

索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的疗效和安全性分析

530021 南宁 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科

张志明, 黎乐群, 刘剑勇, 袁卫平, 吴飞翔, 向邦德, 黄山, 赵荫农¹

【摘要】 目的 评价索拉非尼治疗国人原发性肝癌的疗效和安全性。方法 总结 2008 年 1 月至 2009 年 8 月应用索拉非尼治疗的 37 例原发性肝癌患者的临床资料, 其中 3 例由于在服药后 6 周内死亡未进行肿瘤评价。结果 28 例采用 RECIST 标准评价, 24 例获稳定, 4 例进展; 8 例 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, 37 例患者中 10 例发生 3~4 级的不良反应, 因不能耐受不良反应而减少药物剂量者 7 例, 另 3 例停药。药物不良反应在减少剂量的基础上对症支持治疗后大多可以缓解。结论 索拉非尼可延长晚期原发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; 原发性肝癌; 疗效

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2010)04-0352-03

The efficacy of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma

ZHANG Zhi-ming, LI Le-qun, LIU Jian-yong, YUAN Wei-ping, WU Fei-xiang, XIANG Bang-de, HUANG Shan, ZHAO Yin-nong. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: ZHAO Yin-nong, E-mail: yinongzhao@sina.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of sorafenib in treatment of hepatocellular carcinoma. **Methods** From Jan. 2008, to Aug. 2009, 37 patients with hepatocellular carcinoma were treated with sorafenib; their clinical data were retrospectively analyzed. Three patients died within 6 weeks after sorafenib treatment and were excluded from this study. **Results** Twenty-eight patients received more than once of tumor assessment with RECIST criteria after six weeks; 24 patients had stable condition and 4 patients had progressive tumors. Eight patients had improved ECOG performance status. The adverse reaction usually occurred at about 1-2 weeks after drug administration. Among all the patients in this study, 10 patients had severe adverse reaction (grade 3-4), 7 out of 10 patients reduced their dose of sorafenib due to adverse reaction and 3 out of 10 patients withdrew the drug. Most of the adverse reaction of sorafenib could be relieved after reducing the dose of sorafenib and symptom-targeted treatment. **Conclusion** Sorafenib can prolong the non-progressive survival of hepatocellular carcinoma patients and is well tolerated; it might be a new choice for treatment of hepatocellular carcinoma.

【Key Words】 Sorafenib; Hepatocellular carcinoma; Efficacy

甲苯磺酸索拉非尼 (Sorafenib, 商品名: 多吉美), 是德国拜耳医疗保健公司和 ONYX 公司共同研制的一种小分子多靶点的生物靶向治疗新药, 属于口服多激酶抑制剂, 作用于多个靶点, 对多种肿瘤细胞有抑制作用。索拉非尼既能直接抑制肿瘤细胞的增殖, 又能通过抑制血管新生, 间接地抑制肿瘤细胞的生长^[1]。欧洲药品管理局 (EMEA)、美国 FDA 和我国 SFDA 也已相继批准索拉非尼用于治疗不能

手术切除和远处转移的原发性肝癌患者。从国外进行的 II 和 III 期临床试验数据看, 该药可明显延长晚期原发性肝癌患者生存期, 并具有良好的耐受性^[2]。本研究总结 2008 年 1 月至 2009 年 8 月应用索拉非尼治疗的 37 例原发性肝癌患者的资料, 探讨索拉非尼治疗国人原发性肝癌的疗效和安全性。

1 通讯作者, E-mail: yinongzhao@sina.com.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料 37 例患者中男性 30 例,女性 7 例,年龄 24~65 岁,中位年龄为 48 岁。原发病灶或转移性病灶须经组织学检查或临床诊断为肝细胞癌。临床诊断标准为:(1) AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$,能排除妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌,影像学检查有肝癌特征的占位性病变者;(2) AFP $< 400 \mu\text{g/L}$,肝内或肝外病理学检查证实为肝细胞癌。所有患者用索拉非尼治疗前,原发病灶或转移病灶须至少有一处经 CT 或 MRI 证实为可评估病灶,患者既往均接受过 1 次以上的系统性抗肿瘤治疗。

1.2 研究方法 本研究采用由拜耳公司生产的索拉非尼片剂,采取连续用药方案,用法为索拉非尼 400mg/12h 顿服,服药前禁食 2h。治疗前,评估患者 ECOG 体力状况和临床症状,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 RECIST 标准评价治疗效果,同时评价患者体力状况和症状改变。

2 结果

2.1 疗效 随访 3~34 周,平均为(18 \pm 7)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 6 例由于服药不足 6 周,因此未进行肿瘤 RECIST 评价,仅观察服药后不良反应的发生。28 例接受过 1 次以上 RECIST 评价者中,服药后 6 周 RECIST 评价时 24 例获稳定,4 例进展;8 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,20 例接受第 2 次 RECIST 评价者中 18 例获稳定,2 例进展;5 例 ECOG 体力状况评分改善,4 例发热好转或消失,5 例疼痛好转。中位至疾病进展时间(TTP)为 4.2 个月。

