

- [15] 赵晴,杜建时,刘松岩,等.依达拉奉对血管性痴呆大鼠海马组织 SOD、MDA 的影响[J].现代预防医学,2008,35(10):1950-1952.
- [16] 张益,叶燕,唐秦.阿托伐他汀对阿尔茨海默病患者血清 SOD、MDA 和 ox-LDL 的影响[J].重庆医学,2009,38(12):1527-1528.
- [17] 薛晶,冯加纯.依达拉奉对中枢神经系统疾病的保护作用及机制[J].临床荟萃,2008,15(23):1137-1139.
- [18] 黄承红,蔡志友,曾令琼,等.依达拉奉对脑出血患者血清

IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  影响的研究[J].重庆医学,2008,37(7):728-729.

- [19] Mishina M, Komaba Y, Kobayashi S, et al. Efficacy of Eदारavone, a free radical scavenger, for the treatment of acute lacunar infarction[J]. Neurol Med Chir, 2005, 45(7):344-348.

(收稿日期:2010-11-08 修回日期:2011-05-31)

· 经验交流 ·

## 索拉非尼联合卡培他滨与索拉非尼单药治疗 TACE 术后进展肝细胞癌的对照研究

康马飞,卜庆,刘瑛,骆梅青,涂江江,廖漓漓,董翠梅  
(桂林医学院附属医院肿瘤内科,广西桂林 541001)

**摘要:**目的 观察索拉非尼联合卡培他滨(CAP)及索拉非尼单药治疗经导管肝动脉灌注化疗栓塞(TACE)术后进展的肝细胞癌疗效和不良反应。方法 TACE 术后进展的晚期肝细胞癌患者中毒 36 例,随机分为 A 组(索拉非尼联合 CAP)18 例和 B 组(索拉非尼单药)18 例,两组均给予索拉非尼 400 mg,每天口服 2 次,连续服用,直到疾病进展为止。A 组联用 CAP 800 mg/m<sup>2</sup>,每天口服 2 次,连用 14 d,休息 1 周,每 21 天重复 1 次。结果 A 组部分缓解 2 例,稳定 11 例,进展 5 例,总有效率(ORR)为 11.1%,疾病控制率(DCR)为 72.2%,中位肿瘤进展时间(mTTP)为(4.6 $\pm$ 1.3)个月,中位生存期(mS)为 7.3 个月(95%CI 为 6.3~8.3)。B 组无有效病例,稳定 11 例,进展 7 例,DCR 为 61.1%,mTTP 为(3.8 $\pm$ 0.7)个月,mS 为 6.1 个月(95%CI 为 5.8~6.4)。两组 ORR、DCR 和 mS 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。A、B 组间生存曲线的比较差异无统计学意义( $\chi^2=2.386, P=0.122$ )。两组 mTTP 比较差异有统计学意义( $t=2.253, P=0.031$ )。不良反应主要是手足综合征、腹泻和高血压, A 组除手足综合征和腹泻发生率明显高于 B 组外( $P<0.05$ ),其他不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 索拉非尼联合 CAP 治疗 TACE 术后进展的肝细胞癌较索拉非尼单药治疗 mTTP 延长,不良反应可以耐受。

