



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.004
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3947.shtml

· 肝肿瘤专题研究 ·

中晚期肝细胞肝癌术后行索拉非尼治疗的疗效分析

庄磊, 魏永刚, 杨家印, 文天夫, 徐明清, 严律南, 李波

(四川大学华西医院 肝脏外科, 四川 成都 610041)

摘要

目的: 探讨手术切除联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞肝癌(HCC)的临床疗效。

方法: 收集2010年1月—2012年6月因中晚期肝癌在四川大学华西医院行手术切除并于术后行索拉非尼治疗的中晚期HCC患者资料(观察组), 以及同期仅行手术切除的中晚期HCC患者资料(对照组), 行1:2配对病例对照研究, 比较两组患者的生存与肿瘤复发情况。

结果: 共纳入81例患者, 其中观察组27例, 对照组54例。至随访截止时间(2013年9月30日), 观察组与对照组的中位生存时间分别为18.6个月和11.9个月, 差异有统计学意义($P=0.014$); 肿瘤复发时间分别为7.4个月和5.0个月, 差异无统计学意义($P=0.291$); BCLC B期患者中位生存时间分别为22.3个月和12.5个月, 差异有统计学意义($P=0.017$), 而BCLC C期患者中位生存时间分别为17.6个月和10.4个月, 差异无统计学意义($P=0.199$)。

结论: 对于中晚期肝癌患者, 尤其是BCLC B期患者, 手术切除联合索拉非尼治疗可以取得较为满意的效果, 是一种值得考虑的治疗方案。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(7):882-886]

关键词

癌, 肝细胞; 肝切除术; 索拉非尼 / 治疗应用

中图分类号: R735.7

Efficacy analysis of sorafenib therapy after hepatectomy in treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma

ZHUANG Lei, WEI Yonggang, YANG Jiajin, WEN Tianfu, XU Mingqing, YAN Lunan, LI Bo

(Department of Hepatic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Corresponding author: LI Bo, Email: cdlibo@medmail.com.cn

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical efficacy of sorafenib administration combined with liver resection in treatment of intermediate/advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods: Data of patients with intermediate/advanced stage HCC undergoing liver resection and postoperative sorafenib therapy (observational group) from January 2010 to June 2012, along with the data of patients with intermediate/advanced stage HCC receiving surgical resection only (control group) during the same period at West China Hospital of Sichuan University were collected, for 1-to-2 matched case-control study. The survival and tumor recurrence between the two groups were compared.

Results: A total of 81 patients were included, with 27 cases in observational group and 54 cases in control group. In observational group and control group up to the end of follow-up (30 September 2013), the median survival time was 18.6 and 11.9 months, and the difference had statistical significance ($P=0.014$); the median time to

收稿日期: 2014-04-05; 修订日期: 2014-06-07。

作者简介: 庄磊, 四川大学华西临床医学院在读八年制学生, 主要从事肝脏外科方面的研究。

通信作者: 李波, Email: cdlibo@medmail.com.cn

recurrence was 7.4 and 5.0 months, and the difference had no statistical significance ($P=0.291$); the median survival time for BCLC-B patients was 22.3 and 12.5 months, and the difference had statistical significance ($P=0.017$), while for BCLC-C patients was 17.6 and 10.4 months, and the difference had no statistical significance ($P=0.291$).

Conclusion: Surgical resection plus sorafenib therapy has good efficacy in patients with intermediate/advanced HCC, especially those in BCLC-B stage. So, it is a treatment method deserving consideration.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(7):882-886]

