

索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌不同血清甲胎蛋白亚组的疗效观察

王燕 王茂强 刘凤永 王志军 段峰 宋鹏

【摘要】 目的 观察中晚期肝癌不同血清甲胎蛋白(AFP)亚组应用索拉非尼(多吉美)联合经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗的疗效。**方法** 收集2009年4月至2011年10月经病理证实或临床影像诊断,并符合巴塞罗那肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)标准的中晚期肝细胞癌患者148例,根据AFP水平分为4个亚组:亚组Ⅰ0~20 μg/L;亚组Ⅱ20~400 μg/L;亚组Ⅲ400~20 000 μg/L;亚组Ⅳ>20 000 μg/L。口服索拉非尼,400 mg/次,2次/d,每4~6周根据RECIST标准进行肿瘤应答的评价,并记录不良反应的发生情况,按NCI-CTC(3.0版)评价中位肿瘤进展情况和药物毒性。**结果** 148例患者中,亚组Ⅰ(B期22例,C期32例):稳定(SD)39例,疾病进展(PD)11例,部分缓解(PR)3例,完全缓解(CR)1例(肝内病灶消失),疾病控制率(DCR)79%,中位肿瘤进展时间(mTTP)为6个月;亚组Ⅱ(B期13例,C期24例):SD 22例,PD 15例,PR 0例,CR 0例,DCR 59%,mTTP为4个月;亚组Ⅲ(B期14例,C期29例):SD 27例,PD 16例,PR 0例,CR 0例,DCR 62%,mTTP为4个月;亚组Ⅳ(B期4例,C期10例):SD 7例,PD 7例,PR 0例,CR 0例,DCR 50%,mTTP为3个月。148例患者总疾病控制率为66%,主要不良反应为手足皮肤反应、腹泻、皮疹、脱发。所有患者的不良反应均经对症处理后缓解,无严重不良反应发生。**结论** 不同AFP亚组患者对索拉非尼的疗效相似,无统计学意义,但AFP在正常值以下者口服索拉非尼的mTTP优于AFP高于正常值者。

【关键词】 癌,肝细胞; AFP类; 分子靶向治疗; 索拉非尼

Sorafenib combined TACE for advanced hepatocellular carcinoma according to serum alpha-fetoprotein

WANG Yan, WANG Mao-qiang, LIU Feng-yong, WANG Zhi-jun, DUAN Feng, SONG Peng. Department of Interventional Radiography, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Mao-qiang, Email: wangmq@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of sorafenib combined TACE for advanced hepatocellular carcinoma(HCC)according to different serum alpha-fetoprotein(AFP)level. **Methods** Between April 2009 and Oct 2011,148 patients were grouped according to different serum AFP level,patients with advanced HCC who had received pathology or clinical diagnosis according to BCLC(Barcelona Clinic Liver Cancer)were enrolled and administered with sorafenib(400 mg for twice per day)combined TACE. The tumor response was evaluated according to RECIST criteria following every 4-6 weeks, and the reverse reaction were recorded and evaluated according to NCI CTC(3.0 edition). **Results** 148 evaluable patients, of which sub-group I(B stage 22;C stage 32):SD 39,PD 11,PR 3,CR 1(liver lesions disappeared),disease control rate(DCR)was 79%,the median time to tumor progression asked(mTTP)for 6 months;sub-group II(B stage 13;C stage 24):SD 22,PD 15,PR 0,CR 0,DCR was 59%,mTTP for 4 months;sub-group III(B stage 14;C stage 29):SD 27,PD 16,PR 0,CR 0,DCR was 62%,mTTP for 4 months;sub-group IV(B stage 4;C stage 10):SD 7,PD 7,PR 0,CR 0,DCR was 50%,mTTP for 3 months. Overall disease control rate was 66%. The major adverse events were hand-foot skin reaction, diarrhea, rash and psoriasis. Most of them were released after treatment and there was no severe adverse event occurring. **Conclusions** It is suggested that sorafenib is effective for advanced HCC of different serum AFP level. mTTP are longer in patients with normal AFP than patients with higher AFP.

