

索拉非尼对不同类型原发性肝癌区域性化疗 增效作用观察

于志坚, 蔡 炜, 袁洪新, 赵 辉, 吉华琰

(南通大学附属医院介入放射科, 南通 226001)

[摘 要] 目的: 探讨分子靶向药物对不同病理类型肝细胞肝癌(HCC)经导管肝动脉免疫栓塞(TAIE)或化学栓塞(TACE)治疗的增效作用和不良反应。方法: 对不同临床分期和病理类型的 HCC 分别行 TAIE 或 TACE 后, 予以索拉非尼口服, 每次 400 mg, bid。4~6 周后根据 RECIST 标准进行肿瘤应答的评价, 并记录不良反应。结果: 本组小瘤型、结节型、巨块型及弥散型肝癌均取得较好疗效, 其中 CR 1 例, PR 3 例。毒副反应除发热、肝痛、恶心、纳减等栓塞后综合征外, 服用索拉非尼后 2 周均出现不同程度的手足综合征, 予以中药煎剂浸泡后缓解。结论: 索拉非尼联合 TAIE 或 TACE 治疗安全有效, 可作为不同型期 HCC 的标准治疗选择之一。

[关键词] 原发性肝癌; 索拉非尼; 经导管肝动脉免疫栓塞; 化学栓塞

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-2057(2010)01-0028-04

The effect of sorafenib used after TAIE or TACE in hepatocellular carcinoma of different pathological types

YU Zhijian, CAI Wei, YUAN Hongxin, et al (Department of Interventional Radiology, The Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001)

[Abstract] *Objective:* To study the synergies and adverse reactions of molecular targeted drugs used after transcatheter arterial immune embolization (TAIE) or transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC) of different pathological types. *Methods:* Choose patients with HCC on different clinical stages and of different pathological types. After TACE or TAIE respectively, sorafenib is taken orally 400mg, twice a day. After 4-6 weeks, assessed tumor response and recorded adverse reactions according to RECIST criteria. *Results:* The treatment to patients of small, nodular, massive and diffuse type of hepatocellular carcinoma all had good efficacy, in which CR 1 cases, PR 3 cases. Toxicity beside the embolism syndrome, such as fever, liver pain, nausea, reduced diet, after taking sorafenib two weeks, all the patients showed varying degrees of hand-foot syndrome, which was alleviated after treated with traditional Chinese medicine by immersing the affect part and taking decoction orally. *Conclusion:* The treatment that taking sorafenib orally combined with TAIE or TACE is safe and effective, can be used as one of the standard treatments to HCC of different types and on different clinical stages.

[Key words] hepatocellular carcinoma; sorafenib; Transcatheter arterial immune embolization; transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌(HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,也是威胁人类健康的重大疾病。在世界范围的最常见恶性肿瘤中排列第5位。中国肝癌发病占全球的55%,并似有继续升高的趋势^[1]。手术切除和肝移植被认为是HCC仅有的根治手段,但只有约15%的患者能够受益。即使获根治性切除,5年复发率高达60%以上。不能切除或已发生远处转移的患者,中位生存期仅几个月而已^[2]。

索拉非尼(sorafenib,多吉美)是一种靶向作用于RAF激酶和受体酪氨酸激酶的口服多靶点抑制剂。欧美和亚太地区所进行的大规模多中心、前瞻性、随

机双盲、安慰剂对照治疗晚期肝癌的Ⅲ线临床研究(SHARP研究和ORIENTAL研究),均证实索拉非尼能明显延长HCC患者的生存期^[3-4]。2007年美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评价局(EMA)先后批准该药用于无法手术切除的HCC。美国2008年版NCCN正式推荐索拉非尼作为不能手术肝细胞癌一线治疗用药。最近我国食品药品监督管理局(SFDA)也正式批准用于治疗无法手术切除或远处转移的肝细胞癌^[5]。

我院2008年2月以来,使用索拉非尼联合经导管肝动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoem-

* [作者简介] 于志坚,男,汉族,生于1944年12月,江苏省南通市人,学士,主任医师,教授,研究方向:肝癌早诊早治、常见恶性肿瘤综合治疗。

bolization,TACE)治疗小癌型、结节型、巨块型及弥散型等不同病理类型 HCC,均获得不同程度良好疗效。

1 材料与方法

1.1 入选标准 符合中国抗癌协会肝癌专业委员会2000年制定的原发性肝癌诊断标准,并参考 BCLC 分期,参考2008年美国 NCCN 肝癌诊治指南^[6]。以不适或不能手术治疗,具有可测量病灶,ECOG 体力状态评分 PS 0~2 分,Child-Pugh(CP)评分 A 或 B 级,既往未接受过系统治疗,预期存活至少 12 周的患者纳入。血清学检查甲胎蛋白(AFP)水平进行性升高或升高超过 400 $\mu\text{g/L}$,影像学检查螺旋 CT、彩色多普勒等提示病灶为多血供,动脉阻力指数(RI)>0.50。

