

索拉非尼联合 PVA 微粒化疗栓塞治疗肝癌并肝动-静脉分流的疗效及预后分析

刘秋松, 梅雀林, 何晓峰, 曾庆乐, 庞桦进, 肖利军

【摘要】 目的 评价索拉非尼联合 PVA 化疗栓塞(PVA-TACE)治疗肝癌合并肝动-静脉分流(HAVS)的疗效及预后因素。**方法** 110 例肝癌合并 HAVS 患者,采用索拉非尼+PVA-TACE 治疗(治疗组)17 例,PVA-TACE 治疗(对照组)93 例。依据 HAVS 的分流速度,采用不同大小的 PVA 化疗栓塞分流道。随访并分析生存期、并发症等。采用 Kaplan-Meier 法计算累计生存率,预后因素采用 Cox 模型分析。**结果** 治疗组与对照组中位生存期(overall survival, OS)分别为 12.8 个月和 7.7 个月,两组有统计学意义($\chi^2=3.907, P=0.048$)。两组 6、12 个月生存率分别为 78.8%、45.5%、66.7%、23.6%。多因素分析结果显示:联合索拉非尼(HR=0.351, P=0.007)及多次栓塞(HR=0.498, P=0.018)为独立保护因素,术前 AFP ≥ 400 ng/ml(HR=1.984, P=0.018)为独立危险因素。**结论** 索拉非尼联合 PVA-TACE 治疗中晚期肝癌并 HAVS 安全、有效,疗效优于单纯 PVA-TACE;术前 AFP 低表达及多次栓塞治疗患者的预后较好。

【关键词】 索拉非尼; 化疗栓塞, 治疗性; 癌, 肝细胞; 肝动-脉静脉分流; 疗效; 预后分析

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-04-0320-05

Sorafenib plus percutaneous chemoembolization with polyvinyl alcohol for hepatocellular carcinoma complicated by hepatic arteriovenous shunts: analysis of curative effect and prognosis LIU Qiu-song, MEI Que-lin, HE Xiao-feng, ZENG Qing-le, PANG Hua-jin, XIAO Li-jun. Department of Interventional Radiology, Affiliated Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510515, China

Corresponding author: MEI Que-lin, E-mail: meique_lin@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the curative effect of sorafenib plus percutaneous transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with polyvinyl alcohol (PVA) in treating hepatocellular carcinoma (HCC) associated with hepatic arteriovenous shunts (HAVS), and to discuss the factors which might influence the prognosis. **Methods** A total of 110 patients with HCC complicated by HAVS were enrolled in this study. Sorafenib plus PVA-TACE was employed in 17 patients (study group), and only PVA-TACE was adopted in 93 patients (control group). According to the velocity of HAVS, different sized PVA particles were separately used to obstruct the shunts. All the patients were followed up, and the overall survival (OS), postoperative complications, etc. were analyzed. By using Kaplan-Meier method, the cumulative survival rates were calculated, and multivariate Cox proportional hazard model was used to analyze the survival prognostic factors. **Results** The median overall survivals of the study group and the control group were 12.8 months and 7.7 months, respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=3.907, P=0.048$). The 6-month and 12-month survival rates of the study group were 78.8% and 45.5% respectively, and those for the control group were 66.7% and 23.6% respectively. Cox multivariate survival analysis revealed that combination use of sorafenib (HR=0.351, P=0.007) and multiple embolization procedures (HR=0.498, P=0.018) were independent protection factors, while preoperative AFP value ≥ 400 ng/ml (HR=1.984, P=0.018) was an independent risk factor. **Conclusion** For the treatment of HCC complicated by HAVS,

sorafenib plus PVA-TACE is safe and effective, its therapeutic effect is superior to simple PVA-TACE. Usually, satisfactory survival prognosis can be expected in patients who have lower preoperative AFP level and who have received multiple embolization procedures.(J Intervent Radiol, 2016, 25: 320-324)

【Key words】 sorafenib; chemoembolization, therapeutic; carcinoma, hepatocellular; hepatic arteriovenous shunt; therapeutic effect; prognostic analysis

