

索拉非尼治疗肝癌的研究进展

刘 森,陈红鸽,吴荣荣,魏振满

(解放军第302医院药学部,北京 100039)

[摘要] 新一代多靶点抗肿瘤药物索拉非尼具有广泛的抗肿瘤作用,如对肾细胞癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌等实体瘤均有较好疗效。索拉非尼对晚期肝癌患者有明确的治疗效果,对促进肝癌治疗的发展具有重要意义。笔者综述了目前索拉非尼在治疗肝癌中的研究进展。

[关键词] 索拉非尼;癌;肝

[中图分类号] R979.1;R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)12-1562-03

肝癌是世界上第五大常见肿瘤,每年死于肝癌的患者超过50万例,在所有肿瘤中排在第3位。我国年发生肝癌达60余万人,且大多数患者确诊时已为中晚期,失去了手术治疗的时机,只能选择非手术治疗。药物治疗尤其是靶向药物治疗在中晚期肝癌的治疗中的作用越来越受到重视。索拉非尼是一种多激酶抑制药,作为新一代多靶点抗肿瘤药物,具有广泛的抗肿瘤作用。索拉非尼最早应用于对肾细胞癌的治疗,并发现对肝癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌等实体瘤也有作用。在已完成的研究中显示,索拉非尼可使进展期肝癌患者的肿瘤生长受到有效抑制,生存期延长^[1]。现综述目前索拉非尼在治疗肝癌中的研究进展。

1 作用机制

肿瘤的生存、生长和转移依赖于有效的肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成,索拉非尼可通过抑制RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路直接抑制肿瘤细胞增殖。RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路在细胞周期调控、基因表达、细胞增殖和分化过程中起到重要作用,大部分刺激细胞生长的因子,包括EGF、PDGF、血管内皮生长因子(VEGF)和c-KIT等,与细胞表面的受体结合后,即可通过受体酪氨酸激酶自体磷酸化的方式首先激活RAS,RAS又进一步激活RAF/MEK/ERK信号传导通路,将生长因子的信号带入细胞核,从而发挥调节基因转录和促进细胞增殖的作用。生长因子受体酪氨酸激酶活性的增加、RAS基因突变和过度表达以及RAF基因突变都可导致信号传导通路的过度激活,从而引起细胞的过度增殖^[2]。另一方面索拉非尼通过抑制几种与新生血管生成和肿瘤发展有关的酪氨酸激酶受体的活性,包括血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、VEGFR-3,血小板衍生的生长因子受体-β(PDGFR-β)和c-KIT原癌基因,阻断肿瘤新生血管生成,间接抑制肿瘤细胞的生长,从而起到抗肿瘤作用^[3]。尤其对肝癌来说,是一种伴VEGF高表达的高度血管化肿瘤,因此索拉非尼抑制肿瘤血管生成的作用可能对肝癌更加显著^[1]。

索拉非尼对肝癌的作用已在临床前研究中得到了证实。

LIU等^[4]报道,索拉非尼可抑制体外PLC/PRF/5和HepG2肝癌细胞中MEK/ERK的磷酸化,并可下调细胞周期蛋白D1水平,同时还可减少eIF4E的磷酸化和下调抗细胞凋亡蛋白Mcl-1,且与RAF/MEK/ERK不相关。因此认为,不管是否通过RAF/MEK/ERK途径,索拉非尼都可在两种肝癌细胞中抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡。在严重免疫耗竭的小鼠人肿瘤PLC/PRF/5移植模型的体内研究中,索拉非尼剂量为10 mg·kg⁻¹时可抑制49%的肿瘤生长,剂量为30 mg·kg⁻¹时可达肿瘤的全部抑制,在剂量为100 mg·kg⁻¹时可在一半的小鼠上产生部分肿瘤退化。

2 临床试验研究

2.1 I期临床试验 四项索拉非尼单药治疗晚期实体肿瘤的I期临床试验,评价了索拉非尼的安全性、药动学、初步疗效和对某些生化因子变化的影响,并制定出最佳剂量以获得最佳的抗肿瘤效果和可耐受的毒性反应^[5-8]。在这四项临床试验中,三项为非连续性给药,一项为连续性给药,共包括173例晚期实体肿瘤患者。采用索拉非尼400 mg,bid,患者耐受性良好,常见的不良反应包括疲劳(40%)、食欲减退(35%)、腹泻(34%)、皮疹及脱皮(27%)、手足综合征(25%)等,其中最常见Ⅲ级毒性反应为手足综合征、疲劳及腹泻。I期临床试验结果显示,随着索拉非尼剂量的增加,与药物相关的不良反应亦呈增加趋势,当用量为600 mg,bid或800 mg,bid的高剂量时会引起严重的不良反应,迫使患者减少剂量或中断治疗。根据各自试验中毒性反应观察的结果,在这四项试验中有一项研究的结果认为索拉非尼的最大耐受剂量(maximum-tolerated dose,MTD)为600 mg,bid^[5],其余三项研究的结果均为400 mg,bid。

