

肿瘤相关研究专题

索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞
治疗中晚期肝癌的疗效分析朱 凤¹, 张健涛², 王 玮¹, 李 冰¹

(陕西省安康市中心医院, 1. 感染性疾病科, 2. 消化科, 陕西 安康, 725000)

摘要: **目的** 观察索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗中晚期肝癌患者的临床疗效。**方法** 将150例中晚期肝癌患者分为单纯治疗组和联合介入组。比较2组治疗后的疗效,不良反应以及1、3、5年存活率。比较2组治疗前后血清磷脂酰肌醇聚糖3(GPC3)、转化生长因子结合蛋白2(LTBP2)表达情况。**结果** 联合介入组疗效优于单纯治疗组,3、5年存活率高于单纯治疗组,血清GPC3、LTBP2表达水平以及不良反应发生率低于单纯治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 索拉非尼联合TACE可以有效延长中晚期肝癌患者的存活时间,且不良反应发生率较低。

关键词: 索拉非尼; 经导管肝动脉化疗栓塞; 肝癌; 磷脂酰肌醇聚糖3; 转化生长因子结合蛋白2

中图分类号: R 735. 7; R 575 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)02-074-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.20200563

Efficacy of sorafenib combined with transcatheter
arterial chemoembolization in treatment of patients
with middle and advanced hepatocellular carcinomaZHU Feng¹, ZHANG Jiantao², WANG Wei¹, LI Bing¹

(1. Department of Infectious Diseases, 2. Department of Gastroenterology, Ankang City Central Hospital in Shaanxi Province, Ankang, Shaanxi, 725000)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of sorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of patients with middle and advanced liver cancer. **Methods** Totally 150 patients with middle and advanced liver cancer were divided into simple treatment group and combined intervention group. The efficacy, adverse reactions and 1-, 3-, 5-year survival rates were compared between the two groups. The expressions of serum glypican-3 (GPC3) and latent transforming growth factor beta binding protein 2 (LTBP2) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** Efficacy of the combined intervention group was significantly better than that of the simple treatment group, the 3- and 5-year survival rates were significantly higher than that of the simple treatment group, and the serum levels of GPC3 and LTBP2 as well as the incidence of adverse reactions were significantly lower than those of the simple treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sorafenib combined with TACE can effectively prolong the survival time of patients with middle and advanced liver cancer, and the incidence of adverse reactions is low.

Key words: sorafenib; transcatheter arterial chemoembolization; liver cancer; glypican-3; latent transforming growth factor beta binding protein 2

目前,临床治疗肝癌主要采取以早期诊断、早期手术切除为主的综合治疗^[1]。肝切除术及肝移植术是临床治愈肝癌的主要手段,其中肝切除术是原发性肝癌的首选治疗方法。对于已错失手

术治疗机会的中晚期肝癌患者,经导管肝动脉化疗栓塞(TEAE)是提高生存率的最佳方法,但对于机体状况差、肾功能不全及已发生血管侵犯的患者,TACE的治疗效果有限^[2]。近年来,分子

靶向药物已应用于治疗中晚期癌症患者,索拉非尼是一种口服多激酶、多靶点抑制剂,是现阶段中晚期肝癌的重要靶向治疗药物^[3]。本研究探讨索拉非尼联合 TEAE 治疗中晚期肝癌患者的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2012 年 2 月—2015 年 4 月收治的中晚期肝癌患者 150 例,根据治疗方案分为单纯治疗组和联合介入组,每组 75 例。纳入标准^[4]: ① 中晚期肝癌的诊断均符合原发性肝癌的临床诊断标准(2001 年第 8 届肝癌会议制定标准); ② 患者治疗前未接受辅助性放疗; ③ 本研究获得医学伦理委员会的批准,患者基础资料完整。排除标准: ① 伴有其他部位的原发性肿瘤者; ② 因其他类型肿瘤实施放疗者; ③ 伴有免疫系统疾病者及长期使用免疫调节剂者; ④ 合并其他类型的严重病变者。