1.2 治疗方法 常规 Seldinger's 股动脉穿刺,将动脉导管插入 HCC 癌灶的供血动脉,从健侧(GEM)、表阿霉素(EADM)、奥沙利铂(L-OHP)、顺铂(DDP)或丝裂霉素(MMC)中选用二联进行化学栓塞。或选用日达仙($\text{T}\alpha_1$)与碘化油(LP)充分混和行免疫栓塞。术后第4天左右,待渡过 TACE 综合征反应期,予以索拉非尼口服,bid,每次 400 mg,连续服用。术后定期每周复查血常规,每半月复查肝功能、甲胎蛋白,每月复查肝彩色多普勒超声,每2个月复查 CT,评估治疗效果。

1.3 典型病例报告

1.3.1 病例1(小癌型) 男,48岁,2008年04月21日入院,住院号:713743,因体检发现肝占位20月入院。2006年8月体检发现肝占位,AFP 2380 $\mu\text{g/L}$,外院行 TACE 术后获 CR,AFP 降至正常。2008年2月18日~4月22日3次 AFP 检测分别为 12.4、20.6、47.6 $\mu\text{g/L}$,肝功能检查3次均正常范围。MRI 示肝右叶异常信号,较二月前病灶明显增大。彩色多普勒示肝右叶 1.4 cm×1.4 cm 低回声区,境界欠清,其内见血流信号,动脉阻力指数 RI=0.64,考虑小肝癌。4月24日行 TACE 术,造影示病灶区见肿瘤血管及肿瘤染色等特征性改变。以日达仙 3.2 mg+LP 6 ml 行免疫栓塞。4天后口服索拉非尼 400 mg, bid,连续服用至今,并常规胸腺肽皮下注射,每周2次。2月后复查 MRI 肝右后叶类圆形异常信号缩小为 1.3 cm×1.0 cm,增强后未见强化,多次彩超复查肝内均未见低回声区及异常血流信号(图1)。AFP 下降至 20 $\mu\text{g/L}$ 以下。

1.3.2 病例2(结节型) 男,48岁,2008年6月2日入院,住院号:718249。既往有乙型肝炎病史十余年,近二年乏力,AFP 低浓度持续阳性,1月前 AFP 进行性增高,体检复查发现肝占位入院。2007年9

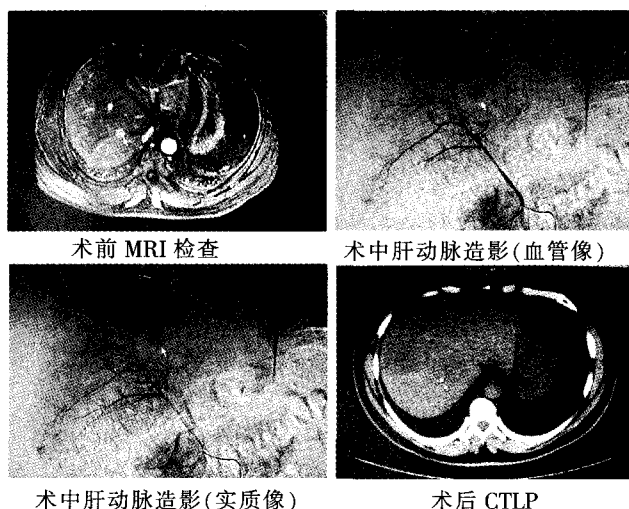


图1 小癌型原发性肝癌影像学表现

月 AFP 93.7 $\mu\text{g/L}$,2008年4月26日~6月8日,AFP 由 815.6 $\mu\text{g/L}$ →1223.7 $\mu\text{g/L}$ →2313.9 $\mu\text{g/L}$,CT 示肝右叶 6.0 cm×4.5 cm 低密度灶,增强呈明显强化,右侧肾上腺见结节影,脾大;彩超见肝右叶不均质低回声,病灶内条状血流信号,动脉阻力指数 RI=0.78,右肾上腺区见 1.0 cm×0.9 cm 低回声区。拟诊乙肝后肝硬化合并 HCC、脾大、脾亢,并右肾上腺转移。6月9日行 TACE+PSAE(部分脾动脉栓塞术),方案: EADM60 mg,MMC 14 mg+LP 20 ml,行肝动脉、右肾上腺动脉化学灌注,部分加碘油行化学栓塞,并以明胶海绵一块行脾动脉部分栓塞。术后4天开始口服索拉非尼 400 mg, bid 连续服用至今。术后复查 CT 示肝右叶 4.0 cm×3.0 cm 碘油沉积,增强后未见明显强化,双肾上腺未见占位(图2),AFP 降为 637~738 $\mu\text{g/L}$ 。

