

# 索拉非尼治疗晚期肝细胞癌患者的临床观察及护理

李莉 常茹

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3783(2011)10-0123-01

【摘要】目的:观察索拉非尼(Sorafenib)治疗晚期肝细胞癌患者的不良反应及采取合理的护理措施减轻或避免其对学生的影响,以确保治疗的顺利进行。方法:按标准操作规程对8例在我科参加索拉非尼治疗晚期肝细胞癌国际多中心随机双盲试验(BAY 43-9006 11849)的患者进行标本采集、药物分发、不良反应观察及处理。结果:最常见不良反应依次为手足综合征(50%)、腹泻(37%)、高血压(26%),其次还有疲乏、发热、脱发等。结论:肝癌患者对索拉非尼耐受性良好,与索拉非尼相关的不良反应易被识别、可接受并可处理。

【关键词】肝细胞癌;索拉非尼;护理

原发性肝癌(以下简称肝癌)是常见的恶性肿瘤。在中国90%以上的原发性肝癌为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。乙型肝炎病毒感染和乙型肝炎病史是原发性肝癌最主要的危险因素<sup>[1]</sup>。据统计,每年全球新患肝癌人数为62.6万人,肝癌病死者高达59.8万人,位居全球恶性肿瘤发病率第6位,病死原因第3位。而新发肝癌病例中55%发生于中国<sup>[2]</sup>,我国肝癌病死率在各种癌症病死率中居第2位<sup>[2]</sup>。由于HCC患者早期多缺少明显的症状和体征,缺多数HCC患者确诊时也属晚期,预后很差。索拉非尼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)和我国国家食品药品监督管理局(SFDA)等批准的用于晚期HCC的系统治疗药物,两项重要的Ⅲ期临床研究,即SHARP研究和Oriental研究,证实索拉非尼能够显著延长晚期HCC患者的OS(分别为44%和47%)和dV、P(分别为73%和近1倍),并且安全性良好,从而奠定了索拉非尼作为晚期肝癌系统治疗标准药物的地位。但是,我国肝癌的发病原因和欧美不同,欧美国家主要是丙型肝炎病毒(HCV)和酒精性肝病,而我国主要以乙型肝炎病毒(HBV)为主;并且与饮水污染(蓝绿藻类毒素)密切相关,许多晚期患者往往存在基础性肝病(肝炎和肝硬化),治疗非常棘手,预后较欧美患者更差。因此,十分有必要深入观察索拉非尼治疗我国肝癌的有效性和安全性。

## 1 临床资料

1.1 一般资料:2010年10月28日至2011年1月26日我科按照试验方案要求共筛选受试者11例,随机受试者8例。其中男性6例,女性2例,年龄46~69岁,平均(56.9±6.5)岁。均为病理组织或细胞学诊断的晚期肝细胞癌,体能评分(ECOG 0~2分),Child-Pugh肝硬化分级A级。

1.2 方法:药品的接受、递送、储藏均严格按照药物临床试验规范及索拉非尼产品要求操作。按照美国国立卫生研究所(National Cancer Institute, NCI)所制定的常见毒性标准(Common Toxicity Criteria, CTCAE)3.0版标准进行观察记录。

1.3 结果:所有入选8例患者均按要求完成临床试验,平均日服药剂量为737.2mg,持续服药时间为0.9~69.4周,中位数为14.1周。安慰剂组患者总生存期(Overall survival, OS)为26至453天,中位生存期为124天;索拉非尼组总生存期为10至486天,中位生存期为175天。常见不良反应为手足综合征(50%)、腹泻(37%)、高血压(26%),其次还有疲乏、发热、脱发、腹痛、血小板减少等不良反应发生。8例患者中,发生手足综合征4例,腹泻3例,高血压2例。

