# 索拉非尼治疗肝细胞癌肺转移 39 例预后分析

冯　跃[1],郑家平[2],邵国良[2]

(1.武警浙江总队嘉兴医院,浙江 嘉兴 314000;2.浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

**摘　要**:[目的]评估索拉非尼治疗晚期肝细胞癌肺转移的临床疗效,分析其预后影响的因素。[方法]回顾性分析 39 例肝细胞癌肺转移患者的临床资料。采用 RECIST 标准进行近期疗效评价,Kaplan–Meier 法统计中位肿瘤进展时间(mTTP)及中位总生存期(mOS),并记录不良事件。选取性别、年龄、PS 评分、肝功能 Child-Pugh 分级、甲胎蛋白(AFP)定量水平、肝脏肿瘤类型、肺外转移、肺部转移瘤负荷大小、肺转移控制、肝脏原发灶控制、索拉非尼相关 3 级以上不良反应事件等 11 个指标建立 Cox 回归模型，分析上述指标对患者 OS 的影响。[结果]39 例患者均可作疗效评价,死亡 32 例(肿瘤进展 28 例,3 例肝功能衰竭,1 例脑出血),存活 7 例。肺转移瘤疾病控制率(DCR)为 53.8%(21/39),其中 CR 2 例,PR 4 例,SD 15 例,PD 18 例,mTTP 为 6.692 个月 (95%CI:3.864~9.521),mOS 为 12.359 个月 (95%CI:9.641~15.077)。单因素分析显示,Child-Pugh 评分($P$=0.017)、肺部肿瘤负荷($P$=0.011)、肝脏原发灶控制($P$=0.001)、肺部转移瘤控制($P$=0.001)4 项指标与预后相关。多因素分析显示,肝脏原发灶和肺部转移瘤控制为独立的预后影响因素($P$<0.05)。[结论]索拉非尼治疗晚期肝癌肺转移安全、有效,积极控制肝脏原发灶、肺部转移瘤可延长生存时间。

**主题词**:癌,肝细胞;肺转移瘤;索拉非尼

**中图分类号**:R735.7　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671–170X(2018)10–0987–05

doi:10.11735/j.issn.1671–170X.2018.10.B010

# Related Factors to Survival of Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Lung Metastasis Receiving Sorafenib Therapy

FENG Yue[1],ZHENG Jia-ping[2],SHAO Guo-liang[2]

(1. *Jiaxing Hospital of People's Armed Police Forces*,*Jiaxing* 314000,*China*;
2. *Zhejiang Cancer Hospital*,*Hangzhou* 310022,*China*)

**Abstract**:[Objective] To analyze the survival-related factors in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) patients with lung metastasis receiving sorafenib therapy. [Methods] The clinical data of 39 HCC patients with lung metastasis confirmed by pathology or clinical diagnosis receiving sorafenib targeted therapy were analyzed retrospectively. The short-term response was assessed based on RECIST. The mean time to tumor progression (mTTP),mean overall survival (mOS),and adverse events were documented. Eleven factors including gender,age,PS score,Child-Pugh score,level of AFP,liver tumor type,ex-lung metastasis,burden of lung tumors,liver tumor control,lung tumor control,and severe adverse events (SAE) related with sorafenib were added to COX harzard model and analyzed. [Results] Among 39 patients 7 survived and 32 died or lost of follow-up. The disease control rate (DCR) were 53.8%,mTTP was 6.692 months (95%CI:3.864~9.521),mOS was 12.359 months(95%CI:9.641~15.077). Univariate analysis showed that low Child-Pugh(CP) score ($P$=0.017),small burden of lung tumor ($P$=0.011),controlled liver tumor and lung tumor were significantly associated with longer OS. Multivariate analysis showed that controlled liver tumor and lung tumor was independent prognostic factor of patients($P$<0.05). [Conclusion] Controlled liver primary tumor and lung metastatic tumor is the favorable factor associated with the survival of advanced hepatocellular carcinoma patients with lung metastasis receiving sorafenib treatment.

