

索拉非尼治疗肝细胞癌患者的不良反应及其对预后的影响

安林静,郝丽燕,张 昕,张丽娜,李因茵,陆荫英,王春平,曲建慧,杨永平

(解放军第302医院肝脏肿瘤诊疗与研究中心,北京100039)

【摘要】 目的 了解索拉非尼治疗进展期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者相关不良反应的发生率及其对预后的影响。方法 依据美国国立癌症研究所毒性判定标准观察索拉非尼治疗110例进展期HCC患者相关不良反应;Kaplan-Meier曲线分析相关不良反应对进展期HCC预后的影响。结果 索拉非尼相关不良反应发生情况:手足综合征、皮疹、高血压、脱发、乏力、消瘦、腹泻、肝脏毒性和血液系统相关毒性的发生率分别为65.5%、63.6%、54.5%、50.9%、47.3%、45.5%、41.8%、40.0%和34.5%;3或4级相关不良反应为16.4%,常见3级不良反应是手足综合征(15.5%)、肝脏毒性(8.2%)、腹泻(4.5%)、高血压(3.6%)和上消化道出血(2.7%),4级不良反应是肝脏毒性(6.4%)、上消化道出血(4.5%)、白细胞减少症(3.6%)、贫血(1.8%)和腹泻(1.8%)。患者中位肿瘤进展时间(time to progression, TTP)延长;进展期HCC疾病控制率(disease control rate, DCR)低与乏力、体质量减轻和肝脏毒性有关;生存期(overall survival, OS)和TTP短与乏力、体质量减轻、恶心、腹痛和肝脏毒性相关。结论 索拉非尼常见不良反应是手足综合征和皮疹,两者是索拉非尼起效的标志;乏力、体质量减轻及肝脏毒性明显者DCR低;乏力、体质量减轻、恶心、腹痛和肝脏毒性明显者中位OS和TTP短。

【关键词】 索拉非尼;进展期肝细胞癌;临床护理;生存期

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-9993(2011)9A-0008-04

Sorafenib Treatment-related Adverse Events on Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinomas

AN Lin-jing, HAO Li-yan, ZHANG Xin, ZHANG Li-na, LI Yin-yin, LU Yin-ying, WANG Chun-ping, QU Jian-hui, YANG Yong-ping (Therapeutic Research Center for Hepatocellular Carcinoma, No. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Corresponding author: YANG Yong-ping, E-mail: yongpingyang@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the incidence of Sorafenib treatment-related adverse events in the patients with advanced hepatocellular carcinoma(HCC) and its influence on the prognosis. **Methods** The baseline characteristics and outcomes of 110 patients with advanced HCC treated by sorafenib were collected. The treatment-related adverse events were determined according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Kaplan-Meier method were used to determine the influence of the adverse events on the prognosis of HCC. **Results** Sorafenib treatment-related adverse events were listed as follows: hand-foot skin reaction(HFSR)(65.5%), rash(63.6%), hypertension(54.5%), alopecia(50.9%), fatigue(47.3%), weightloss(45.5%), diarrhea(41.8%) and liver toxicity(40%), and hematological toxicities 38(34.5%). The grade 3 or 4 toxicity accounted for 16.4%. The commonest grade 3 toxicities were HFSR(15.5%), liver toxicity(8.2%), diarrhea(4.5%), hypertension(3.6%) and hemorrhage(2.7%). The most commonly grade 4 toxicities included liver toxicity(6.4%), hemorrhage(4.5%), leucopenia(3.6%), anemia(1.8%) and diarrhea(1.8%). The patients having longer time-to-progress(TTP). Fatigue, weightloss and liver toxicity were related to disease-control-rate(DCR) in advanced HCC patients. Fatigue, weightloss, nausea, abdominal pain and liver toxicity were associated with shorter TTP and overall survival(OS). **Conclusion** HFSR and rash were the most commonly encountered toxicities which may be signs for longer TTP and better prognosis in advanced HCC patients treated by sorafenib. Fatigue, weightloss and liver toxicity were the adverse factors for patients with poor DCR. The adverse factors for patients with the short TTP and median OS include fatigue, weightloss, nausea, abdominal pain and liver toxicity.

