

# 肝动脉化疗栓塞术联合索拉菲尼治疗原发性肝癌的疗效观察

金丹<sup>1</sup>, 周烈<sup>2</sup>, 吴明勇<sup>1</sup>, 全柳霞<sup>1</sup>, 叶夏潮<sup>1</sup>, 刘旭阳<sup>1</sup>, 肖修兰<sup>2</sup>

1. 重庆市开州区人民医院肿瘤科, 重庆 405400; 2. 重庆市开州区人民医院设备科, 重庆 405400

**摘要:** **目的** 探肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合索拉菲尼治疗原发性肝癌的疗效。**方法** 选取 2013 年 4 月至 2016 年 2 月收治的 88 例原发性肝癌患者。将所有患者随机分为两组:实验组 37 例,对照组 51 例。实验组行 TACE 联合索拉菲尼治疗,对照组仅行 TACE 治疗,观察实验组及对照组的临床疗效及不良反应发生情况。**结果** 在治疗期间两组患者的血小板减少、白细胞减少、肝功能损伤、胃肠道反应等不良反应发生率比较差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.885, 0.918, 2.267, 0.449, P$  均  $> 0.05$ )。治疗有效率及疾病控制率实验组分别为 73.0% 和 91.9%, 对照组分别为 35.3% 和 58.8%, 实验组显著高于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 28.623, 29.493, P$  均  $< 0.01$ )。**结论** 相比于单纯行 TACE 术治疗, TACE 联合索拉菲尼治疗原发性肝癌, 能有效控制病情恶化, 延缓肿瘤进展, 从而延长患者生存期, 且索拉菲尼不会增加患者不良反应发生率, 安全性好。

**关键词:** 肝动脉化疗栓塞术; 索拉菲尼; 肝癌; 不良反应

**中图分类号:** R 735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)03-0339-03

原发性肝癌是常见的五大恶性肿瘤之一, 死亡率高。其起病多较隐匿, 潜伏期较长, 发展缓慢, 因此确诊时大多已至肿瘤晚期, 无手术治疗指征<sup>[1]</sup>。临床上对于无法进行外科治疗的中晚期原发性肝癌有许多治疗方法, 其疗效也各有不同。应用较为广泛的肝动脉化疗栓塞术(TACE), 是首选的治疗方法之一, 有较好的近期疗效<sup>[2]</sup>。但由于原发性肝癌的血供特点, 栓塞肝动脉后由于侧支循环形成以及存在门静脉的血供, 单纯应用 TACE 治疗往往难以根治中晚期肝癌, 尤其是对大肝癌的远期疗效欠佳。其原因是动脉栓塞后肿瘤组织局部发生缺血缺氧、坏死, 引起血管内皮生长因子的生成增加, 进一步引起瘤体内新生血管形成, 导致肿瘤的复发<sup>[3]</sup>。因此若对中晚期肝癌行 TACE 治疗的同时联合药物治疗抑制血管生成, 有可能提高临床疗效, 减少肿瘤复发转移并延长生存期。索拉菲尼具有抑制肿瘤血管生成及肿瘤细胞增殖等作用。相关研究表明, 作为第一个被证实能改善晚期原发性肝癌患者生存的靶向药物, 索拉菲尼能有效抑制癌细胞增殖及新生血管形成, 是临床治疗肿瘤的又一重要药物<sup>[4]</sup>。为进一步探讨和分析 TACE 联合索拉菲尼和单纯 TACE 两种疗法对无法进行手术治疗的中晚期肝癌的疗效, 本研究通过对 88 例 2013 年 4 月至 2016 年 2 月在本院接受治疗的原发性肝癌

