

索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的系统评价

邹凌琳^{1,2}, 马 力¹, 田金徽², 杨克虎²

¹天津医科大学总医院肿瘤内科, 天津 300052

²兰州大学基础医学院循证医学中心, 兰州 730000

通信作者: 马 力 电话: 022-60363500, 电子邮件: mali8530@126.com

摘要: **目的** 系统评价索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed (1966 ~ 2009 年)、Cochrane Library (2009 年第 4 期)、Embase (1990 ~ 2009 年)、中国期刊全文数据库 (1994 ~ 2009 年)、中国生物医学文献数据库 (1978 ~ 2009 年)、中文科技期刊数据库 (1989 ~ 2009 年)、中华医学会数字化期刊库 (1997 ~ 2009 年), 同时手检相关期刊和会议论文集, 纳入有关索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的随机对照试验, 按 Cochrane 系统评价方法提取资料、评价文献质量并进行统计学分析, 数据采用 RevMan 5.0 软件进行分析。**结果** 最终纳入 2 个随机对照试验, 共 828 例患者。与安慰剂相比, 索拉非尼可显著延长患者总生存期、影像学至疾病进展时间, 并提高疾病控制率。索拉非尼的不良反应以 1 ~ 2 级的全身性、胃肠道及皮肤病变为主, 各级不良反应的发生率均高于安慰剂组, 以腹泻、手足皮肤反应最为常见。**结论** 索拉非尼治疗晚期肝细胞癌有效而安全。

关键词: 索拉非尼; 肝细胞癌; 系统评价; meta 分析

中图分类号: R735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2011)01-0051-07

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.01.011

Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review

ZOU Ling-lin^{1,2}, MA Li¹, TIAN Jin-hui², YANG Ke-hu²

¹Department of Oncology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

²Evidence-based Medicine Center of Lanzhou University, School of Basic Medical Sciences,
Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: MA Li Tel: 022-60363500, E-mail: mali8530@126.com

ABSTRACT: Objective To evaluate the effectiveness and toxicity of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** According to the Cochrane handbook for systematic review, two reviewers independently completed the whole process of literature search, study selection, data collection, and quality assessment. Seven electric databases (PubMed, Cochrane Library, Embase, Chinese Journal Full-text Database, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Scientific and Technical Journal Database, Chinese Medical Association Digital Periodicals Database) were searched and randomized controlled trials (RCT) of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma were collected and analyzed. **Results** Two RCT involving 828 patients were finally included. Compared with placebo, sorafenib significantly extended the overall survival and time to radiologic progression and improved the disease control rate. The main adverse effects were systemic, gastrointestinal, and dermatologic symptoms (grade 1 or 2 in severity), although the incidences were significantly higher in sorafenib groups than in control groups. **Conclusion** Sorafenib is effective and safe for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma.

Key words: sorafenib; hepatocellular carcinoma; systematic review; meta analysis

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 恶性程度高且进展快, 在亚非地区尤其是我国高发, 欧美人群虽发病率较低但也逐年增长。至 2002 年, HCC 全球发病率超过 62.6 万/年^[1], 我国发病率约占全球发病率的 55%, HCC 肿瘤相关死亡在全球居第 3 位, 在我国居第 2 位。大多数患者确诊时病期已晚, 无法接受局部根治性治疗, 而即使最适合手术切除或局部消融治疗的患者在治疗后 3 年的复发率仍可达 50%^[2]。对于初诊晚期或局部治疗后病情进展的患者, 系统性治疗如化疗、激素与免疫治疗均对患者生存无益处, 加之合并基础肝病, 预后通常很差。索拉非尼通过阻断对 HCC 发生发展起重要作用的血管内皮生长因子与 Raf-1 信号通路来发挥抗 HCC 作用, 并被证实能延长晚期 HCC 患者的生存期近 3 月^[3]。

