

索拉非尼治疗肝细胞性肝癌 45 例疗效评价

张志明 黎乐群 刘剑勇 袁卫平 吴飞翔 向邦德 黄 山 赵荫农[△]
(广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科 南宁 530021)

摘要 目的:评价索拉非尼治疗肝细胞性肝癌的疗效及安全性。方法:总结 2008 年 1 月至 2009 年 12 月应用索拉非尼治疗的 45 例肝细胞性肝癌患者的临床资料。结果:33 例接受过 1 次以上实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST)评价者中,服药后 6 周 RECIST 评价时 27 例肿瘤稳定,5 例肿瘤进展,1 例肿瘤出现病灶缩小,10 例美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分改善;不良反应一般在服药后 1~2 周左右出现,在所有接受治疗的患者中,共 14 例发生较严重(3~4 级)的不良反应,不能耐受不良反应而减少药物剂量者 11 例,3 例停药。药物不良反应在减少剂量并予一定对症支持治疗后大多可以缓解。结论:索拉非尼可延长晚期肝细胞性肝癌患者的肿瘤无进展生存时间,且耐受性良好,是治疗晚期原发性肝癌的新选择。
关键词 索拉非尼;肝细胞性肝癌;疗效
中图分类号:R735.7 **文献标志码**:A **文章编号**:1005-930X(2010)04-0607-02

甲基磺酸索拉非尼(Sorafenib)简称索拉非尼,属于酪氨酸激酶抑制剂类抗肿瘤药,是一种新型的口服靶向抗癌药物。该药在临床上用于治疗晚期肾癌和肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),可显著延长晚期肾癌和 HCC 患者的无进展生存时间,并具有良好的耐受性^[1]。本研究总结 2008 年 1 月至 2009 年 12 月应用索拉非尼治疗的 45 例 HCC 患者的资料,探讨索拉非尼治疗 HCC 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本组 45 例患者中,男 36 例,女 9 例,年龄 24~67 岁,中位年龄 48.3 岁。患者入选标准为:① AFP≥400 μg/L,排除妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌,影像学检查有原发性肝癌特征的占位性病变者;② AFP<400 μg/L,需要肝内或肝外病理学检查证实为 HCC 的患者。
1.2 方法:本研究应用由拜耳公司生产的索拉非尼片剂,采取连续用药方案,用法为 400 mg/12 h 顿服,服药前禁食 2 h。治疗前,评估患者体力状况[采用美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评价标准]和观察临床症状,并根据 4 周内接受的影像学检查(CT、MRI)发现的可测量病灶为治疗基线,第 6 周及 12 周各接受 1 次影像学检查,以后每隔 8 周接受 1 次影像学检查,按照实体瘤治疗疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)评价治疗效果,同时评价患者 ECOG 评分和临床症状的改变。索拉非尼药物相关毒性反应分级根据美国国立癌症研究所常见毒性事件标准第 3 版(NCI-CTCAE v3.0)。

2 结 果

2.1 疗效:随访 3~36 周,平均为(18±9)周,期间有 3 例患者在接受治疗 6 周内死亡,未进行肿瘤评价,其中 1 例由于严重的手足皮肤反应而停药 5 周后死亡;1 例为肝移植术后患者,服药期间复发肿瘤进展迅速,3 周后死亡;1 例患者在接受治疗 6 周后死亡,死亡原因为在外院使用头孢类抗生素

过敏死亡。另有 9 例由于服药不足 6 周,故未进行肿瘤 RECIST 评价,仅观察服药后不良反应的发生。33 例接受过 1 次以上 RECIST 评价者中,服药后 6 周 RECIST 评价时 27 例肿瘤稳定,5 例肿瘤进展,1 例肿瘤出现病灶缩小,10 例 ECOG 体力状况评分改善,8 例发热好转或消失,5 例疼痛好转;服药后 12 周,28 例接受过 2 次 RECIST 评价者中 20 例肿瘤稳定,8 例肿瘤进展,5 例 ECOG 体力状况评分改善,5 例发热好转或消失,6 例疼痛好转。肿瘤中位至疾病进展时间(TTP)为 4.2 个月。
2.2 不良反应:见表 1。

表 1 45 例患者服用索拉非尼的不良反应情况

不良反应	n	发生率(%)
乏力	19	42.2
1 级	13	
2 级	6	
手足皮肤反应	35	77.8
1 级	15	
2 级	13	
3 级	7	
其他部位皮疹	17	37.8
1 级	9	
2 级	7	
3 级	1	
脱发		
1 级	3	6.7
高血压	7	15.6
1 级	4	
2 级	2	
3 级	1	
口腔炎	17	37.8
1 级	8	
2 级	5	
3 级	2	
4 级	2	
腹泻	24	53.3
1 级	14	
2 级	9	
3 级	1	

