

Элэгний хэсэг газрын хожуу үеийн хорт хавдрын үед сонгомол дотуур туяа эмчилгээ ба сорафениб эмчилгээг хийж харьцуулсан олон төвт эмнэлзүйн

III үеийн судалгааны үр дүнгээс

Ариунаа Х.¹, Сандуйжав Р.^{1,2}, Болормаа Я.¹, Туяацэцэг А.¹

¹ Хавдар судлалын үндэсний төв

² Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль

e-mail: ariunaa@cancer-center.gov.mn

Abstract

Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus Sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma(SIRveNIB)

Ariunaa Kh.¹, Sanduijav R.^{1,2}, Bolormaa Ya.¹, Tuyatsetseg A.¹

¹National Cancer Center of Mongolia, ²Mongolian National University of Medical Sciences

Background

This study is a multi-centre, open-label, randomised controlled trial that will compare the impact of selective internal radiation therapy (SIRT) using SIR-Spheres® yttrium-90 microspheres versus sorafenib on overall survival in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (HCC). A definitive RCT comparing the 2 most promising therapies in locally-advanced HCC will impact on outcomes in a large number of patients and change clinical practice. This will also pave the way for future trials in combined modality therapies in HCC.

Methods

The study is structured so that patients with locally advanced HCC, who satisfy the study eligibility criteria, will be randomised to receive either: Treatment Arm A: Oral Sorafenib therapy at a dose of 400 mg b.i.d until disease progression, no further response, complete regression or unacceptable toxicity or Treatment Arm B: A single administration of SIR-Spheres into the liver targeted at HCC in the liver by the trans-arterial route.

Results

Twenty patients treated with 90Y-RE and nineteen patients received Sorafenib at our institution from 14 March 2011, and 30 June 2016 were included. Data from 39 consecutive patients were analyzed. The majority of patients were Child Pugh class B(90%), Barcelona Clinic liver Cancer(BCLC) stage C(58.5%) and Okuda class I (89.5%). Approximately 71% patients diagnosed in IIIa stage and 70% of patients had HBV infection. In the analysis for best response, three of 20 patients in the SIRT group (15%) achieved a partial response 7 of 19 patients (46%) had stable disease, whereas in Sorafenib group, two of 19 patients in the SIRT group (12%) achieved a partial response 9 of 19 patients (39%) had stable disease.

Conclusion

This study shows the potential efficacy of SIR-Spheres and sorafenib. In summary, selective internal radiation therapy (SIRT) using SIR-Spheres is a promising treatment for well selected patients with unresectable HCC. Sorafenib is effective for the patients with locally advanced HCC without portal vein thrombosis (PVT).

Key words: SIRT-Selective Internal Radiation Therapy
CT-computed tomography
ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group
ALT-alanine aminotransferase
AST-aspartate aminotransferase
AFP-serum alpha-feto protein
CR-Complete Response
PR-Partial Response

Pp. 20-24, Table 1, Figure 1, Pictures 3, References 5

Үндэслэл

Ази тивийн улс орнуудад нийт хавдрын 70-80%-ийг элэгний хорт хавдар эзэлж буй нь нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудал болж байна (McGlynn KA et al 2001). Нийт элэгний хорт хавдраар өвчлөгсдийн 25 гаруй хувь нь эдгэрэх боломжит эмчилгээ болох мэс заслаар тайрах болон туяаны давтамжтайгаар авах эмчилгээнд хамрагдаж байна (Llovet JM et al, 2004; Hung H, 2005; Poon D et al, 2009).

Өнөөгийн байдлаар эдгээр өвчтөнд амьдрах хугацааг уртасгах боломж олгож буй системийн эмчилгээ нь Сорафениб эмийн эмчилгээ юм (Nowak AK et al 2004, Llovet JM et al 2008; Cheng AL et al, 2009).

Нитрий 90 микро бөмбөлөг (SIR-Sphere) эмчилгээг мэс заслаар тайрах боломжгүй элэгний хавдартай бүх өвчтөнүүдэд Европын нэгэн институтэд анх удаа хийжээ (Sangro et al, 2006).

Тус судалгаагаар хамгийн сайн үр дүнтэй арга болох Цуллаг Эрхтэний Хавдрын Үр Дүнг үнэлэх (RECIST) шалгуурыг ашиглахад өвчин тогтвортой буюу хагас үр дүн 88%, дундаж амьдрах хугацаа 7 сар (95% CI, 2–12 сар), нэг жил хүртэл амьдрах магадлал 30% байсан.