【Key words】 Carcinoma,hepatocellular; Alpha-fetoproteins; Molecular targeted therapy; Sorafenib

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中80%为原发

性肝癌。肝癌患者5年生存率仅有7%,全球每年有60万以上患者死于肝癌,其特点为发病率高、病程短、恶性程度大、预后差等,发病率有逐年增长趋势^[1]。肝癌的治愈性治疗包括肝切除及肝移植,虽然以肝切除术

为代表的外科治疗是原发性肝癌的首选治疗方法,但由于大多数患者发现时已失去手术机会,故手术切除率低^[2]。目前对于中晚期肝癌患者,应用经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)是提高生存率的最佳方法,然而对肾功能不佳、体力状况差及已有血管受侵者,TACE疗效有限^[2-3],另外放射线疗法及系统化疗疗效也有限^[4],长期生存率仍较不理想。

近年来,随着分子靶向药物的问世,临床上得到越来越广泛的应用,并取得了一定疗效,成为目前及将来潜在的治疗方式之一,使分子靶向药物治疗成为必需。索拉非尼(Sorafenib,多吉美)是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂,是目前用于中晚期HCC的靶向治疗药物。我们应用索拉非尼联合TACE用于治疗中晚期肝癌不同血清甲胎蛋白(AFP)取得了一定的疗效,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:收集解放军总医院介入放射科2009年4月至2011年10月经病理证实或临床影像诊断,并符合巴塞罗那肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)标准的中晚期肝细胞癌患者148例,其中男137例,女11例,年龄26~73岁,中位年龄55岁。所有病例均进行腹部CT、MRI及AFP等检查,其中39例患者经病理明确诊断(6例为低分化肝细胞癌、25例为中分化肝细胞癌、1例为高分化肝细胞癌、5例为中-低分化肝细胞癌、2例肝透明细胞癌),余患者均获得临床诊断。所有病例均经外科评估无手术指征。所有病例KPS评分≥90分,肝功能分级为Child-Pugh A级140例,B级8例。我院应用电化学发光法检测AFP水平(正常参考值:0~20 μg/L),由于148例患者AFP水平跨度较大,所以根据AFP水平分为4个亚组:亚组Ⅰ 0~20 μg/L;亚组Ⅱ 20~400 μg/L;亚组Ⅲ 400~20 000 μg/L;亚组Ⅳ >20 000 μg/L。所有病例均有RECIST可测量病灶。预期生存期≥3个月,口服索拉非尼,400 mg/次,2次/d,每4~6周根据RECIST标准进行肿瘤应答的评价,并记录不良反应的发生情况,按NCI-CTC(3.0版)评价中位肿瘤进展情况和药物毒性。患者基本情况见表1。

2. 既往治疗:148例患者中:TACE 315次;TACE联合支气管动脉灌注化疗79次;外科切除27次;肝移植3次;全身化疗24次;局部放疗20次;微波及射频消融治疗37次;免疫治疗7次;氩氦刀治疗2次;酒精凝固治疗11次。

3. 用药方法:所有患者均采用索拉非尼400 mg,口服,每日2次,每6周为1个周期,直至出现不可耐受

的毒性反应。同时给予对症支持治疗,包括保肝、利胆、止痛、止泻、止吐等治疗。对于治疗过程中确定为索拉非尼引起的不良反应,暂停或减少索拉非尼用量,方法为减至每日1次,每次400 mg,或200 mg/次,1次/8 h。另外,如果疗效评估为疾病进展(PD)持续4周,根据不同病情采用其他治疗方法,如未出现严重药物毒性反应,则建议继续口服索拉非尼,以期观察药物的长期疗效。

表1 中晚期肝癌患者一般资料

特征	例数	特征	例数
性别		肝硬化	
男	137	有	126
女	11	无	22
HBV	133	AFP	
HCV	3	正常	54
HBV合并HCV	1	异常	94
酒精性和其他	0	血管侵犯或远期转移	
无肝病	11	门静脉侵犯	34
ECOG评分		肺转移	68
1	132	骨转移	12
2	16	肝门和腹膜后淋巴结转移	7
Child-Pugh		下腔静脉瘤栓	1
A	140	肾上腺转移	5
B	8	直肠转移	1
BCLC		腹壁转移	2
B	46		
C	102		

