (95%CI 为 2.88 ~ 3.5); B 组 MTTP 为 5.6 个月 (95%CI 为 4.72 ~ 6.47); C 组 MTTP 为 1.5 个月 (95%CI 为 1.40 ~ 1.59); 3 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 87.7, P < 0.01$, Log-rank 法)。见图 2, 3。

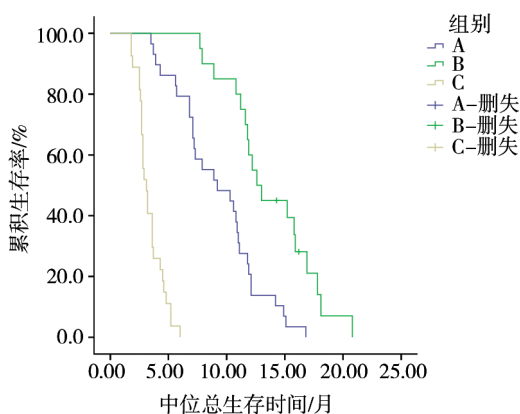


图 2 3 组中位生存时间曲线

2.2.3 随访结果 截止随访结束, A 组、C 组患者全部死亡, B 组仍有 2 例存活。

2.3 不良反应

B 组患者因服用索拉非尼出现特有的不良反应, 主要为脱发、皮疹、瘙痒、手足反应和腹泻; 其中 2 例患者因出现三级皮肤反应而减半药量, 1 例短期对症处理后恢复足量治疗, 1 例为半量长期服用。其余患者仅有轻微的不良反, 经对症处理后好转而未减量。接受 TACE 治疗的患者主要为 TACE 后的发热、恶心、呕吐、疼痛等栓塞后综合征表现, 未出现严重肝功能衰竭和消化道出血等致死性并

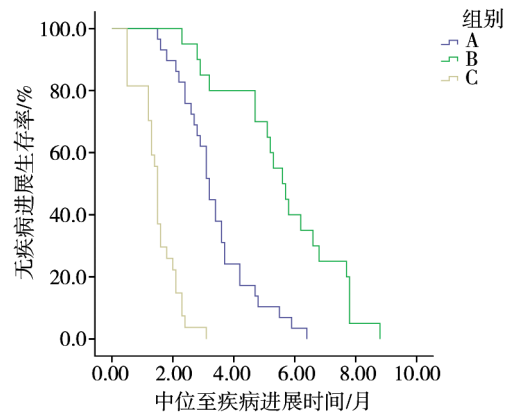


图 3 3 组中位疾病控制时间曲线

发症。

3 讨论

研究表明, 索拉非尼单药治疗 HCC 的 MOS 是 10.7 个月和 6.5 个月, MTTP 为 5.5 和 2.8 个月^[7-8]。本研究中联合治疗的 MOS 和 MTTP 为 12.6 和 5.6 个月, 较单药治疗延长。TACE 后肿瘤血管内皮生长因子水平因缺血缺氧而上调, 导致残瘤生长和转移; 索拉非尼通过抑制 Raf/MEK/ERK 信号传导通路抑制肿瘤生长以及抑制与酪氨酸激酶相关的肿瘤血管内皮生长因子受体, 而起到双重抗肿瘤的作用。另外 TACE 局部治疗能短时间内减轻瘤负荷, 弥补了单药治疗无法使肿瘤回缩的弱点, 从而提高了索拉非尼的总体药效^[9-10]。联合治疗在理论上的协同作用可能是提高疗效的主要因素。