患者进行研究, 对两种疗法的有效率、疾病控制率及不良反应发生率进行对比分析, 以评价两者的临床作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 4 月至 2016 年 2 月本院收治的 88 例原发性肝癌患者, 男 47 例, 女 41 例, 年龄 21 ~ 77 (48.2 ± 14.4) 岁。所有患者均经 CT、MRI、B 超等影像学检查及肿瘤标志物检查, 结果均符合原发性肝癌表现, 并均通过病理检查确诊为原发性肝癌。患者治疗前预计生存期  $\geq 3$  个月, 临床分期 III ~ IV 期, 有介入治疗指征; 参与研究的所有患者均已充分了解相关内容并在研究前自愿签署知情同意书, 本研究经过伦理委员会批准, 符合医学伦理要求。排除标准: (1) 有门静脉癌栓或下腔静脉癌栓者; (2) 肝功能分级 Child C 级, 肝肾功能衰竭者; (3) 门静脉主干完全阻塞或严重门静脉高压, 胃食管静脉曲张有破裂出血危险者; (4) 合并明显黄疸、严重肝硬化者; (5) 肿瘤体积超过全肝体积 70% 以上者; (6) 非原发性肝癌或已出现肝外转移的肝癌患者; (7) 近期接受过放化疗等相关抗肿瘤治疗患者; (8) 伴有其他疾病: 血液性疾病或凝血异常者, 糖尿病未予控制或合并全身严重感染者, 伴有严重的心脏病者; (9) 对相关药物过敏者, 对药物不良反应严重不耐受无法完成治疗方案者<sup>[5]</sup>。将所有患者随机分为两组: 实验组 37 例, 男 22 例, 女 15 例; 年龄 21 ~ 75

(46.7 ± 13.3) 岁; 临床分期Ⅲ期 28 例, Ⅳ期 9 例。对照组 51 例, 男 30 例, 女 21 例; 年龄 23 ~ 77 (49.7 ± 15.3) 岁; 临床分期Ⅲ期 39 例, Ⅳ期 12 例。两组一般资料相比, 差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组仅行 TACE 治疗, 在设备支持下, 应用 Seldinger 法由右侧股动脉穿刺, 选择性插管至腹腔干动脉及肠系膜上动脉, 经导管高压注射造影剂, 观察肿瘤病灶的供血状况, 然后进行选择插管至肿瘤供血动脉, 经导管灌注化疗药物丝裂霉素 6 ~ 12 mg, 吡喃阿霉素 40 ~ 60 mg, 药物剂量根据肿瘤病灶大小及其血供和患者体表面积确定, 再根据肿瘤的供血状况、大小以及肝功能等情况, 对肿瘤供血动脉分支给予碘化油结合明胶海绵进行动脉栓塞<sup>[6]</sup>。实验组使用与对照组相同的方法和药物行 TACE 术, 在此基础上, 从术后第 3 天开始联合索拉菲尼 (德国 Bauer Schering Pharma AG 生产) 400 mg 口服治疗, 2 次/d, 根据不良反应调整药物剂量, 可适当减量至 200 mg/d。索拉菲尼治疗疗程为 6 个月, 联合应用至第 6 个月或患者出现肿瘤进展或复发<sup>[7]</sup>。

**1.3 观察指标** 观察实验组及对照组临床疗效及不良反应发生情况。

**1.4 疗效评价标准** 所有患者均随访 1 年, 行 CT 检测肿瘤病灶大小, 参照 mRECIST 标准进行疗效评价<sup>[8]</sup>, 根据肿瘤病灶大小变化分为: (1) 完全缓解 (CR), 所有病灶未见活性, 且无新发病灶出现; (2) 部分缓解 (PR), 肿瘤病灶最大径缩小 ≥ 50%, 且无新发病灶出现; (3) 稳定 (SD), 肿瘤病灶最大径缩小 < 50%, 增大 ≤ 25%; (4) 进展 (PD), 肿瘤病灶最大径增大 > 25% 或出现新发肿瘤。并计算有效率 (RR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%; 疾病控制率 (DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。

**1.5 统计学方法** 本研究所涉及的数据均录入 SPSS 13.0 行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 实验组与对照组在治疗过程中不良反应发生情况比较** 在治疗期间两组患者的血小板减少、白细胞减少、肝功能损伤、胃肠道反应等不良反应发生率比较差异均无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.885, 0.918, 2.267, 0.449; P$  均 > 0.05)。见表 2。

**2.2 实验组与对照组临床疗效比较** 治疗有效率及

疾病控制率实验组分别为 73.0% 和 91.9%, 对照组分别为 35.3% 和 58.8%, 实验组显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 28.623, 29.493; P$  均 < 0.01)。见表 3。