【Key words】 Sorafenib; advanced hepatocellular carcinoma; clinical nursing; overall survival(OS)

[Nurs J Chin PLA, 2011, 28(9A): 8-11]

【收稿日期】 2011-04-27 **【修回日期】** 2011-07-16

【基金项目】 国家重大专项基金资助项目(2008ZX10002-018)

【作者简介】 安林静,本科,副主任护师,主要从事肝硬化及肝癌微创治疗专科护理与个性化护理需求研究

【通信作者】 杨永平, E-mail: yongpingyang@hotmail.com

多靶点分子靶向药物索拉非尼(sorafenib,商品名:多吉美)的问世,开创了进展期肝细胞癌(hepa-

tocellular carcinoma, HCC)系统治疗的里程碑^[1-2],但索拉非尼相关不良反应也影响着其在进展期HCC患者中的广泛使用。现将本中心近年来临床护理工作中对索拉非尼治疗进展期肝细胞癌不良反应的观察及对预后的影响报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2007年7月至2009年12月,在我中心住院的110例HCC患者,诊断符合《原发性肝癌规范化诊治专家共识》^[3],按照巴塞罗那临床肝癌分期系统(Barcelona clinic liver cancer staging classification, BCLC)分期^[4]本组患者均属于进展期肝癌。入组患者预计生存期>3个月,美国东部肿瘤协作组活动状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)≤2。

1.2 方法

1.2.1 索拉非尼服用方法及其不良反应的护理观察 索拉非尼400 mg,口服,2次/d,至少服用8周。索拉非尼剂量的调整依据患者对其相关不良反应的耐受性。索拉非尼相关不良反应的护理观察和级别判定依据国立癌症研究所制定的毒性判定标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)^[5]。

1.2.2 疗效评价与随访时间 按实体瘤RECIST^[6]标准评价,分完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),持续4周以上为有效病例,以CR+PR计算临床有效率(clinical effective ratio, CER),以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR);以腹部增强CT/MRI等评价确定肿瘤进展时间(time to progression, TTP);统计生存期

(overall survival, OS),期间患者死亡时间为终止随访时间。随访终止时间为2009年12月。

1.2.3 护理观察终点 主要终点是患者OS;次要终点是TTP、DCR和药耐受性。TTP是从服用索拉非尼开始到肿瘤进展或死亡时间;OS从服用索拉非尼开始到患者死亡或最后一次随访的时间。

1.3 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件对所有数据进行分析处理,采用Kaplan-Meier单因素分析进行生存分析,率的比较进行卡方检验, $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特点和预后 110例患者中,有2个或2个以上病灶者占69.1%,肝外转移者占36.4%。中位随访时间9(2~18)个月,索拉非尼中位耐受时间6.5(2~18)个月,27例(24.5%)患者因药物不良反应药量减半服用。中位OS和中位TTP分别为10.5(8.7~12.3)个月和5.0(3.5~6.5)个月。有16(14.5%)例获得PR,54例(49.1%)SD超过8周,疾病控制率达63.6%(70/110)。

2.2 索拉非尼相关不良反应的发生情况 见表1。手足综合征的发生率为65.5%,皮疹为63.6%,高血压为54.5%,脱发为50.9%,乏力为47.3%,消瘦为45.5%,腹泻为41.8%和肝脏毒性为40.0%,血液系统不良反应发生率为34.5%。3或4级不良反应发生率为16.4%,最常见的3级不良反应是手足综合征(15.5%),肝脏毒性(8.2%),腹泻(4.5%),高血压(3.6%)和上消化道出血(2.7%)。4级不良反应主要是肝脏毒性(6.4%),上消化道出血(4.5%),白细胞减少症(3.6%),贫血(1.8%)和腹泻(1.8%)。

表1 索拉非尼相关不良反应发生情况[n(%)]

