

索拉非尼对不同类型肝癌化疗效果的影响

丛 林

(庆云县人民医院肿瘤内科, 山东 德州 253700)

摘要:目的 探讨索拉非尼对不同类型肝癌经导管肝动脉化疗栓塞或化疗栓塞治疗的疗效和毒副反应的影响。**方法** 对不同类型肝癌行导管肝动脉化疗栓塞或化疗栓塞,并给予口服索拉非尼。4周后评价疗效和毒副反应。**结果** 结节型、巨块型及弥散型肝癌均取得良好效果,其中CR 1例,PR 2例。毒副反应轻,给予中药浸泡后逐渐缓解。**结论** 索拉非尼用于经导管肝动脉化疗栓塞或化疗栓塞治疗的不同类型肝癌安全有效。

关键词:索拉非尼;肝癌;经导管肝动脉化疗栓塞

中图分类号:R735.7; R730.58 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-5412(2010)05-0394-02

The Effect of Sorafenib on the Chemotherapy Effect of Different Kinds of Hepatocarcinoma

Cong Lin

(Department of Oncology, the People's Hospital of Qingyun, Dezhou 253700, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of sorafenib on the chemotherapy effect of different kinds of hepatocarcinoma treated by hepatic arterial chemoembolization or chemoembolization. **Methods** The different kinds of hepatocarcinoma were given with hepatic arterial chemoembolization or chemoembolization, and sorafenib. After 4 weeks, the effect and toxicities were evaluated. **Results** All the hepatocarcinoma got the good result, CR 1 case, PR 2 cases. The toxicities was slight. **Conclusion** Sorafenib is safe and effective for different kinds of hepatocarcinoma treated by hepatic arterial chemoembolization or chemoembolization.

Key words: sorafenib; hepatocarcinoma; hepatic arterial chemoembolization

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率均有逐年上升的趋势,严重威胁着人类的生命健康。索拉非尼是口服的多种激酶抑制剂,具有同时抑制肿瘤细胞增殖和抗血管生成的作用,具有良好的抗肿瘤活性,是目前在肝癌治疗上疗效较为显著的分子靶向药物。索拉非尼能明显延长肝癌患者的生存期^[1]。2007年美国食品药品监督管理局以及欧洲药品评价局先后批准该药用于治疗无法手术切除的原发性肝癌。近几年我国食品药品监督管理局也正式批准索拉非尼用于治疗无法手术切除或远处转移的原发性肝癌^[2]。我院自2009年9月开始将索拉非尼用于经导管肝动脉化疗栓塞或化疗栓塞治疗的不同类型的肝癌,效果满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据我国2000年制定的原发性肝癌诊断标准,并结合临床分期,选择不适合或不宜采取手术治疗、具有可测量的病灶、无既往治疗史、预计存活时间>3个月的患者。患者血清甲胎蛋白(AFP)水平进行性增高或超过400 g/L,螺旋CT显示患者的发病灶为多血供,且动脉阻力指数呈增高趋势。

1.2 治疗方法 对原发性肝癌行股动脉穿刺,将动脉导管插入原发性肝癌病灶的供血动脉,在表阿霉素、顺铂、奥沙利铂、健择或丝裂霉素中选取2种进行化疗栓塞。术后4 d左右,给予口服索拉非尼,2次/d,400 mg/次,持续服用。术后每周复查血常规,每2周复查肝功、AFP等,每月复查肝脏B超,每2个月复查CT,评估患者的疗效和毒副反应。

1.3 典型病例举例

1.3.1 结节型肝癌 患者,女,54岁,因既往有乙型肝炎病史7年,近11乏力,AFP进行性增高,体检发现肝占位收入院。彩超示肝右叶出现不均质低回声,病灶内条状血流信号,拟诊为乙肝后肝硬化合并原发性肝癌、脾大且有右肾上腺转移。3 d后实施化疗栓塞及部分脾动脉栓塞术。治疗方案:表阿霉素60 mg、丝裂霉素12 mg加碘化油20 mL,行肝动脉、右肾上腺动脉灌注,且部分加碘化油实施化疗栓塞。用1块明胶海绵行脾动脉部分栓塞。术后4 d开始口服索拉非尼400 mg/次,2次/d,连续服用。患者术后复查AFP降低,CT显示肝右叶有碘油沉积,且增强后未见强化,双肾上腺也未见占位。

1.3.2 巨块型肝癌 患者,男,43岁,因右上腹疼痛1年伴乏力3月余,加重3 d收入院。实验室检查肝功示谷丙转氨酶(ALT)与谷草转氨酶(AST)均轻度增高,AFP>400 g/L,CT及彩超检查显示肝右叶巨大占

作者简介: 丛林(1970-),男,主治医师,主要从事肿瘤内科诊疗工作。

E-mail: xl-www@163.com

位,拟诊为巨块型肝癌。择日行化疗栓塞,将健择 1.0 mg、奥沙利铂 100 mg 用于肿瘤供血动脉灌注,健择 0.4 mg、顺铂 30 mg 加碘化油 30 mL 用于化疗栓塞,最后将 2/3 块明胶海绵用于近端供血动脉栓塞。口服索拉非尼 400 mg/次,2 次/d。患者 1 月后复查 AFP 降低,CT 及彩超均显示肝右叶巨块缩小,周边境界不清,可见大量碘油沉积,未见有明显血流信号。

