

索拉非尼在进展期肝癌治疗中的临床应用

王继军 王丽洁

【摘要】 索拉非尼(Sorafenib, 商品名多吉美 Nexavar)是德国拜耳公司研发的第一个用于治疗晚期肝癌多靶点分子靶向口服药物。2007 年 4 月该药应用于晚期/进展期肝癌的Ⅲ期临床试验 SHARP 试验的初步结果公布,提示能够显著延长晚期肝癌患者的生存期。本文回顾了近些年来国内外关于索拉非尼治疗原发性肝癌的主要临床试验,对索拉非尼(Sorafenib)的作用机制和在进展期肝癌(PHC)治疗中的应用做了综述。

【关键词】 索拉非尼;进展期肝癌

文献标识码:A

文章编号:1004-2725(2011)05-0273-03

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC 以下简称肝癌)是临床上最常见的恶性肿瘤之一,全球发病率逐年增长,发病人数超过 6216 万/年,死亡接近 60 万/年,在肿瘤致死原因中仅次于肺癌和胃癌,位居第 3。在我国,由于乙型肝炎病毒(HBV)感染、黄曲霉素、饮水和环境污染以及酗酒等问题,我国已成为全球肝癌发病率最高和死亡最多的国家。目前,我国肝癌发病约 3417 万人/年,占到全球的 55%;而死亡 3213 万人,占全球的 45%,在肿瘤致死原因中仅次于肺癌,位居第 2^[1]。因此,肝癌是一种具有“中国特色”的癌症,严重地威胁人民健康和生命。

1 索拉非尼(Sorafenib)的作用机制^[2]

索拉非尼是一种多靶点激酶抑制剂,试验研究显示,索拉非尼能同时抑制多种存在于肝癌细胞内和细胞表面的激酶。

1.1 阻断 RAF 激酶 所有真核细胞中均存在 RAF/MEK/ERK 信号传导通路,RAF 激酶是一种苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶,是该通路中的一个重要激酶。大多数生长因子,包括表皮生长因子(EGF)、血小板生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)等,与细胞膜表面的受体结合后首先激活 RAS, RAS 可进一步激活 RAF/MEK/ERK 信号传导通路,从而调节细胞的增殖、分化和转化。已经证实索拉非尼可抑制 RAF 激酶的活性而阻断细胞增殖的 RAF/MEK/ERK 信号传导通路,因而抑制肿瘤的生长。

1.2 抑制肿瘤血管发生 原发性肝癌是富含血管的肿瘤,血管生成无论是肝癌发生早期,还是进展后期均起重要的作用。索拉非尼通过抑制磷酸化途

径来阻断多种酪氨酸受体的活化,这些受体包括血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3),血小板生长因子受体-β(PDGFR-β)及与肿瘤血管相关的 Flt3, c-Kit, p38-α 等。此外,索拉非尼还抑制 Raf-1 和 β-Raf 的活性,而 Raf-1 和 β-Raf 可调节内皮细胞编程性死亡,导致血管发生。

由此可见,索拉非尼具有双重抗肿瘤作用,一方面通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导途径直接抑制肿瘤生长;另一方面又通过阻断 VEGFR 和 PDGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤细胞的生长。