单纯治疗组年龄 42 ~ 79 岁,平均(57.80 ± 10.30)岁;术后 TNM 分期包括Ⅲ期 43 例,Ⅳ期 32 例;肿瘤组织分化程度包括高分化 25 例,低分化 27 例,中分化 23 例;肝脏功能分级包括 Child-pughA 级 40 例, B 级 35 例。联合介入组年龄 43 ~ 80 岁,平均(58.60 ± 10.50)岁;术后 TNM 分期包括Ⅲ期 40 例,Ⅳ期 35 例;肿瘤组织分化程度包括高分化 26 例,低分化 25 例,中分化 24 例;肝脏功能分级包括 Child-pugh A 级 38 例, B 级 37 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

单纯治疗组患者采用 TACE 方案治疗,药物包括注射用奥沙利铂 50 ~ 150 mg/m²,注射用丝裂霉素 10 ~ 20 mg/次,注射用盐酸表柔比星 40 ~ 50 mg/m²,氟尿嘧啶注射液 500 ~ 600 mg/m²,还可加用叶酸钙注射液 200 ~ 300 mg/m² 增强疗效。TACE 治疗间隔需要根据每次的肿瘤评估结果确定^[5]。联合介入组患者在 TACE 的基础上加用索拉非尼(商品名:多吉美,罗氏制药)治疗,口服 400 mg, 2 次/d, 6 周为 1 个周期,直至出现不可耐受的毒性反应。

1.3 观察指标

比较 2 组疗效,不良反应以及 1、3、5 年存活率。比较 2 组治疗前后血清磷脂酰肌醇聚糖 3 (GPC3)、转化生长因子结合蛋白 2 (LTBP2) 表达

情况。疗效评定参考 2008 年美国肝病协会 (AASLD) 提出的 RECIST 修订标准,分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;疗效、生存率、不良反应等计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的治疗效果比较

联合介入组疗效优于单纯治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者疗效比较[n(%)]

疗效	联合介入组(n=75)	单纯治疗组(n=75)
CR	21(28.0)*	2(2.67)
PR	26(34.7)	25(33.3)
SD	20(26.7)*	27(36.0)
PD	8(10.7)*	21(27.6)

与单纯治疗组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者存活率比较

2 组患者均随访 5 年,统计 2 组患者 1、3、5 年存活率,结果显示,联合介入组 3、5 年存活率高于单纯治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者 1、3、5 年存活率比较[n(%)]

存活情况	联合介入组(n=75)	单纯治疗组(n=75)
1 年存活	73(97.3)	69(92.0)
3 年存活	67(89.3)*	46(61.3)
5 年存活	59(78.6)*	30(40.0)

与单纯治疗组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗前后 GPC3、LTBP2 水平比较

治疗后,联合介入组患者血清 GPC3、LTBP2 表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 2 组患者不良反应比较

联合介入组有 17 例患者出现反胃、恶心, 3 例头晕, 1 例体温升高, 不良反应发生率为 28.0%;单纯治疗组有 3 例患者出现体温升高, 40 例恶心、呕吐, 4 例头晕, 不良反应发生率为 62.7%。联合介入组不良反应发生率低于单纯治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肝癌是临床上较常见的恶性肿瘤之一,诊断

表 3 2 组治疗前后 GPC3、LTBP2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GPC3/(ng/mL)		LTBP2/(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单纯治疗组	75	1.9 \pm 0.4	1.4 \pm 0.2	36.9 \pm 5.0	27.6 \pm 4.3
联合介入组	75	1.8 \pm 0.4	0.8 \pm 0.1*	36.8 \pm 4.9	15.4 \pm 2.3*

GPC3: 血清磷脂酰肌醇聚糖 3; LTBP2: 转化生长因子结合蛋白 2。与单纯治疗组比较, * $P < 0.05$ 。

时多已处于晚期,错过了手术治疗的最佳时机,患者预后较差。临床研究^[6]认为, B 期肝癌患者应首选 TACE 治疗, C 期的中晚期患者可采用索拉非尼靶向药物治疗。TACE 应用于肝癌治疗具有较好的临床疗效,但也存在诸多问题: ① TACE 治疗的基础为肿瘤血管,因而对于血供较差的病灶, TACE 的治疗效果欠佳^[7]; ② 肿瘤病灶出现栓塞不完全的概率较大,而出现栓塞后的肿瘤建立侧支循环的可能性较高^[8]; ③ TACE 患者术后肿瘤组织和血清血管内皮生长因子存在高表达,肿瘤血管生成活跃,肿瘤转移和复发的可能性较高^[9]。