KEYWORDS Carcinoma, Hepatocellular; Hepatectomy; Sorafenib/ther

CLC number: R735.7

我国作为肝细胞肝癌(以下简称肝癌)的高发国家,每年新增肝癌病例数占全球新增病例的一半左右,肝癌防治形势十分严峻。美国肝病学会肝癌(AASLD)诊治指南及欧洲肝病学会/欧洲癌症研究治疗组织(EASL-EORTC)临床实践指南^[1-2]均推荐,单发的小肝癌采取根治性手术切除,中晚期肝癌采取姑息性治疗。有学者^[3-6]认为对于肝功储备良好的中晚期肝癌患者,姑息性手术切除也能够使患者获益。索拉非尼作为口服分子靶向药物能够显著延长中晚期肝癌患者的中位生存时间以及疾病进展时间^[7-8]。目前中晚期肝癌患者手术切除后使用索拉非尼的临床疗效报道较少,所以本文回顾性地收集该类患者资料做对照研究,比较两组患者的肿瘤复发时间及中位生存时间,探讨其临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2010年1月—2012年6月在四川大学华西医院肝脏外科因中晚期肝癌行手术切除,术后服用索拉非尼的患者。姑息性切除定义^[3]:术中、术后证实肝癌破裂或者临近器官浸润;病理切缘阳性;病理证实淋巴结转移;肉眼/显微镜下发现脉管癌栓或胆道癌栓;肿瘤数目 ≥ 3 个;术后2个月AFP未降至正常范围。纳入标准:符合手术切除指证并行手术切除;术中发现或术后病理证实为中晚期肝细胞肝癌;术后2周及大于2周影像学检查未见确切残留病灶;接受索拉非尼治疗前CT或MRI检查未见肿瘤复发。排除标准:接受过其他分子靶向药物治疗或其他系统性治疗;曾行肝移植术;服用索拉非尼前肝癌复发;合并其他肿瘤;病历资料不齐全或失访。收集患者病史资料、血液

学检查、影像学检查、手术记录、术后病理报告等。共纳入81例资料齐全的患者,其中术后行索拉非尼治疗者27例(观察组),手术切除者54例(对照组)。配对条件包括性别,肝硬化,BCLC分期以及符合的姑息性切除标准。两组基线资料见表1。

表1 两组患者的一般资料

Table 1 General data of the patients in the two groups			
项目	观察组 (n=27)	对照组 (n=54)	P
年龄(岁)	48.19 ± 9.68	49.41 ± 9.38	0.586
性别			
男	25	50	1.000
女	2	4	
肝炎病毒情况			
乙肝	23	48	0.724
不清	4	6	
术前AFP(ng/mL)			
< 400	12	15	0.134
≥ 400	15	39	
肝硬化			
有	6	12	1.000
无	21	42	
体力状况(ECOG)评分			
= 0	12	35	0.080
≥ 1	15	19	
BCLC分期			
B期	12	24	1.000
C期	15	30	
肿瘤数目(个)			
< 3	15	33	0.631
≥ 3	12	21	
肿瘤大小(cm)	7.84 ± 3.85	8.37 ± 3.47	0.535
肿瘤分化程度			
低分化	19	36	0.736
中分化	8	18	
手术切除肝段			
< 3段	8	18	0.736
≥ 3 段	19	36	
术中出血量(mL)	690 ± 311	626 ± 252	0.668

1.2 治疗

1.2.1 肝切除术 所有患者均行术中超声探查, 划定手术切除范围, 争取保留足够多的剩余肝脏; 肝癌合并门静脉癌栓者, 手术切除肿瘤的同时根据癌栓位置行门静脉切开取栓或门静脉残端取栓术; 合并胆管癌栓者行肿瘤切除及胆总管切开取栓术; 术中病理证实淋巴结转移者行淋巴结清扫。

1.2.2 索拉非尼 所有患者于术后经手术医生评估, 可耐受索拉非尼时开始服用。初始口服剂量为 400 mg, 2 次/d, 因毒副反应可酌情减量至 200 mg, 2 次/d。发现肿瘤进展或复发时停止服用。

1.3 疗效评价

肿瘤复发时间: 患者接受手术至影像学检查发现肿瘤复发或转移的时间。**总体生存时间:** 患者接受手术直至患者死亡的时间。**生存率评价:** 治疗 12 个月后患者的生存情况和总体生存率。**不良反应评价:** 根据美国国立癌症研究所不良事件通用标准 3.0 版 (CTCAE 3.0)^[9] 记录索拉非尼的不良反应。

