

## 索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的临床观察

430030 武汉 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科 魏 瑶, 于世英, 牛 犇<sup>1,2</sup>

**【摘要】目的** 观察索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的疗效、生活质量以及不良反应。**方法** 20 例无法手术的原发性肝癌患者口服索拉非尼(400mg bid),至出现不可耐受的不良反应或连续两次评价为疾病进展,观察客观疗效、无进展生存期(TTP)、总生存期(OS)、生活质量和不良反应。**结果** 20 例患者中 SD 15 例,PD 5 例,中位 TTP 为 5.9 月(1.5~15.0 个月),中位 OS 为 7.7 个月(2.0~21.0 个月)。服药期间患者的总体健康状况及五项功能领域得分在第 6 周时下降,但自第 12 周上述功能领域均能稳定在治疗前状态。疼痛及腹泻在治疗过程中持续存在,而乏力、恶心呕吐、失眠、厌食、便秘及经济困难均得以改善。最常见的不良反应是手足皮肤反应,食欲下降和腹泻。**结论** 索拉非尼用于晚期原发性肝癌患者疗效肯定,不良反应少且多数可耐受,服药期间患者的生活质量能保持稳定。

**【关键词】** 原发性肝癌; 索拉非尼; 疗效; 生活质量; 毒性

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2010)10-0904-04

### Sorafenib in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma

WEI Yao, YU Shi-ying, NIU Ben. Department of Oncology, the Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: NIU Ben, E-mail: niubenniuben@gmail.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, quality of life and side effects of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** Twenty patients with advanced hepatocellular carcinoma were treated by sorafenib (at a dose of 400mg twice daily) until the occurrence of intolerable toxicity or twice disease progression continuously. Objective response, time-to-progression, overall survival, quality of life and adverse effects were evaluated during the treatment. **Results** In the 20 patients, 15 patients achieved stable disease and 5 patients got progressive disease. The median time-to-progression was 5.9 months(1.5-15.0 months), and the median overall survival was 7.7months(2.0-21.0 months). The global-quality-of-health scale and the five functional scales deteriorated in the first 6 weeks treatment, but recovered in the 12 week and had no significant differences from the baseline. Diarrhea and pain were influenced by the therapy, but fatigue, nausea/vomiting, insomnia, appetite loss, constipation and financial problems were improved. The major adverse events were hand-foot skin reaction, anoxia and diarrhea. **Conclusion** Sorafenib is effective and safe in the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. The quality of life is stable during the treatment with sorafenib.

**【Key Words】** Primary hepatocellular carcinoma; Sorafenib; Efficacy; Quality of life; Toxicity

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤,患病人数为 62.6 万/年,死亡人数为 59.8 万/年<sup>[1]</sup>。全球约 55% 的原发性肝癌发生在我国。手术是治愈原发性肝癌的主要方法,但仅有约 15% 的患者适合手术切除,大部分患者在确诊时已达局部晚期或伴有远处转移,这些患者应选择全身治疗。目前尚无循证医学证据表明患者能从化疗中获益,且肝癌患者常合并肝功能异常而无法耐受化疗。索拉非尼是第 1 个

可同时针对多靶点的口服多激酶抑制剂,也是第 1 个被批准用于原发性肝癌的分子靶向治疗药物。由于索拉非尼应用于晚期原发性肝癌的时间较短,目前国内报道其疗效和不良反应的研究尚不多见。现将我院使用索拉非尼治疗晚期原发性肝癌患者的情况报告如下。

1 430030 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科

2 通讯作者, E-mail: niubenniuben@gmail.com

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 入组患者符合如下标准:(1)肝脏病灶无法手术切除或伴有远处转移;(2)肝内或肝外病灶病理学检查证实为原发性肝癌,或影像学检查诊断为原发性肝癌且 AFP  $\geq 400 \mu\text{g/L}$ ,并除外妊娠、生殖系统及胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌;(3)存在至少一个经 CT 或 MRI 证实的可评估病灶;(4)肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级;(5) ECOG 评分为 0~2 分;(6)预计生存时间大于 3 个月。自 2007 年 10 月至 2009 年 11 月共入组患者 20 例。见表 1。

表 1 20 例原发性肝癌患者的一般资料

项目	n
中位年龄(岁)	57(30~92)
性别	
男	18
女	2
肝炎背景	
HBV	15
HCV	2
无	3
ECOG PS	
1	18
2	2
Child-Pugh 分级	
A	19
B	1
TNM 分期	
III	9
IV	11
伴大血管侵犯或远处转移	
有	15
无	5
既往治疗	
手术切除	9
肝移植	1
全身化疗	2
TACE	11
射频消融	2
放疗	3