2 进展期肝细胞肝癌的传统治疗现状

目前原发性肝癌的主要治疗方式仍为手术切除,但大多数患者起病隐匿,在确诊时已属中晚期,往往失去了手术根治的机会,临床上能接受手术治疗的患者仅为 10%-30%,但术后 5 年的复发率高达 50%-80%,严重制约了手术的疗效^[3]。对于无法手术治疗的原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞(TACE)、射频消融、冷冻治疗等综合治疗,1、3、5 年生存率分别为 74.0%、34.0%和 16.7%;且如果无法接受局部治疗或者局部治疗后肿瘤进展,则缺乏有效的进一步治疗的手段,对于这部分患者,不进行干预治疗,中位生存期仅为 3.1 个月和 4 个月^[4]。目前临床上尚无治疗原发性肝癌特别有效的药物,尽管采用吉西他滨、氟尿嘧啶类、阿霉素等方案治疗晚期肝癌,取得一定的疗效,但有效率仅为 20%-35%,其次是易产生耐受性^[5]。原发性肝癌对 5-氟尿嘧啶(5-FU)及其衍生物耐药情形十分常见,对阿霉素及其他药物同样存在耐药问题;另外,化疗对正常组织的毒副作用强,如吉西他滨具有易导致血栓形成的潜力和血管毒副作用,阿霉素有很强的骨髓抑制和心脏毒

性,5-FU 长期应用也有骨髓抑制作用和神经毒性;最后,绝大部分原发性肝癌发生于慢性肝炎、肝硬化基础之上,临床分型以硬化型多见,强烈的化疗会导致肝功能不可逆性损害,临床获益率低。有关肝癌的个体化治疗的研究已经通过药物基因组学的发展揭示了影响药效的某些重要基因存在着单链核苷酸多态性,使的不同个体对化疗药物的敏感程度有差异,理论上可以根据相关基因的单链核苷酸多态性合理选择用药,以减少治疗的盲目性,但这种方法从理论到实践应用还需要很长的过程^[6]。近年来,随着研究的不断深入,对肿瘤细胞的生长、分化、凋亡等在分子生物学层面的逐步认识,针对肿瘤发生发展过程中不同靶点进行干预的靶向治疗,为原发性肝癌的治疗提供了一种全新思路,显示出了广阔的治疗前景。

3 索拉非尼在进展期原发性肝癌中的应用

第 43 届美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上, L lovet 等^[7]报告了 SHARP 研究,即索拉非尼治疗进展期原发性肝癌的Ⅲ期临床研究结果,该研究首次通过大宗的国际多中心、随机、安慰剂对照临床试验评价了索拉非尼的安全性和疗效。受试者均为有可测量的病灶的进展期原发性肝癌病人 602 例,之前未接受过系统治疗,其中索拉非尼组 299 例,安慰剂组 303 例,中位年龄 67 岁,ECOG PS 0-2,Child-Pugh 评分 A 级,两组病人基线特征非常均衡。随机接受索拉非尼 400mg 口服 2/日或安慰剂治疗,主要研究终点包括总生存期(OS)、至症状进展时间(PFS)、中位 TTP 和 DCR。索拉非尼停药时间为同时存在放射学检查发现的疾病进展和 FSH 18-TSP 评分达到症状进展,或不能耐受不良反应。结果显示:对 321 例死亡事件(索拉非尼组 143 例,安慰剂组 178 例)的分析显示,索拉非尼组对安慰剂组的 OS HR 0.69(95%CI,0.55-0.87, $P=0.00058$)这表明与安慰剂相比,索拉非尼显著延长晚期病人的 OS 达 44%,并达到了提早判定疗效的要求的有意义的标准,索拉非尼组与安慰剂组中位 OS 分别为 10.7 个月及 7.9 个月,两组间差别有显著意义;另一主要终点指标至症状进展时间的分析显示两组间没有显著差异;TTP 的 HR(独立研究判定)为 0.58(95%CI,0.45-0.74, $P=0.000007$),索拉非尼组中位 TTP(5.5 个月)较安慰剂组(2.8 个月)延长了近 3 个月;索拉非尼组 DCR(43%)较安慰剂组(32%)提高 9%。两组的不良反应发生率相似(52%与 54%),3/4 级不良

反应包括腹泻、手足皮肤反应、乏力和出血。研究者认为病人对索拉非尼耐受性良好,可以作为一线药物治疗进展期原发性肝癌。SHARP 研究的意义在于首次证实了分子靶向药物可以显著延长进展期原发性肝癌的 TTP、DCR 和延长 OS,是原发性肝癌的治疗的重大突破。

