

索拉非尼治疗肝细胞癌的疗效评价及不良反应

张 萍,张子瑾,聂 鑫,赵赞博,李 琳,程 刚

The therapeutic evaluation and adverse effects of sorafenib in treating hepatocellular carcinoma

ZHANG Ping, ZHANG Zi-jin, NIE Xin, ZHAO Yun-bo, LI Lin, CHENG Gang

Department of Oncology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China.

【Abstract】 Objective: To investigate and discuss the therapeutic evaluation and adverse effects of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma. **Methods:** The clinical data of 21 hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated with sorafenib were analyzed retrospectively. **Results:** According to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.0) criteria, 14 cases (73.7%) achieved stable disease (SD), no complete response and partial response, 5 (26.3%) cases progressive disease. The common adverse effects included hand-foot skin reaction (HFSR), hypertension, diarrhea. The adverse reaction usually occurred 1-2 weeks after drug administration. **Conclusion:** In the treatment effect of sorafenib, SD is common. We should monitor the adverse effects of sorafenib and give management in order to ensure drug administration.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; sorafenib

Modern Oncology 2011, 19(05):0958-0960

【摘要】 目的:观察索拉非尼治疗肝细胞癌的临床疗效及不良反应。**方法:**回顾性分析我院2008年7月至2009年12月间应用索拉非尼400mg每日两次治疗21例肝细胞癌患者的临床疗效与不良反应。**结果:**2例由于在服药后1月内出现肝功能异常而停药,未进行肿瘤评价。19例接受过1次以上实体瘤治疗反应评价标准(RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.0版)的评价,其中无客观缓解者,14例(73.7%)疾病稳定且稳定时间大于3月。5例(26.3%)持续肿瘤进展。药物不良反应最常见的为手足皮肤反应、高血压、腹泻,其次有脱发、乏力、纳差、口腔溃疡、肝功能异常、发热等,不良反应一般在服药后1-2周内出现,其中有2例不能耐受不良反应而减少药物剂量,2例由于肝功能异常而停药。**结论:**索拉非尼治疗肝细胞癌患者以疾病稳定者多见,应严密监测并及时处理不良反应,以保证持续用药。

【关键词】肝细胞癌;索拉非尼

【中图分类号】R735.7 **【文献标识码】**A

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2011.05.46

【文章编号】1672-4992-(2011)05-0958-03

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其中90%为肝细胞癌。我国是肝癌大国,也是全球肝癌发病率最高的国家,目前我国肝癌发病人数占全球的55%^[1],对我国人民健康构成严重威胁。由于肝细胞癌起病隐匿,早期诊断困难,且常伴肝硬化,故发现时大多失去手术机会。虽然介入治疗、射频消融等治疗手段一直用于临床,但对患者生存期的改善仍有限。目前肿瘤的治疗已进入分子靶向治疗时代,索拉非尼(Sorafenib)是迄今为止唯一被证实可显著延长晚期肝细胞癌患者总生存期的药物。但由于肝癌分期标准的

不完全一致性和复杂性,最终会影响不同研究的结果及其比较。本文通过回顾性分析我院2008年7月至2009年12月间应用索拉非尼治疗21例肝细胞癌的临床资料,分析索拉非尼疗效评估的特点及不良反应的特征和处理。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008年7月至2009年12月我院应用德国拜耳公司生产的甲基磺酸索拉非尼治疗肝细胞癌患者21例,其中男性19例,女性2例,年龄在40-81岁,中位年龄为57岁。21例患者中17例乙型肝炎表面抗体阳性,3例丙型肝炎抗体阳性,1例有原发性胆汁性肝硬化病史,所有患者甲胎球蛋白均升高,均被证实为局部晚期或有全身转移,局部治疗已不能控制疾病发展。东方肿瘤合作组(ECOG Eastern Cooperative Oncology Group)体力状况评分 ≤ 2 ,肝功能Child-Pugh分级在A-B级,均有可测量病灶。