本研究旨在用循证医学的方法, 全面检索国内外有关索拉非尼治疗晚期 HCC 的文献, 筛选符合纳入研究标准的试验并进行方法学质量评价。对该药的疗效和安全性进行系统评价, 旨在为临床合理用药和减少不良反应提供依据。

资料和方法

纳入和排除标准

纳入标准: (1) 研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 不限语种与发表类型。(2) 研究对象: 经病理学确诊的晚期 HCC 患者, 不限年龄、种族、病因、Child 肝功能分级、既往治疗及是否接受抗病毒治疗。晚期疾病定义: 不能接受手术或局部治疗, 或在手术或局部治疗后病情进展。(3) 干预措施: 试验组接受索拉非尼治疗; 对照组接受安慰剂治疗。(4) 结局指标: 主要结局指标为总生存期 (overall survival, OS)、安全性; 次要结局指标为至症状进展时间 (time to symptomatic progression, TTSP)、影像学至疾病进展时间 (time to radiologic progression, TTRP)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)。

排除标准: (1) 曾接受系统性抗癌治疗; (2) 无未经治疗的可测量靶病灶; (3) 肝肾功能与血液学指标严重异常。

检索策略 在预检索后制定检索策略, 主要检

索词为索拉非尼和 HCC, 结合自由词与主题词检索 7 个电子数据库, 索拉非尼的自由词包括其商品名与化学名。使用检索式“(“Carcinoma, Hepatocellular” [Mesh] OR “hepatocellular carcinoma” OR “liver cancer” OR “liver tumor” OR “hepatoma” OR “hepatic carcinoma” OR “hepatic cancer” OR “cancer of liver”) AND (sorafenib or Nexavar OR “BAY 43-9006”) AND (((“Clinical Trial” [Publication Type] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh] OR “Clinical Trial” OR “Clinical Trials as Topic”) NOT (“Clinical Trial, Phase I” [Publication Type] OR “Clinical Trials, Phase I as Topic” [Mesh] OR “Clinical Trial, Phase I” OR “Clinical Trials, Phase I as Topic”)) OR random * OR trial * OR groups OR study)” 检索 PubMed (1966 年 1 月至 2009 年 11 月), 获得 117 篇文献。使用检索式“(“sorafenib” or “Nexavar” or “BAY 43-9006”) AND (“hepatocellular carcinoma” OR “liver cancer” OR “liver tumor”)” 检索 Cochrane Library (2009 年 4 期), 获得 11 篇文献。使用检索式“(“hepatocellular carcinoma” or “liver cancer” or “liver tumor” or “hepatoma” or “hepatic carcinoma” or “hepatic cancer” or “cancer of liver”) and (sorafenib or Nexavar or “BAY 43-9006”) and ((“clinical trial”/exp “not phase 1 clinical trial”/exp) or (random * : ab, ti OR trial * : ab, ti OR groups: ab, ti OR study: ab, ti))” 检索 Embase (1990 年 1 月至 2009 年 11 月), 获得 523 篇文献。使用检索式“(索拉非尼 or 索拉非尼 or sorafenib or Nexavar or “BAY 43-9006”) and [(“肝癌” + “肝细胞癌” + “肝肿瘤”) or (主题词 = “癌, 肝细胞/全部副主题”)]” 检索中国生物医学文献数据库 (1978 年 1 月至 2009 年 11 月), 获得 1 篇文献。使用检索式“(“索拉非尼” + “sorafenib” + “Nexavar”) AND (“肝癌” + “肝细胞癌” + “肝肿瘤”)” 检索 CNKI 数字图书馆 (1994 年 1 月至 2009 年 11 月, 包含中国期刊全文数据库、中国优秀博硕士学位论文全文数据库、中国重要会议论文全文数据库及中国重要报纸全文数据库), 获得 56 篇文献; 检索中文科技期刊数据库 (1989 年 1 月至 2009 年 11 月), 获得 40 篇文献; 检索万方数据的中华医学会数字化期刊库 (2007 年 1 月至 2009 年 11 月), 获得 0 篇文献。同时检索会议论文集, 追踪相关文献的参考文献, 并且互联网检索在研试

