

TACE联合索拉非尼治疗原发性肝癌的研究进展

姚欣, 杨建军*

延安大学附属医院肿瘤介入科, 陕西 延安
Email: *yangjianjun1975@163.com

收稿日期: 2020年10月7日; 录用日期: 2020年10月21日; 发布日期: 2020年10月28日

摘要

原发性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)起病隐匿, 虽然手术治疗是首选, 但患者因出现临床症状而就医时大多已进入中晚期, 选择单纯的手术治疗不能达到预期的目的。针对这部分患者, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为首选。然而, 采用此治疗方式, 虽然能一定程度上缓解病情, 但治疗效果有限。多项研究表明采用TACE联合索拉非尼的治疗方法, 可以使中晚期原发性肝癌患者获益颇多, 本文参考相关资料, 探讨TACE联合索拉非尼治疗原发性肝癌的相关研究进展。

关键词

原发性肝癌, HCC, 肝动脉化疗栓塞术, TACE, 索拉非尼

Research Progress of TACE Combined with Sorafenib in the Treatment of HCC

Xin Yao, Jianjun Yang*

Department of Interventional Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: *yangjianjun1975@163.com

Received: Oct. 7th, 2020; accepted: Oct. 21st, 2020; published: Oct. 28th, 2020

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) has an insidious onset. Although surgical treatment is the first

*通讯作者。

choice, most of the patients have entered the middle and advanced stages when they seek medical attention due to clinical symptoms, and surgical treatment alone cannot achieve the expected goals. For these patients, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has become the first choice. Although this treatment method can relieve the condition to a certain extent, the treatment effect is limited. A number of studies have shown that the use of TACE combined with sorafenib can benefit patients with advanced Hepatocellular carcinoma. This article refers to related materials to discuss the research progress of TACE combined with sorafenib in the treatment of Hepatocellular carcinoma.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, HCC, Hepatic Artery Chemoembolization, TACE, Sorafenib

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌具有很高的恶性程度,一旦发病就会迅速恶化,并且复发、转移的风险也很高[1]。最新资料表明,原发性肝癌是目前我国发病第4位及死亡第3位的常见恶性肿瘤,严重威胁着人们的生命健康[2]。巴塞罗那临床肝癌分期系统(BCLC)是最常用的HCC管理指南[3]。张磊等[4]总共将198项观察性研究纳入荟萃分析,结果表明手术切除加经导管动脉化疗栓塞和手术切除加索拉非尼的应用是巴塞罗那临床肝癌分期系统B和C期的最佳策略。虽然手术切除病灶是原发性肝癌的首选治疗方法,但大多数患者在发现时已经错过了手术治疗的最佳时机。此时,非手术治疗肝癌显得尤为重要。目前,TACE是公认的肝癌非手术治疗中最常用的方法之一[5]。它具有创伤小、恢复快、住院时间短、对患者的工作和生活影响较小等一系列优点,是中晚期肝癌患者不错的选择。此外,靶向药物索拉非尼的问世,又为肝癌的治疗提供了新的思路和方法。而二者的联合治疗或可使中晚期患者看到希望的曙光。本文参考相关资料,探讨TACE联合索拉非尼治疗原发性肝癌的相关研究进展。

2. 肝动脉化疗栓塞治疗

对于无法切除的肝细胞癌(HCC)同时无大血管浸润和肝外转移的患者,推荐的初始治疗选择是经动脉化疗栓塞(TACE)[6]。肝动脉化疗栓塞治疗是将化疗药物与超液化碘化油混合液通过微创介入的方式灌注于肿瘤的供血动脉中,借此杀灭肿瘤细胞,有效抑制肿瘤的生长。在巴塞罗那临床肝癌(BCLC)B期,肝动脉化疗栓塞(TACE)是肝细胞癌(HCC)患者的推荐治疗方法[7]。自2004年以来,已经使用了两种TACE技术:常规TACE(cTACE)和带有药物洗脱珠的TACE(DEB-TACE)。事实证明,cTACE首先可治疗中期HCC患者。它结合了使用基于Lipiodol的乳剂和栓塞剂的经导管化学疗法,以实现强大的细胞毒性和局部缺血作用。为了缓慢释放化学治疗剂并增加缺血强度和持续时间,开发了药物洗脱珠(DEB)。最近的进展使得TACE治疗既可以用于早期阶段的患者(即那些在3cm以下具有单个结节或最多3个结节的患者),也可以用于某些晚期阶段的患者[8]。在一项比较常规TACE方案的随机对照试验的荟萃分析中,研究显示TACE可将中位生存期提高16到20个月。改善该患者组结局的各种策略已成为许多正在进行的临床研究的主题。栓塞药物洗脱珠(DEB)的引入已证明可显著改善TACE的药代动力学特性,提供了常规方案无法提供的一致性和重复性水平,同时显著减少了全身性药物暴露[9]。