药动学研究显示,口服索拉非尼400 mg(bid),给药后约12 h血浆药物浓度达高峰,C_{max}可达2.3~3.0 mg·L⁻¹,连续用药1周后C_{max}可达5.4~10.0 mg·L⁻¹,半衰期相对较长,为20.0~27.4 h,7 d后可达到稳态血药浓度^[5-8]。索拉非尼的药动学在不同的患者间存在差异,但药动学上的差异与毒性反应的发生率和严重程度无关。连续性给药试验表明^[8],在400 mg,bid组和更高剂量组(600 mg,bid)的曲线下面积和最大血浆浓度是相似的。进食对口服索拉非尼影响较小,除了轻微延长t_{max}外,对其药动学分布没有与临床相关的影响,但给予高脂肪餐后,索拉非尼的吸收减少29%。

[收稿日期] 2009-02-08 **[修回日期]** 2009-07-06

[作者简介] 刘 森(1984-),男,北京人,药师,硕士,从事临床药理学工作。电话:010-66933224,13240151590,E-mail:lmsmile@sina.com。

[通讯作者] 魏振满(1963-),男,北京人,主任医师,从事医院药学及临床药理工作。电话:010-66933235,E-mail:weizhenman@sina.com。

试验对于索拉非尼的抗肿瘤效果有了初步的证实,但多数病例只是达到诱导肿瘤稳定(28%),只有少数病例达到了部分应答。在 STRUMBERG 等^[8]进行的连续性给药试验中,共入组晚期实体肿瘤患者 69 例,采用不同的用药剂量(50~800 mg)和给药方式(每次 50 mg,每 5 d 1 次,至 800 mg, bid, 间歇或持续服药)。结果显示,8 例患者达到了>6 个月的生存期,5 例患者达到了 12 个月生存期,其中 1 例肾细胞癌患者达到了>2 a 生存期;更值得关注的是超过 50% 的肝癌患者可达到至少 6 个月的生存期,并且有 1 例患者达到了部分应答。

2.2 II 期临床试验 最早在 ABOU-ALFA 等^[9]开展的一项 II 期临床试验研究中,共有 137 例不能手术的初治肝癌患者入组,这些患者均未接受过系统的抗肿瘤治疗,且行为状态(PST)指数为 0 或 1, Child-Pugh 评分为 A 或 B 级,且有甲胎球蛋白(AFP)升高。所有患者初始均接受索拉非尼推荐剂量(400 mg, bid)治疗,之后可根据出现不良反应的情况选择两种低剂量(200 mg, bid 或 200 mg, qd),每 4 周为 1 个周期。患者用药持续时间为 3.4 个月,72% 的患者持续时间低于 6 个月用药周期。有 132 例患者终止治疗,分别是因为疾病进展(79 例),无法耐受不良反应(27 例),死亡(11 例)及其他原因(15 例)。结果显示,3 例(2.2%)肿瘤部分缓解,8 例(5.8%)微效,46 例(33.6%)稳定(>4 个月)。试验中的中位疾病进展时间和中位总体生存时间分别为 4.2 和 9.2 个月,表明索拉非尼治疗肝癌有一定的疗效。并对 33 例患者治疗前的活检组织进行免疫组化检查,测定其磷酸化 ERK 水平,结果显示在使用索拉非尼的患者中,肿瘤细胞中磷酸化 ERK 水平高表达者,往往具有较长的疾病进展时间,提示磷酸化 ERK 水平高的肿瘤可能对索拉非尼更敏感。并且由于索拉非尼具有较好的耐受性和安全性以及明确的作用机制,与其他抗肿瘤药物联合应用可能有更广阔的前景。

