

索拉菲尼联合 TACE 治疗肝癌术后复发的临床疗效分析

刘 俊 李灼日 郑进方 周开伦 陈 骋 武金才

摘 要 **目的** 对比肝动脉化疗栓塞与联合索拉菲尼治疗肝癌术后复发患者的临床疗效。**方法** 将 2013 年 1 月~2015 年 1 月笔者医院收治的 56 例肝癌术后复发患者,根据治疗方式不同分为两组,对照组 26 例仅单纯行 TACE 治疗,观察组 30 例在行 TACE 治疗后 1 周开始服用索拉菲尼,治疗后对患者的近期疗效、中位生存期及肝外转移情况进行随访。**结果** 治疗 1 个月后,观察组总有效率(66.7%) 优于对照组(38.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$);随访至 2016 年 12 月,观察组中位生存时间 15.8 个月,大于对照组 10.8 个月($P < 0.05$),观察组肝外转移率 3.33% 小于对照组 23.08% ($P < 0.05$)。**结论** TACE 联合索拉菲尼可有效延长肝癌术后复发患者肿瘤进展期,提高生存时间,降低远处转移率,有望使肝癌术后复发患者获益。

关键词 肝细胞癌 索拉菲尼 肝动脉化疗栓塞 肿瘤复发

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.007

Clinical Analysis of Sorafenib Combined with TACE in the Treatment of Postoperative Recurrence in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Liu Jun, Li Zhuori, Zheng Jinfang, et al. Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Hainan Province, Hainan 570311, China

Abstract **Objective** To compare the clinical efficacy of TACE and combined with sorafenib in the treatment of postoperative recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. **Methods** From January 2013 to January 2015, 56 patients with postoperative recurrence hepatocellular carcinoma in our hospital on the basis of different treatment methods were divided into two groups. In control group, 26 cases were treated with TACE alone. In the observation group, 30 cases were treated with TACE combined with sorafenib. After treatment, the patients of short-term efficacy, median survival and extrahepatic metastasis were followed up. **Results** After one-month treatment, the total effective rate of the observation group (66.7%) was better than that of the control group (38.5%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Follow up to December 2016, the median survival time was 15.8 months in the observation group, which was higher than that of 10.8 months in the control group ($P < 0.05$). The extrahepatic metastasis rate of the observation group was 3.33% lower than that of the control group (23.08%) ($P < 0.05$). **Conclusion** TACE combined with sorafenib can effectively extend recurrent tumor progression, increase the survival time, reduce distant metastasis rate, it could benefit the patients with postoperative HCC recurrence.

Key words Hepatocellular carcinoma; Sorafenib; TACE; Neoplasm recurrence

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌,目前临床上对于原发性早期肝癌的治疗已达成共识,根治性手术切除仍是最有效的治疗方式^[1]。但肝癌切除术后肿瘤较高的复发率严重影响了手术疗效,有文献报道肝癌术后 5 年累计复发率高达 70% 以上^[2]。对于肝癌术后复发患者,再次手术切除仍是第一选择^[3]。但对于多数不能再次手术的患者,临床上将肝动脉化疗栓塞术(TACE)作为其治疗的首选方法^[4]。由于 TACE 属于姑息性治疗手段,

治疗后其远期生存仍不理想,因此有必要研究联合其他治疗方法提高其治疗效果。笔者所在科室采用索拉菲尼联合 TACE 治疗肝癌术后复发患者取得较为满意的疗效,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院 2013 年 1 月~2015 年 1 月收治的 56 例临床资料完整的肝癌术后复发患者作为研究对象,纳入组患者均在笔者医院行肝癌根治术,术后的病理证实为肝细胞癌。(1)纳入标准:①复发的肿瘤病灶局限在肝内且经 MDT 讨论不能再次手术切除,无远处器官转移;②经 AFP、影像学 CT 或 MRI 检查诊断符合肝细胞性肝癌诊断标准;

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660489)

作者单位:570311 海口,海南省人民医院肝胆外科

通讯作者:武金才,电子邮箱:wujincai021@126.com

③肝功能 Child - Pugh A 级或 B 级经治疗后 A 级。
(2)排除标准:①肝癌术后曾预防性行 TACE 或接受其他抗肿瘤方法治疗;②肝功能失代偿;③肝内弥漫性病灶,合并门静脉主干癌栓或腔静脉癌栓。观察组 30 例接受 TACE 联合索拉非尼治疗,选用同期患者 26 例单纯行 TACE 治疗作为对照组,两组患者的临床特征经统计学分析具有可比性($P > 0.05$,表 1)。