1.2 研究方法

索拉非尼400mg,每日2次,治疗直至疾病进展,或出现

【收稿日期】 2010-10-28

【修回日期】 2010-11-14

【作者单位】 卫生部北京医院,北京 100730

【作者简介】 张萍(1976-),女,陕西人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤的化疗及靶向治疗。E-mail:zhangping990721@sina.com

【通讯作者】 程刚(1958-),男,上海人,主任医师,主要从事肿瘤的化疗及靶向治疗。E-mail:gangcheng58@126.com

不可耐受的药物毒性。每月为1个治疗周期,随访监测药物不良反应;每2月CT检查1次,按照美国癌症研究所提出的实体瘤反应评价标准(RECIST)^[2]评价治疗效果,不良反应分级参照(NCI-CTCAE National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0版)。

2 结果

2.1 疗效评价

除2例患者在第一个月内因为肝功能异常未能坚持用药外,其余患者均完成至少1次RECIST肿瘤评估,最长的患者治疗时间为18个月且目前病情仍然稳定。本组患者中无客观缓解(CR和PR)的病例,14例(73.7%)为病情稳定(SD)且稳定时间大于3个月,其中包括1例微效,2例治疗过程中甲胎蛋白下降且病灶中可见不同程度的坏死区增大。另5例评价为疾病进展(PD)而停药。随访至2010年10月1日,本组患者死亡病例已达半数,中位患者生存时间为9.1个月(3.0月~20.2月)。

2.2 不良反应与处理

药物相关不良事件主要为手足皮肤反应、腹泻、高血压,其次有乏力、纳差、口腔溃疡、脱发、肝功能异常、发热等。本组手足皮肤反应发生率为66.7%(14/21),其中大部分为1~2级,3级占14.3%(2/14)。对于HFSR,嘱患者尽量避免日光照射和机械受压,避免接触热水,涂擦保湿霜等,经处理患者均可坚持用药。腹泻均为1~2级,发生率为47.6%(10/21),对症处理均可有效控制,但患者腹泻有周期性。本组患者血压在原基础上出现升高的占33.3%(7/21),有1例患者因为高血压曾减量,高血压通过服用长效抗高血压药物可以得到有效控制。口腔溃疡者占14.3%(3/21),对于口腔溃疡予漱口,其中有1例患者因口腔溃疡进食困难而药物减量,减量后症状好转。脱发发生率为28.6%(6/21),纳差23.8%(5/21),乏力19.0%(4/21),无特殊处理。有1例患者用药后三天出现高热,对症治疗一周后正常,没有因此停药。本组有2例患者在治疗第3~4周出现肝功能的异常,包括转氨酶和胆红素升高等,停药并给予保肝治疗后各项指标有恢复,后未再继续用药。

3 讨论

索拉非尼是一种小分子多靶点抗癌药,作用于肿瘤细胞及肿瘤血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶,一方面可以抑制受体酪氨酸激酶KIT和FLT-3以及Raf/MEK/ERK途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤细胞增生;另一方面,通过抑制受体酪氨酸激酶VEGFR和PDGFR抑制肿瘤血管生成,因此索拉非尼可同时起到抗肿瘤细胞增殖和抗血管生成的双重作用。

两项临床试验SHARP^[3]和Oriental研究^[4]是目前索拉非尼治疗肝细胞癌循证级别最高的证据。SHARP研究索拉非尼组较对照组中位生存时间分别为10.7月vs7.9月($P=0.0006$);Oriental研究主要是观察索拉非尼对亚洲人群肝癌治疗的安全性和其生存期改善的情况,索拉非尼组患者的中位OS为6.5个月,比安慰剂组4.2个月有显著延长($P=0.014$)。本组中位生存时间是9.1个月,比SHARP研究的10.7个月短,比Oriental研究的6.5个月长,各个研究结果间差异性较大,分析原因可能与肝细胞癌分期标准复杂、各组患者接受索拉非尼治疗时机不一致有关;另外,东西方肝细胞癌患者基础疾病不同是否影响其对治疗的反应目前