## 2 护理

2.1 基本宣教:按照2003年版《药物临床试验质量管理规范》要求充分告知患者临床试验药物尽可能全面的信息,有隐私权,可以随时退出试验,退出试验后不受歧视,仍可得到后续治疗,受到伤害时可得到及时治疗及相应的赔偿。由于药物试验过程中的特殊需求可能会多次频繁采血留标本较为繁琐需患者理解配合。要认真按照医生的处方按时按量服药,并指导患者在今后随访时将上次剩余药品带回,以提高其依从性,有助于试验顺利完成。同时,由于都是肿瘤患者,心理负担重,压力大,对治疗效果期望大,并且由于索拉非尼为抗肿瘤新药,2006年底才在我国上市<sup>[3]</sup>,患者及家属对该药都缺乏了解,更需要我们的指导,在给药时,及时与患者沟通,详细介绍该药的优点、作用机制、维持时间、注意事项、使用方法及不良反应的症状体征,让患者及技术有足够的思想准备,取得患者及家属的理解,以积极的心态配合治疗和护理。

2.2 用药管理:按照本专业临床试验标准操作规程要求进行药品的接受、储藏、递送、分发,做到专人负责、专人管理、定点储藏,全程记录。因本试验为双盲随机对照多中心国际试验,严格按照随机入组序号予以索拉非尼或安慰剂400mg每日两次,连续不间断口服。每次随访时均应清点药品空包装及剩余药品,以计算患者的用药依从性。

2.3 各种标本、数据的采集:按照试验设计流程及标准操作规范测量生命体征及采取各种标本,其中要求在患者静坐5分钟后,用一致的方式测量血压,每次测量中,袖带应绑在同一手臂上进行测量。为评价药代动力学分别在服药后第7、14天的早晨服药前进行第1、2次采血(用肝素保存),以测定血药浓度,其余在服药后第21天0时(即服药后)及服药后0.5、1、2、4、8、12小时采血。

2.4 不良反应的处理:绝大多数不良反应均为轻度,仅在3%的患者出现3级的手足综合征和腹泻反应。随着用药时间的延长,皮肤反应可以逐渐耐受或自然消退,若患者确诊手足综合征而不适,遵医嘱局部予以皮肤软化剂、低效价类固醇、含尿素的乳膏等药物对症处理后均可缓解。

2.4.1 手足综合征:手足综合征按皮肤症状轻重程度不同分成3级:1级,麻痺,感觉迟钝,无痛肿胀,手足红斑或不适,不影响日常生活;2级,伴疼痛的手足红斑和肿胀,对日常生活有影响,但能耐受;3级,手足溃疡,疼痛,导致患者不

能工作和正常生活<sup>[4]</sup>。其中1级3例,嘱患者应用润肤霜以保护病变皮肤。2级2例,1例表现在用药2周后掌跖部位出现对称性红斑、疼痛、肿胀,伴有针刺感,在温暖环境中加剧,1例在用药3周后指端、甲周出现红斑,并伴有角化过度和脱屑。护理上指导患者穿棉袜以防止足部受压,且站立时间不宜过长,并予以去炎松软膏外用,嘱患者避免手抓破皮肤而引起感染。1周后患者手足症状明显减轻,不影响日常生活。所以,我们最主要的护理是维持病变部位皮肤完整性:(1)密切观察患者服药后的皮肤情况,记录症状出现的时间、部位和范围。(2)指导患者勿抓挠,勿用碱性肥皂擦洗皮肤,瘙痒处用止痒软膏涂擦,选择棉质衣服,剪短患者指甲,必要时戴手套,防止抓伤皮肤,指导患者用触摸或拍打的方式缓解瘙痒的感觉。(3)保持床单单元清洁干燥、平整、无碎屑,病房温度湿度适宜,减少外在刺激,避免阳光照射,保持皮肤卫生。如患者不能耐受,可先停药1~2周后再用药或减少用药剂量,严重的患者需终止用药。