2.2 毒副反应 毒副反应一般在服药后 1~2 周左右出现。在所有接受治疗的患者中,共 10 例发生 3~4 级的不良反应,其中不能耐受不良反应而减少药物剂量者 7 例,另 3 例停药。在减少剂量并予一定对症支持治疗后,不良反应基本可以缓解。37 例

肝癌患者口服索拉非尼后有 16 例(43.2%)出现乏力、倦怠、精神萎靡等,多数症状较轻;30 例出现手足皮肤反应,发生率高达 81.1%,手足皮肤反应一般在用药后 2 周最严重,随后逐渐减轻,由形成较明显的手足皮肤角质化引起的疼痛感一般在 6~7 周会明显减轻甚至消失。12 例出现脸部和其他部位皮疹,3 例出现脱发现象,但均不严重。血压升高 5 例,2 例出现心肌缺血的心电图改变,3 例出现 T 波改变,无心肌梗死。血压升高多发生于用药后 1~2 周,一般随用药持续存在,予常规抗高血压药物治疗后大多可以控制。1 例患者在服药 4 周后出现高血压 3 级不良反应,且口服药物改善不明显,将索拉非尼剂量减至 200mg/12h 配合抗高血压药物治疗后,血压稳定于正常水平。相关的胃肠道不良反应主要包括纳差、厌食、腹泻、口腔溃疡以及由此产生的吞咽困难等。2 例患者因口腔溃疡及由此引起的吞咽困难在用药后第 3 周减少药物剂量至 200mg/12h。口腔溃疡在用药 1 周内出现,2~3 周最严重,其后会有所减轻,但一旦出现一般不会消失。患者服药后腹泻发生率亦较高,有 20 例出现稀便次数增多,主要为腹泻 1 级和 2 级,仅 1 例为腹泻 3 级,予对症处理后腹泻改善。见表 1。

表 1 37 例患者服用索拉非尼的不良反应情况(例)

毒副反应	毒性分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
乏力	11	5	0	0
手足皮肤反应	14	11	5	0
其他部位皮疹	8	3	1	0
脱发	3	0	0	0
高血压	2	2	1	0
口腔炎	7	4	2	2
腹泻	12	7	1	0

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肝癌患者生存时间的有效治疗药物。有关研究亚组分析进一步表明,对于不同人种、不同地域和不同情况的晚期肝癌患者,索拉非尼治疗均显示出明显的临床获益率,为广大中晚期肝癌患者提供了新的治疗选择^[4]。

索拉非尼可显著延长肝癌患者的中位生存时间(OS)和 TTP。在本研究中服药后 12 周 20 例接受

过 2 次 RECIST 评价者中 18 例获稳定, 2 例进展, 进一步的随访研究表明, 索拉非尼中位 TTP 为 4.2 个月, 与国外的研究结果类似^[5]。但本组药物不良反应的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 81.1%、75.7% 和 43.2%。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不良反应主要为皮疹(34%)、腹泻(33%)、手足皮肤反应(27%)和乏力(26%)。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对象例数仍偏少有关, 其原因有待进一步考证。肝癌患者发生的不良反应多数为 1、2 级, 少数为 3、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能较好地配合治疗。当出现不能耐受的严重不良反应(第 1 次或第 2 次出现)时, 中断索拉非尼治疗直到毒性缓解至 0~1 级; 当重新开始索拉非尼治疗时, 减少至单剂量(每日 0.4g 或隔日 0.4g), 3、4 级的严重不良反应第 3 次出现时可终止索拉非尼治疗。在本研究中有 7 例患者曾出现不能耐受的严重不良反应而减量, 有 3 例患者甚至停药, 严重不良反应缓解后再次应用索拉非尼治疗, 最终仅 1 例患者由于严重的手足皮肤反应而终止治疗。

在本研究中有 1 例肝移植患者术后复发, 服用索拉非尼 3 周后转移病灶进展迅速而出现并发症死亡, 这是否与索拉非尼协同免疫抑制作用相关还待进一步观察。3 例肝癌患者在服药期间并发上消化道出血而死亡, 虽然患者合并肝硬化所致门脉高压, 但出血是否与索拉非尼相关尚不明确。

索拉非尼是晚期原发性肝癌治疗的一大突破, 虽然其客观反应率较低, 但应用索拉非尼治疗的患者 TTP 明显延长。虽然有较高的不良反应率, 但经过积极的处理, 不良反应大部分可获控制甚至缓解, 临床应用总体是安全有效的。

参考文献

- [1] Tanaka S, Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(1):1-8.
- [2] 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):1425-1432.
- [3] Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 112(2):250-259.
- [4] Kelley RK, Venook AP. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: separating the hype from the hope[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(36):5845-5848.
- [5] Gish RG, Baron A. Hepatocellular carcinoma (HCC): current and evolving therapies[J]. *Idrugs*, 2008, 11(3):198-203.

收稿日期:2010-01-06; 修回日期:2010-02-05