Манай орны хувьд нийт хорт хавдрын тэргүүлэх байрыг элэгний хорт хавдар эзэлдэг ба жилд дунджаар 1600 орчим хүн шинээр өвчлөгдөөс 16 орчим хувь нь мэс засал эмчилгээ хийлгэх боломжтой, 12 хүрэхгүй хувь нь бөглөх эмчилгээ, 8 орчим хувь нь хэсэг газрын эмчилгээ болох этанол тариулах эмчилгээ хийлгэдэг ба 35 орчим хувь нь ямар нэг эмчилгээ хийлгэх боломжгүй байна (P.Сандуйжав, 2014 он).

Зорилго

Элэгний хэсэг газрын хожуу үеийн хорт хавдрын эмчилгээнд Нитрий 90 микро бөмбөлгийг хэсгийн сонгомол дотуур туяа эмчилгээнд хэрэглэн үр дүнг сорафениб эмийн эмчилгээний үр дүнтэй харьцуулан үнэлэх.

Зорилт: Судалгааны зорилгын хүрээнд доорхи зорилтуудыг дэвшүүлсэн.

1. Сонгомол дотуур туяа эмчилгээ (SIR-Sphere) хийлгэсэн өвчтөнүүдийн эмчилгээний үр дүнг тодорхойлох
2. Сорафениб эмчилгээнд хамрагдсан өвчтөнүүдийн эмчилгээний үр дүнг тодорхойлох
3. Сонгомол дотуур туяа эмчилгээ ба Сорафениб эмчилгээ хийлгэсэн өвчтөнүүдийн эмчилгээний үр дүнг харьцуулж тогтоох

Судалгааны ажлын шинэлэг тал:

Монгол улсад элэгний хожуу үеийн хорт хавдрын үед эмчилгээийг шинэ технологи болох SIR-Sphere бөмбөлгийг хэсгийн сонгомол дотуур туяа эмчилгээнд хэрэглэж системийн химийн эм Сорафениб эмчилгээний үр дүнтэй харьцуулж буй анхны эмнэлзүйн III үеийн судалгаа юм.

Судалгааны ажлын практик ач холбогдол:

Сонгомол дотуур туяа эмчилгээ ба Сорафениб эмчилгээ нь элэгний хорт хавдрын стандарт эмчилгээ гэж хүлээн зөвшөөрөгдсөнөөр элэгний хожуу үеийн мэс засал эмчилгээ хийх боломжгүй өвчтөнүүд эдгээр эмчилгээнд хамрагдаж улмаар хавдрын хэмжээ багасгаснаар мэс засал эмчилгээ хийлгэх боломж нэмэгдэх, амьдрах хугацаа уртсах, амьдралын чанар дээшлэх зэрэг практик ач холбогдолтой юм.

Материал, аргазүй

2011 онд ЭМЯ-ны Ёс зүйн хяналтын хорооноос судалгааг явуулах зөвшөөрлийг авсанаар судалгааг хийж эхэлсэн. Судалгаанд хожуу үеийн, мэс засал хийх боломжгүй, алсын эрхтэнд үсэрхийлэлгүй нийт 50 өвчтөнийг сонгон авсанаас 11 өвчтөн түүвэрлэлтэд орох боломжгүй болж 39 өвчтөн санамсаргүй түүвэрлэлтийн аргаар судалгаанд хамрагдсан. Үүнээс 19 өвчтөн сорафениб эм уух буюу А бүлэгт, 20 өвчтөн SIR-Sphere эмчилгээ буюу В бүлэгт хамрагдан эмчилгээг хийлгэсэн байна (Зураг 1).



Figure 1. Trial profile

Элэгний даамжирсан хорт хавдар оношлогдсон, өмнө нь элгэнд мэс засал эмчилгээ хийлгээгүй, алсын эрхтэнд үсэрхийлэл өгөөгүй өвчтөнүүд судалгааны сонгох шалгуур хангасан тохиолдолд санамсаргүй түүвэрээр нэг эмчилгээ хийгдэхээр сонгогдсон.

Эмчилгээний хувилбар А: Сорафениб эмийн бүлэгт хамрагдсан өвчтөнүүд эх орондоо судлаач эмчийн хяналтанд эмийг 400мг-аар өдөрт 2 удаа өвчин даамжиртал, үр дүнгүй байх хүртэл, бүрэн үр дүн өгөх эсвэл хордлого хүндээр илрэх хүртэл уусан.

Эмчилгээний хувилбар В: Элэгний сонгон авсан артериар дамжуулан бай голомтонд SIR-Sphere бөмбөлгийг тарих эмчилгээг Сингапурын Төв Эмнэлэгт хийлгэсний дараа эх орондоо буцан ирж судлаач эмчийн хяналтанд үзлэг шинжилгээг үргэлжлүүлсэн .