不良反应类型	1或2级	3级	4级	合计
手足综合征	55(50.0)	17(15.5)	0	72(65.5)
皮疹	70(63.6)	0	0	70(63.6)
高血压	56(50.9)	4(3.6)	0	60(54.5)
脱发	54(49.1)	2(1.8)	0	56(50.9)
乏力	50(45.5)	2(1.8)	0	52(47.3)
体质量减轻	48(43.7)	2(1.8)	0	50(45.5)
腹泻	39(35.5)	5(4.5)	2(1.8)	46(41.8)
肝脏毒性	28(25.4)	9(8.2)	7(6.4)	44(40.0)
恶心	32(29.1)	2(1.8)	0	34(30.9)
声音嘶哑	16(14.5)	0	0	16(14.5)
白细胞减少	10(9.1)	2(1.8)	4(3.6)	16(14.5)
出血	6(5.5)	3(2.7)	5(4.5)	14(12.7)
腹痛	8(7.3)	2(1.8)	0	10(9.1)
贫血	0	2(1.8)	2(1.8)	4(3.6)
血小板减少	4(3.6)	0	0	4(3.6)

2.3 索拉非尼相关不良反应对预后的影响 索拉非尼相关不良反应对进展期 HCC 预后的影响见表 2,索拉非尼治疗进展期 HCC 的疾病控制率

低与乏力、体质量减轻和肝脏毒性有关;OS 和 TTP 时间短与乏力、体质量减轻、恶心、腹痛和肝脏毒性相关。

表 2 索拉非尼相关不良反应对进展期肝细胞癌预后的影响

药物相关不良反应	疾病控制(n)				无肿瘤进展生存期(月)		生存期(月)	
	缓解	进展	死亡	P	中位数	P	中位数	P
乏力				<0.01		<0.01		<0.01
无	45	49	23		7.0		13.1	
有	25	51	35		4.0		8.1	
体质量减轻				0.021		<0.01		<0.01
无	44	50	24		6.0		11.0	
有	26	50	34		4.0		8.1	
腹泻				0.418		0.741		0.090
无	44	62	29		4.5		11.0	
有	26	38	29		6.0		10.0	
恶心				0.483		0.002		0.020
无	50	66	34		6.0		12.0	
有	20	34	24		4.0		9.0	
手足综合征				0.081		0.882		0.358
无	20	32	22		4.0		9.0	
有	50	68	36		6.0		11.0	
皮疹				0.066		0.013		0.346
无	21	38	24		3.0		9.0	
有	49	62	34		6.0		10.5	
脱发				0.589		0.234		0.249
无	33	50	32		4.5		9.0	
有	37	50	26		6.0		11.0	
腹痛				0.347		0.046		<0.01
无	65	92	50		6.0		11.0	
有	5	8	8		3.0		5.2	
高血压				0.468		0.958		0.351
无	33	47	25		6.0		12.0	
有	37	53	33		5.0		10.0	
声音嘶哑				0.307		0.840		0.886
无	58	86	48		6.0		11.0	
有	12	14	10		4.0		10.0	
肝脏毒性				<0.01		<0.01		<0.01
无	55	59	31		7.0		12.7	
有	15	41	27		3.0		8.0	
出血				0.084		0.229		0.557
无	64	88	50		6.0		10.5	
有	6	12	8		4.0		10.5	
血细胞减少				0.919		0.995		<0.01
无	60	84	56		5.0		10.0	
有	10	16	2		6.0		15.3	
贫血				0.564		0.731		0.318
无	68	96	54		5.0		10.5	
有	2	4	4		4.0		8.0	
血小板减少				0.564		0.731		0.318
无	68	96	54		5.0		10.5	
有	2	4	4		4.0		8.0	