**Subject words**:carcinoma,hepatocellular;lung metastasis;sorafenib

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma,HCC)是全世界第 5 位常见的肿瘤，也是第 3 位癌症死亡原因[1]。HCC 极易发生肝外转移,其中以肺转移最常见，转移率高达 41.6%~43.6%,HCC 肺转移患者预后极差,中位总生存期(median overall survival,mOS)

**通讯作者**:郑家平,主任医师,博士;浙江省肿瘤医院介入放射科,浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022);E-mail:zhengjp_2013@126.com

**收稿日期**:2017–05–09;**修回日期**:2017–07–11

仅为 5.9~8.8 个月[2-4]。对于 HCC 肺转移,可采用外科手术、肺动脉灌注化疗 (pulmonary arterial infusion,PAI)、支气管动脉灌注化疗(bronchial arterial infusion,BAI) 或肺动脉泵 (pulmonary arterial-port catheter system,PA-PCS)化疗,以及放射治疗、索拉非尼等综合治疗,临床可获益[2,5],Oriental[7]和 Sharp[8]两大临床研究确立了索拉非尼治疗晚期 HCC 的临床地位。但迄今为止,尚缺乏独立评估索拉非尼治疗 HCC 肺转移的临床研究,我们的研究旨在分析索拉非尼单药治疗 HCC 肺转移的安全性和临床疗效及其影响预后的因子。

## 1 资料与方法

### 1.1 入选标准

①年龄 18~75 岁;②按照卫生部原发性肝癌诊疗规范的诊断标准 [8], 组织学或临床确诊为 HCC;CT 扫描明确肺部转移;肺外没有转移,如有局部控制良好;③PS 评分 0~1 分;④BCLC 分期 C 期;⑤肝功能 Child-Pugh(CP)分级 A~B 级;⑥针对肺转移瘤未接受其他局部和系统化疗; ⑦预计生存期≥12 周;⑧实验室检查,白细胞计数≥3×10⁹/L,血小板计数≥60×10⁹/L,血红蛋白≥85g/L;总胆红素≤1.5 倍正常上限,谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST) ≤5 倍正常上限;血清肌酐水平≤1.5 倍正常上限;凝血酶原时间较正常延长≤6s。⑨口服索拉非尼时间≥60d[9]。

### 1.2 排除标准

①中枢神经系统转移;②严重的基础疾病,包括心脏病、感染及肾功能不全等; ③难以控制的高血压;④30d 内有大手术或消化道出血史;⑤索拉非尼过敏者;⑥口服索拉非尼时间≤2 个月。

### 1.3 患者资料及用药方法

2008 年 6 月至 2015 年 7 月, 共有 39 例 HCC 肺转移患者入组,年龄 26~71 岁,平均 48.5 岁,其中男性 33 例, 女性 6 例。对于肝脏原发灶采用以 TACE(n=39)为主的综合治疗,根据病情需要联合射频消融术(RFA,n=8)和碘 125 粒子近距离放射治疗(n=5)(Table 1)。

索拉非尼(商品名多吉美,德国拜耳公司生产)的初始剂量为 400mg/次,2 次/d。出现不良反应时,根据药品说明书进行剂量调整。停药指征为患者出现不能耐受的不良反应或死亡, 或患者要求停止治疗。在治疗期间,患者每 4~6 周回访,记录用药剂量及索拉非尼相关不良反应。

