



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.029  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3972.shtml

· 临床报道 ·

# 索拉非尼治疗晚期肝细胞癌：附 32 例报告

黄云, 张辰紫, 李新营, 李劲东, 周乐杜, 常实, 王志明

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南长沙 410008)

## 摘要

目的: 探讨索拉非尼对晚期肝癌的治疗效果。

方法: 回顾性分析 32 例无法手术切除的原发性肝细胞癌(HCC)患者口服索拉非尼治疗的临床资料。分析患者的一般资料、肿瘤进展时间及毒性反应。

结果: 32 例患者给予连续口服索拉非尼, 常规剂量为每次 400 mg, 每天 2 次; 按照 RECIST 标准评价有效率(RR) 9.3%, 疾病控制有效率(DCR) 78.1%。中位肿瘤进展时间(TTP) 8 个月。全组患者均出现手足皮肤反应, 21 例出现不同程度腹泻, 15 例出现脱发, 3 例高血压, 其中 5 例发生 3~4 级的不良反应而减少药物剂量, 经对症治疗好转。

结论: 索拉非尼是治疗晚期肝细胞癌的有效、安全的药物, 联合 TACE 能取得更好的临床疗效。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(7):999-1001]

## 关键词

肝肿瘤 / 治疗; 癌, 肝细胞; 索拉非尼 / 治疗应用; 预后

中图分类号: R735.7

原发性肝癌是世界范围内发病率高的恶性肿

瘤之一, 发病率位于第 6 位, 每年约 60 万患者死于肝癌。原发性肝细胞癌对化疗和放疗均不敏感, 手术切除仍然被认为是最有效的治疗。然而, 许多患者发现时已经无法手术切除。对于这类患者, 如何提高其生存率遭遇到治疗的瓶颈。索拉非尼

收稿日期: 2014-01-22; 修订日期: 2014-05-07。

作者简介: 黄云, 中南大学湘雅医院主治医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: wangzhiming008@163.com

- Cancer, 2005, 103(6):1201-1209.
- [3] Goldberg SN, Ahmed M. Minimally invasive image-guided therapies for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Gastroenterol, 2002, 35(5 Suppl 2):S115-129.
- [4] 朱一宁, 阎文, 庞志东, 等. 经皮肝穿射频治疗肝癌的临床研究[J]. 肝胆外科杂志, 2002, 10(3):178-180.
- [5] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2006, 243(3):321-328.
- [6] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?[J]. Hepatology, 2008, 47(1):82-89.
- [7] Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Ann Surg, 2009, 249(1):20-25.
- [8] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3):1020-1022.
- [9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(6):403-410.
- [10] Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions[J]. Radiology, 2000, 214(3):761-768.
- [11] 梁惠宏, 陈敏山, 王旭东, 等. 经皮射频消融治疗不同类型肝癌的疗效分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(12):756-757.
- [12] Goldberg SN, Kamel IR, Kruskal JB, et al. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: increased tumor destruction with adjuvant liposomal doxorubicin therapy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 179(1):93-101.
- [13] Garrean S, Hering J, Saied A, et al. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature[J]. Am J Surg, 2008, 195(4):508-520.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 牵廷刚, 赖良, 谢飞, 等. TACE 联合 CT 引导 RFA 治疗肝癌疗效评价 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(7):996-999. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.028  
Cite this article as: MOU TG, LAI L, XIE F, et al. Combination of TACE and CT-guided radiofrequency ablation in treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(7):996-999. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.028

2007 年被批准用于治疗晚期 HCC 以来, 取得一定的治疗效果。本文回顾性分析我院 2010 年 5 月—2011 年 3 月以来我院采用索拉非尼治疗无法手术切除的原发性晚期 HCC 32 例, 现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

32 例患者中, 男 30 例, 女 2 例; 年龄 28~77 岁, 中位年龄 45 岁。既往接受 TACE 治疗 17 例, 无治疗史 15 例。有远处转移和 / 或门静脉癌栓 9 例, 肿块局限于肝脏 23 例。原发性肝癌未行手术治疗 19 例, 肝癌术后复发 13 例, 术后复发时间 3~56 个月 (表 1)。

表 1 32 例晚期 HCC 患者临床资料

参数	n
年龄 (岁)	
> 40	27
< 40	5
性别	
男	30
女	2
肝硬化	
有	28
无	4
病毒性肝炎	
有	29
无	3
AFP 值 ( $\mu\text{g/L}$ )	
$\geq 400$	17
< 400	15
肿瘤数量	
单发	1
多发	31
肝功能 Child 分级	
A 级	15
B 级	17
远处转移	
有	3
无	29
术后复发	
是	13
否	19
接受 TACE 治疗	
是	17
否	15

### 1.2 入选标准

全部患者均病理证实为肝细胞癌或临床诊断符合晚期原发性肝癌的诊断标准, 不能接受手术或

局部治疗, 或在手术或局部治疗后出现病情进展, 肝功能为 Child-Pugh A 级或 B 级; ECOG 评分在 0~2。

### 1.3 给药方法

所有患者连续口服索拉非尼, 常规剂量为每次 400 mg, 每天 2 次, 如出现无法耐受的, 酌情予剂量减半或停药, 副作用好转后继续常规剂量口服。

### 1.4 疗效评价

治疗期间每 2 个月行 CT 或 MRI 评估, 并按照 RECIST 标准进行客观疗效评价, 分为完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 疾病稳定 (SD), 疾病进展 (PD)。以 CR + PR 计算有效率 (RR), 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率 (DCR)。