中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)常合并肝动-静脉分流(hepatic arteriovenous shunts, HAVS),发生率为 28.8%~63.2%^[1-2]。HAVS 引发或加重门静脉高压,导致顽固性腹水、食管胃底静脉曲张破裂大出血及肺转移等,从而严重影响患者的生活质量及生存期^[3]。索拉非尼具有抑制肿瘤细胞增殖及新生血管形成的双重的抗肿瘤作用^[4],被推荐作为血管侵犯或远处转移进展期肝癌的首选治疗^[5]。而 PVA 微粒具有不可吸收性、低再通率及操控性较好等优点,可达到 HAVS 末梢性栓塞^[6]。本研究回顾性分析 2013 年 1 月至 2014 年 12 月本院收治 110 例中晚期 HCC 合并 HAVS 资料,探讨应用 PVA-TACE 联合索拉非尼的疗效及预后影响因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究收集 2013 年 1 月至 2014 年 12 月,在我院应用 PVA-TACE 治疗的 110 例中晚期 HCC 合并 HAVS 患者。采用索拉非尼+PVA-TACE 治疗(治疗组)17 例,单纯 PVA-TACE 治疗(对照组)93 例。两组基线情况差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表 1)。排除标准:终末期肝癌、门静脉主干被癌栓完全阻塞且侧支血管形成少、难以控制的高血压等。所有介入治疗均取得患者及其家属书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 PVA-TACE 组常规插管至腹腔干和(或)肠系膜上动脉行血管造影(对比剂注入速率 4 ml/s,总量 16 ml),评估肿瘤血供、HAVS 类型及速度,然后进一步超选择插管至分流供血动脉及肿瘤供血动脉进行化疗栓塞。HAVS 分为 3 型^[7]:慢速型、中速型及快速型,相对应的分别应用 300~500、500~710 和 710~1 000 μm PVA 微粒(COOK 公司,美国)栓塞。先用适量 PVA 化疗药物混悬剂(由 0.5~1 瓶 PVA 微粒、表柔比星 10 mg、奥沙利铂 50 mg 及适量对比剂混合制成)栓塞至分流速度明显减缓或消失,再使用碘油化疗乳剂栓塞(由碘化油 5~15 ml、表柔比星 10~20 mg、奥沙利铂 50~100 mg、丝裂霉素 10 mg 及适量对比剂混合制成,具体使用总量根据

表 1 110 例患者基线情况 (例)

参数	A 组(17 例)	B 组(93 例)	χ^2	P 值
性别				
男	16	82	0.518	0.472
女	1	11		
ECOG PS 评分 ^a				
0	12	78	1.607	0.205
1	5	14		
2	0	1		
Child-Pugh 分级				
A 级	11	57	0.070	0.791
B 级	6	36		
分流类型				
A-PVS ^b	14	77	0.001	0.975
A-HVS ^c	3	12		
混合型	0	4		
分流速度分型				
快速型	2	31	1.661	0.198
中速型	10	38		
慢速型	5	24		
最大肿瘤直径				
≤ 5 cm	10	26	2.633	0.105
5~10 cm	2	36		
≥ 10 cm	5	31		
AFP				
<400 ng/ml	5	40	1.090	0.297
≥ 400 ng/ml	12	53		
BCLC 分期 ^d				
B 期	2	21	1.007	0.316
C 期	15	72		
门静脉癌栓				
无	2	31	0.178	0.673
一级分支	10	25		
主干	5	37		
肝静脉癌栓				
无	15	85	0.172	0.678
有	2	8		

注:^a 美国东部肿瘤协作组行为状态评分;^b 肝动脉-门静脉分流;

^c 肝动脉-肝静脉分流;^d 巴塞罗那肝癌临床分期

肿瘤体积、血供、肝功能情况及分流栓塞程度调整)。如可超越分流供血动脉至远端肿瘤供血动脉,亦可先行肿瘤供血动脉化疗栓塞。透视下观察到靶血管血流明显减少或者停滞为治疗终点。

索拉非尼组给药方案:索拉非尼 400 mg, 2 次/d。根据不良反应调整剂量,如 400 mg, 每日 1 次,或 400 mg 隔日 1 次,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, TACE 方法同 PVA-TACE 组。

再次 TACE 时当日停药,术后恢复用药。

1.2.2 随访及疗效评价指标 随访方法以电话随访为主,结合门诊随访。记录口服索拉非尼患者的相关不良反应。本研究疗效评估首要指标为生存期。次要观察指标包括:①无进展生存期(progression-free survival, PFS);②肿瘤反应;③分流栓塞程度;④术后并发症。生存期计算方法为患者首次接受分流栓塞治疗至末次随访或死亡,研究终止时间为 2015 年 6 月。本研究肿瘤反应采用改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[8],疾病控制包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)及稳定(SD)。栓塞后即刻造影评估分流栓塞程度,将栓塞程度分为 3 级:①完全栓塞,指分流完全闭塞,造影复查未见静脉显影;②次全栓塞,指造影复查示少许分流残留,静脉显影明显延迟;③不完全栓塞,指造影复查示分流明显减少,但流速仅降低 1 级。