生存时间定义为从首次服用索拉非尼至患者死亡或失访时间。

**Table 1 Clinical baseline data of HCC patients with lung metastasis**

| Factors | n | Percentage (%) |
|---|---|---|
| Age(years) | | |
| <60 | 31 | 79.5 |
| ≥60 | 8 | 20.5 |
| Gender | | |
| Male | 33 | 84.6 |
| Female | 6 | 15.4 |
| PS grade | | |
| 0 | 31 | 79.5 |
| 1 | 8 | 20.5 |
| Child-Pugh grading | | |
| A | 31 | 79.5 |
| B | 8 | 20.5 |
| AFP(ng/ml) | | |
| ≥400 | 24 | 61.5 |
| <400 | 15 | 38.5 |
| Lung metastatic tumor load | | |
| Light | 9 | 23.1 |
| Moderately | 30 | 76.9 |
| Extrahepatic metastasis | | |
| Yes | 13 | 33.3 |
| No | 26 | 66.7 |
| Tumor classification | | |
| Multiple nodular type | 23 | 59.0 |
| Nodular type | 16 | 41.0 |
| Primary lesion of liver | | |
| Yes | 31 | 79.5 |
| No | 8 | 20.5 |
| Primary lesion of lung | | |
| Yes | 22 | 56.4 |
| No | 17 | 43.6 |
| Drug related adverse events(≥grade 3) | | |
| Have | 9 | 23.1 |
| Not have | 30 | 76.9 |

Note:lung tumor load classification method[11]:low tumor load group: refers to the metastatic number is less than or equal to 3 and a single metastatic tumor maximum diameter is less than or equal to 2cm;the tumor load in:transfer tumor number is less than or equal to 3 and a single metastatic tumor maximum diameter > 2cm or metastases number > 3 and a single metastatic tumor maximum diameter is less than or equal to 2cm;high tumor burden group:transfer tumor number > 3 and a single metastatic tumor maximum diameter >2cm.

### 1.4 疗效评价

完成 2 个周期治疗后采用 RECIST[10]对疗效进行评估，分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和进展(PD)。以 CR+PR 计算有效(RR)率，以 CR+PR+SD 计算疾病控制(DCR)率。TTP 定义为自索拉非尼口服开始至疾病进展的时间。不良反应按 CTCAE 3.0 标准判定[14]。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。生存率分析采用 Kaplan–Meier 法。患者的基线资料采用二分类法；行 Chi-Square 单因素分析筛选出对患者生存影响的潜在因子，采用 Cox 风险回归模型多因素分析影响 OS 独立的因子。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

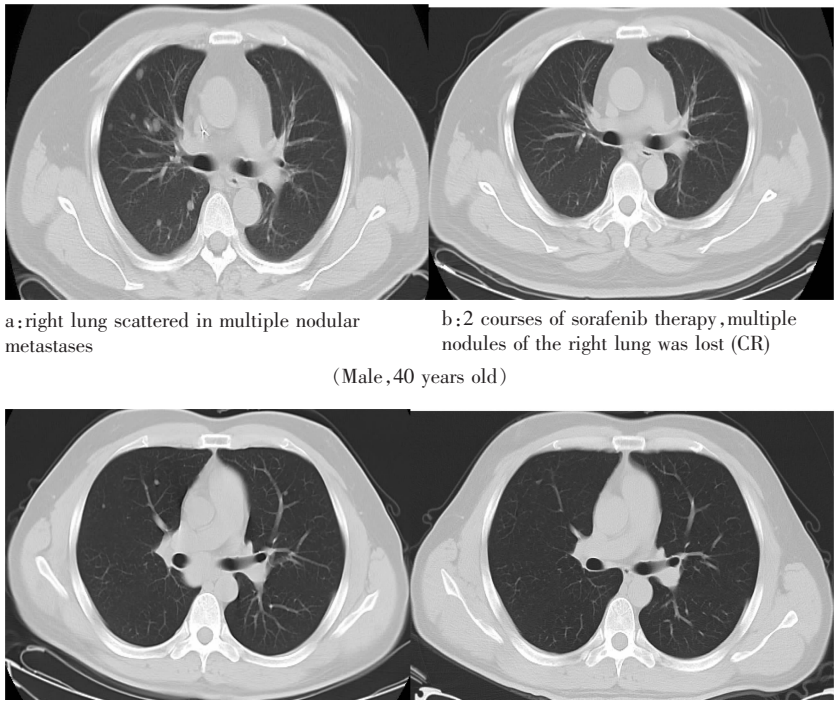
### 2.1 肿瘤近期疗效和生存情况

截止 2015 年 7 月，39 例患者均可行疗效评价，肺转移瘤临床疗效：CR 2 例 (Figure 1)，PR 4 例，SD 15 例，PD 18 例，RR 为 15.4% (6/39)，DCR 为 53.8% (21/39)。mTTP 为 6.692 个月(95%CI：3.864~9.521)(Figure 2)。肝脏原发灶临床疗效：PR 10 例，SD 21 例，PD 8 例，RR 为 25.6%(10/39)，DCR 为 79.5%(31/39)。