Өвчтөнүүд судалгаанд орохын өмнө доорхи суурь шинжилгээнүүдийг хийлгэж судлаач эмчийн үзлэгт орж тэнцэх шалгуур хангасны дараа түүврээр сонгох үйл явцад оролцсон.

Эмчилгээ хийлгэж эхэлсэнээс хойшхи 4,8,12 дахь долоо хоног бүрд эмнэлзүйн үзлэг, биеийн байдлын үзүүлэлт - ECOG цус(цагаан эс, ялтас эс, гемоглобин), биохими (АСТ, АЛТ, АЛП, билирубин, альбумин), элэгний вирусийн байдал (HBsAg, Anti-HCV IgG, HBc Antibody IgG), хавдрын маркерийн шинжилгээ (AFP), цаашид 12 долоо хоног бүрт нэмэлтээр Компьютер томограммын шинжилгээ хийж, судалгааны явцын үнэлгээг хийж байлаа. Бүх лабораторийн дээжүүдийг магадлан итгэмжлэх бүхий тоног төхөөрөмжтэй лабораторид шинжилж хийсэн болно.

Эмчилгээний дараахь хяналтыг өвчтөний эмчилгээ дууссан, сайн дураараа судалгаанаас гарсан, хавдар даамжирсан, эмчилгээг зогсоосон зэрэг бүх тохиолдолд хяналтын үзлэгийг 12 долоо хоног бүр хийж бүртгэж байсан.

Судалгааны үр дүнд SPSS17.0 программыг ашиглан статистикийн боловсруулалт хийж, дестриктив үзүүлэлтүүдийг тодорхойлсон. Үзүүлэлт хоорондын ялгааг chi-square шалгуураар магадлан, р утга 0.05-аас бага тохиолдолд магадлалтай хэмээн тооцсон.

Судалгааны үр дүн

Хавдар судлалын үндэсний төвд 2011 оны 3 дугаар сараас 2016 оны 6 дугаар сарын хооронд нийт 39 өвчтөн судалгаанд хамрагдан эмчилгээ хийлгэсэн байна. Судалгаанд хамрагдсан 36-72 насны нийт 39 өвчтөнөөс эрэгтэй 30(76%), эмэгтэй 9(24%) эмэгтэй байсан бөгөөд дундаж нас сорафениб бүлэгт 55±тм, SIRT бүлэгт 58±тм байв (Хүснэгт1).

Өвчтөний биеийн ерөнхий байдлын үзүүлэлт болох (ECOG) оролцогчдын ихэнх хувьд 1 буюу биеийн байдал харьцангуй сайн гэсэн үнэлгээтэй байсан бөгөөд суурь үзлэгийн үед бүх өвчтөнүүд алсын эрхтэний үсэрхийлэлгүй, 70% буюу олонхи нь элэгний вирус халдвартай (HBV) байлаа.

Ихэнхи өвчтөнүүд BCLC ангиллын С бүлэг (57%-60%), Okuda ангиллын I бүлэгт (84%-95%), Child-Pugh ангиллын B(90%) бүлэгт хамаарагдсан.

Хавдрын үе шатны ангилал болох TNM-ээр авч үзвэл 71% нь IIIa үедээ хавдар оношлогдсон байна. Судалгааны эмчилгээнд хамрагдсан өвчтөний ихэнхи буюу 84% нь элэгний хавдрыг эмчлэх ямар нэгэн эмчилгээ өмнө нь хийлгээгүй, цөөхөн хувь нь(25%) TACE, RFA зэрэг эмчилгээ хийлгэсэн байлаа.

Table 1. Baseline patient and Disease Characteristics

Variables	Sorafenib group		SIRT group	
	No	%	No	%
Sex				
Male	14	73.6%	16	80%
Female	5	26.4%	4	20%
Median age	55(36-72)		58(39-72)	
ECOG				
0				
1	19	100%	20	100%
BCLC (%)				
A				
B	8	43%	8	40%
C	11	57%	12	60%
Child-Pugh				
A	7	36%	1	15%
B	7	36%	18	90%
C	4	28%	1	15%
Okuda class				
I				
II	16	84%	19	95%
III	3	16%	1	5%
TNM stage				
II	2	10.5 %		
IIIa	13	68.4%	15	75%
IIIb	3	15.7%	5	25%?
Prior treatment				
No	16	84%	15	75%
Tace	3	16%	4	20%
RFA	2	10%	1	5%

Судалгаанд оролцогчдын эмчилгээ эхэлсэнээс хойш 3 сарын давтамжтайгаар цээж болон хэвлийн эрхтэний КТГ-ын шинжилгээний дүнг эмчилгээнээс өмнөх КТГ-ын зурагтай харьцуулж үзэхэд SIRT эмчилгээ хийлгэсэн өвчтөнүүдийн 15% нь хавдар бүрэн эдгэж (CR), 46% нь хавдрын хэмжээ багассан (PR) үр дүн гарсан байна. Судалгаанд хамрагдсан нэгэн өвчтөний SIRT эмчилгээний дараахь үр дүнг КТГ-ын шинжилгээгээр Зураг 2-д харууллаа.