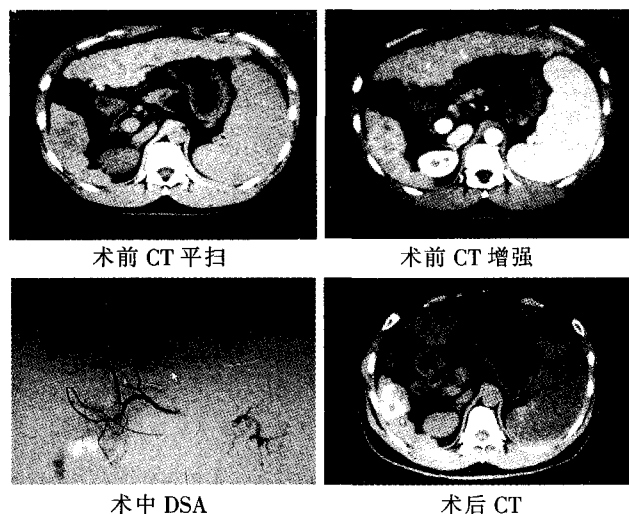


图2 结节型肝细胞肝癌影像学表现

1.3.3 病例3(弥散型) 男性,42岁,2008年8月6日入院,住院号:725289,因肝区胀痛伴纳减、乏力2

月,巩膜黄染 1 月入院。CT 示肝左右两叶多发性占位,彩超报告肝右前叶、右后叶、左外叶见 1.4 cm×1.0 cm、3.6 cm×3.2 cm、0.9 cm×0.7 cm 低回声区,肝功能转氨酶及胆红素系列均明显异常,AFP 75.4 μg/L,经积极护肝、降酶、退黄等治疗,肝功能各项指标恢复接近正常,但 AFP 剧增至 651.1 μg/L,肝内弥漫性占位有增多、扩大趋势,拟诊乙肝后肝硬化,HCC(弥漫型)。于 8 月 7 日、11 月 3 日 2 次 TACE 术,方案:GEM 1.4 mg,MMC 12 mg+LP 20 ml,其间对肝内散在癌灶行 3 次经皮经肝无水乙醇注射术(PEIT),11 月 5 日开始口服索拉非尼 400 mg,bid,连续服用。术后 1 月复查,AFP 降为 620 μg/L,CT 示肝内散在多发 LP 沉积区,病灶明显缩小,增强后未见强化(图 3)。彩超未见肿瘤血供。