生存情况：随访 6~45 个月，mOS 为 12.359 个月(95%CI：9.641~15.077)(Figure 3)。32 例患者死亡，其中死于 3 例肝功能衰竭，1 例死于脑转移瘤出血，另 28 例死于肿瘤进展；7 例患者存活。

### 2.2 预后影响因素分析

将可能影响 OS 的 11 个因素纳入行单因素分析，



a：right lung scattered in multiple nodular metastases

b：2 courses of sorafenib therapy，multiple nodules of the right lung was lost (CR)

(Male，40 years old)

c：double lung scattered in multiple nodular metastases

d：3 courses of sorafenib treatment，multiple pulmonary multiple nodules disappeared (CR)

(Male，38 years old)

**Figure 1 The CT images of HCC patients with lung metastasis**

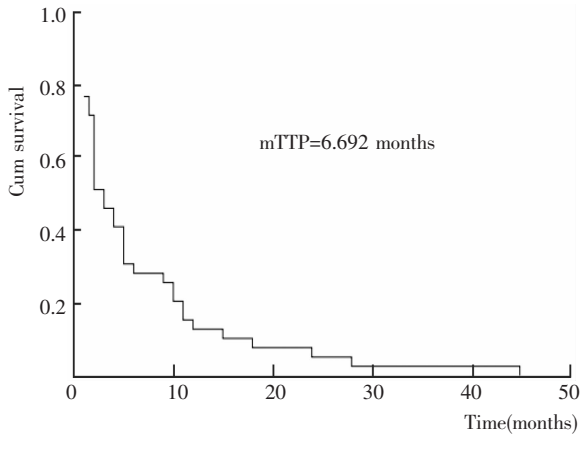



**Figure 2 The survival curve of 39 HCC patients with lung metastasis(mTTP)**

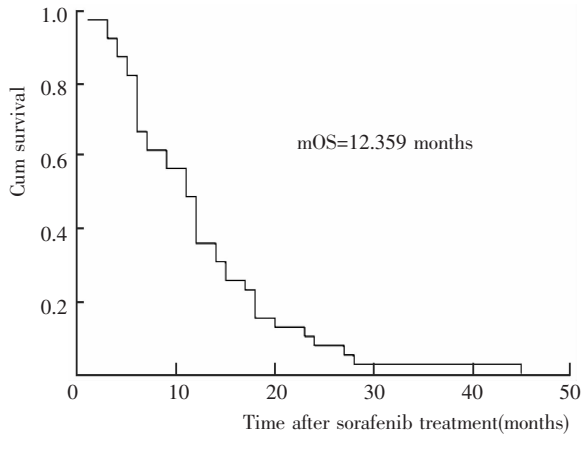



**Figure 3 The survival curve of 39 HCC patients with lung metastasis(mOS)**

结果显示，结果显示与 OS 相关的 4 个因素：CP 分级（*P*=0.017）、肺转移瘤负荷大小（*P*=0.011）、肝脏原发灶控制（*P*=0.001）、肺部转移瘤控制（*P*=0.001）。

Cox 多因素回归模型分析结果显示，OS 相关的 2 个因素为肝脏原发灶控制（HR=4.004，*P*=0.001）、肺部转移瘤控制（HR=3.756，*P*=0.001）（Table 2）。进一步采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验分析肝脏原发肿瘤和肺部转移瘤控制对生存的影响。肝脏原发肿瘤控制与否组患者 mOS 分别为 14.065 个月和 5.750 个月（Figure 4）；肺部转移瘤控制与否组患者 mOS 分别为 15.909 个月和 7.765 个月（Figure 5）。