Baseline CT scan pre-SIRT



CT scan 3 months post-SIRT



CT scan 9 months post-SIRT



CT scan 12 months post-SIRT

Picture 2. SIR-Sphere treatment CT response

Сорафениб эм уусан өвтөнүүдийн хувьд эмчилгээ эхлэхээс өмнөх КТГ шинжилгээг 3 сарын давтамжтайгаар хянахад өвтөнүүдийн 12% нь хавдар бүрэн эдгэж (CR), 39% нь

хавдрын хэмжээ багассан (PR) үр дүн гарсан байна. Судалгаанд хамрагдсан нэгэн өвчтөний сорафениб эмчилгээний дараахь үр дүнг КТГ-ын шинжилгээгээр зураг 3-д харуулав.



Baseline CT scan pre-sorafenib



CT scan 3 months post- sorafenib



CT scan 9 months post- sorafenib



CT scan 3 months post- sorafenib

Picture 3. Sorafenib treatment CT response

Эмчилгээний А болон Б хувилбарын багийн амьдрах хугацааны ялгаатай байдлыг Каплан Майэрийн муруйн аргаар тооцож үзэхэд магадлал бүхий ялгаатай байдал ажиглагдсангүй.

Хэлцэмж

Европын анхны SIR-Sphere судалгааны (Sangro et al, 2006) үр дүнг тооцоход RECIST шалгуурыг ашиглахад 21 өвчтөнөөс нэгээс бусад бүх өвчний хавдрын бай голомтын хэмжээ буурсан нь ажиглагдсан. Зөвхөн бай-голомтын хувьд авч үзвэл өвчнийг хянасан хувь үр дүнгийн хувь 100%, 23.8% тус тус байсан. Энэ нь манай судалгааны үр дүнтэй тохирч байлаа.

Мөн энэхүү судалгаанд хамгийн сайн үр дүнгийн үзүүлэлтболох RECIST шалгуурыг ашиглахад өвчин тогтвортой буюу хагас үр дүн 88%, дундаж амьдрах хугацаа 7 сар (95% CI, 2 – 12 сар), нэг жил хүртэл амьдрах магадлал 30% байсан нь бидний хийсэн судалгааны дүгнэлттэй дүйж байна.

Элэгний даамжирсан хорт хавдартай бүлэг өвчтөнүүдэд хийсэн судалгаанаас харахад элэгний үйл ажиллагаа сайн буюу Child-Pugh A үе шатанд Сорафениб эмчилгээ нь Барууны өвчтөнүүдийн амьдрах хугацаа дундажаар 10.7 сар, Ази өвчтөнүүдийн хувьд 6.2 сар байсан нь манай судалгаан дээр батлагдаж байна. (Llovet JM et al, 2008; Cheng AL et al, 2009).

Дүгнэлт:

1. Элэгний мэс заслаар тайрах боломжгүй даамжирсан хорт хавдартай өвчтөнүүдээс сайтар сонгон авсан тохиолдолд SIRT эмчилгээ нь амьдрах хугацааг мэдэгдэхүйцээр уртасгаж байна.
2. Сонгомол дотуур туяа буюу SIRT эмчилгээ нь амьдралын чанарыг дээшлүүлэх, хавдрын

голомтонд илүү үр дүн өгч багассанаар өвчтөнүүдэд мэс заслаар тайрах болон шилжүүлэн суулгах эмчилгээ хийлгэх боломж олгон урт удаан хугацаагаар амьдрах боломжтой нь судалгааны үр дүнгээс харагдаж байна.

3. Элэгний даамжирсан хорт хавдартай, үүдэн венийн тромбозгүй үед Сорафениб эмчилгээ илүү үр дүнтэй байх хандлагатай байна.

Ном зүй

1. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001;94:290-6.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 2008; 90: 359-378.
3. Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004;40:1474-84.
4. Sangro B, Cianni R, Ezziddin S, et al. Predictors of survival following radioembolization using 90Y-labeled resin microspheres in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Results from a European multi-center evaluation. In: 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2009 October 30th–November 3rd., Boston, USA; 2009
5. Хавдар судлал сурах бичиг: 2014, х.35-40., 279-295

Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:

*Анагаах ухааны доктор, профессор
Д.Даваадорж*