1.2 服药方法 入组患者均服用索拉非尼每次 400mg,每日 2 次。所有患者服用索拉非尼至出现不可耐受的不良反应或连续两次评价为疾病进展。

1.3 评价标准 每 4 周对患者行 ECOG PS 评分,肝功能 Child-Pugh 分级以及不良反应行评估;每 6~8 周对所有病灶进行影像学评估;于治疗前 1 周内及治疗第 6、12、16、20、24、28 周对患者进行生活质量评估。疗效评估按照实体瘤反应评估标准(RECIST 标准 1.0 版);不良反应评估按 NCI 标准;生活质量评估使用 QLQ-C30 中文版。生活质量评估中所有领域得分转换为 0~100 的标准分,总体健康状况和五项功能领域的得分越高提示生活质量越好,而在症状领域和 6 项单一条目中,得分越高提示症状越重。疾病进展时间(TTP)定义为入组开始至影像学进展的时间,总生存时间(OS)定义为入组开始至患者死亡的时间。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。治疗过程中患者生活质量的比较采用配对样本比较的 Wilcoxon 符号秩检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 近期疗效 对 20 例患者疗效进行评估,SD 15 例,PD 5 例,无 PR、CR。其中 8 例影像学表现不同程度的肿瘤坏死。

2.2 TTP 和 OS 对 20 例患者随访至 2010 年 3 月。中位服药时间为 6.7 个月(2.0~21.0 个月)。中位随访时间为 7.7 个月(2.0~21.0 个月)。至随访截止时间,15 例(75%)患者死亡,5 例(25%)患者仍继续服药。中位 TTP 为 5.9 个月(1.5~15.0 个月),中位 OS 为 7.7 个月(2.0~21.0 个月)。见图 1。

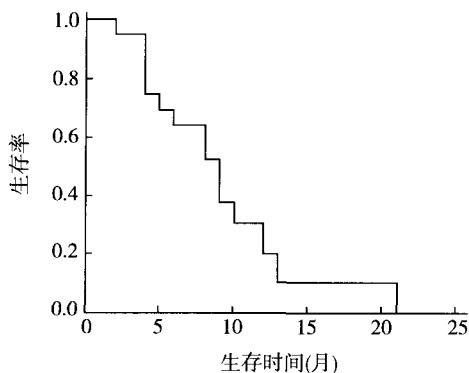


图 1 索拉非尼治疗 20 例晚期原发性肝癌患者的生存情况

2.3 生活质量 治疗前 20 例患者均完成问卷调查,随访过程中共 19 例患者完成问卷调查。与治疗前(基线)总体健康状况的中位得分相比,患者在第 6 周的中位得分明显下降,而在第 12 周时明显升高,并在随后第 16 周至 28 周保持稳定。在功能性领域,与治疗前相比,患者的躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能以及社会功能的中位得分均在第 6 周下降,而在第 16 周及以后,上述五项领域的得分均有恢复,且与治疗前得分相比差异无显著统计学意义。与治疗前相比,患者在第 6 周时乏力、恶心呕吐、失眠、厌食及腹泻较前加重,而便秘有改善。而在第 16 周及以后,疼痛及腹泻仍受影响,但是乏力、恶心与呕吐、失眠、厌食、便秘及经济困难均得以改善,与治疗前相比差异无显著统计学意义。见表 2。

表 2 QLQ-C30 量表评估各领域的中位得分

项目	基线	6 周	12 周	16 周	20 周	24 周	28 周
总健康状况	58	40*	56	52	54	54	52
躯体功能	86	79*	87	86	88	89	88
角色功能	55	42*	53	54	55	52	53
情绪功能	54	45*	55	53	54	53	54
认知功能	77	56*	71	72	74	72	73
社会功能	55	38*	49	50	51	52	54
乏力	47	60*	48	45	44	46	47
恶心呕吐	23	40*	34	31	28	25	26
疼痛	29	42*	41*	43*	38*	39*	42*
气促	12	15	13	14	15	14	13
失眠	45	52*	48	45	44	43	46
厌食	44	55*	47	46	48	44	46
便秘	24	13*	14*	14*	14*	12*	14*
腹泻	22	48*	44*	45*	46*	45*	47*
经济困难	64	67	70	52	51	51	50

注:与基线得分比较,\* $P < 0.05$

2.4 毒副反应 本组患者中最常见的毒副反应是手足皮肤反应,食欲下降以及腹泻。其中 3 例患者出现 3 级手足皮肤反应,且开始于服药两周之内,在减量(2 例患者)或停药(1 例患者)1 周之内均得以缓解,且在之后的服药期间能够耐受,未再次出现 3 级手足皮肤反应。1 例患者出现 3 级腹泻,开始于服药的第 6 周,在减量以及对症支持治疗后有所缓解,在之后的治疗过程中仍持续存在,但能耐受。另有 1 例患者出现 4 级肝功能异常及 1 例患者出现致命性消化道大出血。见表 3。

表 3 索拉非尼治疗过程中的毒副反应情况 [例(%)]