4. TACE治疗方案:化疗药物种类及剂量:铂类药物(注射用奥沙利铂50~150 mg/m²);阿霉素类(注射用盐酸表柔比星40~50 mg/m²);丝裂霉素(注射用丝裂霉素10~20 mg/次)或羟喜树碱(注射用羟喜树碱10~14 mg/次);氟嘧啶类药物[氟尿嘧啶注射液(5-FU)500~600 mg/m²];另外亚叶酸钙注射液200~300 mg/m²用于5-FU合用增效。TACE间隔时间不确定(根据每次复诊评估疗效后决定是否行TACE治疗,如口服索拉非尼出现疾病进展可考虑行TACE,间隔时间大致为4~8周)。

5. 疗效评估:按照实体瘤治疗效果评价标准(RECIST标准1.0版),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD,持续时间≥6周)、PD,需4~6周后确认。以CR+PR计算有效率(RR),以CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。患者在治疗基线时至少具有1个可测量的客观病灶,每6周全面评价疗效,同时毒性判定按NCI-CTC(3.0版),分为0~5度。肿瘤进展时间(TTP)定义为从随机开始到肿瘤进展的时间。

6. 统计学分析:应用CHISS(2004)统计软件进行

统计学分析,应用多个率 Scheffe 可信区间法,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

1. 疗效(表2):在148例可评价的患者中,亚组 I (B 期 22 例, C 期 32 例):SD 39 例、PD 11 例、PR 3 例、CR 1 例(肺内病灶消失),疾病控制率(DCR)79%,中位肿瘤进展时间(mTTP)为6个月;亚组 II (B 期 13 例, C 期 24 例):SD 22 例、PD 15 例、PR 0 例、CR 0 例,DCR 59%,mTTP 为4个月;亚组 III (B 期 14 例, C 期 29 例):SD 27 例、PD 16 例、PR 0 例、CR 0 例,DCR 62%,mTTP 为4个月;亚组 IV (B 期 4 例, C 期 10 例):SD 7 例、PD 7 例、PR 0 例、CR 0 例,DCR 50%,mTTP 为3个月。总疾病控制率为66%。

2. 不良反应:手足皮肤反应、胃肠道反应、乏力最为常见:手足皮肤反应 125 例(84.5%);腹泻 98 例(66.2%);乏力 106 例(71.6%)。较少见的不良反应:高血压 16 例(10.8%);脱发 20 例(13.5%);白细胞及血小板减少 47 例(31.8%);肝功能损害 18 例(12.2%)。最少见的不良反应:消化道出血 2 例(1.35%)。

3. 统计学结果:应用多个率 Scheffe 可信区间法, Pearson 卡方 = 7.0094, 自由度 = 3, $P = 0.0716 > 0.05$, 即各亚组(不同 AFP 水平)患者对索拉非尼的疗效相似,差异无统计学意义。

表2 不同水平血清 AFP 的患者对索拉非尼的疗效

组别	例数	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	DCR(%)	mTTP(月)
亚组 I	54	1	3	39	11	79	6
亚组 II	37	0	0	22	15	59	4
亚组 III	43	0	0	27	16	62	4
亚组 IV	14	0	0	7	7	50	3

讨 论

近年来,随着微导管超选择及超超选择技术,药物洗脱微球等新技术的开展应用,不断提高 TACE 疗效, TACE 术对病灶血供丰富,无血管侵犯的病例通常能取得很好的效果。但是对血供不丰富的病灶,伴有血管侵犯及肝外转移的病灶治疗效果往往不高^[3-5],分子靶向药物索拉非尼的问世为中晚期肝癌的全身性系统治疗带来了希望。

由于肝癌发病机制十分复杂,其发生、发展和转移与多种基因的突变、细胞信号传导通路和新生血管增生异常等密切相关,随着肿瘤生物学、细胞生物学和分子生物学的进一步发展,大量遗传学方面研究阐明肝细胞致癌的途径,包括特异性病因学(乙型肝炎病毒 DNA