1.3.3 弥散型肝癌 患者,男,51 岁,因肝区胀痛、乏力 1 月,巩膜黄染 10 d 收入院。实验室检查显示 ALT、AST 及胆红素均有明显异常,AFP 为 375 g/L,CT 显示肝左、右两叶呈多发性占位,并且肝左外叶、右前叶、右后叶均见低回声区,肝内出现弥漫性占位,拟诊为乙肝后肝硬化、原发性肝癌(弥漫型),采取保肝、降酶、退黄等对症处理后,检查肝功能基本恢复正常。治疗方案:健择 0.6 mg、丝裂霉素 10 mg 加碘化油 20 mL;对肝内散在癌灶实施 3 次经皮经肝无水乙醇注射术;口服索拉非尼 400 mg/次,2 次/d,连续服用。患者 1 个月后复查 AFP 降低,CT 显示肝内散在多发碘油沉积区,癌灶明显变小,彩超未见有明显的肿瘤血供情况。

2 结果

结节型、巨块型及弥散型肝癌均取得良好效果,其中 CR 1 例,PR 2 例。3 例服用索拉非尼后 10 d 左右均出现不同程度手足综合征,给予中药金银花煎汤浸泡后缓解。2 例术后出现发热、恶心、肝痛、纳减等栓塞后综合征,给予对症治疗后减轻。未见白细胞、血小板减少等血液系统毒副反应。

3 讨论

原发性肝癌的分子发病机制较为复杂。原发性肝癌可以分泌大量的促血管生成因子,其能够促使肝癌细胞的增殖及肿瘤血管的生长。其中 RAF/MEK/ERK 信号传导通路在原发性肝癌的发生过程中起了重要作用,主要参与因子包括 PIGF、VEGF、TGF、PDGF 等。肝癌患者因病情进展迅速,因此一般发现的都比较晚,且确诊时也多属晚期,目前为止仍然找不到有效的治疗方法。所以,手术成为肝癌患者治疗的主要方法。但晚期肝癌患者耐受性很差,一般不能耐受化疗

和手术。分子靶向药物治疗开启了肿瘤防治的新领域,成为了肿瘤生物治疗的重要方法之一。从源头上遏制肿瘤的发生发展,利用细胞毒药物治疗增殖活跃的细胞,阻断肿瘤发生发展和转导过程的分子生物学治疗,包括基因、受体和激酶等治疗方法^[3]。索拉非尼是第 1 个口服的多激酶抑制剂,一方面分子靶向作用于肿瘤细胞及肿瘤血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶,通过抑制受体酪氨酸激酶 KIT 和 FLT-3,以及 Raf/MEK/ERK 途径中的丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤细胞增殖;另一方面通过上游抑制受体酪氨酸激酶 VEGFR 和 PDGFR 及下游抑制 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤血管生成^[4]。肝癌发生早期,单个结节 < 2 cm,肿瘤血管刚刚形成,是索拉非尼应用的最佳时机;已发展到中晚期,多个结节,或已有门静脉浸润、淋巴结甚至肝外转移的肝癌,经手术、放疗、肝动脉化疗栓塞或其它消融治疗,切除或杀灭大量的肝癌细胞后,残留癌细胞又开始迅速增长,新生肿瘤血管又开始代偿形成时,更是索拉非尼治疗的最佳时机。目前临床上应用最为广泛的介入治疗方法就是化疗栓塞,化疗栓塞的原理是利用化疗药物与碘油充分混合,对癌灶进行化疗栓塞,达到导向治疗的作用,部分利用明胶海绵对近端供血动脉阻断,使肝癌细胞缺血、坏死、凋亡。并且临床研究证明,化疗栓塞治疗能明显缩小肿瘤,延长患者的生存期。

总之,索拉非尼用于经导管肝动脉化疗栓塞或化疗栓塞治疗的不同类型肝癌安全有效。

参考文献:

- [1] 于志坚,蔡伟,袁洪新,等. 索拉非尼对不同类型原发性肝癌区域性化疗增效作用观察[J]. 南通大学学报(医学版),2010,30(1): 28-31.
- [2] 伍婧,罗荣城,张华,等. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌细胞株的抑制作用[J]. 南方医科大学学报,2008,28(4):639-645.
- [3] 张红梅,张利旺,任军,等. 树突状细胞-肝癌细胞株 HepG2 融合细胞来源的 exosome 抗肝癌效应的实验研究[J]. 现代肿瘤医学,2006,11(9):5-8.
- [4] 黄天明,黄绍明,莫发荣,等. 肝癌相关抗原 kinectin 基因片断的重组表达[J]. 广西医科大学学报,2006,15(3):3-6.

(收稿日期:2010-09-01)