验。

文献筛选和资料提取 文献筛选与资料提取采用盲法，由 2 位研究者独立阅读文献题目和摘要，排除明显不符合纳入标准的试验后，对符合纳入标准的研究阅读全文，根据制定的资料提取表提取相应的资料。提取资料的内容包括：试验设计方案，纳入人群的人数及基线情况，研究设计中的具体方法，包括：随机方法、分配隐藏方法、盲法、失访和/或退出情况、是否使用意向性分析等，干预措施的具体使用方法及剂量，测量指标。

质量评价 纳入文献的方法学质量评价依据为 Cochrane Reviewers' Handbook 5.0 第 8 章所描述的随机对照试验质量评价标准^[4]，具体内容包括：采用何种随机方法；是否进行分配隐藏，方法是否正确；是否对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法；结果数据是否完整，有无失访和退出，存在失访时是否进行意向性分析（ITT 分析），是否报告其他偏倚来源，是否存在选择性报告研究结果，通过上述内容评价纳入研究的选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚和失访偏倚。

统计学处理 采用 Cochrane 协作组提供的 Rev-Man 5.0 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度（relative risk, RR）为分析统计量。各效应量均以 95% 可信区间（confidence interval, CI）表示。各研究间进行异质性检验，当各研究间无统计学异质性（ $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ ），采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析；如各研究间存在统计学异质性（ $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ ），分析其异质性来源，对可能导致异质性的因素进行亚组分析；若两个研究组之

间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时，采用随机效应模型进行分析，必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性；如两组间异质性过大，则采用描述性分析。若纳入研究大于 9 个，采用漏斗图分析可能存在的发表偏倚。

结 果

纳入研究的一般特征 按上述策略检索共获得 749 篇文献（英文 652 篇、中文 97 篇），阅读文题与摘要排除综述、评论、编者的话、信函、新闻、基础研究、病例报告、观察性研究共 627 篇，剩余 122 篇临床试验，去重后剩 63 篇，再阅读全文后排除 I 期试验以及与索拉非尼治疗 HCC 不相关的 II、III 期临床试验共 61 篇。最终纳入 2 篇 RCT，均为英文发表的索拉非尼与安慰剂对照的双盲多中心试验，试验组与对照组基线一致性较好，分层因素与结局指标相同。分层因素为与 HCC 预后密切相关的美国东部肿瘤协作组（The Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分、Child 肝功能分级、血管浸润或/和肝外转移，两个研究纳入的患者 ECOG 评分为 0~2 分，Child 分级绝大多数为 A 级，大部分伴有血管浸润或/和肝外转移，但 Cheng 等^[5]的研究中疾病分期更晚、ECOG 评分低的患者更多。Llovet 等^[3]的研究以欧美人群为主，患者感染丙型肝炎病毒明显多于乙型肝炎病毒；Cheng 等^[5]的研究针对亚太地区，患者以乙型肝炎病毒感染为主。2 个研究均采用 RECIST 疗效评价标准与 CTCAE 3.0 不良反应评价标准（表 1）。

表 1 索拉非尼治疗晚期肝细胞癌纳入研究的一般特征
Table 1 Characteristics of the included studies for this systematic review

研究 Study	年 Year	病例数（男/女） Cases (male/female)		年龄（岁） Age (years)		干预措施 Intervention		测量指标 Outcomes
		索拉非尼组 Sorafenib group	安慰剂组 Placebo group	索拉非尼组 Sorafenib group	安慰剂组 Placebo group	索拉非尼组 Sorafenib group	安慰剂组 Placebo group	
Llovet 等 ^[3] Llovet et al ^[3]	2008	260/39	264/39	64.9 ± 11.2	66.3 ± 10.2	索拉非尼 400 mg, 每日 2 次 Sorafenib 400 mg, twice a day	安慰剂 400 mg, 每日 2 次 Placebo 400 mg, twice a day	OS, TTSP, TTRP, DCR, 不良反应 OS, TTSP, TTRP, DCR, adverse events
Cheng 等 ^[5] Cheng et al ^[5]	2009	127/23	66/10	51(23-86)	52(25-79)	索拉非尼 400 mg, 每日 2 次 Sorafenib 400 mg, twice a day	安慰剂 400 mg, 每日 2 次 Placebo 400 mg, twice a day	OS, TTSP, TTRP, DCR, 不良反应 OS, TTSP, TTRP, DCR, adverse events