BCLC 兼顾了 HCC 分期和治疗方案的选择, 是目前比较公认和广泛采用的临床分期标准^[11]。按照 BCLC 标准, 推荐 C 期患者的标准治疗是口服索拉非尼单药治疗并没有推荐 TACE 治疗^[3-4]。而在我国的相关指南中 C 期患者只要肝功能允许, 门脉癌栓和下腔静脉癌栓并不是 TACE 的绝对禁忌证^[4]。指南的不同以及各专业对指南的理解差异造成了对 C 期患者治疗方案的混乱, 对于各种原因没有选择索拉非尼治疗的 C 期患者甚至认为没有必要行 TACE 治疗, 仅给予支持对症治疗。本研究表明, 就 1 ~ 2 个月的近期疗效而言, TACE 组与联合组的 DCR 并无统计学差异, 但是在 CR、PR、SD、PD 指标的具体分布而言两者差异有统计学意义, 联合组优于 TACE 组。中远期疗效, 9、15 个月生存率 TACE 组与联合组比较差异有统计学意义, 联合组优于 TACE 组。支持治疗组 3、9、15 个月生存率明显较另两组低, 差异有统计学意义。就 MOS 和 MTTP 而言, 3 组间的差异存在统计学意义, 联合组最长, 单纯 TACE

组居中,支持治疗组最短。综合判断联合治疗在 3 种治疗方法中更具优势。

本研究中索拉非尼联合 TACE 治疗未出现致死性的肝功能衰竭和消化道出血。脱发、皮疹、瘙痒、手足反应、腹泻、栓塞后综合征等不良事件经简单对症处理后好转,本组中 2 例患者因出现三级皮肤反应而减半药量,其中 1 例短期对症处理后恢复足量治疗,1 例为半量长期服用。表明联合治疗相对安全。

在分子靶向药物时代,国内文献对于单纯 C 期患者的治疗方法对比研究较少,多以 B 和 C 期患者为研究对象^[12-14]。本文对于 C 期患者制订合理的临床治疗方案有一定的参考作用,通过对我国临床工作中现有的 3 种治疗方法就短、中、远期疗效进行分层分析,以期在疾病的不同时段指导临床制定个性化治疗方案。

本研究病例数较少;是回顾性分析研究而非前瞻性研究;入组患者的基线资料表明,在影响肝癌预后的独立因素 C-P 评分、ECOG 评分、门脉癌栓中本研究选择的病例分布并不均匀 (CHILD A 级为 77.6%、ECOG 1 分为 92.1%、门脉二、三级分支癌栓和无门脉癌栓为 67.1%),这可能是各组 MOS 和 MTP 较文献报道延长的主要原因^[15-19];再者,由于病例资料的限制,未纳入索拉非尼单药治疗的 C 期患者,则是本研究的不足之处。

研究表明,联合治疗远期疗效较单纯 TACE 有明显优势,对于无法接受联合治疗的患者,单纯 TACE 的疗效优于支持治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69 - 90.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929 - 946.
- [3] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2008, 48: 1312 - 1327.
- [4] Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2005, 40: 225 - 235.
- [5] 中华医学会放射学分会介入放射学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗技术操作规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45: 908 - 912.
- [6] 姚雪松, 李 槐. 不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准——改良 RECIST 标准更可靠[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 177 - 179.
- [7] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378 - 390.
- [8] 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10: 25 - 34.
- [9] Shim JH, Park JW, Kim JH, 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.
- [10] 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]. Semin Liver Dis, 2004, 64: 7099 - 7109.
- [11] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification[J]. Semin Liver Dis, 1999, 19: 329 - 338.
- [12] 李 勇, 黄建文, 陆骊工, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床分析 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 2187 - 2197.
- [13] 魏照光, 陆骊工, 邵培坚, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效观察[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46: 252 - 256.
- [14] 姚雪松, 闫 东, 曾辉英, 等. TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞肝癌 50 例 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 381 - 386.
- [15] 刘纪营, 金 洁, 管 生, 等. 肝功能状态对晚期肝癌介入治疗生存期的影响[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 247 - 250.
- [16] 陈俊伟, 庞鹏飞, 孟晓春, 等. TACE 联合索拉非尼治疗原发性肝癌合并不同分型门静脉癌栓的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2013, 93: 663 - 667.
- [17] Pinter M, Hucke F, Graziadei I, et al. Advanced - stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib[J]. Radiology, 2012, 263: 590 - 599.
- [18] Choi GH, Shim JH, Kim MJ, et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced - stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses[J]. Radiology, 2013, 269: 603 - 611.
- [19] Chung GE, Lee JH, Kim HY, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival [J]. Radiology, 2011, 258: 627 - 634.

(收稿日期:2014-03-08)

(本文编辑:俞瑞纲)