整合、P53、KRAS 突变)或非特异性病因学(Wnt/ β 连环蛋白通路、PI3K/Akt 通路激活),为分子靶向治疗寻求重要的潜在靶点提供了理论基础^[6]。索拉非尼作用机制即靶向作用于肿瘤细胞及肿瘤血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶,包括 RAF 激酶、血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2、VEGFR-3、血小板源性生长因子受体 B(PDGFR-B)、干细胞因子受体(KIT)、Fms 样酪氨酸激酶 3(FLT3)和神经胶质细胞系来源的亲神经因子受体(RET)。因此,索拉非尼一方面可以抑制受体酪氨酸激酶 KIT 和 FLT-3 以及 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,明显抑制肿瘤细胞增生;另一方面,通过上游抑制受体酪氨酸激酶 VEGFR 和 PDGFR 及下游抑制 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,明显抑制肿瘤血管生成^[7]。基于上述基础理论,有学者认为 TACE 之后造成缺氧环境,诱导 VEGF 表达增加、血管生成,联合索拉非尼治疗可以有效抑制再生血管,减少肿瘤复发、转移,提高肝癌的治疗效果^[8-10]。

AFP 是一种酸性糖蛋白,由胎儿肝细胞及卵黄囊合成,在成人血清中含量极低,与原发肝癌、胃肿瘤、肺癌、胰腺和胆管癌、睾丸肿瘤等相关。虽然 AFP 是早期检测肝癌的标记物之一^[11],但是血清 AFP 水平在检测肝细胞肝癌敏感性为 54% (临界值为 20 $\mu\text{g/L}$), 30%~40% 的患者呈阴性^[12-13]。在本组研究病例中,我院生化科应用电化学发光法检测 AFP 水平(正常参考值:0~20 $\mu\text{g/L}$),由于不同患者 AFP 范围跨度较大,我们将 AFP 分为不同亚组,这样得出结论更为准确,更具有说服力。

索拉非尼为治疗中晚期肝癌开启了一个新纪元^[14-15],一些研究发现:大多数患者疗效评价为 SD,无一例患者获得 CR,结果证实索拉非尼能够延长生存期(包括肿瘤休眠状态——SD)^[16]。SHARP 研究中已经证实索拉非尼治疗肝癌的安全性及有效性^[17]。2008 年,韩国学者 Shim 等^[18]又报道了 1 项索拉非尼单药治疗 HCC 患者 II 期临床研究。结果:3 例(5.3%)PR,18 例(35.1%)SD,DCR 为 40.4%;mTTP 为 9.1 周,95% 可信区间 3.4~14.8 周;多元分析显示 AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 和肝内巨块型肿瘤是与 mTTP 较短密切相关的独立预测因子,Shim 等认为索拉非尼单药对韩国的晚期 HCC,特别是血清 AFP 值低的患者,显示出了较好的疗效,不良反应可以耐受。NEJM 报道了 SHARP 临床试验,结果显示索拉非尼是第一个可以显著延长晚期 HCC 患者总体生存的药物,并且耐受性良好,这是肝癌治疗的突破性进展,开创了肝癌分子靶向治疗的新时代,联合 TACE 明显提高了中晚期肝癌的疗效^[19-20]。

从我们所观察的病例中得出这样的结论即索拉非尼联合 TACE 对我国的中晚期 HCC, 不同 AFP 水平患者, 均显示出了较好的疗效。我们观察到的患者为无法手术切除的肝细胞肝癌及外科切除术后或移植术后复发患, BCLC 分级 B 和 C 级, 4 组患者一般状况无统计学差异。亚组 I DCR 79%, mTTP 为 6 个月; 亚组 II DCR 为 59%, mTTP 为 4 个月; 亚组 III DCR 为 62%, mTTP 为 4 个月; 亚组 IV DCR 为 50%, mTTP 为 3 个月, Pearson 卡方 = 7.0094, 自由度 = 3, $P = 0.0716 > 0.05$, 结论是 4 个亚组不同 AFP 水平患者应用索拉非尼疾病控制率无统计学差异。说明不同血清 AFP 水平肝癌患者对应用索拉非尼联合 TACE 均能够提高 DCR 及临床获益率, 同时延长了肿瘤进展时间, 从而延长了生存期, 均显示出了明显的临床获益。亚组 IV DCR 及中 mTTP 均低于亚组 I、II、III, 分析可能与该亚组例数偏少有关, 不排除存在一定的统计学偏差。但这也提示我们索拉非尼作为一种全身系统性治疗措施可以弥补 TACE 作为一种局部治疗手段的不足, 联合治疗可以提高中晚期肝癌的治疗效果。