**Table 2　Cox analysis of the survival in patients with HCC lung metastasis**

| Clinical parameters | HR（95%CI） | *P* |
|---|---|---|
| Liver tumor control（Yes *vs* No） | 4.004（1.714~9.352） | 0.001 |
| Pulmonary metastasis control（Yes *vs* No） | 3.756（1.704~8.278） | 0.001 |

**Table 3　Side effects of sorafenib treatment in 39 patients with HCC lung metastasis**

| Side effects | n | Percentage（%） |
|---|---|---|
| HFSR | 4 | 10.3 |
| Alimentary tract hemorrhage | 2 | 5.1 |
| Diarrhea | 1 | 2.6 |
| Abdominal pain | 2 | 5.1 |
| Abnormal liver function | 4 | 10.3 |
| Myelosuppression | 1 | 2.6 |

### 2.3　不良反应

服用索拉非尼主要不良反应为手足皮肤反应（hand-foot skin reaction，HFSR）、消化道不良反应（消化出血、腹泻、腹痛）、肝功能异常、骨髓抑制等（Table 3）。

## 3　讨　论

由于出肝血液均流经肺循环，肝癌细胞很容易停滞在肺部，因此肺部是 HCC 发生肝外转移最常见的器官。HCC 肺转移患者预后极差，中位总生存期（OS）仅 5.9~8.8 个月[2~4]。索拉非尼是晚期 HCC 的标准治疗[12]。Duan 等[13]研究中纳入 52 例 HCC 肺转移患者，采用索拉非尼联合 BAI 治疗肺转移瘤，取得了 12 个月 OS 和 10 个月 PFS 的疗效。我们的研究旨在独立评估索拉非尼治疗肝癌肺转移的安全性和疗效。研究期间肺部转移瘤未接受局部和其他全身治疗，避免其他治疗对索拉非尼安全性和疗效的干扰。本研究首次独立评估索拉非尼治疗 HCC 肺转移的安全性及相关预后影响因素。研究结果显示，肝脏原发灶和肺转移瘤是否有效控制是影响晚期肝癌患者生存的独立因子，积极控制肝脏原发灶和肺部转移瘤患者 mOS 获得延长。对于晚期肝癌而言，多数患者最终死于肝内肿瘤进展，因此积极有效控制肝脏原发灶具有重要的临床价值。我们的研究显示肝脏肿瘤有效控制患者 mOS 达 14.065 个月，而未控者 mOS 只有 5.750 个月，因此临床上尽最大可能采用综合微创的方法治疗肝脏原发灶，本组综合运