OS: 总生存期; TTSP: 至症状进展时间; TTRP: 影像学至疾病进展时间; DCR: 疾病控制率
OS: overall survival; TTSP: time to symptomatic progression; TTRP: time to radiologic progression; DCR: disease control rate

质量评价 Llovet 等^[3]的研究所有受试者统一进行研究随机分组,由计算机产生随机化分配方案。Cheng 等^[5]的研究通过交互语音系统采用中心性的随机化。两个研究的质量均较高,均采用分配隐藏与双盲,无不完整资料偏倚,选择性报告结果完整,存在的其他偏倚是选择偏倚与测量偏倚。

索拉非尼治疗晚期 HCC 的疗效

OS: 2 个研究均报道中位生存期,无法进行定量合并分析,索拉非尼和安慰剂的中位生存期分别为 10.7 月和 7.9 月 ($P < 0.001$)^[3]以及 6.5 月和 4.2 月 ($P = 0.014$)^[5],结果显示索拉非尼可以提高 HCC 患者的中位生存期。

TTSP: 2 个研究均报道 TTSP,无法进行定量合并分析,索拉非尼组和安慰剂组中位 TTSP 分别为 4.1 月和 4.9 月 ($P = 0.77$)^[3]以及 3.5 月和 3.4 月 ($P = 0.5$)^[5],结果显示索拉非尼不能提高 HCC 患者的 TTSP。

TTRP: 2 个研究均报道 TTRP,无法进行定量合并分析,索拉非尼组和安慰剂组中位 TTRP 分别为 5.5 月和 2.8 月 ($P < 0.001$)^[3]以及 2.8 月和 1.4 月 ($P = 0.0005$)^[5],结果显示索拉非尼可以提高 HCC 患者的 TTRP。

DCR: 2 个研究均报道 DCR,各研究间有统计学异质性 ($P = 0.09$, $I^2 = 65\%$)^[3,5],采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示索拉非尼可以提高 HCC 患者的中位 DCR (完全缓解 + 部分缓解 + 病情稳定) = 1.62 [95% CI (1.00, 2.64)] (图 1)。

索拉非尼治疗晚期 HCC 的不良反应 2 个研究^[3,5]均报道索拉非尼组的不良反应以 1~2 级为主,主要为全身性、胃肠道及皮肤病变,其发生率分别为:乏力 21% (95/446)、脱发 18% (79/446)、食欲下降 14% (61/446)、腹泻 35% (154/446)、皮疹或脱屑 17% (78/446)、手足皮肤反应 29% (129/446)、高血压 10% (43/446)、恶心 11% (50/446),其中腹泻与手足皮肤反应最为常见。

合并分析显示,与安慰剂组相比,索拉非尼组乏力 [RR = 1.54, 95% CI (1.13, 2.11), $P = 0.007$]、脱发 [RR = 9.22, 95% CI (4.18, 20.33), $P < 0.00001$]、食欲下降 [RR = 4.75, 95% CI (2.52, 8.95), $P < 0.00001$]、腹泻 [RR = 3.74, 95% CI (2.68, 5.23), $P < 0.00001$]、皮疹或脱屑 [RR = 1.74, 95% CI (1.20, 2.53), $P = 0.004$]、手足皮肤反应 [RR = 9.27, 95% CI (4.96, 17.31), $P < 0.00001$]及高血压 [RR = 4.65, 95% CI (2.00, 10.82), $P = 0.0004$] 的发生率均高,差异有统计学意义;恶心发生率也较高,但差异无统计学意义 [RR = 1.30, 95% CI (0.85, 1.98), $P = 0.23$] (图 2)。Llovet 等^[3]还报道,索拉非尼组出血 (7% 比 4%, $P = 0.07$)、腹痛 (8% 比 3%, $P = 0.007$) 及声音改变 (6% 比 1%, $P < 0.001$) 的发生率均高于安慰剂组。