1.3 统计方法

两组的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料间比较采用独立样本 t 检验,计数资料组间比较采用多组秩和检验(Kruskal-Wallis test)。累计生存率采用 Kaplan-Meier 法、Log-Rank 检验计算。采用 Cox 比例风险模型进行多因素回归分析,单因素分析中 P 值<0.05 为列入标准,自变量筛选采用基于偏最大似然估计的后退法(Backward: LR)进行多因素分析。采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

2.1.1 总生存期(OS) 治疗组与对照组的中位 OS 分别为 12.8 个月、7.7 个月,两组差异有统计学意义($\chi^2=3.907$, P=0.048)。治疗组和对照组的 6、12 个月生存率分别为 78.8%、45.5%和 66.7%、23.6%(图1)。

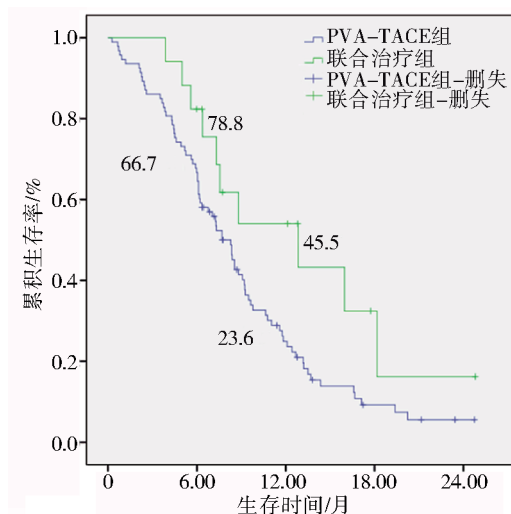


图1 两组患者的累计生存率

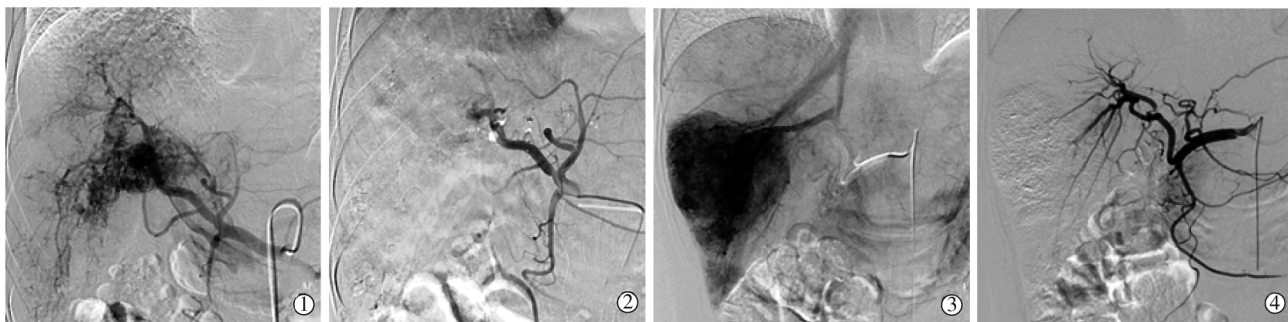
2.1.2 无进展生存期(PFS) 治疗组和对照组两组的中位 PFS(mPFS)分别为 3.6 和 2.9 个月,两组患者的 mPFS 差异无统计学意义($\chi^2=1.018$, P=0.313)。

2.1.3 肿瘤反应 治疗组中可评价疗效 15 例, PR 为 2 例、SD 为 6 例、PD 为 7 例, A 组疾病控制率(disease control rate, DCR)为 53.3%(8/15)。对照组中可评价疗效 62 例 PR 为 6 例、SD 为 20 例、PD 为 36 例, DCR 为 41.9%(26/62)。

2.1.4 不同分流速度类型的分流栓塞程度 86 例为完全栓塞(治疗组 14 例,对照组 72 例), 13 例为次全栓塞(治疗组 2 例,对照组 11 例), 11 例为不完全栓塞(治疗组 1 例,对照组 10 例)。两组的分流栓塞程度无统计学差异($\chi^2=0.249$, P=0.618)见图 2。

