

多吉美联合介入治疗原发性肝癌20例

李枫, 王峰, 李军, 杨新顺

李枫, 王峰, 李军, 杨新顺, 大连医科大学附属第一医院介入治疗科 辽宁省大连市 116001

作者贡献分布: 李枫与王峰对此文所作贡献均等; 课题设计由李枫与王峰共同完成; 资料统计由李枫完成; 数据分析及论文写作由李枫、王峰、李军及杨新顺共同完成。

通讯作者: 王峰, 教授, 116001, 辽宁省大连市, 大连医科大学附属第一医院介入治疗科. cjr.wangfeng@vip.163.com

电话: 0411-83635963-3248

收稿日期: 2009-11-15 修回日期: 2009-12-25

接受日期: 2009-12-29 在线出版日期: 2010-02-18

Nexavar in combination with interventional therapy for hepatocellular carcinoma: a report of 20 cases

Feng Li, Feng Wang, Jun Li, Xin-Shun Yang

Feng Li, Feng Wang, Jun Li, Xin-Shun Yang, Department of Interventional Therapy, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Feng Wang, Department of Interventional Therapy, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116001, Liaoning Province, China. cjr.wangfeng@vip.163.com

Received: 2009-11-15 Revised: 2009-12-25

Accepted: 2009-12-29 Published online: 2010-02-18

Abstract

AIM: To analyze the efficacy of Nexavar alone and in combination with interventional therapy for hepatocellular carcinoma.

METHODS: Twenty hepatocellular carcinoma patients, including 7 receiving Nexavar monotherapy and 13 receiving Nexavar in combination with interventional therapy, were retrospectively analyzed. All patients were followed up for 7-28 months. The primary study endpoint was tumor response rate and time to tumor progression (TTP).

RESULTS: Of 20 patients, 4 achieved a complete response (CR), 10 achieved a partial response (PR), 4 had stable disease (SD), and 2 had progressive disease (PD). In the Nexavar monotherapy group, no patients experienced a CR, 3 patients experienced a PR, two patients had SD, and 2 patients had PD. The median time to

tumor progression was 16 and 48 weeks in the monotherapy group and the combination treatment group, respectively.

CONCLUSION: Nexavar in combination with interventional therapy can increase the tumor response rate and prolong the time to tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma.

Key Words: Nexavar; Interventional therapy; Hepatocellular carcinoma; Efficacy

Li F, Wang F, Li J, Yang XS. Nexavar in combination with interventional therapy for hepatocellular carcinoma: a report of 20 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(5): 517-520

摘要

目的: 对比多吉美单药治疗肝癌与联合介入治疗的效果。

方法: 回顾性分析20例系统服用多吉美的肝癌患者, 其中单药治疗的7例, 联合介入治疗的13例, 随访方式采用门诊随访及住院随访, 随访时间7-28 mo. 主要研究终点为肿瘤反应率和肿瘤进展时间。

结果: 20例患者中, CR 4例, PR 10例, SD 4例, PD 2例, 其中单药治疗组CR 0例, PR 3例, SD 2例, PD 2例; 单药治疗组及联合治疗组的中位肿瘤进展时间分别为16及48 wk。