Abou-Alfa 等^[8]报道 137 例不能手术切除的晚期肝细胞癌患者接受单药索拉非尼治疗的Ⅱ期临床试验,按照改良的 WHO 标准评定疗效,结果 3 例 PR,8 例 MR,两者占 8%,46 例(33.6%)SD,中位 TTP4.2 个月,中位生存期 9.2 个月。

2007 年 4 月至 2008 年 11 月中国医学科学院肿瘤医院收治 37 例晚期进展期肝细胞癌患者^[9],给予索拉非尼治疗,起始剂量 400mg,口服,每日 2 次。至 2009 年 2 月,37 例患者均达到临床评价要求,无中途停药。治疗不良反应发生率为 84.8%,其中主要不良反应为:手足皮肤反应、腹泻和高血压。2 例Ⅲ级手足皮肤反应患者经调整用药剂量后症状缓解,未影响治疗,37 名患者治疗前及治疗 12 周后的 ALT、TBIL 和 ALB 无明显变化。疾病进展 11 例,其中死亡 8 例。中位生存至疾病进展时间 66 周,中位生存时间 72 周。结果提示:无法接受局部治疗,或接受局部治疗后肿瘤进展的晚期/进展期肝细胞癌患者,使用索拉非尼治疗,无严重不良反应发生,能显著延长患者无病生存时间和总生存时间。

李枫,王峰等^[10]回顾性分析 20 例系统服用多吉美的肝癌患者,其中单药治疗的 7 例,联合介入治疗的 13 例,结果 20 例患者中,CR4 例,PR10 例,SD4 例,PD2 例,其中单药治疗组 CRO 例,PR3 例,SD2 例,PD2 例;单药治疗组及联合治疗组的中位肿瘤进展时间分别为 16 及 48wk。从上述结果可以看出,多吉美联合介入治疗可明显延长患者的 TTP 时间,增加肿瘤反应率。最近的一个 Meta-Analysis 显示^[11],索拉非尼有效的控制肝癌患者的进展,显著延长了患者的生存期及疾病进展期,其不良反应主要为可控制的手足皮肤反应、腹泻等。

4 小结和展望

靶向治疗已经成为当前最热门的肿瘤治疗研究领域之一。索拉非尼具有独特的多靶点的抗肿瘤作用,是基于对肿瘤分子生物学机制的不断深入认识的基础上研制成功的新药。从索拉非尼的临床研究结果看,索拉非尼与化疗药物不同,其作用主要为抑制肿瘤细胞的生长和血管生成,而非细胞毒性,

因此毒副作用较轻, 耐受性较好。索拉非尼具有潜在广谱抗肿瘤的作用, 但目前应用的临床经验还不多, 观察时间不长, 所以需要病人、肿瘤、药物三方面进行深入了解, 谨慎试用。另外, 如何选择合适的病人施治即具有何种特征的患者能从索拉非尼中受益、治疗的最佳剂量、用药的方法和持续时间以及化疗药物或肝动脉栓塞化疗联合的意义等, 这些有待于进一步研究和探索; 药物价格昂贵, 可能会影响在临床上的广泛应用。但索拉非尼的疗效引人注目, 将为原发性肝癌的治疗开创一个新时代。