YAU 等^[10]在亚洲人群中进行了索拉非尼单药治疗乙型肝炎患者出现的晚期肝癌的 II 期临床试验研究。共有 51 例患者入组,包括 Child-Pugh A 级 36 例, B 级 13 例, C 级 2 例。所有患者均接受初始剂量为 400 mg, bid 的索拉非尼治疗,且均不少于 12 周。结果显示,4 例(7.8%)肿瘤部分缓解,9 例(17.6%)稳定(>12 周),中位总体生存时间为 5 个月,结果表明索拉非尼对乙型肝炎患者出现的晚期肝癌有一定的治疗作用。患者无一例出现肺转移等肝外转移,考虑可能与索拉非尼治疗有关。大多数患者在使用索拉非尼后出现短暂的肝功能波动。SHIM 等^[11]也同样对乙型肝炎患者出现的晚期肝癌采用索拉非尼单药治疗,结果显示索拉非尼有一定的疗效,且提示 AFP 水平低的患者中可能有更好的疗效。

2.3 III 期临床试验 2007 年 ASCO 大会发表了一项国际多中心(包括美国、加拿大、意大利、法国、德国、西班牙)III 期随机对照治疗肝癌的 SHARP 研究结果^[12]。共入组未经系统治疗的经组织学证实的晚期肝癌患者 602 例, PST 指数 0~2, Child-Pugh 评分 A 级。随机分为索拉非尼治疗组(400 mg, bid)和安慰药组。在死亡例数达到 321 例时(索拉非尼组 143 例, 对照组 178 例),中位总生存数(OS)分别为 10.7 和 7.9 个月, HR 为 0.69

(95% CI: 0.55~0.80, $P<0.01$), 表明治疗组死亡风险降低 44%, 达到早期中止试验的指标。两组 TTSP 分析差异无显著性, 中位无进展缓解期(TTP)分别为 5.5 及 2.8 个月, HR 0.58 (0.45~0.74, $P<0.01$)。索拉非尼治疗组部分缓解率 2%, 疾病稳定率 71%; 对照组部分缓解率 1%, 疾病稳定率 67%, 治疗组和对照组疾病控制率分别为 43% 和 32% ($P<0.01$)。结果表明, 索拉非尼耐受性良好, 统计学分析显示明显延长肝癌中位存活时间。在 2007 年 ASCO 大会上, 此项研究结果被认为系首次发现能延长原发性肝癌存活期的药物, 并认为索拉非尼可视为此种晚期肝癌的一线治疗药物。

CHENG 等^[13]在亚太人群中进行索拉非尼治疗晚期肝癌的 III 期双盲随机对照临床研究。共有来自中国大陆、韩国及中国台湾的 23 个中心的 271 例初治患者入组, 患者 Child-Pugh 评分为 A 级, 按 2:1 的比例随机给予索拉非尼(150 例)或安慰药(76 例)治疗, 初始剂量为 400 mg, bid。结果显示, 在索拉非尼治疗组, 中位总体生存时间为 6.5 个月, 安慰药组为 4.2 个月, HR 为 0.68 (95% CI 0.50~0.93, $P<0.05$)。索拉非尼治疗组中位疾病进展时间为 2.8 个月, 安慰药组为 1.4 个月, HR 为 0.57 (95% CI 0.42~0.79, $P<0.01$)。结果表明, 在亚太人群的晚期肝癌患者中, 索拉非尼与安慰药相比可延长生存期, 且耐受性良好。

2.4 联合治疗 临床前及 I、II、III 期临床试验结果证明索拉非尼单药治疗晚期肝癌有较好的疾病控制率, 但完全缓解率低, 因此人们希望通过联合其他药物治疗或辅助治疗以进一步提高疗效。

RICHLY 等^[14]对 34 例肾癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌等实体瘤患者, 采用多柔比星和索拉非尼(剂量 100~400 mg)联合治疗。4 例进展期肝癌患者在治疗后均达到了延缓病情进展的作用, 生存期>1 a。之后的进一步研究中^[15], 共入组 18 例晚期肝癌患者, 多柔比星和索拉非尼联合治疗, 结果显示索拉非尼可使多柔比星的浓度-时间曲线下面积(AUC)。和最高血药浓度(C_{max})升高, 疾病控制率达到了 69% (16 例), 表明索拉非尼联合多柔比星治疗晚期肝癌有较好的耐受性和疗效。隋忠国等^[16]进行了索拉非尼联合卡培他滨治疗肝癌患者的临床研究, 共入组 42 例。治疗组 20 例, 索拉非尼(200 mg, bid)联合卡培他滨[$1\ 500\text{ mg}\cdot(\text{m}^2)^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$]; 对照组 22 例, 单用卡培他滨。2 周期后进行肿瘤应答的评价。结果显示, 治疗组与对照组的中位生存时间分别为 10.9、7.2 个月, 肿瘤进展时间分别为 6.8、4.3 个月, 总有效率分别为 20.0%、9.1%, AFP 下降率分别为 65.5%、39.0%, 两组间毒性反应无差别。结果表明索拉非尼联合卡培他滨治疗肝癌疗效较好, 毒性反应没有明显增加。TAKIMOTO 等^[17]对索拉非尼联合其他抗肿瘤药物治疗晚期实体瘤的临床研究进行了综合分析, 认为索拉非尼与其他药物合用后耐受性一般较好, 且具有较好抗肿瘤疗效, 尤其在肝癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌治疗中可能有更佳的治疗效果。