还不清楚。本组大多是在手术/介入治疗多次失败后开始使用索拉非尼,而且包含了一部分Child-Pugh B级的患者,根据SHARP研究^[3]的结果,对伴有大血管浸润/肝外扩散的患者,索拉非尼治疗组与安慰剂组风险比为0.77,而在不伴大血管浸润/肝外扩散的患者中,索拉非尼治疗组与安慰剂组风险比为0.52,提示疾病处于更早期的患者使用索拉非尼能有更多生存获益。我们一开始就使用的2例肝癌患者治疗的结果为SD,并且SD维持的时间均达到1年以上。这给我们一个思考,到底应该选择什么样的时机开始使用,其实还需要更多循证医学证据来证明这个问题。其次,本组患者无客观缓解病例,疾病稳定为61.9%;SHARP研究中多吉美治疗组无CR,PR仅2%,71%患者SD。Oriental研究多吉美治疗组亦无CR,PR为3%,54%患者SD。Abou-Alfa^[5]等组织进行的一项临床研究中亦发现,部分患者虽然肿瘤在缓慢、持续增大,但肿瘤中心已出现明显坏死区域并坏死区域也在增大,这些都给传统的肿瘤治疗评价体系提出了新的挑战,已有专家建议将治疗导致的肿瘤坏死列入评估范围内^[6]。充分了解索拉非尼这一疗效特点,在治疗开始前和治疗中对患者进行充分告知,有利于保证患者用药的持续性。

索拉非尼常见的不良反应包括手足综合征、腹泻、高血压、疲乏、脱发、纳差等。手足皮肤反应(HFSR),临床表现为手足麻木感、红斑、皮肤发泡、发干、皮肤变硬、起茧、皸裂、脱屑等^[7]。关于HFSR的发病机制尚不清楚,索拉非尼可同时抑制VEGF和PDGF,毛细血管首先受损,当手足部位受到日常生活活动所产生的压力时,受压区域下的受损血管再次受到损伤,进而表现为伴随炎症和水泡的手足反应^[8]。索拉非尼对外分泌腺受体的直接影响与HFSR的发生可能也有关系,已知PDGF和c-kit均表达于汗腺管上皮,而索拉非尼可抑制这两种受体,引起汗腺管病理改变,进而引起皮肤反应^[9]。索拉非尼引起的HFSR发生率报道差异较大,一项META分析报道为33.8%^[10],本组为67%,是否存在人种的差异,有待大样本研究证实。但其共同特征是,在用药2周左右最为严重,此后逐渐减轻,随着治疗时间的延长,HFSR发生率也随之降低。

本组腹泻均为1~2级,发生率占47.6%(10/21),予口服调节肠道菌群的药物和黏膜保护剂,较重者给予盐酸洛哌丁胺,均可有效控制,患者腹泻有周期性发生,没有出现严重腹泻者。高血压也是索拉非尼常见的不良反应,国外有文献^[11]报道一般多为轻到中度,发生率23.4%,可能与VEGF抑制、血管内皮损伤以及由此产生的内皮细胞一氧化氮合酶活性降低有关。

本组血压升高者33.3%(7/21),均通过服用长效抗高血压药物可有效控制血压。由于索拉非尼通过肝脏细胞色素氧化酶CYP3A4代谢,应避免使用抑制CYP3A4代谢通路的钙离子拮抗剂,以防索拉非尼在体内蓄积增加不良反应的发生^[12]。目前认为索拉非尼的不良反应主要是由于阻断VEGFR,影响毛细血管新生,从而影响组织修复,如影响口腔黏膜修复引起溃疡,影响毛囊血供引起脱发等。