1.4 随访

通过电话、邮件方式随访, 随访内容包括疾病转移复发情况, 索拉非尼服用时间以及患者生存时间和死亡原因等。随访截止日期为 2013 年 9 月 30 日。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学分析。

至观察终点记录生存时间及肿瘤复发时间, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数描述, 用 Kaplan-Meier 法对所有病例做生存曲线分析, 用 Log-rank 法比较两组生存率; 并以 BCLC 分期做亚组分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 短期结果

术后并发症发生率为 23.5% (19/81)。其中腹水 10 例, 呼吸系统感染 4 例, 膈下积液 2 例, 肝功能衰竭 1 例, 腹腔内出血 1 例, 胆瘘 1 例。术后 30 d 内无患者死亡, 术后 90 d 内有 1 例 (1.4%) 死亡。

2.2 长期结果

观察组平均在术后 19.8 (6~58) d 开始服用索拉非尼, 平均服用 7.33 (1.8~18.0) 个月。随访期间, 总共 63 例患者死亡, 其中观察组 18 例, 对照组 45 例。观察组和对照组的中位生存时间分别为 18.6 个月 (95% CI=15.8~21.4) 和 11.9 个月 (95% CI=8.8~14.9), 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.014$) (图 1A); 两组的肿瘤复发时间分别为 7.4 个月和 5.0 个月, 两组比较无统计学差异 ($P=0.199$) ($P=0.291$) (图 1B)。

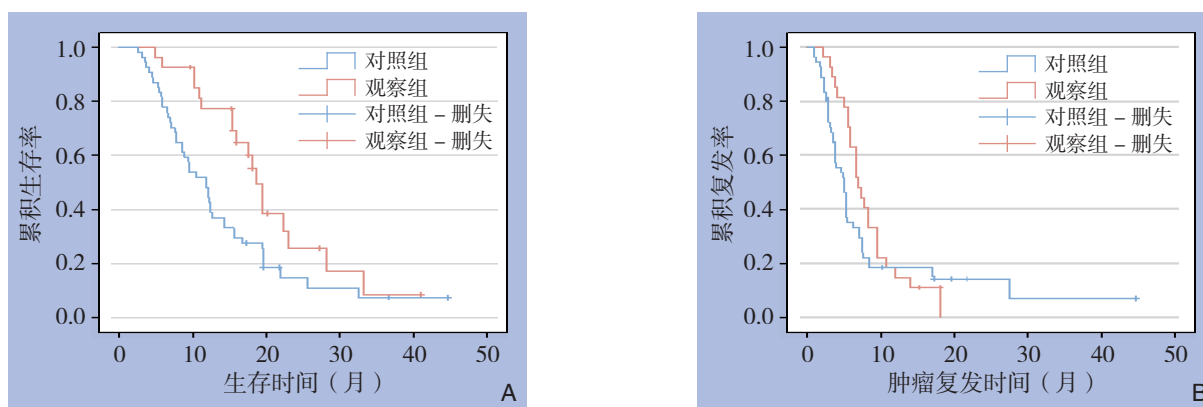


图 1 两组生存时间和肿瘤复发时间比较 A: 观察组与对照组患者生存曲线; B: 观察组与对照组患者复发曲线

Figure 1 Comparison of survival and recurrence time between the two groups A: Survival curves of patients in observational group and control group; B: Recurrence curves of patients in observational group and control group

根据 BCLC 分期行亚组分析, 观察组与对照组的 BCLC B 期中位生存时间分别为 22.3 个月 (95% CI=14.5~30.2) 和 12.5 个月 (95% CI=7.9~17.1), 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.017$)

(图 2A); 两组 BCLC C 期中位生存时间分别为 17.6 个月 (95% CI=10.8~24.4) 和 10.4 个月 (95% CI=7.2~13.7), 两组比较无统计学差异 ($P=0.199$) (图 2B)。