结论: 多吉美联合肝癌介入治疗可增加肿瘤反应率, 延长肿瘤进展时间。

关键词: 多吉美; 介入治疗; 肝癌; 疗效

李枫, 王峰, 李军, 杨新顺. 多吉美联合介入治疗原发性肝癌20

例. 世界华人消化杂志 2010; 18(5): 517-520

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/517.asp>

0 引言

多吉美(甲磺酸索拉非尼)已被列为晚期肝癌治疗的标准用药, 作为一种新型的靶向治疗药物,

背景资料

多吉美作为一种新型的靶向药物, 已被证实临床肝癌治疗中的作用及地位, 但他与传统的肝动脉化疗栓塞的联合是否有协同作用, 尚待研究。

同行评议者
张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科

创新盘点
本文就多吉美联合介入治疗原发性肝癌与多吉美单药治疗的疗效进行对比分析,首次从临床获益方面得出结论,即多吉美与介入联合在原发性肝癌的治疗上具有协同作用。

由于在中国获批时间较短,针对中国人群疗效的报道尚少,而多吉美联合传统的肝癌介入治疗能否让患者得到更多的临床获益,即便在全球范围内,也缺乏足够的循证学依据。本研究自2008-04对20例系统服用多吉美治疗的肝癌患者进行了长期随访,并将资料加以总结分析,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-04/2009-10-31在我中心登记随访过的服用多吉美的晚期肝癌患者28例,其中男21例,女7例,中位年龄54(24-78)岁,所有患者均符合原发性肝癌的临床诊断标准(2001年第八届肝癌会议制定标准),服用多吉美前肝脏功能分级均为Child-Pugh A级或B级。其中20例患者服药超过3 mo进入随访,随访时间7-28 mo。进入随访的20例患者,中位年龄52(24-78)岁,其中男15例(75%);肝脏功能Child-Pugh分级A级12例, B级8例; BCLC分期Stage B级9例, C级11例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 多吉美的服用剂量采用400 mg, 每日2次口服, 对于出现难以耐受的不良反应的患者(如严重手足皮肤反应、胃肠道反应等)予以减量(改为400 mg, 每日1次)或暂停服药2 wk, 根据不良反应减轻程度决定是否继续服药及服药剂量。全组28例患者中有20例患者服药超过3 mo, 进入随访。其中联合肝动脉化疗栓塞的12例, 联合局部消融治疗的1例, 多吉美单药治疗的7例(2例为肝移植后肝外转移, 2例拒绝联合介入治疗, 3例不适合介入治疗)。

1.2.2 随访: 采用住院随访及门诊随访, 随访间隔为每月1次。门诊随访内容包括血常规, 生化肝功, 凝血时间, 甲胎蛋白, 强化CT或MR(每2月1次), 药物不良反应及ECOG评分。联合介入治疗的患者需要定期住院复查及治疗。

1.2.3 疗效评价: 从患者耐受情况、肿瘤反应、肿瘤进展时间(TTP)三个方面进行疗效评价。肿瘤反应的评价手段采用强化CT或MR, 对于联合TACE治疗的患者由于碘油的存在可能会影响到对肿瘤强化程度的判断, 我们采用强化MR或联合DSA造影判断肿瘤血供的情况。评价标准采用了“存活肿瘤”的概念, 既2008年美国肝脏病协会(AASLD)提出的RECIST修订标准^[1], 以“目标病灶动脉期的增强显影的变化情况作为判断肿瘤大小变化的标准”。

2 结果

全部28例患者中2例服药后0.5-1 mo出现严重手足、胃肠道反应, 无法耐受停药; 2/28例患者服药后0.5-2 mo出现黄疸停药; 1/28例患者服药0.5 mo出现皮肤大片淤斑, 血小板显著下降, 停药1 mo后缓解, 继续服药并进入随访。严重不良反应率: 5/28(17.5%)。4例患者服药及随访时间短, 未进入本组研究。进入本组研究的20例患者均未出现III级以上的严重不良反应。肿瘤反应评价参照AASLD提出的RECIST修订标准, 全组患者CR 4例, PR 10例, SD 4例, PD 2例, 其中单药治疗组CR 0例, PR 3例, SD 2例, PD 2例(基线指标及疗效对比见表1), 单药治疗组及联合治疗组的中位肿瘤进展时间分别为16及48 wk(图1)。

3 讨论

多吉美作为一种新型的分子靶向治疗药物, 已被列为中晚期肝癌治疗的标准用药。关于其治疗原发性肝癌的疗效, 目前共有两组大样本的研究报道, 分别是针对欧洲人群的SHARP研究以及针对亚洲人群的Oriental研究^[2,3]。两组研究结果均肯定了多吉美可显著延长晚期肝癌患者的生存期。其中SHARP和Oriental研究中的中位OS分别为10.7 mo和6.5 mo, 较对照组分别延长了44%和47%, 中位TTP分别达到5.5 mo和2.8 mo, 较对照组分别延长了74%和73%。在多吉美出现前虽然也有部分化疗药物及生物制剂被认为对肝癌有效, 但有效率均较低, 且可重复性差, 循证学证据不足。而上述两组研究取得的结果令人鼓舞, 最终奠定了多吉美作为晚期肝癌治疗首选药物的地位。