王瑞航等[10]讨论 TACE 对原发性肝癌患者近期疗效及 Child-Pugh 分级的影响。纳入 95 例患者, 分为对照组($n = 46$)与观察组($n = 49$)。对照组行射频消融治疗, 观察组行 TACE 治疗, 观察组总有效率高于对照组(观察组为 81.63%, 对照组为 60.87%), Child-Pugh 分级优于对照组(观察组 79.59% 为 A 级, 20.41% 为 B 级; 对照组 63.04% 为 A 级, 36.96% 为 B 级), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良反应总发生率比较(观察组为 6.12%, 对照组为 8.70%), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论为原发性肝癌患者应用 TACE 治疗近期疗效更佳, 可有效改善 Child-Pugh 分级, 且安全性高, 不良反应少。为明确不同化疗药物是否具有不同的疗效, 赵梦蝶等[11]通过荟萃分析确定含铂与蒽环类药物的 TACE 对肝细胞癌(HCC)患者的临床疗效, 其中涉及 1405 例患者, 在分别比较随机对照试验和观察性研究后, 得出的结论是: 铂和蒽环类药物在治疗反应, 不良事件和总生存率方面没有显著差异。

3. 索拉非尼治疗

分子靶向药物索拉非尼是晚期原发性肝癌(HCC)患者的标准一线治疗药物。它通过靶向 RAF/MEK/ERK 途径和受体酪氨酸激酶来抑制肿瘤生长和血管生成[12]。SHARP 和 Oriental 研究的两项多中心 III 期随机双盲临床试验的结果表明索拉非尼能够延长晚期原发性肝癌患者的总生存期, 但对于我国晚期肝癌患者来说, 其预后不容乐观。

Leal CRG 等[13]评估了一大批 Child-Pugh B(CP-B)HCC 患者与 Child-Pugh A(CP-A)HCC 患者相比的总生存期(OS)和对索拉非尼的耐受性。纳入 130 例晚期 HCC 患者, 患者分为 CP-A ($n = 65$)或 CP-B ($n = 65$)。所有 130 名患者的平均 OS 为 10 个月。CP-A 患者的中位生存期显著长于 CP-B 患者: 12 个月 vs 6 个月。在我们的 CP-B 患者组中发现的 OS 为 6.5 个月, 这比迄今为止进行的大多数研究中发现的 OS 高。经索拉非尼治疗的 CP-B HCC 患者的这一现实队列具有比文献所述更高的生存率, 并具有令人满意的安全性。尽管 CP-B 患者中严重不良事件(AE)的患病率很高, 但该组中的治疗中断较少, 这表明 Child-Pugh B 患者可以耐受治疗, 并可能受益于索拉非尼。另一项研究为讨论年龄因素是否与索拉非尼的毒性反应相关, Ziogas DC 等[14]纳入 190 名患者(157 名男性)的数据, 将患者分为两组: (A) 75 岁以下和(B) 75 岁以上。我们的终点是由于疾病进展或毒性导致的总生存期(OS)和治疗失败时间(TTF)。中位年龄为 66 岁(26~87 岁) (A = 151 和 B = 39)。两组之间的 OS 和 TTF 均无显著差异[7.1 (5.5~8.7)个月与 10.4 (6.5~14.3)个月, $P = 0.360$ 和 4.2 (2.3~6.2)与 5.6 (3.1~8.1)个月, $P = 0.369$]。A 组和 B 组在所有级别上的毒性发生率和剂量降低均相当。结果显示: 老年晚期肝癌患者接受索拉非尼治疗后, 其临床结果与年轻患者具有相同的毒性反应率。在一些研究中, 索拉非尼与肝动脉灌注化疗(HAIC)相比对晚期肝细胞癌(HCC)的临床益处和安全性不一致。庄伯文等[15]评估索拉非尼与 HAIC 对晚期 HCC 患者的有效性和安全性。包括 14 项对 1779 例患者的回顾性研究(索拉非尼 = 773, HAIC = 1006)。根据实体瘤反应评估标准, HAIC 在客观缓解率(优势比 0.13; 95% CI, 0.07~0.24)和疾病控制率(优势比 0.48; 95% CI, 0.26~0.87)方面均取得了良好的效果。总体生存的总危险比为 0.60 (95% CI, 0.39~0.91), 无进展生存的总危险比为 0.69 (95% CI, 0.51~0.95), 进一步表明 HAIC 优于索拉非尼, 具有更好的肿瘤反应, 更长的总生存期和无进展生存期, 是一种安全有效的替代方案。

4. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗

肝动脉化疗栓塞联合分子靶向药物索拉非尼可以在晚期原发性肝癌的治疗中发挥积极的作用。近年来, 关于 TACE 联合索拉非尼的研究层出不穷, 或可使患者获益。

张秀萍等[16]关于经肝动脉化疗栓塞加索拉非尼(TACE-S)在具有门静脉肿瘤血栓(PVTT)的肝细胞癌(HCC)中的益处的荟萃分析, 涉及 1091 名患者(TACE-S = 356, TACE = 735)。联合治疗组总生存期(OS)

的范围为 7 到 13 个月, 仅 TACE 组为 4 到 6.1 个月; 联合治疗组的疾病进展时间(TTP)中位数为 6.2 个月, 而单纯 TACE 治疗组为 2.4 个月。结果表明, 与 TACE 相比, TACE-S 可以改善 PVTT 的 HCC 患者的总生存期和进展时间。同样, 贾媛等[17]的研究也得出了类似的结论。共有 498 例患者入选该研究, 其中 69 例接受 TACE 联合索拉非尼治疗的患者和 429 例单独接受 TACE 治疗的患者。使用 1:2 倾向评分匹配 138 纳入平衡良好的患者。比较两组的总生存期(OS)。与单独使用 TACE 相比, TACE 联合索拉非尼改善了患者的 OS (13.0 vs 6.0 个月, $P < 0.001$)。倾向评分匹配后, 联合治疗和 TACE 的中位 OS 分别为 13.0 和 7.0 个月($P = 0.001$)。与单独的 TACE 治疗相比, TACE 联合索拉非尼可以改善 HBV 背景 HCC 合并 PVTT 患者的 OS。黄永辉等[18]评估 TACE + 索拉非尼与 TACE 单药治疗 BCLC B 期 HCC 的疗效。涉及 2008 年 1 月至 2014 年 1 月间接受 TACE ($n = 144$)或 TACE + 索拉非尼($n = 46$)的 BCLC B 期肝癌患者。TACE + 索拉非尼组的总生存期(OS)为 18.0 个月, 而 TACE 组为 10.0 个月($P = 0.002$)。显然, TACE + 索拉非尼联合使用可能改善 BCLC B 期肝癌患者的 OS。Kok VC 等[19]对接受索拉非尼治疗 aHCC (Child-Pugh A) 并伴大血管侵犯或淋巴结转移的患者($n = 3674$; 中位年龄, 60; 83% 男性)进行队列研究, 将患者分为索拉非尼-TACE 组($n = 426$)或索拉非尼 - 单独组($n = 1686$)。在索拉非尼-TACE 组和索拉非尼单独组的中位随访期 221 天和 133 天, 分别发生了 164 例(39%)和 916 例(54%)死亡。相应的中位总生存期(OS)分别为 381 天和 204 天(危险比, HR: 0.74; 95% 置信区间, CI, 0.63~0.88; $P = 0.021$)。索拉非尼-TACE 组的一年和六个月的 OS 分别为 53.5% 和 80.3%, 而单索拉非尼组的 OS 为 32.4% 和 54.4%。两组的主要并发症相当。在索拉非尼中添加 TACE 可改善生存率, 并使死亡率降低 26%。支持了符合条件的 Child-Pugh A aHCC 患者的这种联合治疗策略。林莉等[7]的荟萃分析着重于确定 TACE 与索拉非尼的联合疗效。包括二十七项研究, 十三项非比较性研究报告了 OS 的中位数(从 18.5 到 20.4 个月), TTP 的中值(从 7.0 到 13.9 个月)和 DCR (疾病控制率) (从 18.4% 到 95%)。十四项比较研究提供了中位 OS (从 7.0 到 29.7 个月不等)和中位 TTP (从 2.6 到 10.2 个月不等)。五项比较研究提供了疾病控制率(DCR)的数据, 范围从 32% 到 97.2%。与单独使用 TACE 相比, 联合治疗显著改善了 TTP (HR = 0.66, 95% CI 0.50~0.81, $P = 0.002$), 联合治疗组 DCR 显著升高(OR = 2.93, 95% CI 1.59~5.41, $P = 0.005$)。就延长 TTP 和 DCR 而言, 联合治疗可能使无法切除的 HCC 患者受益。范峰等[20]的研究结果表明, TACE (羟基喜树碱 + 吡柔比星) + 索拉非尼组和 TACE (羟基喜树碱 + 表柔比星) + 索拉非尼组有明显的疗效差异。总之, 对于晚期肝癌患者, 在 TACE 和 Sorfenib 中联合羟基喜树碱加吡柔比星/表柔比星的联合疗法可作为一线治疗。