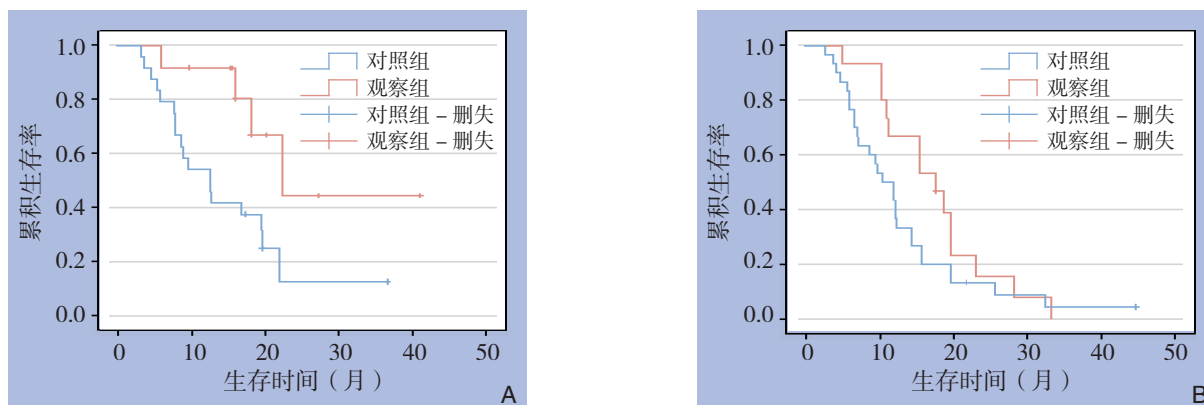


图2 两组不同BCLC分期患者生存时间比较 A: 观察组与对照组的BCLC B期患者生存曲线; B: 观察组与对照组的BCLC C期患者生存曲线

Figure 2 Comparison of survival time of patients of different BCLC stages between the two groups A: Survival curves of patients with BCLC-B stage in observational group and control group; B: Survival curves of patients with BCLC-C stage in observational group and control group

2.3 药物不良反应

本次研究未发生4级及以上毒副反应。其中4例因毒副反应药物减量至400 mg/d, 减量后可以耐受。常见不良反应包括手足皮肤反应、腹泻、脱发、乏力、体重减轻等。其中3级手足皮肤反应4例, 腹泻2例; 2级手足皮肤反应8例、腹泻5例、脱发1例、高血压1例。其余均为1级不良反应。余患者对症处理后控制良好。

3 讨论

原发性肝细胞肝癌是我国常见的肿瘤, 其最佳治疗方法仍为根治性手术切除, 但不少患者就诊时就已经是中晚期肝癌了。AASLD诊治指南及EASL-EORTC临床实践指南推荐BCLC B期患者接受肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗, BCLC B期患者未经治疗的预期生存时间为16个月左右^[10-11], 而行肝动脉化疗栓塞术能使其生存时间延长至19~20个月^[10]; 对于BCLC C期的患者, 未经治疗的患者预期生存时间为6个月^[10], 其中肝脏功能Child-Pugh A级的患者, 其生存时间预计为7个月, 索拉非尼治疗可以提高至9.5个月^[7]。

尽管上述指南仅推荐BCLC 0期和A期的肝癌患者进行手术治疗, 但临床上, 部分中晚期肝癌患者仍采取手术治疗。有学者^[12-16]报道, 术后有足够肝脏剩余, 肝功能良好的中晚期肝癌患者采取手术治疗是安全的, 且有生存获益。我国的专家共识也指出, 肝功能正常或仅有轻度损害,