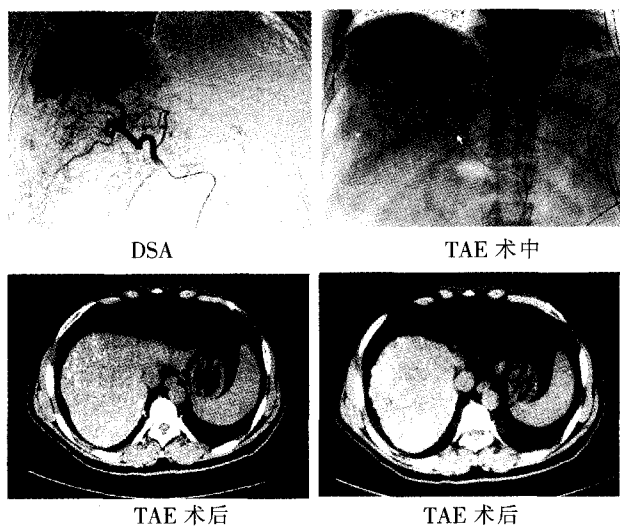


图 3 弥漫型原发性肝癌影像学表现

1.3.4 病例 4 (巨块型) 女,51 岁,2008 年 8 月 1 日入院,住院号:724864。因右上腹胀痛不适 1 年伴乏力,加重 1 周入院。查体肝上界升高至第 4 肋间,肋下 2 cm,质 II⁺,轻压痛。化验肝功能谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)等轻度增高,AFP>35350 μg/L,CT 及彩超示肝右叶巨大占位,见 14.0 cm×10.7 cm 低回声区,周边有暗晕,其内见丰富血流信号,呈 AV 血流频谱,RI=0.56,拟诊 HCC(巨块型)。8 月 4 日行 TACE 术,以 GEM 1.0 mg, L-OHP 100 mg 作肿瘤供血动脉化学灌注,GEM 0.4 mg, DDP 30 mg+LP 30 ml 作化学栓塞,最后用 2/3 块明胶海绵作近端供血动脉栓塞。8 月 10 日开始口服索拉非尼 400 mg, bid。1 月后复查 AFP 降至 5892.3 μg/L,CT 及彩超均示肝右叶巨块缩小至 10.7 cm×7.8 cm,周边境界欠清,其内见大量碘油沉积,未见明显血流信号(图 4)。

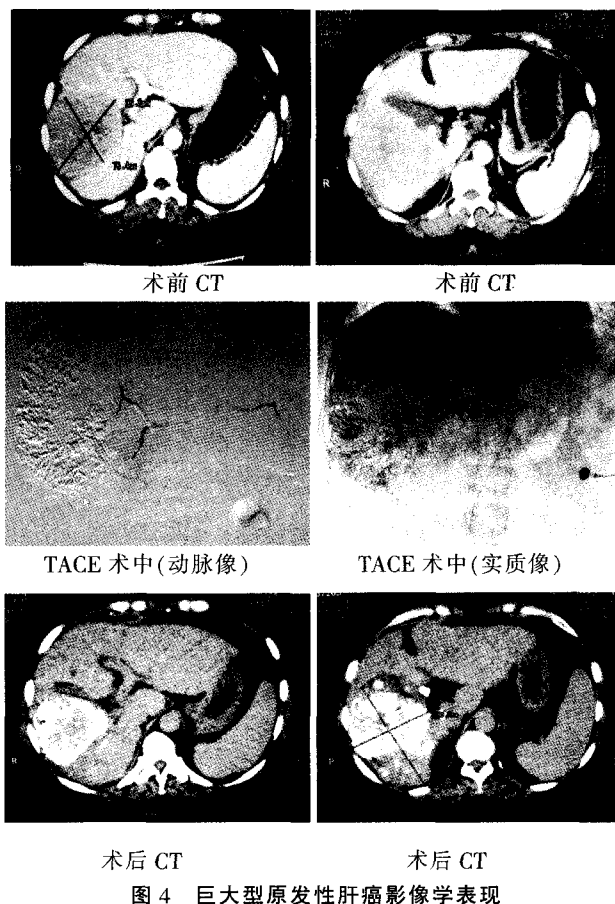


图 4 巨大型原发性肝癌影像学表现

2 结 果

2.1 疗效评价 治疗完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)3 例,有效率(CR+PR)为 100%。

2.2 毒副作用 4 例患者服用索拉非尼后 2 周左右均出现不同程度手足综合征,予以中药金银花煎汤浸泡后缓解。3 例 TACE 患者术后出现发热、肝痛、恶心、纳减等栓塞后综合征,予以对症治疗均日渐减轻。未见白细胞、血小板下降等血液系统反应。1 例合并脾大、脾亢患者,行肝脾双栓后,白细胞由术前 $1.9 \times 10^9/L$ 增加至 $8.6 \times 10^9/L$,血小板由 $35 \times 10^9/L$ 增至 $68 \times 10^9/L$ 。

3 讨 论

肝癌的分子发病机制非常复杂。最新研究结果提示,RAF/MEK/ERK 信号传导通路在 HCC 生成中起重要作用;HCC 还可分泌大量促血管生成因子,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胎盘生长因子(PIGF)、转化生长因子(TGF)等,促进肿瘤血管生长和 HCC 细胞增殖^[7]。

索拉非尼是第一个口服双通道、多激酶抑制剂,可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,同时起到关键的抗肿

瘤血管生成和抗肿瘤细胞增殖双重作用^[8]。HCC 发生发展按 BCLC 分期标准可分为 0、1、2、>2 等不同阶段。PS 0 期(超早期,单个结节<2 cm),肿瘤血管刚刚形成,肝癌细胞成倍增长,从理论上讲应是索拉非尼应用的最佳时机;或者已发展到 PS 1~2 期(中晚期,多个结节,或已有门静脉浸润、淋巴结甚至肝外转移),但经手术、放疗、TACE 或其它消融治疗,切除或杀灭大量 HCC,但残留癌细胞又开始迅速增长,新生肿瘤血管又开始代偿形成,更是索拉非尼治疗的最佳适应症。以上两种临床分期,均列入本组病例的入选标准。