索拉非尼组 3 级不良反应的发生率分别为:腹泻 7% (33/446)、手足皮肤反应 9% (40/446)、乏力 3% (14/446)、皮疹或脱屑 1% (4/446) 以及高血压 2% (9/446)。索拉非尼组腹泻 [RR = 4.63, 95% CI (1.98, 10.80), $P = 0.0004$] 与手足皮肤反应 [RR = 9.70, 95% CI (3.18, 29.58), $P < 0.0001$] 发生率均高于安慰剂组,差异有统计学意义;乏力 [RR = 1.21, 95% CI (0.53, 2.77), $P = 0.65$]、皮疹或脱屑 [RR = 3.91, 95% CI (0.50, 30.42), $P = 0.19$] 及高血压 [RR = 2.31, 95% CI (0.66, 8.05), $P = 0.19$] 发生率也高于安慰剂组,但差异无统计学意义 (图 3)。

索拉非尼组因不良事件导致药物减量 [RR = 9.70, 95% CI (3.18, 29.58), $P = 0.002$] 或治疗中断 [RR = 9.70, 95% CI (3.18, 29.58), $P = 0.0003$] 较安慰剂组更常见,差异有统计学意义 (图 4)。导致索拉非尼组减量的最常见不良事件, Llovet 等^[3]报道有腹泻 (24/297, 8%)、手足皮肤反应 (15/297, 5%) 以及皮疹或脱屑 (9/297, 3%), Cheng 等^[5]报道为手足皮肤反应 (17/149, 11.4%) 与腹泻 (11/149, 7.4%)。

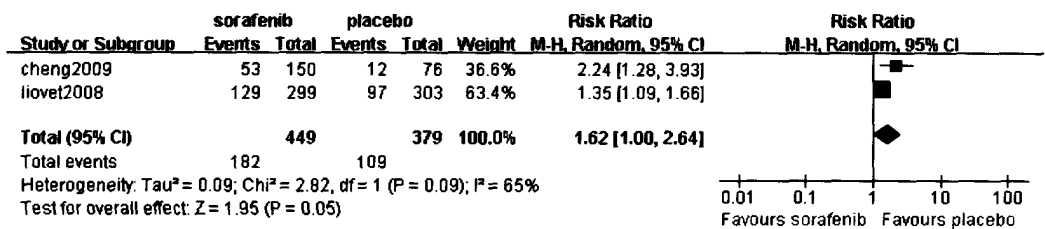


图 1 索拉非尼组与安慰剂组疾病控制率的 Meta 分析

Fig 1 Meta analysis of the disease control rate of sorafenib group and placebo group