按肝功能分级属A级; 或肝功能分级属B级, 经短期护肝治疗后有明显改善, 肝功能恢复到A级; 有着良好肝功储备(如ICG, R15)的中晚期肝癌患者可以采取手术切除^[3]。Torzilli等^[17]在一个纳入2 046例(其中BCLC B期737例, BCLC C期297例)肝癌病例的研究中报道, B期和C期患者术后1年生存率分别为88%和76%; Zhong等^[18]报道, 中晚期肝癌患者采取手术切除的1、3、5年生存率分别为88%、62%、39%。这些报道与近年国内外关于手术切除治疗中晚期肝癌的结果相近^[15-16, 19-20]。尽管手术切除取得了较为满意的疗效, 但术后肝癌的高复发影响患者的生存预后。

上述治疗方案都是单一的治疗手段且患者生存获益有限。肝癌作为一种高度血管源性的肿瘤, 其发展和RAF-MEK-ERK通路有紧密联系^[21]; 而索拉非尼作为口服分子靶向药物能抑制RAF-MEK-ERK通路, 还能抑制VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-Kit等多种受体酪氨酸激酶的活性, 从而达到抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤新生血管生成的作用, 间接抑制肿瘤的生长。有学者^[22]报道肝癌切除联合术后索拉非尼能够延长肝癌复发时间。索拉非尼治疗中晚期肝癌的疗效已被广泛认同, 因此手术切除联合索拉非尼两种治疗方式的联合可能会起到疗效相加的效果。

本文回顾性的观察到, 中晚期肝癌患者术后联合索拉非尼治疗的中位生存时间为18.6个月, 高于对照组11.9个月($P=0.014$); 其中BCLC B期中位生存时间为22.3个月, BCLC C期中位生存时间为17.6个月, 均获得较满意的治疗效果, 与

国内外近期的报道有一定的可比性。本次观察组并未发生 4 级及以上毒副反应，较为多见的是手足皮肤反应与腹泻。4 例患者因为毒副反应药物减量后可以耐受，其他毒副反应通过对症处理能够好转。由于中晚期肝癌特殊的生物学特性及复杂性，术后很多因素影响患者的生存预后，但本次纳入病例数较少，笔者将在以后的研究中进一步评估。

综上所述，肝功能良好（Child-Pugh A 级），有着良好的肝脏储备的中晚期肝癌患者，采用手术切除联合索拉非尼治疗是安全的，副反应较为轻微，有着较为满意的疗效，值得扩大病例数进一步研究。

参考文献

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5):1208–1236.
- [2] European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908–943.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会 (CSLC), 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会 (CSCO), 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]. *外科理论与实践*, 2009, 14(4):469–476.
- [4] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(3):339–364.
- [5] Korean Liver Cancer Study Group, National Cancer Center(Korea). Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009[J]. *Korean J Hepatol*, 2009, 15(3):391–423.
- [6] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(2):439–474.
- [7] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378–390.
- [8] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, 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.
- [9] Cancer Therapy Evaluation Program NCI. Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE). http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Accessed 02 August 2010.
- [10] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37(2):429–442.
- [11] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4):1312–1327.
- [12] Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(11):1198–1206.
- [13] Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach[J]. *Arch Surg*, 1999, 134(9):984–992.
- [14] Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(3):322–330.
- [15] Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database[J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(5):364–373.
- [16] Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma[J]. *Arch Surg*, 2005, 140(5): 450–457.
- [17] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5):929–937.
- [18] Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic Resection Associated With Good Survival for Selected Patients With Intermediate and Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2013, [Epub ahead of print].
- [19] Lin DX, Zhang QY, Li X, et al. An aggressive approach leads to improved survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(1):139–149.
- [20] Morris-Stiff G, Gomez D, de Liguori Carino N, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: is the jury still out?[J]. *Surgical Oncology*, 2009, 18(4):298–321.
- [21] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(5):864–880.
- [22] Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: A pilot study[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(5):523–531.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式：庄磊，魏永刚，杨家印，等. 中晚期肝细胞肝癌术后行索拉非尼治疗的疗效分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(7):882–886. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.004
Cite this article as: ZHUANG L, WEI YG, YANG JY, et al. Efficacy analysis of sorafenib therapy after hepatectomy in treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(7):882–886. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.004