3 讨论

索拉非尼开创了进展期 HCC 系统治疗的新时

代。本临床试验中有 14.5% 的患者获得 PR, 49.1% 的患者实现 SD, 中位 OS 和中位 TTP 分别为

10.5 和 5.0 个月,这是令人鼓舞的结果。但在临床护理工作中观察到一些索拉非尼相关的不良反应,这些不良反应一方面影响了索拉非尼在进展期肝癌中的广泛使用,另一方面这些不良反应的发生对其疗效,尤其是中位 OS 和中位 TTP 存在一定的影响。本研究对 110 例服用索拉非尼的进展期肝癌不良反应发生的分析发现,皮疹和手足综合征是最常见的索拉非尼相关不良反应,两者的发生与进展期 HCC 中位 TTP 延长相关,可能是索拉非尼起效的标志,提示这两项指标可指导临床用药疗效的判定,临床实践中可同时采取相应措施减轻两种不良反应的发生对患者带来的不适,以增加患者对治疗的信心和服药的依从性,使患者最大临床获益。同时也发现,乏力、体质量减轻和肝脏毒性与低 DCR 和短中位 OS 和 TTP 有关。乏力是肿瘤患者生活质量差的最常见症状。在 Llovet 等^[7]和 Cheng 等^[8]临床试验中,索拉非尼相关乏力症状发生率分别占 4.0% 和 3.0%,而 Yau 等^[9]报道乏力发生率为 50.0%;我们观察到为 47.3%。虽然很难得出乏力与索拉非尼较差的疗效或肿瘤进展有关的结论,但我们认为严重乏力提示该患者预后较差。肝脏毒性是索拉非尼治疗期间最重要的组织损伤,不仅多在 Child-Pugh B 级的患者中出现,也出现 Child-Pugh A 级患者中。我们发现索拉非尼相关性肝脏毒性不仅可降低 DCR,也缩短了进展期 HCC 患者的中位 OS 和中位 TTP。在临床中应密切监测肝功能的变化并加强护肝治疗,或及时调整索拉非尼服用量,达到提高 DCR、延长患者中位 OS 和 TTP 的目的。

系统的临床护理观察是临床医疗过程中的一项重要内容,经科学分析护理观察的现象能为医疗提供重要判定依据。本研究中的一些指标如:体质量减轻、恶心、腹痛是常见的临床症状,经科学分析得出它们与索拉非尼应用的相关性以及对其疗效、预后的影响,对于指导药物的临床合理使用、提高依从性、提高疗效具有重要的意义。

总之,临床护理观察指标的科学分析非常重要,

能为医疗提供重要判定依据。索拉非尼常见不良反应是手足综合征和皮疹,两者是索拉非尼起效的标志;乏力、体质量减轻及肝脏毒性明显者 DCR 差;乏力、体质量减轻、恶心、腹痛和肝脏毒性明显者中位 OS 和 TTP 短。

【参考文献】

- [1] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 1208-1236.
- [2] Abou-Alfa G K, Schwartz L, Ricci, *et al.* Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4293-4300.
- [3] 中国抗癌协会肝癌委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协会, 中华医学会肝病学会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(3): 259-269.
- [4] Llovet J M, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification[J]. *Semin Live Dis*, 1999, 19(3): 329-338.
- [5] Trotti A, Colevas A D, Setser A, *et al.* CTCAE v3. 0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176-181.
- [6] Llovet J M, Di Bisceglie A M, Bruix J, *et al.* Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(10): 698-711.
- [7] Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390.
- [8] Cheng A L, Kang Y K, Chen Z, *et al.* Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in asian patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34.
- [9] Yua T, Chan P, Ng K K, *et al.* Phase 2 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.

(本文编辑:沈园园)

氧气湿化瓶清洗及消毒后快速干燥的方法

氧气吸入法是常用的抢救措施之一,临床呼吸科、心胸外科等科室吸氧的患者达 30%~50%,需要湿化瓶的数量很多。常规湿化瓶清洗方法是用 2% 过氧乙酸刷洗。消毒方法为 500 mg/L 含氯消毒液浸泡 30 min 后取出,用冷开水冲洗后晾干待用。如此晾干需要 24 h 甚至更长,存在不能满足治疗需要和放置地方不够等问题。鉴于此,笔者 2009 年 11 月至 2010 年 8 月对氧气湿化瓶的消毒清洗及晾干过程进行改革,效果较好,现介绍如下。

1 方法 (1) 氧气湿化瓶的清洗采用牙膏、牙刷进行清洗。此法对水渍清洗彻底,不会伤害皮肤,简便、有效、快速。(2) 将湿化瓶从消毒液中取出,用冷开水冲洗后再将 75% 乙醇 5~10 ml 倒入湿化瓶中,晃动湿化瓶,使乙醇附于瓶身。再将湿化瓶倒放在网格上晾 1 h 左右即可干燥。此法湿化瓶干燥时间较常规方法显著缩短,不易滋生细菌。

(作者和单位:王丹,解放军第 406 医院 外三科,辽宁 大连 116041)