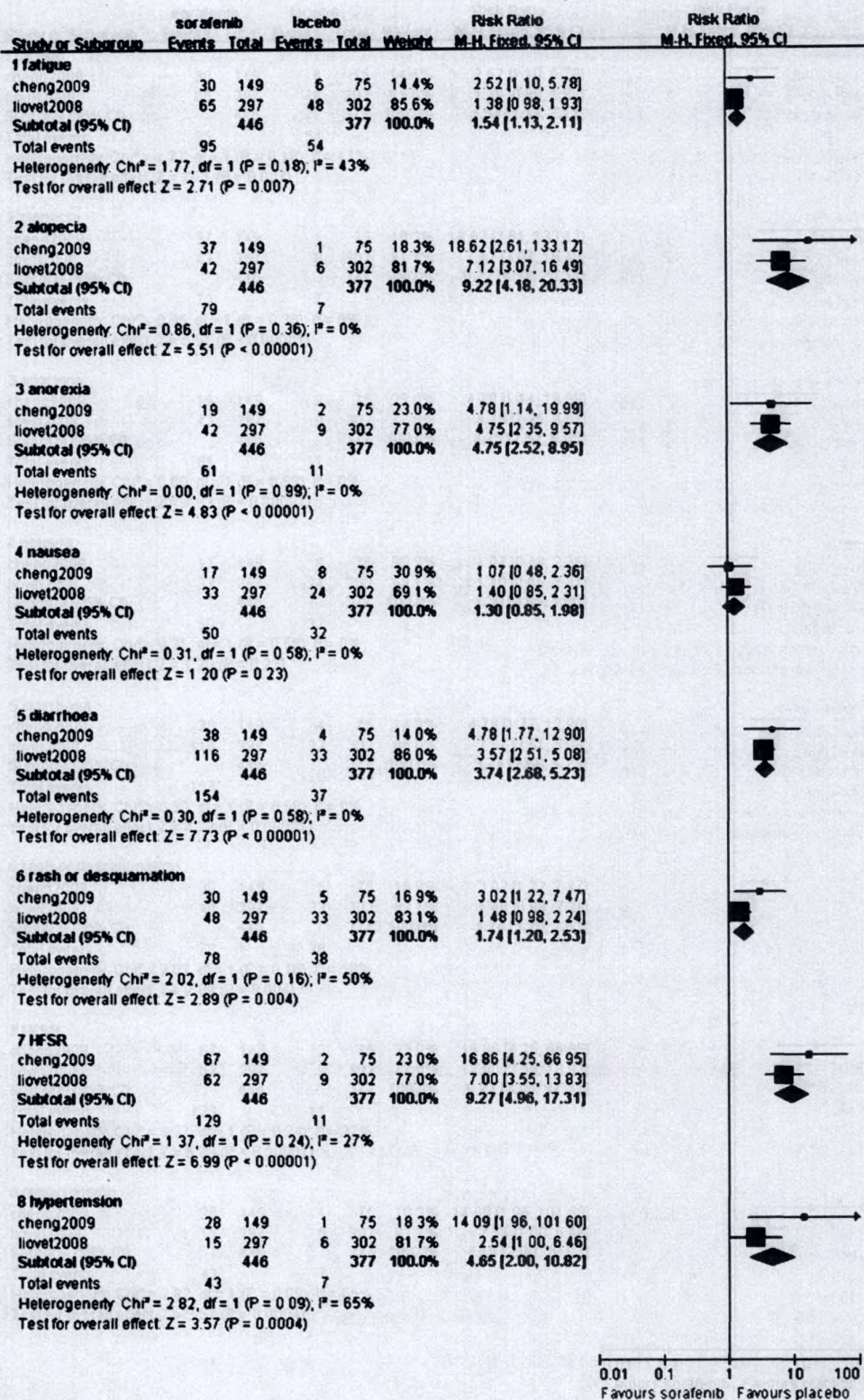


图 2 索拉非尼与安慰剂不良反应发生率的 meta 分析

Fig 2 Meta analysis of the adverse events of sorafenib group and placebo group