5. 展望

随着科技的进步及分子生物学领域的发展, 癌症已不再是让人闻风丧胆的恶疾, 相信肝癌也是如此。实现肿瘤与机体和平共处, 延长患者的生存时间, 改善终末期患者的生活质量, 减少疾病带来的痛苦, 一直以来都是广大临床医师和患者所追求的目标。TACE 联合索拉非尼可以延长患者的无进展时间, 为进一步的治疗争取了时间, 大家应当引起重视。

参考文献

- [1] 刘文东. 原发性肝癌诊疗进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(31): 162-163.
- [2] 黄成, 孙惠川. 《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》肝脏外科领域更新的展望[J]. 外科理论与实践, 2020, 25(1): 6-9.
- [3] Han, K. and Kim, J.H. (2015) Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma Treatment: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10327-10335. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10327>
- [4] Chang, L., Wang, Y., Zhang, J., et al. (2017) The Best Strategy for HCC Patients at Each BCLC Stage: A Network Meta-Analysis of Observational Studies. *Oncotarget*, **8**, 20418-20427. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14668>

- [5] 闫东. 2018《CSCO 原发性肝癌诊疗指南》解读——肝动脉介入治疗部分[J]. 肝癌电子杂志, 2018, 5(3): 4-7.
- [6] Ogasawara, S., Ooka, Y., Koroki, K., *et al.* (2020) Switching to Systemic Therapy after Locoregional Treatment Failure: Definition and Best Timing. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 155-162. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0021n>
- [7] Li, L., Zhao, W., Wang, M., *et al.* (2018) Transarterial Chemoembolization plus Sorafenib for the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Gastroenterology*, **18**, 138. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0849-0>
- [8] Raoul, J.L., Forner, A., Bolondi, L., Cheung, T.T., Kloeckner, R. and de Baere, T. (2019) Updated Use of TACE for Hepatocellular Carcinoma Treatment: How and When to Use It Based on Clinical Evidence. *Cancer Treatment Reviews*, **72**, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.11.002>
- [9] Lencioni, R., Petruzzi, P. and Crocetti, L. (2013) Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Interventional Radiology*, **30**, 3-11. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333648>
- [10] 王瑞航, 姚升娟, 张晨, 等. 肝动脉化疗栓塞介入术对原发性肝癌患者近期疗效及 Child-Pugh 分级的影响[J]. 医学信息, 2020, 33(17): 101-102.
- [11] Zhao, M., Xiang, P. and Jiang, H. (2018) TransArterial ChemoEmbolization (TACE) with Platinum versus Anthracyclines for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **53**, 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.03.049>
- [12] Abdelgalil, A.A., Alkahtani, H.M. and Al-Jenoobi, F.I. (2019) Sorafenib. In: *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, Vol. 44, Elsevier, Amsterdam, 239-266. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2018.11.003>
- [13] Leal, C.R.G., Magalhães, C., Barbosa, D., *et al.* (2018) Survival and Tolerance to Sorafenib in Child-Pugh B Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. *Investigational New Drugs*, **36**, 911-918. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0621-x>
- [14] Ziogas, D.C., Papadatos-Pastos, D., Thillai, K., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Age Is Not a Problem. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **29**, 48-55. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000739>
- [15] Zhuang, B.W., Li, W., Xie, X.H., *et al.* (2019) Sorafenib versus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **49**, 845-855. <https://doi.org/10.1093/jjco/hvz069>
- [16] Zhang, X., Wang, K., Wang, M., *et al.* (2017) Transarterial Chemoembolization (TACE) Combined with Sorafenib versus TACE for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 29416-29427. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15075>
- [17] Yuan, J., Yin, X., Tang, B., *et al.* (2019) Transarterial Chemoembolization (TACE) Combined with Sorafenib in Treatment of HBV Background Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Propensity Score Matching Study. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 2141859. <https://doi.org/10.1155/2019/2141859>
- [18] Huang, Y., Chen, B., Liu, N., *et al.* (2017) Overall Survival in Response to Sorafenib with Transarterial Chemoembolization for BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma: Propensity Score Analysis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **55**, 498-508. <https://doi.org/10.5414/CP202787>
- [19] Kok, V.C., Chen, Y.C., Chen, Y.Y., *et al.* (2019) Sorafenib with Transarterial Chemoembolization Achieves Improved Survival vs. Sorafenib Alone in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Cancers (Basel)*, **11**, 985. <https://doi.org/10.3390/cancers11070985>
- [20] Feng, F., Jiang, Q., Jia, H., *et al.* (2018) Which Is the Best Combination of TACE and Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Treatment? A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacological Research*, **135**, 89-101. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.021>