表 1 56 例肝癌术后复发患者一般资料(n)

临床参数	观察组($n=30$)	对照组($n=26$)	P
年龄(岁)			
≤60	20	18	0.838
>60	10	8	
肿瘤直径(cm)			
≤5	13	7	0.201
>5	17	19	
AFP 值			
≤400	24	22	0.653
>400	6	4	
门静脉转移			
有	17	13	0.618
无	13	13	
复发时间(年)			0.547
≤2	25	20	
>2	5	6	
肿瘤数目			0.712
单发	21	17	
多发	9	9	
肝硬化			0.827
有	26	22	
无	4	4	

2. 治疗方法:TACE 治疗(对照组)局部麻醉下采用改良 Seldinger 法经右股动脉穿刺插管,在 DSA 显示下插管至腹腔动脉和肠系膜上动脉后造影,造影后将微导管超选择插管至肝左或肝右动脉,依据肿瘤直径注入吡柔吡星 30 ~ 50mg、卡铂 100 ~ 200mg、5 - FU1000mg 及超液化碘化油 5 ~ 10ml 充分混匀乳剂缓慢注入,明胶海绵颗粒填塞肿瘤血管,栓塞后造影肿瘤血管未见显影。TACE 术后 4 ~ 8 周复查腹部 CT 或 MRI,对照组及观察组均行 TACE 治疗 1 ~ 3 次。TACE + 索拉非尼治疗(观察组)在 TACE 治疗的基础上加用索拉非尼,从 TACE 治疗后 1 周开始口服索拉非尼,服用剂量 400mg 每天两次,出现不良反应难以耐受时剂量减半。

3. 随访及疗效评价:随访日期截至 2016 年 12 月,采用电话、门诊及住院资料等随访方式,治疗结束后 4 周,依据 WHO 实体瘤疗效评价标准(RECIST)

评价两组患者的近期疗效:分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),总有效率(%) = (完全缓解 + 部分缓解)/总例数 × 100%。

4. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,应用 Kaplan - Meier 法计算中位生存期及绘制生存曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效:观察组总有效率为 66.7%,治疗组总有效率为 38.5%,观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.035$,表 2)。

表 2 观察组和治疗组的近期疗效(n)

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
观察组	30	0	20	9	1	66.7
对照组	26	0	10	9	7	38.5

2. 中位生存期:见图 1。

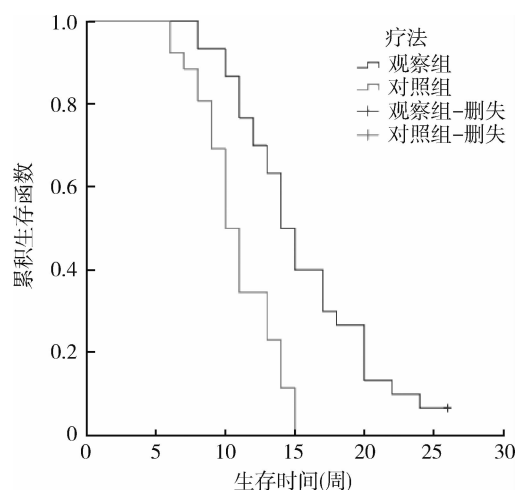


图 1 中位生存期

3. 远处转移情况:对照组有 6 例(23.08%)发生远处转移,其中肺转移 4 例,骨转移 2 例,观察组 1 例(3.33%)发生肺转移,两组患者肝外转移发生率比较,差异有统计学意义($P = 0.026$)。

讨 论

肝癌是我国最常见的恶性消化道肿瘤,近年来随着医疗技术的提高和对肝癌认识理念的深入,逐渐形成了以手术切除为主,介入栓塞,射频消融,免疫治疗,靶向治疗,放化疗等相关治疗为辅的个体化综合治疗模式,尽管在肝癌的手术方式和围术期的处理上有了很大进步,然而肝癌术后复发率依然很高,术后