表 2 实验组与对照组不良反应发生率比较 例 (%)

组别	例数	血小板减少	白细胞减少	肝功能损伤	胃肠道反应
实验组	37	15(40.5)	20(54.1)	5(13.5)	20(54.1)
对照组	51	24(47.1)	31(60.8)	11(21.6)	30(58.8)
$\chi^2$ 值		0.885	0.918	2.267	0.449
$P$ 值		0.347	0.338	0.132	0.503

表 3 实验组与对照组临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效	疾病控制
实验组	37	7(18.9)	20(54.1)	7(18.9)	3(8.1)	27(73.0)	34(91.9)
对照组	51	2(3.9)	16(31.4)	12(23.5)	21(41.2)	18(35.3)	30(58.8)
$\chi^2$ 值						28.623	29.493
$P$ 值						0.000	0.000

## 3 讨论

由于肝脏解剖的特点, 其同时接受来自肝动脉以及门静脉的双重血供。对于肝癌患者, 肿瘤病灶的血供超过 90% 来自肝动脉<sup>[10]</sup>。因此通过肝动脉分支栓塞阻断肿瘤病灶的局部血供, 使肿瘤缺血坏死是临床上用于治疗肝癌的有效方法。TACE 通过栓塞供血动脉不仅使肿瘤缺血坏死, 而且能提高肝癌病灶局部的药物浓度, 提高化疗药物疗效, 并降低全身血药浓度从而降低不良反应发生率及减少药物对肝肾功能的损害<sup>[11]</sup>。

新生血管形成是导致肿瘤进展及发生转移的重要因素, 抑制新生血管生成能有效控制肿瘤的复发<sup>[12]</sup>。TACE 虽阻断肿瘤病灶局部动脉血供, 但由于肝脏具有双重血供, 且术后局部侧支循环能一定程度使病灶恢复血供, 从而导致肿瘤复发, 使远期疗效不够理想。相关研究表明, 肝癌患者单纯行 TACE 术后肿瘤病灶死亡率低于 45%, 常需多次 TACE 治疗, 因此加重了 TACE 术及化疗药物对肝肾功能的损害, 增加了不良反应及并发症发生率<sup>[13]</sup>。多靶点分子靶向药物索拉菲尼属于抗肿瘤多靶点的多激酶抑制剂<sup>[14]</sup>。其通过作用于肿瘤的细胞以及抑制血管生成发挥抗肿瘤作用。索拉菲尼可通过作用于丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶, 抑制受体酪氨酸激酶 KIT 以及丝氨酸/苏氨酸激酶, 从而发挥其抑制肿瘤细胞增殖的作用。另外, 该药还可通过上游抑制受体酪氨酸激酶血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 和血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 及下游抑制 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶, 发挥其抑制肿瘤血管生成的作用<sup>[15]</sup>。由于肝癌多为富血管性肿

瘤,血管内皮生长因子在肝癌的生长及转移过程中起重要作用,索拉菲尼抑制肿瘤血管生成的作用使其在肝癌的治疗中具有重要价值<sup>[16]</sup>。由于索拉菲尼具有抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成的双重抗肿瘤作用,其对肾癌、肝癌、黑色素瘤等多种肿瘤均有抑制作用<sup>[17]</sup>。

本研究数据表明,在治疗期间实验组和对照组患者的血小板减少、白细胞减少、肝功能损伤、胃肠道反应等不良反应发生率比较差异均无统计学意义。说明仅行 TACE 术和 TACE 联合索拉菲尼治疗肝癌患者的不良反应发生情况相仿,加用索拉菲尼治疗并未提高患者的不良反应发生率。其不良反应多发生于用药后 2~4 周,经治疗后逐渐缓解。索拉菲尼不良反应的发生考虑与其多靶点的作用机制有关。两组患者的不良反应主要是胃肠道反应以及白细胞减少,且其程度均可耐受,经对症处理后均可好转。共有 43 例患者出现腹泻,经收敛类止泻药治疗后症状缓解,低脂及高纤维素饮食能有效预防恶心、腹泻等胃肠道反应的发生。通过积极预防以及对症治疗,两组均无患者因不良反应导致停药。实验组的治疗有效率及疾病控制率分别为 73.0% 和 91.9%,对照组分别为 35.3% 和 58.8%,实验组显著高于对照组,说明 TACE 联合索拉菲尼治疗肝癌患者的有效率及疾病控制率均高于仅行 TACE 术治疗。相关研究显示,索拉菲尼可以延缓或改善肝癌患者病情的发展,延长患者生存时间,改善其生活质量,具有明显的临床抗癌疗效,已被证明是一种高效的抗肿瘤药物<sup>[18-19]</sup>。本研究结果与上述研究结果基本相符。