参考文献

- [1] 王阁. 原发性肝癌的挑战与机遇 [J]. 中华肝病杂志, 2006, 14(7):537-538.
- [2] Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 [J]. JH epatol, 2008, 48(1):20-37.
- [3] 王廷祥, 王苗娟. 论中晚期肝癌的综合治疗 [J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(3):270-271.
- [4] 胡正操, 彭育欢, 李永杰, 等. 射频消融与肝动脉栓塞化疗对肝癌疗效的临床分析 [J]. 中国临床新医学, 2010, 3(9):823-826.
- [5] Caponigro F, Romano C, Milano A, et al. A phase I/II trial of Sorafenib in patients with locally advanced inoperable primary hepatocellular carcinoma [J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(7):739-744.
- [6] Elser C, Siu LL, Winquist E, et al. hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol. 2007, 25(24):3766-3773.
- [7] L lovet, Haraf DJ, Cohen EE, et al. Phase III study of sorafenib for primary hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol. 2008, 26(10):1732-1741.
- [8] Abou-Alfa, Slevin NJ, Homer JJ, et al. Synergistic effects of sorafenib in advanced inoperable primary hepatocellular carcinoma [J]. Anticancer Drugs. 2005, 16(7):719-726.
- [9] 余宙耀, 程涛, 李灼亮, 等. 索拉非尼治疗原发性肝癌 37 例近期疗效观察 [J]. 癌症进展, 2009, 30(1):124-126.
- [10] 李枫, 王峰, 等. 多吉美联合介入治疗原发性肝癌 20 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(5):517-520.
- [11] Ling Lin Z, Li M, Jin-Hui T, Ke Hu Y. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2011, 33(1):51-57.

癌胚抗原与胃肠疾病

张仲男

【摘要】 癌胚抗原(CEA)是一种多糖蛋白, 胚胎时期正常表达, 出生后迅速下降, 使健康成人体内有微量表达。疾病和其他因素会影响 CEA 水平, 应客观评估单纯 CEA 水平升高的临床价值。本文就影响 CEA 浓度的因素、健康人群和胃肠疾病患者 CEA 变化的意义以及检测方法作一简要综述。

【关键词】 癌胚抗原(CEA); 影响因素; 健康人群; 胃肠疾病; 检测方法

文献标识码: A

文章编号: 1004-2725(2011)05-0275-03

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种分子量为 180~200 kDa 的多糖蛋白分子, 也称胚胎抗原(EA)或胎儿抗原(FA)^[1], 1965 年首先由加拿大学者 Gold 等从结肠腺瘤和胎儿肠道中提取的一种相关抗原, 主要存在来源于内胚层的胃、肝脏、胰腺、直肠、结肠和来源于外胚层的肺等组织以及胚胎肠粘膜。CEA 在胚胎时期正常表达, 出生后迅速下降, 当组织发生癌变时其基因重新激活表达, 故临床上通常将其作为多种癌症尤其消化道癌的一项重要生物学指标。本文就影响 CEA 浓度的因素、健康人群和胃肠疾病患者 CEA 变化的意义以及检测方法作一简要综述。

1 CEA 的变化及意义

CEA 正常存在于胎儿肠道中, 成人一些组织器官中存在微量的 CEA, 通常检测不到或者检测到的浓度很低, 有一定的正常参考范围。当联合检测多

项肿瘤相关生物学指标, 仅有 CEA 浓度升高, 高出正常值范围但没有达到正常值范围的两倍以上时, 首先, 在排除疾病因素的情况下多考虑与药物、感染等多种影响因素有关; 其次, 应考虑到正常人群中也有一定的阳性率, 故其一项指标升高作为肿瘤标志物的特异性不高, 应与其它临床相关指标结合分析, 才能做出可靠诊断^[2]。大样本量的体检报告证实, 部分健康人 CEA 水平会高于正常值, 马晓钟等^[3]报道了 1400 名 40 岁以上健康体检者, CEA 升高 52 例(3.71%), 经过 B 超、X 光、CT 等进一步的检查, 未发现异常; 也有个别健康人单纯 CEA 高于正常参考值几倍而没有任何机体不适和其他指标的异常, 多年跟踪 CEA 变化不大, 也无肿瘤发生。再次, 与胃肠良性疾病、癌前病变以及癌症有关, 并且癌症患者 CEA 水平明显高于癌前病变患者和胃肠良性疾病患者。

2 影响 CEA 变化的因素

很多因素可能影响机体 CEA 的正常水平, 药