索拉非尼属于新型分子靶向治疗药物,研究^[10-11]证实索拉非尼治疗原发性肝癌的效果显著,能够有效延长患者的总生存期,已被列为中晚期肝癌治疗的标准用药。本研究结果显示,联合介入组疗效优于单纯治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明索拉非尼联合 TACE 能够更有效地缓解中晚期肝癌患者病情。本研究结果还显示,联合介入组 3、5 年存活率高于单纯治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明索拉非尼联合 TACE 可以有效延长中晚期肝癌患者的存活时间,治疗效果显著。索拉非尼作为新型分子靶向治疗药物,一方面能够抑制细胞表面血小板衍生生长因子受体 B (PDGFR-B)、酪氨酸蛋白激酶受体-3 (FLT-3)、血管内皮细胞生长因子受体-2 (VEGFR-2)、血管内皮细胞生长因子受体-3 (VEGFR-3) 和 c-KIT 受体的自身磷酸化,降低下游酪氨酸激酶活性,抑制肿瘤新生血管生成^[12]; 另一方面,索拉非尼通过抑制 RAF-1、B-RAF 激酶来抑制细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 的磷酸化,进而抑制肿瘤细胞增殖^[13-14]。索拉非尼能够影响肿瘤新生血管生成和细胞异常增殖的相关机制,具备联合 TACE 治疗中晚期肝癌的理论基础。

GPC3、LTBP2 均对肝癌具有较高敏感性和特异性。本研究结果显示,联合介入组患者治疗后的血清 GPC3、LTBP2 表达低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明索拉非尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌疗效显著,能够降低肿瘤标志物的水平。本研究结果还显示,联合介入组不良反

应发生率为 28.0%, 低于单纯治疗组的 62.7%, 差异有统计学意义($P < 0.05$),说明索拉非尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的安全性更高。

参考文献

- [1] 管志斌, 孙溟霞, 宋继福, 等. 热休克蛋白 90 α 在不同转移潜能人肝癌细胞株及 HBV 相关性肝细胞癌患者血清中表达水平的临床研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(11): 1266-1268, 1285.
- [2] 姚红兵, 肖芳, 郭威, 等. 索拉非尼联合重组人血管内皮抑制素介入栓塞对中晚期肝癌临床疗效的观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(S2): 74-75.
- [3] 蔡文, 袁易初, 李明阳, 等. 索拉非尼和舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效比较及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(5): 384-389.
- [4] 张扬帆, 李强, 张侗, 等. 索拉非尼联合与未联合 TACE 治疗巴塞罗那 C 期肝细胞癌患者预后分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(7): 526-529.
- [5] 程海峰, 赵振民, 杨庆民, 等. 冷冻消融联合索拉非尼和 IL-2 治疗晚期转移性肾癌疗效观察[J]. 河北医药, 2018, 40(4): 581-583, 586.
- [6] 张霞, 牛俊奇. 索拉非尼联合或不联合经肝动脉化疗栓塞术治疗晚期肝细胞癌: 一项 III 期临床研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 348-348.
- [7] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma[J]. Cell, 2017, 169(7): 1327-1341.
- [8] 宣丽, 范志平, 张钰, 等. 索拉非尼联合化疗、供者淋巴细胞输注挽救性治疗 FLT3 阳性急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后复发[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 351-354.
- [9] HAN D, LI J X, WANG H M, et al. Circular RNA circMTO1 Acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1151-1164.
- [10] 孙非凡, 李东, 李华, 等. 程序性死亡配体 1 在索拉非尼耐药肝癌细胞中的表达和功能[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(2): 152-158.
- [11] 杨彦鸿, 曹碧辉, 陈德基. TACE 联合索拉非尼或阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(12): 735-740.
- [12] XU Q R, LIU X, LIU Z K, et al. MicroRNA-1296 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting SRPK1-mediated PI3K/AKT pathway[J]. Mol Cancer, 2017, 16: 103-108.
- [13] 马盼, 贾云宏. 索拉非尼对 MHCC97-H 肝癌细胞增殖、侵袭以及 PRL-3 蛋白表达的影响研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(19): 23-27.
- [14] KHEMLINA G, IKEDA S, KURZROCK R. The biology of Hepatocellular carcinoma: implications for genomic and immune therapies[J]. Mol Cancer, 2017, 16: 149.

(本文编辑: 梁琰)