HOFFMANN 等^[18]进行的多中心、双盲、随机、对照、前瞻性 III 期临床研究正在研究当中, 比较肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合索拉非尼(400 mg, bid)治疗与 TACE 加安慰药治疗的效

果,并以疾病进展时间、疾病控制率、生活质量及安全性等终点指标对疗效进行评价。HSIEH 等^[19]对 1 例肝切除手术后肝动脉化疗栓塞效果不佳的肝癌患者采用索拉非尼和放射治疗,取得了不错的治疗效果,也为临床提供了新的联合治疗方法。

3 结束语

索拉非尼具有独特的多靶点抗肿瘤作用,在临床研究中显示了对晚期肝癌患者的治疗效果,可明显延长患者生存期,同时也明确了分子靶向治疗在肝癌治疗中的重要作用。索拉非尼毒副作用较轻,耐受性好,利于与其他抗肿瘤药物或辅助治疗联用,有可能获得更佳的临床疗效。寻找能预测索拉非尼对肝癌疗效的标志物及个体化给药的研究,还需要进一步的临床试验加以明确。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.12.013

[参考文献]

- [1] DAL LAGO L, DHONDT V, AWADA A. Selected combination therapy with sorafenib; a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors [J]. *Oncologist*, 2008, 13(8):845-858.
- [2] GARNETT M J, MARAIS R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(4):313-319.
- [3] WILHELM S M, CARTER C, TANG L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. *Can Res*, 2004, 64(19):7099-7109.
- [4] 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]. *Can Res*, 2006, 66(24):11851-11858.
- [5] CLARK J W, EDER J P, RYAN D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dualaction Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors [J]. *Clin Can Res*, 2005, 11(15):5472-5480.
- [6] AWADA A, HENDLISZ A, GIL T, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours [J]. *Brit J Can*, 2005, 92(10):1855-1861.
- [7] MOORE M, HIRTE H W, SIU L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors [J]. *Anna Onco*, 2005, 16(10):1688-1694.
- [8] STRUMBERG D, RICHLY H, HILGER R A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors [J]. *J Clin Onco*, 2005, 23(5):965-972.
- [9] ABOU-ALFA G K, SCHWARTZ L, RICCI S, et al. Phase II study of BAY 43-9006 in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Onco*, 2006, 24(26):4293-4300.
- [10] YAU T, CHAN P, NG K K, et al. Phase II open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population; presence of lung metastasis predicts poor response [J]. *Cancer*, 2009, 115(2):428-436.
- [11] SHIM J H, PARK J W, CHOI J I, et al. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a hepatitis B virus-endemic area [J]. *J Can Res Clin Onco*, 2009, 135(4):617-625.
- [12] LLOVET J, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [13] CHENG A L, KANG Y K, 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 Onco*, 2009, 10(1):25-34.
- [14] RICHLY H, KUPSCH P, PASSAGE K, et al. Results of a phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors [J]. *Anna Onco*, 2006, 17(5):866-873.
- [15] RUCHLY H, SCHULTHEIS B, ADAMIETZ I A, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma; results from a phase I extension trial [J]. *Euro J Can*, 2009, 45(4):579-587.
- [16] 隋忠国, 薛宏伟, 荆凡波. 索拉非尼联合卡培他滨治疗肝癌患者的临床研究 [J]. *中国药房*, 2008, 19(11):848-849.
- [17] TAKIMOTO C H, AWADA A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar) in combination with other anticancer agents: a review of clinical trials [J]. *Can Chem Phar-maco*, 2008, 61(4):535-548.
- [18] HOFFMANN K, GLIMM H, RADELEFF B, et al. Prospective, randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation [J]. *BMC Can*, 2008, 8(1):349.
- [19] HSIEH C H, JENG K S, LIN C C, et al. Combination of sorafenib and intensity modulated radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Drug Inve*, 2009, 29(1):65-71.