2.4.2 腹泻 以轻中度腹泻为主。向患者讲解低脂饮食的重要性,药代动力学研证明,进食高脂饮食可使索拉非尼生物利用率降低29%<sup>[5]</sup>。指导患者选择清淡、易消化、高蛋白、高维生素、少渣、低纤维饮食,忌食辛辣、刺激、油腻食物,多食新鲜蔬菜、水果,少量多餐,多饮水。不需要调整治疗药物的剂量。腹泻次数多时可考虑应用阿片类制剂治疗,如口服盐酸洛哌丁胺,首次口服4mg,每日剂量不超过16mg,分次给予。常规治疗无效者可考虑应用可乐定、利达唑或一些吸附剂等药物治疗。止泻的同时可使用黏膜保护剂如思密达等。腹泻次数多、脱水严重的患者要预防肛周皮肤受损,并及时补充水和电解质,维持水和电解质平衡,并补足营养。

2.4.3 高血压 本组病例中有2例患者在治疗4周时出现血压升高。在使用索拉非尼的过程中,需密切监测血压变化,特别是治疗的最初6周内。高血压在索拉非尼治疗中发生率为12%~75%<sup>[6]</sup>,讲解监测血压的重要性,以取得患者及家属的理解和配合。遵医嘱每日早晚测量血压2次,血压有变化时严密观察血压波动情况,并及时记录。其中1例患者血压升高≥160/100 mmHg,并出现相应症状使用血管紧张素转换酶抑制剂降压治疗后血压维持在正常范围。

## 3 讨论

临床前研究表明,Raf/MAPK-ERK激酶(MEK)和细胞外信号调节激酶(ERK)通路在HCC发病过程中有一定作用。此外,HCC细胞系中过度表达的活化MEK1可通过阻止细胞凋亡而促进肿瘤的生长和存活。HCV核心蛋白也可导致肝细胞内Raf-1的基础活性增高,从而增加细胞恶性转化的危险。HCC是一种富血管性肿瘤,血管内皮生长因子(VEGF)可促进HCC的发展和转移。索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,一方面通过靶向作用于Raf/MEK/ERK信号传导通路中的Raf激酶阻断肿瘤细胞增殖,另一方面靶向作用于VEGF R-2/3和血小板衍生长因子受体β(PDGFR-β)酪氨酸激酶而发挥抗血管生成效应。因此,阻断通过Raf-1的信号传导及VEGF的作用可能会对HCC起到治疗效果。本研究的 multicenter 数据统计结果显示索拉非尼可以显著延长晚期肝细胞癌患者的总生存期(OS)、疾病进展时间(Time To Progress, TTP)及无进展生存期(Progress Free Survival, PFS)。按照试验标准操作规程认真进行各项生命体征的监测和标本的采集是保证临床试验数据科学、真实、可靠、完整的重要环节。通过这8例患者的护理,由于索拉非尼服用过程中不良反应较大,需要及时采取护理干预;良好的护理宣教可有助于消除患者的顾虑,提高患者的服药依从性,才能减少和减轻药物所引起的毒性作用,减轻患者的痛苦,提高患者的生活质量。

## 参考文献

- [1] 郑莹,朱美英,程月华,等.上海市社区肝癌高危人群早发现干预效果的研究.肿瘤,2007,27(1):73-77.
- [2] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [3] 周爱萍,孙燕.多靶点抗肿瘤新药索拉非尼的研究进展[J].癌症进展, 2006, 4(6): 529-533.
- [4] Eisen T, Ahmad T, Flaherty K T, et al. Sorafenib in advanced melanoma: A phase II randomised discontinuation trial analysis [J]. Br J Cancer, 2006, 95(5): 581-586.
- [5] 丁丽,程刚.多靶点抗肿瘤新药索拉非尼的药理作用及临床研究进展[J].药物不良反应杂志, 2007, 9(3): 153-157.
- [6] 管睿鹏,马建辉.索拉非尼得毒副作用及处理[J].癌症进展, 2007, 7(5): 345-370.

作者单位:200070 上海市长征医院肿瘤科