较高的复发率极大的降低了患者生存率,成为肝癌术后死亡的主要原因。如何预防肿瘤复发,延缓肿瘤生长及选用哪种有效方式治疗肝癌术后复发患者成了当前研究的热点^[5,6]。

我国大多数肝癌患者由乙肝肝硬化基础上发展而来,术后再次复发时由于受肿瘤大小、生长部位、肝硬化程度、肝功能储备等情况难以耐受再次手术,此时,姑息性治疗方法如 TACE 就成为治疗肝癌术后复发的主要手段。但 TACE 属于非根治性治疗,其远期疗效并不理想,主要原因:①TACE 使得肿瘤细胞组织缺氧,血管内皮生长因子表达上调,肿瘤侧支循环代偿性建立导致加速出现肿瘤复发,转移;②多次行 TACE 治疗会使得本来就合并肝硬化的患者肝功能进一步损害。索拉非尼(商品名多吉美)是 FDA 首个批准用于治疗非手术 HCC 患者的一线靶向治疗药物,大量研究表明,索拉非尼作为一种多靶点抗肿瘤药物,除了可以通过阻断血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板源性生长因子受体(PDGFR)来抑制肿瘤再生血管,还可以作用于(Raf/MEK/ERK)信号通路来抑制肿瘤细胞增殖,达到双重抗肿瘤效果^[7]。有研究者认为,TACE 与索拉非尼在肝细胞癌的治疗上具有互补性^[8]。

通过对近期疗效观察,观察组总有效率为 66.7% 高于治疗组 38.5% ($P < 0.05$),表明 TACE 联合索拉非尼治疗肝癌术后复发患者比单用 TACE 治疗更加有效;对于治疗肝癌术后复发患者的远期疗效一直是临床关注的热点,手术及补救性肝移植能使患者更多获益^[9]。但由于受肝源及技术条件影响,难以常规开展,本研究结果表明,观察组中位生存期 15.6 个月明显高于单纯介入治疗中位生存期 10.8 个月 ($P < 0.05$),说明 TACE 联合索拉非尼能够有效延长肝癌术后复发患者生存期,但由于索拉非尼费用高昂,患者多因经济原因难以接受,但从本研究结果来看,索拉非尼联合 TACE 在治疗肝癌术后复发的远期疗效方面优于单纯介入栓塞,因此对于经济条件允许的肝癌术后复发患者,不失为一种有效的治疗方法。随访资料发现相对于对照组肝外转移发生率

23.08%,观察组发生肝外转移率仅为 3.33%,两者比较差异有统计学意义,说明索拉非尼联合 TACE 治疗对减少肝癌术后复发患者肝外远处转移方面有积极影响。

综上所述,肝癌术后复发导致术后患者的远期生存时间缩短,TACE 联合索拉非尼治疗可有效提高肝癌复发患者的中位生存时间,效果优于单独行 TACE 治疗者,由于索拉非尼价格高昂,限制了临床上的应用,希望有更多廉价高效的靶向治疗药物应用于临床。

参考文献

- 1 Lamers CH, Klaver Y, Gratama JW, *et al.* Treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with CAIX CAR - engineered T - cells - a completed study overview[J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44 (3): 951 - 959
- 2 Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, *et al.* Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 5935 - 5950
- 3 Huang ZY, Liang BY, Xiong M, *et al.* Long - term outcomes of repeat hepatic resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma and analysis of recurrent types and their prognosis: A single - center experience in China[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(8): 2515 - 2525
- 4 Niu ZJ, Ma YL, Kang P, *et al.* Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4): 2992 - 2997
- 5 刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣. 肝癌术后复发治疗方式合理选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 32(10): 796 - 798
- 6 肖永胜, 周俭. 肝癌术后复发再治疗方式合理选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(6): 627 - 630
- 7 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
- 8 李肖. 原发性肝癌血管介入治疗进展[J]. *肝癌电子杂志*, 2015, 2(2): 5 - 8
- 9 Liang BY, Huang ZY, Zhou SJ, *et al.* Primary results of salvage liver transplantation in the patients with unresectable recurrent hepatocellular carcinoma after initial liver resection[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(135): 2014 - 2020

(收稿日期: 2017 - 03 - 24)

(修回日期: 2017 - 04 - 01)