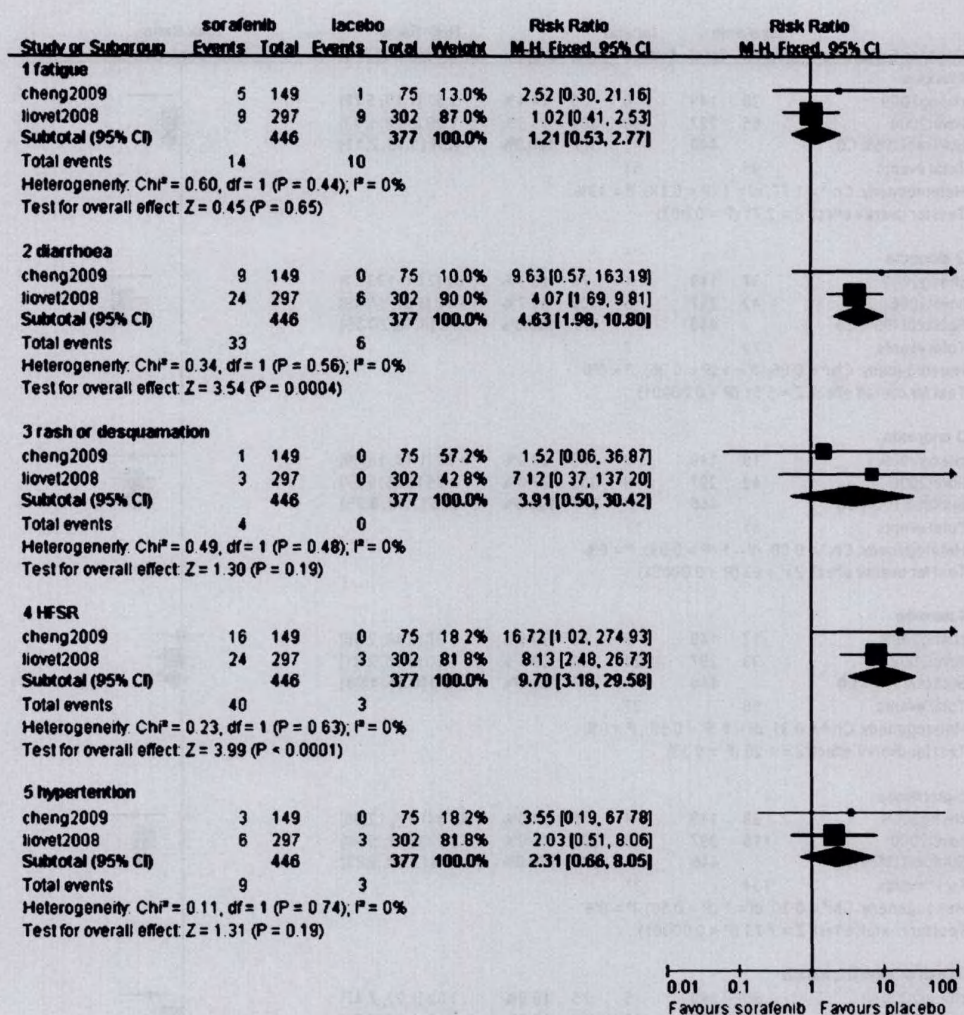


图3 索拉非尼与安慰剂3级不良反应发生率的meta分析

Fig 3 Meta analysis of the grade 3 adverse events of sorafenib group and placebo group