毒副反应	毒性分级		
	1~4 级	3 级	4 级
乏力	3(15)	0(0)	0(0)
体重下降	4(20)	0(0)	0(0)
脱发	5(25)	0(0)	0(0)
皮疹	2(10)	0(0)	0(0)
手足皮肤反应	7(35)	3(5)	0(0)
食欲下降	7(35)	0(0)	0(0)
腹泻	6(30)	1(5)	0(0)
恶心呕吐	4(20)	0(0)	0(0)
高血压	2(10)	0(0)	0(0)
肝功能异常	3(15)	0(0)	1(5)
消化道出血	4(20)	0(0)	1(5)

### 3 讨论

索拉非尼是一种小分子的多激酶抑制剂,它可抑制 Raf 激酶,血管内皮生长因子受体(VEGFR)以及血小板源性生长因子受体  $\beta$ (PDGFR- $\beta$ )<sup>[2]</sup>。它是目前唯一获欧盟药品监督管理局(EMA)、美国食品药品监督管理局(FDA)以及我国食品药品监督管理局(SFDA)批准用于无法手术切除或远处转移的原发性肝细胞癌的标准治疗药物。

SHARP 研究是一项在欧美国家进行的多中心、随机对照、双盲的Ⅲ期临床研究,其结果显示索拉非尼较对照组延长了总生存时间(10.7 个月和 7.9 个月, $P < 0.001$ )和疾病进展时间(5.5 个月和 2.8 个月, $P < 0.001$ ),但两组患者症状进展时间没有差异<sup>[3]</sup>。Oriental 研究则是一项在亚洲进行的多中心、随机对照、双盲的Ⅲ期临床研究,研究中纳入了更多的 HBV 阳性患者。结果显示索拉非尼较对照组延长了总生存时间(6.5 个月和 4.2 个月, $P = 0.014$ )和疾病进展时间(2.8 个月和 1.4 个月, $P < 0.001$ )<sup>[4]</sup>。两项研究显示了索拉非尼在不同国家及不同人种的晚期原发性肝癌患者中均有临床获益。本组观察中,虽然没有患者客观疗效达到 PR 或 CR,但是 75% 的患者达到 SD,中位 TTP 为 5.9 个月,中位 OS 为 7.7 个月。提示索拉非尼的作用不同于传统的细胞毒类药物,而是能控制肿瘤的生长,使患者实现“带瘤生存”。

上述两项Ⅲ期临床研究评估了两组患者的症状进展时间,但不同症状对患者生活质量的影响程度

有所不同,因此本研究还评估了患者的生活质量变化。服药期间,患者的总体健康状况、躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能以及社会功能在第 6 周时有所影响,但是自第 12 周期,上述领域均能稳定在治疗前的状态。第 6 周时生活质量的影响可能与索拉非尼的不良反应相关。在症状领域,疼痛及腹泻持续存在,而乏力、恶心呕吐、失眠、厌食、便秘及经济困难在治疗期间得以改善。提示在索拉非尼治疗期间,患者的生活质量能保持稳定。因此患者不仅能实现“带瘤生存”,而且拥有较高的生活质量。

本组患者中最常见的毒副反应是手足皮肤反应,食欲下降以及腹泻。其中 3 例患者出现 3 级手足皮肤反应,1 例患者出现 3 级腹泻,均在减量以及对症支持治疗后有所缓解。1 例患者在服药期间出现 4 级肝功能异常,但影像学检查提示肝脏病灶无进展,尚不能明确肝功能异常的原因。另有 1 例患者因消化道大出血而死亡,但该患者合并肝硬化,亦不能明确消化道出血是否与索拉非尼直接相关。

综上所述,索拉非尼用于无法手术的原发性肝癌患者疗效肯定,不良反应少且多数可耐受,而且能使患者的生活质量保持稳定,值得在临床上推广使用。

## 参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5[J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11851-11858.
- [3] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [4] 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.

收稿日期:2010-05-25; 修回日期:2010-07-08

## 欢迎订阅《白血病·淋巴瘤》杂志

《白血病·淋巴瘤》是由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会、山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院主办的国内唯一专门针对血液系统恶性肿瘤的学术期刊,是中华医学会系列杂志之一,被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国际著名检索期刊及国内各大检索数据库收录,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊、中国肿瘤学类核心期刊。主要栏目:专论、基础研究、临床研究、临床经验、讲座、综述、标准与指南、短篇及个案报告、消息等。

2011 年《白血病·淋巴瘤》将双月刊改为月刊,大 16 开,64 页,随文插印彩图,每月 25 日出版。每期定价 6 元,全年 72 元。本刊刊号 ISSN 1009-9921 CN 11-5356/R 邮发代号:22-107,国外发行代号 BM4754(中国图书贸易总公司),全国各地邮局(所)均可订阅。如邮局订阅延误,可直接汇款至编辑部补订。

联系地址:山西省太原市职工新街 3 号 邮编:030013

联系电话:0351-4650389、4650386 传真:0351-4651415

E-mail: bxbllb@163.com、bxbllb@sina.com 网址: <http://www.bxbllb.com.cn>

《白血病·淋巴瘤》编辑部