

索拉非尼治疗晚期原发性肝癌 18 例 疗效及不良反应分析

崔勇霞, 罗执芬, 周建伟, 周 云

(河南省人民医院 肿瘤内科, 河南 郑州, 450003)

摘 要: **目的** 评价索拉非尼治疗晚期肝细胞性肝癌的疗效及安全性。**方法** 总结 2009 年 10 月~2011 年 6 月本科应用索拉非尼治疗的 18 例晚期原发性肝癌患者的临床资料。观察其临床疗效、平均病情进展时间、6 个月及 1 年生存率、生存质量和不良反应。**结果** 服药 8 周后, 18 例患者均为稳定 (100.00%); 服药后 16 周后, 1 例患者腹水消失, 为部分缓解 (5.56%), 13 例为稳定 (72.22%), 4 例为进展 (22.22%)。平均服用索拉非尼时间 11.9 月, 平均病情进展时间 5.8 个月。6 个月生存率 94.44% (17/18), 1 年生存率 50.00% (9/18)。生存质量改善 6 例 (33.33%), 稳定 8 例 (44.44%), 下降 4 例 (22.22%)。大多数患者为 1~2 级毒副反应。**结论** 索拉非尼可提高晚期肝细胞性肝癌患者的 6 个月及 1 年生存率, 且耐受性良好。

关键词: 索拉非尼; 晚期原发性肝癌; 毒副反应

中图分类号: R 735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2011)23-0083-02

Analysis of effects and adverse reactions of Sorafenib on 18 cases with advanced hepatocellular carcinoma

CUI Yong-xia, LUO Zhi-fen, ZHOU Jian-wei, ZHOU Yun

(Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan, 450003)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the efficacy and adverse reactions of Sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** The clinical data of 18 cases with hepatocellular carcinoma who were treated with Sorafenib from October 2009 to June 2011 were summarized. The objective effect, progression time, survival rate of six months and one year, quality of life and adverse reactions were evaluated during the treatment. **Results** After 8 weeks, 18 patients achieved SD (100.00%). After 16 weeks, one patient received PR (5.56%), 13 patients achieved SD (72.22%) and 4 patients got PD (22.22%). The median progression time was 5.8 months, the 6-month survival rate was 94.44% (17/18), and one-year survival rate was 50.00% (9/18). The quality of life showed that 6 cases (33.33%) were improved, 8 cases (44.44%) were stable, 4 cases (22.22%) were decreased. Most adverse reactions occurred in level 1 and 2. **Conclusion** Sorafenib can improve 6-month and 1-year survival rate of patients with advanced hepatocellular carcinoma, and is well tolerated.

KEY WORDS: Sorafenib; advanced, hepatocellular carcinoma; adverse reactions

原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 据统计, 我国每年肝癌发病人数约 34.7 万, 占全球肝癌人数的 55%, 而每年死于肝癌约 32.3 万人, 占全球死亡人数的 45%。肝癌的死亡率仅次于肺癌, 位居第二^[1]。大多数肝癌患者就诊时已处于肿瘤晚期, 失去手术治疗机会, 并缺乏疗效满意的治疗方法, 因此预后差, 长期生存率低^[2]。近年来, 临床上将索拉非尼广泛应用于晚期原发性肝癌的靶向治疗, 其临床疗效及安全性已得到

国内外学者的认可^[3]。本院对 2009 年 10 月~2011 年 6 月收治的 18 例晚期原发性肝癌患者应用索拉非尼治疗, 取得满意疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

2009 年 10 月~2011 年 6 月本院收治的 18 例晚期原发性肝癌患者, 均经肝穿刺活检进行病理诊断或至少有 2 种影像学资料证实为原发性肝癌。其中男 15 例, 女 3 例; 年龄 17~69 岁, 中位

年龄 51 岁; ECOG 评分为 0~2 分。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 1 处经 CT 或 MRI 证实为可评估病灶; 肝功能 Child-Pugh A 级 14 例, B 级 4 例; 单个肿瘤 1 例, 2 个以上 17 例; 合并有门静脉癌栓患者 8 例, 肺转移 6 例, 骨转移 2 例, 肝移植术后复发伴转移 2 例。