2.2 生存期的单、多因素分析结果

单因素分析结果显示:术前 AFP 水平、PS 评分、Child-Pugh 分级、多次栓塞、分流栓塞程度、联合索拉非尼及疾病控制情况的生存期差异有统计学意义(均 P<0.05)。多因素分析结果显示:联合索拉非尼(HR=0.351, 95%CI: 0.165~0.747, P=0.007)及多



①②快速型肝动脉-门静脉分流,使用 710~1 000 μm PVA 栓塞,复查造影示分流完全栓塞;③④中速型肝动脉-肝静脉分流,使用 500~710 μm PVA 栓塞,复查造影示分流完全栓塞

图2 不同分流流速栓塞情况

次栓塞($HR=0.498$, $95\%CI:0.279\sim0.887$, $P=0.018$)为独立保护因素,术前 $AFP \geq 400$ ng/ml ($HR=1.984$, $95\%CI:1.124\sim3.502$, $P=0.018$)为独立危险因素。

2.3 主要并发症

索拉非尼相关不良反应:轻度腹泻(15 例)、轻度手足皮肤反应(15 例)、皮疹(2 例)、乏力(1 例)、全身不适感(2 例),其中 2 例出现难以耐受的全身不适感,予以减量、短暂停药,其余患者均规律服用,未出现减量或停药。PVA-TACE 相关并发症:所有患者均出现不同程度的栓塞后综合征,术后出现 Child-Pugh C 级 14 例次(6.7%),急性肝衰竭 1 例次(0.5%),上消化道出血 3 例次(1.4%)。术后 30 d 患者病死率为 4.5%(5/110),其中 3 例死于食管胃底静脉曲张破裂大出血。出现严重并发症及死亡病例均为对照组患者。

3 讨论

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^[9]。索拉非尼通过抑制 Raf/MEI/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细胞生长因子受体,可延长中晚期肝癌患者中位 OS 近 3 个月^[4, 10]。大量临床研究证实索拉非尼联合 TACE 可延长进展期肝癌患者的疾病进展时间(time to progression, TTP)及 OS^[11-16]。START 试验最终结果显示索拉非尼联合 TACE 治疗亚洲肝癌患者具有良好的安全性和疗效,完全缓解率达 52.6%,DCR 为 93.7%,中位 PFS 及 TTP 分别为 384 d、415 d,3 年生存率为 86.1%,该研究疗效较好原因与其 Child-Pugh A 级(91.8%)及 BCLC-B 期(81.5%)患者比例较高相关^[16]。Zhu 等^[13]报道索拉非尼联合 TACE 治疗 46 例 HCC 并门静脉癌栓,中位 TTP 为 6.0 个月,DCR 为 57.0%;中位总 OS 为 11.0 个月,其中癌栓累及门脉主干、一级分支、二级分支以上的中位 OS 分别为 3.0、13.0 和 15.0 个月。

文献报道 PVA-TACE 可安全、有效栓塞治疗 HCC 合并 HAVS^[6, 13]。Shi 等^[17]报道索拉非尼联合 TACE 治疗 1 例巨块型肝癌并肝动-门脉分流取得良好疗效,提示该治疗模式的具有可行性。Theysohn 等^[18]报道 7 例 HCC 因合并严重 HAVS 而禁忌使用放射性微球钇 90 动脉栓塞,经索拉非尼治疗后复查 4 例的分流速度明显减缓,推测索拉非尼可减少动静脉分流。因此推测在 PVA-TACE 基础上联合索拉非尼可具有双重抑制肿瘤生长及闭塞 HAVS 作

用,可取得更好临床疗效。本研究 17 例联合治疗患者疾病控制情况、生存预后均较对照组改善,两组的中位 PFS 分别为 3.6 和 2.9 个月,DCR 分别为 53.3%、41.9%。治疗组和对照组中位 OS 分别为 12.8、7.7 个月,两组患者的生存期差异有统计学意义($\chi^2=3.907$, $P=0.048$)。多因素分析显示联合索拉非尼($HR=0.351$, $P=0.007$)患者的生存预后较好。