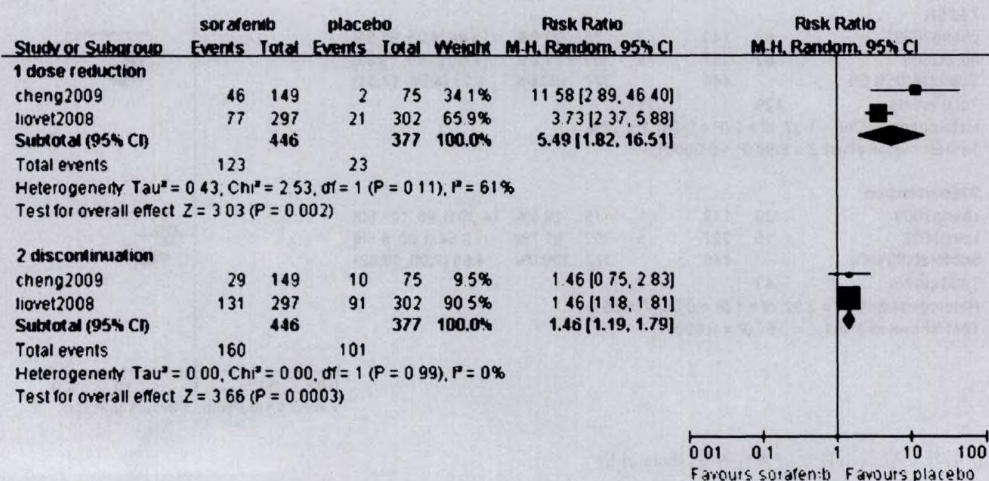


图4 因不良事件导致药物减量或治疗中断发生率的meta分析

Fig 4 Meta analysis of the dose reduction or discontinuation of sorafenib group and placebo group

讨 论

晚期 HCC 患者病情重、生存期短且生活质量差,化疗、激素及免疫治疗等系统性治疗疗效有限,而索拉非尼实现了生存期延长的突破,多个国家已批准其用于治疗不能手术切除和远处转移的 HCC。

本系统评价所纳入 2 个研究的患者人群存在人种、病因及地域上的差异,但在索拉非尼的疗效和不良反应方面所得出的结论相似。本研究表明虽然索拉非尼组 DCR 即达到完全缓解、部分缓解或病情稳定的患者比例低,但 OS 与 TTRP 均较安慰剂组明显延长,提示索拉非尼的生存益处可能与其延缓疾病进展相关。两组的 TTSP 差异无统计学意义,可能是因为癌症治疗功能评估-肝胆症状索引 8 (The Function Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index 8, FHSI-8) 调查表评价 TTSP 不够准确,并且索拉非尼的疗效容易被患者的基础肝病症状和索拉非尼的不良反应掩盖。索拉非尼的主要不良反应是全身性、皮肤及胃肠道反应,其中以乏力、腹泻与手足皮肤反应发生率最高,3/4 级不良反应发生率较低,以腹泻与手足皮肤反应最常见,这与文献报道^[6]基本一致,但本研究中 HCC 患者高血压的发生率明显低于肾癌患者^[7],这可能与肾癌患者本身异常的肾功能影响血压有关^[8]。

本系统评价的局限性:纳入研究少,随访时间短,影响对罕见及远期不良反应的评价;因现有资料缺乏,未能为确定索拉非尼的优势人群提供证据;索拉非尼主要经肝代谢,其在肝功能差的 HCC 患者使用情况尚不明确,但本文纳入患者绝大多数 Child 肝功能分级为 A 级,并且均为安慰剂对照,未纳入以索拉非尼与其余治疗如经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)等联合治疗为对照的患者,对索拉非尼治疗晚期 HCC 作用的评估不够全面;纳入和排除标准不够全面使纳入研究可能存在选择偏倚,同时由于 FHSI-8 调查表评价 TTSP 不够准确使纳入研究可能存在测量偏倚。

今后的 HCC 试验设计应注重对照组的设置、盲法的运用,进一步开展针对 Child 分期更晚的患者和索拉非尼与其余治疗联合应用的临床试验,并加强长期随访及对索拉非尼治疗后患者生活质量变化的关注。

总之,对晚期 HCC 患者,与安慰剂相比,索拉非尼疗效明显更优,不良反应发生率更高但程度较轻,因此适合用于晚期 HCC 患者的治疗。

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] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V, et al. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Semin Liver Dis, 2005, 25(2):181-200.
- [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] Higgins JPT, Green S. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [EB/OL]. [2009-9-20]. <http://www.cochrane-handbook.org>
- [5] 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.
- [6] 管考鹏, 马建辉, 孙燕. 索拉非尼的毒副作用及处理 [J]. 癌症进展杂志, 2007, 5(4):370-373.
- [7] Wu SH, Chen JJ, Andrzej K, 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.
- [8] Melman A, Grim CE, Weinberger MH, et al. Increased incidence of renal cell carcinoma with hypertension [J]. J Urol, 1977, 118(4):531-532.

(收稿日期: 2010-09-26)