本组有2例患者在治疗第一个月内出现肝功能异常,经过中止治疗及保肝治疗病情好转,分析此两例病例,治疗之前肝功能就有一定的异常,且其中1例患者81岁为高龄,故对于过此类患者,使用索拉非尼应严密监测肝功能情况。

【参考文献】

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: globocan 2000[J]. *Int J Cancer*, 2001, 94(2):153 - 156.
- [2] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205 - 216.
- [3] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP investigators. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase randomized placebo - controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 21:1.
- [4] Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4509.
- [5] Abou - Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26):4293 - 4300.
- [6] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5):1208 - 1236.
- [7] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med* 2008, 359(4):378 - 390.
- [8] Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side - effects of kinase inhibitors and blocking antibodies[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(7):491 - 500.
- [9] Beldner M, Jacobson M, Burges GE, et al. Localized palmar - plantar epidermal hyperplasia: A previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib[J]. *Oncologist*, 2007, 12(10):1178 - 1182.
- [10] Chu D, Lacouture ME, Fillos T, et al. Risk of hand - foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta - analysis [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(2):176 - 186.
- [11] Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta - analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 117 - 123.
- [12] 管考鹏, 马建辉, 孙燕. 索拉非尼的不良反应及处理[J]. *癌症进展杂志*, 2007, 5(4):370 - 373, 345.

(编校:宋飞)

多西紫杉醇腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌Ⅱ期临床研究

黄万中, 蒋 华, 刘燕文, 姜维美, 胡春霞, 张 利, 贾建英

Phase II trial of Intraperitoneal chemotherapy with docetaxel in the treatment of advanced gastric cancer

HUANG Wan - zhong, JIANG Hua, LIU Yan - wen, JIANG Wei - mei, HU Chun - xia, ZHANG Li, JIA Jian - ying
The Second People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang, 222002, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy and safety of intraperitoneal chemotherapy with docetaxel combined with iv. leucovorin / fluorouracil / oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer. Methods: All 43 patients with advanced gastric cancer were administered abdominal intravascular catheter conventionally. And then received docetaxel 40mg/m² ip. on day 1, 8; leucovorin 200mg/m² iv. on day 1 - 5; fluorouracil 375 mg/m² iv. on day 1 - 5; oxaliplatin 135mg/m² iv. on day 1, three weeks as a cycle, each case received a total of 2 - 4 cycles. Results: Overall response rate (CR + PR) was 58.1% (25/43). mTTP was 7.5(2.3 - 14.2) months. One - year overall survival rate was 67.4%. The common side effects of intraperitoneal chemotherapy with docetaxel was abdominal pain, diarrhea, bone marrow suppression, stomatitis, alopecia, nausea, vomiting, and so on. Conclusion: Intraperitoneal chemotherapy with docetaxel (40mg/m² d_{1,8} ip) in the treatment of advanced gastric cancer is effective and tolerable.

【Key words】 gastric cancer; docetaxel; intraperitoneal chemotherapy

Modern Oncology 2011, 19(05):0960 - 0963

【摘要】 目的:探讨多西紫杉醇(DOC)腹腔灌注化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)联合亚叶酸钙(CF)/5 - 氟尿嘧啶(5 - FU)/奥沙利铂(OXA)静脉用药治疗晚期胃癌的临床疗效和安全性。方法:2007年7月至

【收稿日期】 2010 - 09 - 20

【修回日期】 2010 - 12 - 07

【基金项目】 江苏省卫生厅面上基金资助项目(编号:H200771)

【作者单位】 连云港市第二人民医院, 江苏 连云港 222002

【作者简介】 黄万中(1982 -),男,安徽巢湖人,肿瘤学硕士,主要从事恶性肿瘤内科治疗的临床研究工作。E - mail: saindyhuang@yahoo. cn

【通讯作者】 蒋华(1968 -),男,江苏连云港人,主任医师,肿瘤学硕士,硕士研究生导师,主要从事恶性肿瘤内科治疗的临床研究工作。E - mail: jhufu@yahoo. com. cn