小肝癌的研究问世已 20 多年,由于分子生物学和医学影像学等迅猛发展,其诊断和治疗发生了很大的变迁。由起步阶段的 AFP 和 ALT 血清酶学变化的动态分析,发展为 AFP 和螺旋 CT、MRI 及肝动脉造影等现代医学影像手段的联合诊断,CTA、CTAP、CTLP 等检查已能发现直径 1 cm 以下的微小肝癌^[9]。2006 年 WHO 正式把肿瘤确定为慢性可控制的疾病,强调肿瘤的形成和发展是一个相当漫长的过程,使肿瘤治疗学的内涵有了本质性的变革:(1)策略上将医疗卫生工作重点前移,从源头上遏制肿瘤的发生和发展;(2)方法上从治疗增殖活跃的细胞(细胞毒药物),到阻断肿瘤发生发展和转导过程中的分子生物学事件,包括基因、受体和激酶等^[10]。本组例 1 就是采用索拉非尼+日达仙 TAIE(经肝动脉免疫栓塞),使小肝癌体积明显缩小接近消失,肿瘤血供消失,AFP 降至正常水平,疗效接近 CR。

TACE 是目前临床应用最广泛的介入治疗方法,多项循证医学研究证实,TACE 治疗可有效缩小肿瘤,并延长 HCC 患者生存期。但远期疗效并不乐观,5 年生存率低于 10%^[11]。TACE 原理是利用化疗药物与碘油充分混和,对 HCC 病灶实行化学栓塞,达到导向治疗的目的,部分还利用明胶海绵对近端供血动脉阻断,使 HCC 坏死、缺血、凋亡。然而另一方面对癌巢远端和近端供血动脉的栓塞,不可避免地会导致 HCC 和周围肝组织缺氧。多项研究表明,缺氧可以上调 VEGF 并刺激 HCC 生长,VEGF 过表达及其信号通路的激活,可促进残存 HCC 进展、转移,从而形成新的癌灶^[12]。临床研究亦表明,在对 HCC 供血动脉阻断后不久,门静脉系统血供即大量恢复,严重影响了对 HCC 的灭活^[13]。

本组接受 TACE+索拉非尼联合治疗的巨块型、弥散型及结节型伴右肾上腺转移的病例,在 HCC 中属难治性,均有病程进展快、AFP 进行性增高、影像检查示大量肿瘤血管等共同特点,除例四在术中行

近端供血动脉明胶海绵栓塞外,对弥散型众多癌结节和肝外转移灶根本无法阻断和栓塞。但术后增强 CT 和彩色多谱勒检查均证明,大量的肿瘤血供均被成功阻断,或未见彩色血流频谱,术后 AFP 均显著下降,疗效达 PR。证明了索拉非尼可能成为 TACE 术后抑制 VEGF 介导血管新生和阻断 RAF/MEK/ERK 信号转导通路抑制 HCC 的有力武器。

分子靶向治疗开启了肿瘤防治的新领域,索拉非尼与 TACE 联合应用可能进一步优化对 HCC 的疗效。本组病例的入选仅根据临床分期标准,并非通过分子标志细分患者亚群,如像曲妥珠单抗(赫赛汀)治疗 Her-2 高表达乳腺癌、西妥昔单抗等 EGFR 抑制剂治疗 KRAS 野生型转移性结直肠癌那样实行肿瘤个体化治疗。对于上述极具可行性的综合治疗策略,值得进行更多、更深入的实验和临床研究。

[参考文献]

- [1] Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(19):1407-1427.
- [2] 汤钊猷. 21 世纪初肝脏外科展望[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2005, 11(2): 73-74.
- [3] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP Trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1):1-1.
- [4] Ceng AL, Kang YK, Chen ZD, 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(1):25-34.
- [5] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY-4329006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19):7099-2109.
- [6] 孙燕. 肿瘤靶向治疗的进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2006, 4(2):4-12.
- [7] 滕皋军. 抗血管生成药物: 提高肝癌介入治疗效果的重要手段[J]. *中国医学论坛报*, 2008: B6-B6.
- [8] 龚新雷, 秦叔逵. 原发性肝癌的分子靶向治疗新进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(1):1-10.
- [9] Yu ZJ, Yu JW, Cai W, et al. Evaluation of Hept d1, d14-double passaged intervening Chemotherapy protocol for Hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(33):5221-5225.