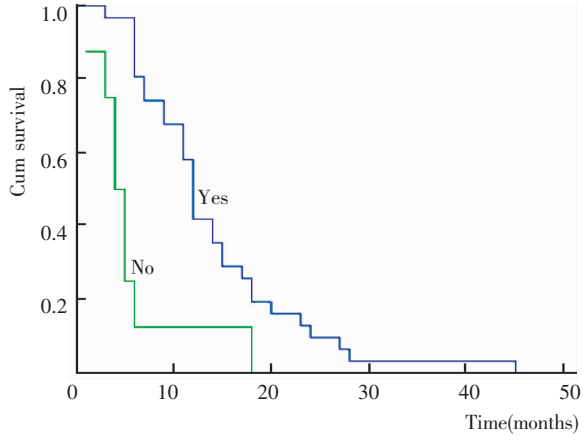



**Figure 4　The survival of patients with HCC lung metastasis in different states of primary liver control**

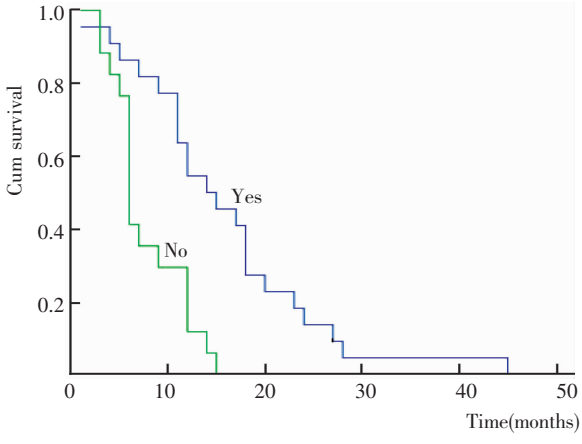



**Figure 5　The survival of patients with HCC lung metastasis in different states of pulmonary metastases control**

用 TACE、RFA 和碘 125 粒子植入等手段。另外，我们的研究还显示肺部转移瘤的控制对生存也有显著影响(mOS：15.909 个月 *vs* 7.765 个月)。Zhang 等[4]研究认为，HCC 发生肺转移，通过积极针对肺部转移瘤的干预治疗，如：PAI、BAI + BAE 或 PA-PCS 等可使患者的生存获益($P$=0.001)。本组肺部转移瘤接受索拉非尼靶向治疗后，DCR 为 53.8%，mTTP 达 6.692 个月，从而使患者 mOS 得到延长。

本研究亦有不足之处：①作为回顾性单臂临床随访研究，与前瞻性随机对照研究相比可信度降低。②本研究样本为单中心，总体变量较多，病例数仍偏少，期待更多样本的前瞻性研究。

综上所述，索拉非尼治疗晚期 HCC 伴肺转移是安全、有效的，积极控制肝脏原发灶和肺部转移瘤可延长患者生存时间。

## 参考文献：


[1] Raza A，Sood GK. Hepatocellular carcinoma review：current treatment，and evidence-based medicine[J]. World J Gastroenterol，2014，20(15)：4115–4127.

[2] Kakumu S. Trends in liver cancer researched by the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. Hepatol Res，2002，24 (Suppl 1)：S21–S27.

[3] Kai I，Ltai Y，Okita K，et al. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer[J]. Hepatol Res，2004，28(3)：21–29.

[4] Zhang SM，Zeng ZC，Tang ZY，et al. Prognostic analysis of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Int，2008，2(10)：237–243.

[5] Yang T，Lu JH，Lin C，et al. Concomitant lung metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol，2012，18(20)：2533–2539.

[6] Ministry of Public Health of the People's Republic of China. Primary liver cancer diagnosis and treatment (2011)[J]. Chinese Clinical Oncology，2011，16(10)：929–946. [中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志，2011，16(10)：929–946.]

[7] 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.

[8] Lovet JM，Ricci S，Mazzaferro V，et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med，2008，359(4)：378–390.

[9] Choi GH，Shim JH，Kim MJ，et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma：results of propensity score analyses [J]. Radiology，2013，269 (2)：603–611.

[10] Zheng JP，Shao GL，Chen YT，et al. Mixing embolic agent in the treatment for severe arterio-venous shunt in patients with hepatocellular carcinoma [J]. China Cancer，2011，20 (5)：383–388. [郑家平，邵国良，陈玉堂，等.复合型栓塞剂治疗肝癌合并动静脉瘘的临床研究[J]. 中国肿瘤，2011，20(5)：383–388.]

[11] Meng YL，Hu HT，Li HL，et al. The clinical therapeutic effects of arsenic trioxide combined with transcatheter arterialchemoembolization in treating primary liver cancer with pulmonary metastases[J]. Chinese Journal of Internal Medicine，2012，51(12)：971–974.[孟艳莉，胡鸿涛，黎海亮，等. 三氧化二砷联合动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌肺转移的临床疗效观察 [J]. 中华内科杂志，2012，51 (12)：971–974.]

[12] Zheng PF，Liu HY，Ye YS，et al. Comparison of different treatment methods for patients with advanced hepatocellular carcinoma：a single center retrospective study[J]. Chinese Journal of Department of Hepatobiliary Surgery，2014，20 (11)：781–785.[郑鹏飞，刘宏宇，叶研硕，等. 中晚期肝癌患者不同治疗方法的疗效比较：单中心回顾性研究[J]. 中华肝胆外科杂志，2014，20(11)：781–785.]

[13] Duan F，Wang MQ，Liu FY，et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization and bronchial arterial chemoinfusion in the treatment of hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis [J]. Pac J Clin Oncol，2012，8：156–163.