## 2 结果

### 2.1 疗效

除 2 例患者在接受治疗 2 个月内肿瘤迅速进展死亡, 其余患者均随访 6 个月以上, 最长随访时间 22 个月。随访 6 个月, 无 CR 患者, PR 3 例, SD 22 例, PD 7 例, 死亡 3 例; 随访 1 年, 无 CR 患者, PR 3 例, SD 19 例, PD 10 例, 死亡 8 例。3 例 PR 患者 2 例行 TACE 治疗, 并且碘油沉积满意, 1 例未行其他治疗。19 例 SD 患者中, 14 例行 TACE 治疗, 未行 TACE 治疗的 5 例中有 3 例不适合 TACE 治疗, 有 2 例患者不愿行 TACE 治疗, PD 患者中 1 例行 TACE 治疗, 9 例未行其他治疗。中位至疾病进展时间 (TTP) 8 个月, 1 年存活率 75.0% (表 2-3)。

表 2 32 例索拉非尼疗效评价

治疗时间	RECIST 评估					RR (%)	DCR (%)
	CR (n)	PR (n)	SD (n)	PD (n)			
6 个月	0	3	22	7	9.37	78.1	
12 个月	0	3	19	10	9.37	68.8	

表 3 索拉非尼联合 TACE 疗效评价

有 / 无 TACE 治疗	生存状态	
	<1 年	>1 年
有	2	15
无	6	9

### 2.2 毒副作用

毒副作用一般在服药后 1~2 周左右出现。所有患者均出现不同程度毒副作用, 以皮肤手足反

应、脱发和腹泻最为常见,绝大多数在1~2级,共5例发生3~4级的不良反应,均不能耐受不良反应而减少药物剂量,无因不能耐受毒副作用而停药者(表4)。减少剂量予以对症支持治疗后,毒副作用基本可以缓解。

表4 索拉非尼治疗后不良事件(n)

不良事件	1级	2级	3~4级
手足皮肤不良反应	18	10	4
腹泻	6	5	1
脱发	15	1	0
食欲减退	5	0	0

### 3 讨论

原发性肝癌对化疗和放疗均不敏感,手术切除是目前认为最有效的手段。对于无法手术切除的患者,随着索拉非尼应用于HCC靶向治疗,取得一定的疗效。索拉非尼是一种多激酶抑制剂,一方面通过抑制RAF-1激酶和B-RAF激酶,从而抑制ERK的磷酸化进而抑制整个MAPK通路信号的传导,可达到抑制肿瘤细胞增殖作用的目的;另一方面还可抑制细胞表面VEGF-2、VEGF-3、PDGFR- $\beta$ 、FLT-3和c-KIT受体的自身磷酸化因而影响下游酪氨酸激酶活性,从而抑制肿瘤新生血管生成<sup>[1]</sup>。

本研究显示索拉非尼能显著延长晚期原发性肝癌患者的TTP及1年生存率。一项多中心随机对照研究<sup>[2]</sup>比较了索拉非尼对晚期肝癌的疗效,所有患者未接受系统药物治疗,索拉非尼治疗组中位生存时间10.7个月,安慰剂组7.9个月;索拉非尼治疗组TTP为5.5个月,而安慰剂组为2.8个月。本组患者TTP为8个月,中位生存时间尚未达到,但1年存活率达75.0%。可能是因为本组患者中大部分(17例)接受了TACE治疗。

因此,笔者认为索拉非尼联合TACE治疗晚期原发性肝癌能取得更好的效果。由于化疗药物的首过效应以及动脉栓塞可以阻断肿瘤血供,TACE已经被广泛应用于不能手术切除的肝细胞癌患者,有研究提示栓塞治疗有生存获益<sup>[3-4]</sup>。但由于TACE治疗后肿瘤缺血上调ERGF表达,导致肿瘤

新生血管,单一TACE治疗并不能使肿瘤完全坏死,因此必须联合其它治疗方法。索拉非尼可通过抑制血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、FLT3、Ret和c-Kit的受体酪氨酸激酶起作用<sup>[5]</sup>,它可以阻断肿瘤细胞增殖和血管形成,从而抑制TACE后残存肿瘤生长及肿瘤侧支循环的形成。

本研究显示索拉非尼是治疗晚期肝细胞癌安全、有效的药物,但是仍有一些患者没有从治疗中受益,可能是不表达索拉非尼靶向抑制的基因。笔者认为,针对不能手术切除的HCC患者,有必要应用索拉非尼前穿刺获取肿瘤组织标本检测索拉非尼靶向基因,对表达阳性者则推荐使用。

### 参考文献

- [1] Wilhelm S, Carter C, Lynch M, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(10):835-844.
- [2] 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(suppl):Abstract LBA1.
- [3] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319):1734-1739.
- [4] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2002, 35(5):1164-1171.
- [5] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 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):7099-7109.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:黄云,张辰紫,李新营,等.索拉非尼治疗晚期肝细胞癌:附32例报告[J].中国普通外科杂志,2014,23(7):999-1001. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.029

Cite this article as: HUANG Y, ZHANG CZ, LI XY, et al. Sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a report of 32 cases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(7):999-1001. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.029