**关键词:**肝肿瘤;药物治疗;分子靶向治疗;索拉非尼;卡培他滨;经导管动脉化疗栓塞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.31.027

文献标识码:B

文章编号:1671-8348(2011)31-3181-02

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见病,早期较难发现,故临床中、晚期患者较多。经动脉化疗栓塞(TACE)是目前公认的治疗不能手术切除 HCC 的主要手段。但是, TACE 术后肿瘤边缘的肿瘤细胞不易完全杀灭,成为复发和进展的基础。索拉非尼是一种多靶点的分子靶向治疗药物, 2007 年开始作为治疗 HCC 的一线用药,虽然具有较高的肿瘤稳定率,但有效率不高。卡培他滨(CAP)是一种口服的细胞毒性药物,治疗 HCC 有一定疗效,单药总有效率达 14%<sup>[1]</sup>。索拉非尼与 CAP 联合是否临床获益尚不清楚。因此,本研究比较了索拉非尼联合 CAP 与索拉非尼单药治疗 TACE 术后进展的 HCC 疗效和不良反应,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2008 年 2 月至 2010 年 2 月,在本院经病理组织学检查证实的中、晚期 HCC 且不可手术切除,给予行 TACE 治疗术后进展的患者共 36 例,男 24 例,女 12 例;年龄 30~65 岁,中位 51 岁。体力状况评分按美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)标准为 1~2 分。每例均具备下列条件:(1)有可测量病灶;(2)预计生存期大于或等于 3 个月;(3)血红蛋白大于或等于 95 g/L,白细胞大于或等于 4.0 $\times 10^9$ /L,血小板大于或等于 100 $\times 10^9$ /L;血清肌酐小于正常上限的 1.5 倍;(4)肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级。上述患者随机分为 A 组(索拉非尼联合 CAP,  $n=18$ )和 B 组(索

拉非尼单药,  $n=18$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组均给予索拉非尼 400 mg,每天口服 2 次,连续服用,直到疾病进展为止。A 组联用 CAP 800 mg/m<sup>2</sup>,每天口服 2 次,连用 14 d,休息 1 周,每 21 天重复。

**1.2.2 疗效及不良反应评价标准** 每 6 周评价疗效 1 次,CT 测量目标病灶的最大直径判断疗效。疗效按实体瘤疗效评价标准(RECIST)标准分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展,完全缓解和部分缓解为有效,总有效率(ORR)=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数,疾病控制率(DCR)=(完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数)/总例数。不良反应按 WHO 制定的统一标准分为 0~IV 度。

**1.3 统计学处理** 率的比较使用  $\chi^2$  检验,两组 mTTP 比较用  $t$  检验,生存期用 Kaplan-Meier 法估计,两组生存曲线的比较用 Log-rank 检验,使用 SPSS17.0 统计软件完成统计分析。

### 2 结果

**2.1 疗效** A 组部分缓解 2 例,稳定 11 例,进展 5 例,ORR 为 11.1%,DCR 为 72.2%,中位肿瘤进展时间(mTTP)为(4.6 $\pm$ 1.3)个月,中位生存期(mS)为 7.3 个月(95%CI 为 6.3~8.3)。B 组无有效病例,稳定 11 例,进展 7 例,DCR 为 61.1%,mTTP 为(3.8 $\pm$ 0.7)个月,mS 为 6.1 个月(95%CI: 5.8~6.4)。两组 ORR、DCR 和 mS 比较,差异无统计学意义

表 1 两组主要不良反应比较

不良反应	A 组					B 组				
	I (n)	II (n)	III (n)	IV (n)	发生率 (%)	J (n)	II (n)	III (n)	IV (n)	发生率 (%)
手足综合征	6	3	1	0	55.6	2	1	1	0	22.2
皮疹	8	2	2	0	66.7	7	3	1	0	61.1
腹泻	4	4	4	0	66.7	3	2	1	0	33.3
口腔炎	7	3	0	0	33.3	4	1	0	0	16.7
高血压	5	5	0	0	55.6	6	2	0	0	44.4

( $P>0.05$ );生存曲线的比较采用 Log-rank 检验,A、B 组间差异无统计学意义( $\chi^2=2.386,P=0.122$ )。两组 mTTP 比较,差异有统计学意义( $t=2.253,P=0.031$ )。

2.2 不良反应 不良反应有手足综合征、皮疹、腹泻、高血压、乏力、口腔黏膜炎、食欲下降、恶心、呕吐、粒细胞减少、血小板减少和贫血等。A 组手足综合征和腹泻的发生率明显高于 B 组( $P<0.05$ ),其余不良反应发生率两组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