虽然目前的证据表明多吉美治疗肝癌有效, 但单药治疗的中位OS延长的时间仍非常有限, 在SHARP研究中, 治疗组的中位OS较对照组仅延长了2.8 mo。因此, 要提高肝癌患者的远期生存率, 多种治疗方式的联合成为必然。

中晚期肝癌的传统治疗首选肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 已有多项RCT研究证实了TACE可显著延长肝癌患者的生存期^[4,5]。但TACE的远期疗效欠佳, 制约其疗效的主要因素在于栓塞后残瘤的复发及转移。临床实践中发现, 即使我们认为非常彻底的栓塞也不能保证完全消灭瘤组织, 残瘤细胞在特定机制的调控下逐渐适应了这种缺氧、乏营养微环境, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)高表

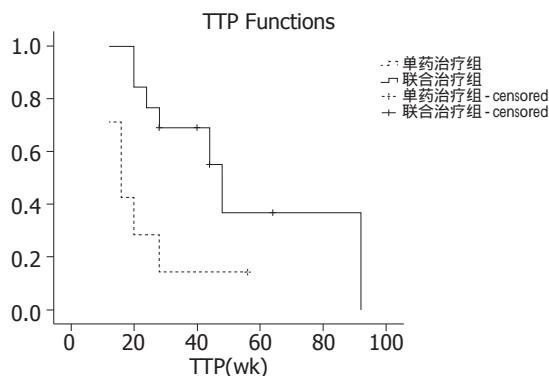


图1 肿瘤进展时间曲线。

达, 肿瘤血管生成, 侵袭转移能力提高^[6,7]。TACE后残存瘤细胞可在乏氧条件下通过信号传递诱导乏氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor 1, HIF-1α)表达, 增加VEGF基因转录, 上调VEGF、PDGF及其受体表达, 刺激启动血管形成, 造成肿瘤局部复发^[8]。因此, 如何降低TACE后VEGF的表达是提高TACE远期疗效的关键。

多吉美作为一种新型的分子靶向治疗药物, 一方面通过抑制RAF-1激酶和B-Raf激酶, 抑制ERK的磷酸化, 达到抑制肿瘤细胞增殖作用的目的; 另一方面通过抑制细胞表面VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-B、FLT-3和c-KIT受体的自身磷酸化, 影响下游酪氨酸激酶活性, 抑制肿瘤新生血管生成。正是基于多吉美能够抑制肿瘤新生血管生成这一机制, 使得TACE联合多吉美治疗原发性肝癌理论上存在可行性。

目前, 国际上已有多个中心在进行多吉美联合TACE治疗原发性肝癌的临床实验, 但最终结果尚未公布。在我们的这组病例中, 介入治疗(主要为TACE)联合多吉美治疗原发性肝癌的中位TTP达到48 wk, 而多吉美单药治疗组的中位TTP仅为16 wk。从这组数据中我们大致可以看出, 多吉美单药治疗组的中位TTP时间与以亚洲人群为样本的Oriental研究结果相似, 低于以欧洲人群为样本的SHARP研究, 而联合治疗组的中位TTP时间则明显高于上述两组研究。两组病例的肿瘤反应情况也有明显的不同, 参照AASLD提出的RECIST修订标准, 联合治疗组的完全缓解率达到4/13, 而单药治疗组则没有完全缓解的病例。从上述结果可以看出, 多吉美联合介入治疗可明显延长患者的TTP时间, 增加肿瘤反应率。

我们注意到在两组病例中, 患者的基线情况存在差异, 而且由于样本量小, 所得结论缺乏统计学的支持。尽管如此, 上述两组病例疗效的巨大差异仍使我们相信, 多吉美联合介入治疗原发

表1 联合治疗组及单药治疗组基线及疗效对比

分组	联合治疗组(n = 13)	单药治疗组(n = 7)
中位年龄(岁)	51	65
男性 n(%)	13(100)	2(28.6)
ECOG评分		
0	8	1
1	5	3
2	0	3
C - P分级		
A	9	3
B	4	4
BCLC分期		
Stage B	8	1
Stage C	5	6
中位TTP(wk)	48	16
肿瘤反应		
CR	4	0
PR	7	3
SD	2	2
PD	0	2

性肝癌的前景广阔, 不仅理论上存在可行性, 实践治疗中同样会让患者获得更大的临床获益。

4 参考文献

- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. 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. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34
- Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442
- Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, Girardi L, Cillo U, Burra P, Giacomini A, Farinati F. Transcatheter arterial chemoembolization

应用要点
本研究证实了多吉美与肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌的治疗上具有协同作用, 为其临床进一步推广提供依据。

同行评价
本研究选题较好,
结论有一定临床
应用价值.