所有患者予口服索拉非尼(商品名: 多吉美, 德国拜耳医药保健股份公司生产), 400mg/次, 2 次/d, 每次间隔 12 h, 注意服药前后 2 h 内禁食高脂食物。若发生 3~4 级限制性毒副作用, 予酌情减半用量或停药。治疗过程中每 4~6 周进行 1 次影像学检查, 并评价临床疗效及药物毒性反应; 对全部患者进行追踪随访, 记录和评价平均服药时间、平均疾病进展时间、6 个月生存率、1 年生存率及生存质量。

临床疗效按照 RECIST 标准分为: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。有效率(%) = (CR + PR) 例数/总例数 × 100%, 至少 2 个周期评价 1 次; 药物相关毒性反应分级根据美国国立癌症研究所常见毒性事件标准第 3 版(NCI-CTCAE version 3.0)进行评价; 生存质量状况以 Karnofsky 评分标准进行评价, 治疗后较治疗前 Karnofsky 评分增加 ≥ 10 分为改善, 减少 ≥ 10 分为下降, 变化 < 10 分者为稳定。

2 结 果

18 例患者共随访 20~76 周, 服药 8 周后, 18 例患者均为 SD(100%); 服药后 16 周后, 1 例腹水消失, 为 PR(5.56%), 13 例为 SD(72.22%), 4 例为 PD(22.22%)。

入组的 18 例患者中出现手足皮肤反应 15 例(83.33%), 腹泻 8 例(44.44%), 血压升高 1 例(5.56%), 白细胞及血小板下降 1 例(5.56%), 其中部分患者出现 2 项或 2 项以上毒副反应。大多数患者为 1~2 级毒副反应, 少数为 3 级毒副反应, 未发生 4 级毒副反应。其中 1 例因 3 级手足皮肤反应而减量, 其余患者经对症处理后症状缓解, 均能耐受。

全组随访中死亡 6 例, 18 例患者总服用多吉美时间 5~19 月。平均服用索拉非尼时间 11.9 月, 平均病情进展时间 5.8 个月。6 个月生存率 94.44%(17/18), 1 年生存率 50.00%(9/18)。生存质量改善 6 例(33.33%), 稳定 8 例(44.44%), 下降 4 例(22.22%)。

3 讨 论

亚太地区的 Oriental 研究以及全球开展的 SHARP 研究发现, 索拉非尼可提高总生存期及疾病进展时间, 有效阻止病情恶化, 开创了肝癌靶向治疗的新时代^[4]。索拉非尼是首个被批准应用于临床的新型多靶点抗肿瘤药物, 具有双重抗肿瘤作用^[5]。其作用机理主要包括: ① 抑制受体酪氨酸激酶, 以及 RAF/MEK/ERK 信号传导途径中的丝氨酸/苏氨酸激酶等, 从而直接抑制肿瘤细胞增殖; ② 抑制血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、VEGFR-3 以及血小板衍生生长因子受体-β(PDGFR-β)等, 从而阻断肿瘤新生血管生成, 间接抑制肿瘤细胞生长^[6-7]。

本研究接受过 1 次以上 RECIST 评价的患者中, 平均病情进展时间为 5.8 个月, 其中 16 例均在服用索拉非尼 4~8 月后出现病情进展, 文献报道提示^[8], 索拉非尼治疗肾癌时出现病情进展, 继续服用患者仍可受益, 所以本研究中 16 名患者病情进展后仍选择继续服用, 其中 6 个月生存率 94.44%(17/18), 1 年生存率 50.00%(9/18)。但结果表明, 服用索拉非尼后, 很少能达到部分缓解及完全缓解, 绝大多数患者为稳定。

参考文献

- [1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74.
- [2] Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, et al. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(7): 1313.
- [3] 吴小忠, 杨 民. Sorafenib 治疗进展期原发性肝癌[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(17): 154.
- [4] Raoul J, Santoro A, Beaugrand M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status: a subanalysis from the SHARP Trial[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19 Suppl): 4587.
- [5] Chaparro M, González Moreno L, et al. Review article: pharmacological therapy for hepatocellular carcinoma with sorafenib and other oral agents[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28(11-12): 1269.
- [6] Gedaly R, Angulo P, Hundley J, et al. PI-103 and sorafenib inhibit hepatocellular carcinoma cell proliferation by blocking Ras/Raf/MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. Anticancer Res, 2010, 30(12): 4951.
- [7] Wei G, Wang M, Hyslop T, et al. Vitamin K enhancement of sorafenib-mediated HCC cell growth inhibition in vitro and in vivo[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2949.
- [8] Escudier B. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1280.