3 讨 论

索拉非尼是一种多靶点的抗肿瘤药物,一方面通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号转导通路直接抑制肿瘤生长,另一方面通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体和血小板衍生生长因子(PDGF)受体阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤生长。国外研究结果显示,未接受过系统治疗的 HCC 患者 mTTP 为 5.5 个月,mS 为 10.7 个月,明显长于安慰剂组<sup>[2-3]</sup>。国内有研究显示,索拉非尼单药治疗晚期 HCC 无有效病例,稳定率为 63.2%,mTTP 为 3.8 个月,mS 为 6.0 个月<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,B 组没有有效病例,稳定率为 61.1%,mTTP 为 3.6 个月,mS 为 5.9 个月,与国内研究结果相似。

CAP 为氟尿嘧啶的前体物,在肝脏转化为无活性的中间体,最后在肿瘤组织中经胸苷酸磷酸化酶催化转化为 5-氟尿嘧啶而起抗肿瘤作用。CAP 单药治疗晚期 HCC,部分缓解者占 9%,mTTP 为 2.2 个月,mS 为 10.1 个月<sup>[5]</sup>。国内研究者使用 CAP 单药治疗晚期 HCC,部分缓解者占 6.7%,稳定者占 56.7%,mTTP 为 2.8 个月,mS 为 4.2 个月<sup>[6]</sup>。

TACE 术可诱导新生血管生成,所以 TACE 术后索拉非尼治疗是有理论基础的<sup>[7-8]</sup>。在索拉非尼与细胞毒性药物联合治疗多种实体瘤的 I、II 期临床试验中,均显示出抗肿瘤活性<sup>[9]</sup>。荟萃分析显示,索拉非尼联合化疗与单药化疗比较,联合用药使 mTTP 延长了 79%,mS 延长了 37.3%<sup>[10]</sup>。本研究的结果显示,A 组与 B 组比较,ORR、DCR 及 mS 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 A 组的 mTTP 明显长于 B 组( $P<0.05$ )。

在不良反应方面,尽管索拉非尼联合化疗增加了手足综合征和腹泻的发生率,但其他不良反应并没有明显差别<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,虽然手足综合征和腹泻的发生率增加,但由于使用的 CAP 剂量不大,所以 III、IV 度不良反应并没有增加。

本研究结果显示,索拉非尼联合 CAP 较索拉非尼单药治疗 HCC,虽然没有显著提高 ORR 和延长 mS,但显著延长了 mTTP;不良反应方面,虽然手足综合征和腹泻的发生率增加,

但 III、IV 度不良反应并没有增加。索拉非尼联合 CAP 使用方便,适合门诊患者使用。

参考文献:

[1] Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangio-carcinoma, and gallbladder carcinoma [J]. Cancer, 2004, 101(3):578-586.

[2] Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hep-atocellular carcinoma: the SHARP trial [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 9(6):739-745.

[3] Connock M, Round J, Bayliss S, et al. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Health Technol Assess, 2010, 14 Suppl 1:17-21.

[4] 龚新雷, 华海清, 秦叔逵, 等. 索拉非尼治疗国人晚期肝癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(8):708-711.

[5] von Delius S, Lersch C, Mayr M, et al. Capecitabine for treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Hepa-togastroenterology, 2007, 54(80):2310-2314.

[6] 康马飞, 李碧慧, 骆梅青, 等. 卡培他滨治疗晚期原发性肝癌 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(2):341-342.

[7] Biolato M, Marrone G, Racco S, et al. Transarterial che-moembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4):356-362.

[8] Welker MW, Zangos S, Kriener S, et al. Sequential thera-py of transarterial chemoembolisation and sorafenib in in-termediate stage hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroint-est Cancer, 2010, 41(2):149-152.

[9] Dal Lago L, D' Hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and per-spectives in advanced solid tumors [J]. Oncologist, 2008, 13(8):845-858.

[10] Zhang T, Ding X, Wei D, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcino-ma: a meta-analysis of randomized trials [J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(3):326-332.