临床上观察到患者服用索拉非尼后出现了手足皮肤反应、胃肠道反应、脱发、高血压及血常规异常等不良反应, 并存在着明显的个体差异, 但未见有 IV 级不良反应出现, 大多数为 I ~ II 级不良反应, 以手足皮肤反应 (84.5%)、乏力 (71.6%) 及胃肠道反应腹泻 (66.2%) 最常见。我们所观察的患者中, 未出现因不良反应事件终止用药病例, 服药期间有一少部分患者因暂时不能耐受手足皮肤反应及腹泻, 而采取短暂的减量 [$400 \text{ mg} \cdot (600 \text{ mg})^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$]。待不良反应缓解后, 恢复正常剂量。期间仅观察到极个别病例因减量出现疾病进展。

总之, 通过本组病例的治疗效果的观察, 笔者认为在中晚期原发性肝癌应用局部治疗联合分子靶向治疗的全身系统治疗能进一步提高中晚期肝癌的 DCR, 改善患者的生存质量, 延长 TTP, 为中晚期原发性肝癌的治疗提供一个新的治疗方法。

参考文献

- [1] Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the current and potential next strategies. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 289-296.
- [2] Han KH, Kudo M, Ye SL, et al. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. *Oncology*, 2011, 811: 158-164.
- [3] Hsu CY, Huang YH, Chiang JH, et al. Transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and renal insufficiency. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44: 171-177.

- [4] Hsu CY, Huang YH, Su CW, et al. Renal failure in patients with hepatocellular carcinoma and ascites undergoing transarterial chemoembolization. *Liver Int*, 2010, 30: 77-84.
- [5] Nakazawa T, Adachi S, Kitano M, et al. Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. *Oncology*, 2007, 73: 90-97.
- [6] Shanbhogue AK, Prasad SR, Takahashi N, et al. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular. *Radiology*, 2011, 258: 673-693.
- [7] Coriat R, Gouya H, Mir O, et al. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PLoS One*, 2011, 6: e16978.
- [8] Strebl BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for unresectable disease. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8: 1743-1749.
- [9] Welker MW, Trojan J. Anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma treatment: current evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 3075-3081.
- [10] Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3960-3967.
- [11] Danta M, Barnes E, Dusheiko C. The surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Euro J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17: 491-496.
- [12] 徐焰, 陈名声, 郝晓柯. 联合检测血清 AFP、AFP 肿瘤标志物在原发性肝癌中的临床价值. *重庆医学*, 2008, 37: 2805-2806.
- [13] Zhao L, Mou DC, Peng JR, et al. Diagnostic value of cancer-testis antigen mRNA in peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 4072-4078.
- [14] Illovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378-390.
- [15] Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*, 2011, 7: 463-475.
- [16] Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, et al. Rapid regression of advanced hepatocellular carcinoma associated with elevation of des-gamma-carboxy prothrombin after short-term treatment with sorafenib—a report of two cases. *Case Rep Oncol*, 2010, 3: 298-303.
- [17] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 125-134.
- [18] Shim JH, Park JW, Choi JJ, et al. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135: 617-625.
- [19] 秦叔逵, 龚新雷. 索拉非尼治疗原发性肝癌的研究进展. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13: 1057-1068.
- [20] Abou-Alfa CK. TACE and sorafenib: a good marriage? *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3949-3952.

(收稿日期: 2011-12-20)

(本文编辑: 吴莹)