综上所述,相比于单纯行 TACE 术治疗,TACE 联合索拉菲尼治疗原发性肝癌,能有效控制病情恶化,延缓肿瘤进展,从而延长患者生存期,且索拉菲尼不会增加患者不良反应发生率,安全性好。

## 参考文献

[1] Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma; results of the multicenter, phase II SOCRATES trial [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(5): 947-954.

[2] 王卫东, 黄巧胜, 倪嘉延, 等. TACE 与索拉菲尼联合治疗中晚期肝癌临床研究的 Meta 分析 [J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(11): 1816-1821.

[3] Cui HZ, Dai GH, Shi Y, et al. Sorafenib combined with TACE in advanced primary hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(122): 305-310.

[4] Nakamura K, Beppu T, Hayashi H, et al. Recurrence-free survival of

a hepatocellular carcinoma patient with tumor thrombosis of the inferior vena cava after treatment with sorafenib and hepatic resection [J]. *Int Surg*, 2015, 100(5): 908-914.

- [5] 付元, 纪建松, 涂建飞, 等. TACE 联合 RFA 及索拉菲尼在肝癌外科术后复发治疗中的临床应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(12): 1067-1071.
- [6] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1090-1098.
- [7] 杨明, 罗克品, 谢岳云, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉菲尼治疗中晚期肝细胞癌 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2013, 25(4): 265-268.
- [8] Hu H, Duan Z, Long X, et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization versus transarterial chemoembolization alone for advanced-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96620-e96620.
- [9] Zhang YF, Wei W, Wang JH, et al. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma with hepatic vein tumor thrombus [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4239-4246.
- [10] Lee S, Kim BK, Kim SU, et al. Efficacy of sorafenib monotherapy versus sorafenib-based loco-regional treatments in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77240.
- [11] Murata S, Mine T, Ueda T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization based on hepatic hemodynamics for hepatocellular carcinoma [J]. *Scientific World Journal*, 2013, 2013: 479805.
- [12] 张惠洁, 郭卫东, 屈振杰. TACE 联合索拉菲尼治疗原发性肝癌的疗效观察及血清 VEGF、bFGF 水平的变化 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(21): 3164-3168.
- [13] Singla S, Hochwald SN, Kuvshinov B. Evolving ablative therapies for hepatic malignancy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(7): 230174.
- [14] 谢佳杭, 王久惠. 索拉菲尼联合 TACE 治疗进展期原发性肝癌疗效及并发症分析 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2015, 28(3): 152-154.
- [15] Tawada A, Chiba T, Ooka Y, et al. Efficacy of transarterial chemoembolization targeting portal vein tumor thrombus in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(8): 4231-4237.
- [16] 马丽丽, 韩忠诚, 柳江. 肝动脉化疗栓塞术联合索拉菲尼治疗肝细胞肝癌的临床疗效与安全性评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(15): 1497-1499.
- [17] Finn RS. Development of molecularly targeted therapies in hepatocellular carcinoma; where do we go now? [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 390-397.
- [18] Terazawa T, Kondo S, Hosoi H, et al. Transarterial infusion chemotherapy with cisplatin plus S-1 for hepatocellular carcinoma treatment: a phase I trial [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 301.
- [19] Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by percutaneous radio-frequency ablation (RFA) is affected by complete radiological response [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70016.

收稿日期: 2016-12-27 修回日期: 2017-02-02 编辑: 王国品