AFP 高表达预示着肿瘤生物学行为较差、肿瘤负荷较大及预后不良^[19]。本研究多因素分析显示术前 AFP 高表达($HR=1.984$, $P=0.018$)为独立危险因素。多因素分析显示多次栓塞治疗($HR=0.498$, $P=0.018$)患者预后较好,提示经多次栓塞治疗可较为有效控制肝脏病灶,减缓、闭塞 HAVS,从而改善患者生存预后及生存质量。

索拉非尼联合 TACE 治疗耐受性良好,不良反应通常可控。主要不良反应有栓塞后综合征、手足皮肤反应、腹泻、脱发、高血压、消化道出血、血小板减少等,大部分为 1~2 级不良反应,经对症处理后可缓解,而 3 级以上不良反应主要为手足综合征、腹泻、消化道出血、血小板减少等,多数与索拉非尼相关,经减量或停药后可缓解^[13, 16]。本研究治疗组患者对索拉非尼耐受性良好,15 例(88.2%)患者可坚持规律、足量服用,主要的不良反应为轻度的腹泻及轻度手足皮肤反应,经对症处理后可缓解,提示对联合治疗模式的耐受性良好。本研究术后 30 d 患者病死率(4.5%)及消化道出血发生率(1.4%)均略高于 TACE 质量控制指南所建议阈值(术后 30 d 患者病死率 $<4.0\%$,消化道出血发生率 $<1.0\%$)^[20]。3 例消化道出血患者术前均存在食管胃底静脉曲张、肝动-门脉分流、门脉癌栓形成等出血危险因素,分流栓塞程度均达到完全栓塞。因此,临床上在追求疗效同时需考虑治疗风险,高危患者以分次栓塞为宜。

综上所述,索拉非尼联合 PVA-TACE 较单 PVA-TACE 能更好改善中晚期 HCC 合并 HAVS 患者生存预后。术前 AFP 低表达及多次栓塞治疗患者的生存预后较好。但由于本研究为回顾性分析且联合治疗组样本量较少,不可避免存在选择偏倚。因此未来还有待前瞻性大样本随机对照试验进一步验证该治疗模式的安全性及有效性,以及联合治疗模式对 HAVS 的作用机制进行研究探索,以制定合理的联合治疗方案。

[参考文献]

- [1] Ngan H, Peh WC. Arteriovenous shunting in hepatocellular carci-

- noma: its prevalence and clinical significance[J]. Clin Radiol, 1997, 52: 36-40.
- [2] Oh D, Shin SW, Park HC, et al. Changes in arterioportal shunts in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis who were treated with chemoembolization followed by radiotherapy [J]. Cancer Res Treat, 2015, 47: 251-258.
- [3] 孙磊, 施海彬, 刘圣, 等. 肝细胞癌肝动脉门静脉分流形成的相关因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 206-210.
- [4] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378-390.
- [5] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53: 1020-1022.
- [6] Kim YJ, Lee HG, Park JM, et al. Polyvinyl alcohol embolization adjuvant to oily chemoembolization in advanced hepatocellular carcinoma with arterioportal shunts[J]. Korean J Radiol, 2007, 8: 311-319.
- [7] Mei Q, Li Y. Transcatheter arterial embolization of hepatic arteriovenous shunts in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Semin Intervent Radiol, 2012, 29: 237-240.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [9] Chung YH, Han G, Yoon JH, et al. Interim analysis of START: Study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial[J]. Int J Cancer, 2013, 132: 2448-2458.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination trans arterial chemoembolization(TACE) plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 3389-3396.
- [13] Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib: a retrospective controlled study [J]. Radiology, 2014, 272: 284-293.
- [14] Zheng J, Shao G, Luo J. Analysis of survival factors in patients with intermediate-advanced hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib [J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16: 1012-1017.
- [15] 张璐西, 施海彬, 刘圣, 等. TACE 联合索拉非尼治疗 BCLC-C 期肝细胞癌 20 例疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 954-958.
- [16] Chao Y, Chung YH, Han G, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial[J]. Int J Cancer, 2015, 136: 1458-1467.
- [17] Shi HB, Yang ZQ, Liu S, et al. Transarterial embolization with cyanoacrylate for severe arterioportal shunt complicated by hepatocellular carcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 412-421.
- [18] Theysohn JM, Schlaak JF, Muller S, et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma: potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 949-952.
- [19] 毕新宇, 阎涛, 赵宏, 等. 甲胎蛋白水平与肝细胞癌预后相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94: 2645-2649.
- [20] Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 225-232.

(收稿日期:2015-07-30)

(本文编辑:俞瑞纲)