△通信作者
收稿日期:2010-03-20

3 讨论

索拉非尼是多年来第一个也是目前唯一被证明可以显著延长 HCC 患者生存时间的有效治疗药物。对于不同人种、不同地域和不同情况的晚期 HCC 患者,索拉非尼治疗均显示出明显的临床获益率,为广大中晚期 HCC 患者提供了新的治疗选择^[2]。

在本研究中,服药后 12 周接受过 2 次 RECIST 评价的 28 例患者中,20 例肿瘤稳定,8 例肿瘤进展。其结果表明,服用索拉非尼后肝肿瘤病灶很少能达到部分缓解及完全缓解,绝大多数患者肝肿瘤病灶为稳定,甚至会出现肿瘤进展,而进一步的随访研究表明,索拉非尼中位 TTP 为 4.2 个月,说明索拉非尼并不以肿瘤控制做为疗效评价标准,其疗效主要为延长 HCC 患者的生存时间^[3]。本研究也支持索拉非尼可显著延长 HCC 患者的中位生存时间(OS)和 TTP,但索拉非尼的远期疗效仍较有限。

我们观察到的药物不良反应发生与国外的报道有所不同。手足皮肤反应、相关胃肠道反应(包括纳差、厌食、腹泻、口腔溃疡以及由此产生的吞咽困难)和乏力位居药物相关不良反应发生率前3位,发生率分别为77.8%、66.7%和42.2%。同时,在我们的研究中,高血压的不良反应发生率较低,仅为13.5%左右,且未出现心肌梗死病例,而国外文献报道索拉非尼常见不良反应总的发生率:皮疹为31%~34%、腹泻为30%~43%、手足皮肤反应为19%~30%、乏力为18%~37%、血压升高为12%~75%等^[4]。出现上述结果,可能与入种、地域及肝病背景等因素有关,但亦不排除与本研究观察例数

仍偏少有关,其原因有待进一步考证。

HCC 患者发生的不良反应多数为 1、2 级,少数为 3 级和 4 级的严重不良反应。我们通过对不良反应的及时对症支持治疗及心理护理等,不良反应多数可以缓解甚至消失,大多数患者都能耐受不良反应并基本上能较好地配合治疗。

索拉非尼的发现是晚期 HCC 治疗的一大突破,服用索拉非尼后肝肿瘤病灶很少能达到部分缓解及完全缓解,绝大多数患者肝肿瘤为疾病稳定,甚至会出现肿瘤进展,但应用索拉非尼治疗 HCC 患者的 TTP 显著延长。虽然有较高的不良反应出现,但经过积极的处理,不良反应大多可获控制甚至缓解,临床使用总体是安全有效的。

参考文献:

- [1] O'Neil BH, Venook AP. Hepatocellular carcinoma: the role of the North American GI Steering Committee Hepatobiliary Task Force and the advent of effective drug therapy [J]. *Oncologist*, 2007, 12 (12): 1 425-1 432.
- [2] Kelley RK, Venook AP. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: separating the hype from the hope[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(36): 5 845-5 848.
- [3] Gish RG, Baron A. Hepatocellular carcinoma (HCC): current and evolving therapies[J]. *Idrugs*, 2008, 11(3): 198-203.
- [4] Kerr SH, Kerr DJ. Novel treatments for hepatocellular cancer[J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(1): 114-120.

广西医科大学学报 2010 Aug;27(4)

耳内镜下自体脂肪移植修补鼓膜穿孔 33 例疗效观察*

王 高 阳剑锋 唐桂益 卢福明 蒙玉号 涂 云 蔡金祝 胡江锋

(广西融水县人民医院耳鼻喉科 融水 545300)

关键词 耳内窥镜;脂肪移植;鼓膜修补术

中图分类号: R764. 9⁺2

文献标志码: B

文章编号: 1005-930X(2010)04-0608-02

鼓膜穿孔是由外伤或者炎症引起,可导致不同程度听力下降,影响患者的生活质量和身心健康,同时增加中耳感染机会。为了有效地促进鼓膜穿孔愈合,缩短愈合时间,减少并发症发生,我们自 2007 年 11 月至 2009 年 9 月对 33 例鼓膜穿孔患者在耳内镜下行自体脂肪移植修补术,效果显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本组 33 例(33 耳)均为住院病人,男 10 例,女 23 例;年龄 13~61 岁,平均 29.48 岁。其中外伤性鼓膜穿孔 28 例,病程 1~60 d,左侧 23 耳,右侧 5 耳;慢性单纯性中耳炎遗留穿孔 5 例,病程 1~15 年,左侧 3 耳,右侧 2 耳。病例入选标准:①鼓膜紧张部穿孔,穿孔面积直径 2~4 mm,残余边缘最狭窄处不少于 2 mm;②贴补试验阳性;③纯音测听检查(0.5、1、2 kHz)气导听阈均低于 45 dB,提示为传导性

* 基金项目:广西柳州市科技项目(No. 2009021530)

收稿日期:2010-04-20