- (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 914-921
- 7 Shim JH, Park JW, Kim JH, An M, Kong SY, Nam BH, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Kim CM. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial

- chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2008; 99: 2037-2044
- 8 von Marschall Z, Cramer T, Höcker M, Finkenzeller G, Wiedenmann B, Rosewicz S. Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma. *Gut* 2001; 48: 87-96

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2008 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	7	41	-0.99	0.043	41	-0.92
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	5432	1	3.71	0.792	6	0.52
G803	肝脏	586	25	-0.49	0.594	11	0.14
G938	国际呼吸杂志	645	22	-0.44	0.294	34	-0.43
G415	国际内分泌代谢杂志	663	20	-0.43	0.379	28	-0.27
G501	临床肝胆病杂志	582	27	-0.50	0.441	22	-0.15
G658	临床荟萃	1709	8	0.48	0.356	32	-0.32
G257	临床内科杂志	875	16	-0.24	0.412	24	-0.21
G855	临床消化病杂志	314	32	-0.73	0.294	34	-0.43
G261	临床心血管病杂志	836	17	-0.28	0.371	29	-0.29
G293	临床血液学杂志	408	31	-0.65	0.329	33	-0.37
G491	岭南心血管病杂志	161	39	-0.86	0.158	40	-0.70
G662	内科急危重症杂志	308	34	-0.73	0.279	36	-0.46
G523	内科理论与实践	34	40	-0.97	0.171	39	-0.67
G746	实用肝脏病杂志	312	33	-0.73	0.562	14	0.08
G190	世界华人消化杂志	2480	6	1.15	0.547	17	0.05
G800	胃肠病学	619	23	-0.46	0.621	10	0.19
G326	胃肠病学和肝病学杂志	580	28	-0.50	0.415	23	-0.20
G083	心肺血管病杂志	246	37	-0.79	0.361	31	-0.31
G419	心血管病学进展	585	26	-0.49	0.410	25	-0.21
G260	心脏杂志	553	29	-0.52	0.406	26	-0.22
G610	胰腺病学	268	35	-0.77	0.366	30	-0.30
G234	中国动脉硬化杂志	934	15	-0.19	0.557	16	0.07
G267	中国实用内科杂志	2309	7	1.00	0.487	20	-0.06
G211	中国糖尿病杂志	1567	11	0.36	0.570	13	0.10
G380	中国心血管杂志	256	36	-0.78	0.225	37	-0.57
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	657	21	-0.43	0.562	14	0.08
G633	中国血液净化	680	19	-0.41	0.546	18	0.05
G119	中国循环杂志	694	18	-0.40	0.406	26	-0.22
G231	中华肝脏病杂志	3283	4	1.84	1.119	2	1.15
G235	中华高血压杂志	1168	14	0.01	0.730	8	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	166	38	-0.86	0.207	38	-0.60
G876	中华老年心脑血管病杂志	588	24	-0.49	0.442	21	-0.15
G155	中华内分泌代谢杂志	1612	10	0.40	0.897	5	0.73
G156	中华内科杂志	3484	3	2.02	0.788	7	0.52
G161	中华肾脏病杂志	1643	9	0.42	1.068	3	1.05
G285	中华消化内镜杂志	1314	13	0.14	0.578	12	0.11
G168	中华消化杂志	2571	5	1.23	1.025	4	0.97
G892	中华心率失常学杂志	494	30	-0.57	0.657	9	0.26
G170	中华心血管病杂志	4186	2	2.63	1.375	1	1.64
G172	中华血液学杂志	1501	12	0.30	0.489	19	-0.06
	平均值	1154			0.520		

以上数据摘自2009年版《中国科技期刊引证报告》(核心版). 科学技术文献出版社, 177-178.