

索拉非尼联合用药治疗肝癌的研究进展

韩卓越, 代景友, 张新晨

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:目的 综述索拉非尼与各类药物联合应用治疗肝癌的方法和疗效。方法 收集近年来国内外索拉非尼与其他药物联用的相关报道。结果 索拉非尼联用卡培他滨、阿霉素、氟尿嘧啶、奥曲肽、尿嘧啶替加氟以及中药等对肝癌均有确切疗效。结论 索拉非尼与其他各类药物联合应用具有很大的实用价值, 值得临床研究、推广。

关键词:索拉非尼; 联合用药; 临床应用

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2012)05-0095-02

索拉非尼(sorafenib, Nexavar Bay 434006), 商品名为多吉美, 是一种口服的多靶点小分子丝氨酸/苏氨酸 Raf-1 激酶抑制剂, 具有广泛的抗肿瘤作用, 于 2005 年批准上市, 2007 年用于治疗无法手术切除的肝细胞肝癌。目前其在临床上应用于多种恶性肿瘤的治疗, 特别是为晚期肝癌患者延长生存时间、提高生存质量带来了一丝曙光。但是, 索拉非尼单药治疗晚期肝癌的效果依然有限, 近年来关于联合用药的研究越来越多。笔者综述索拉非尼联合用药治疗肝细胞癌(HCC)的最新进展, 报道如下。

1 单药治疗

索拉非尼对中晚期肝癌患者的效果显著, 一方面可通过抑制受体酪氨酸激酶 KIT、FLT-3 以及 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶, 抑制肿瘤细胞增生; 另一方面还可通过抑制上游受体酪氨酸激酶 VEGFR 和 PDGFR, 抑制肿瘤新生血管形成, 同时起到抗肿瘤细胞增殖和抗血管生成的双重作用^[1]。

一项随机、双盲、多中心的Ⅲ期临床试验比较了索拉非尼单药和安慰剂对晚期肝细胞癌患者的临床疗效, 共有 602 例未经系统治疗的患者被随机分入索拉非尼组和安慰剂组。研究结果显示, 索拉非尼组和安慰剂组中位总生存时间(mOS)分别为 10.7 个月和 7.9 个月, 中位疾病进展时间(mTTP)分别为 5.5 个月和 2.8 个月, 表明索拉非尼可有效延长患者的总体生存时间和疾病进展时间。同时, 索拉非尼可影响肿瘤的扩散, 索拉非尼组肿瘤扩散时间平均为 24 周, 而安慰剂组为 12 周^[2]。

虽然索拉非尼单药治疗肝癌的效果显著^[2-3], 但其剂量相关性不良反应限制了高剂量应用。另外, 索拉非尼虽然是多靶点的靶向药物, 但其作用机制与肿瘤生长的复杂机制相比仍较单一, 需联合其他抗肿瘤药物进一步完善。基础研究与临床研究均表明, 索拉非尼联合用药有独特的优势, 为临床肿瘤治疗提供了新手段。

2 联合用药的基础研究

索拉非尼联合用药效果显著。在一项联合硼替佐米对肝癌细胞系 Huh-7 和 Hep3B 作用的研究中, 索拉非尼和硼替佐米可以共同促进 Akt 失活, 发挥协同抗肿瘤作用, 联合用药组肝癌细胞凋亡率明显高于单药组^[4]。索拉非尼联合维生素 K₁ 可以协同发挥抑制 Raf 磷酸化的作用, 提高肝癌细胞对索拉非尼的药物敏感性, 促进肿瘤细胞凋亡^[4]。在动物实验中, 索拉非尼联合用药也显示出独特的优点。在人肝癌裸鼠模型中, 索拉非尼和阿伐斯汀(avastin)联合用药可以明显抑制血浆血管内皮生长因子(VEGF)、降低肿瘤体积、延长瘤鼠生存期、降低肿瘤微血管密度和促进肿瘤血管内皮细胞凋亡。应用索拉非尼的肝癌裸鼠模型, 其血浆 VEGF 是上调的, 易导致裸鼠出现耐药。而阿伐斯汀可以通过下调 VEGF 发挥抗肿瘤作用, 二者联合应用可以取长补短^[6]。

3 联合用药的临床研究

3.1 联合卡培他滨

卡培他滨是一种对肿瘤细胞有选择性活性的口服细胞毒性制剂, 可被肿瘤组织内的胸苷磷酸化酶转化为细胞毒性药物 5-氟尿嘧啶, 通过抑制 Akt 磷酸化、诱导 RKIP 表达发挥抗肿瘤作用。但考虑到肝细胞癌细胞内存在多药耐药基因和 P 糖蛋白基因产物的过表达, 因此对卡培他滨有潜在的耐药性。索拉非尼联合卡培他滨在肝细胞癌治疗中的表现不俗, 可发挥协同作用^[7]。隋忠国等^[8]进行了索拉非尼联合卡培他滨治疗肝细胞癌患者的临床研究, 治疗组 20 例给予索拉非尼 200 mg、口服、每日 2 次, 卡培他滨 1 500 mg/(m²·d)、口服、每日 1 次, 对照组 22 例单用卡培他滨(剂量用法同上), 2 个周期后进行肿瘤应答评价。结果治疗组与对照组的中位生存时间(MST)分别为 10.9 个月和 7.2 个月, 肿瘤进展时间(TTP)分别为 6.8 个月和 4.3 个月, 临床获益率(CBR)分别为 70.0% 和 40.9%, 血清甲胎蛋白(AFP)下降率分别为 65.5% 和 39.0%, 两组间毒性反应无差别。虽然入组例数较少, 但提示索拉非尼联合卡培他滨治疗肝细胞癌疗效较好, 毒性反应没有明显增加^[7]。Awada 等^[9]研究了索拉非尼和卡培他滨联合应用治疗包括肝癌在内的进展期实体肿瘤的效果, 索拉非尼 400 mg、每日 2 次和卡培他滨 850 mg/m²、每日 2 次为最佳剂量, 不良反应最小且药效最优。

3.2 联合阿霉素(多柔比星)

阿霉素是蒽环类抗生素, 能嵌合于 DNA 碱基对之间并紧密结合到 DNA 上, 使核酸中含有相当高浓度的药物, 由于这种嵌合所致空间结构的障碍, 可抑制 DNA 以及 DNA 依赖性 RNA 的合成, 发挥抗肿瘤作用。但通过该机制产生抗增生作用所需的阿霉素浓度比临床治疗中肿瘤部位的药物浓度要高, 这也是阿霉素单药治疗的缺点之一。索拉非尼联合阿霉素可协同抑制或阻断细胞增殖和生存相关的过程, 在抑制肿瘤生长和肿瘤新生血管形成方面有部分调节通路重合, 可以通过“增色效应”协同抗肿瘤^[10]。Abou-Alfa 等^[11]报道了一项Ⅱ期临床研究, 共有 96 例未经治疗的晚期肝癌患者入组, 随机分入索拉非尼联合阿霉素组(A组)和安慰剂加阿霉素组(B组), 结果两组缓解率(RR)分别为 4% 和 2%, 病情稳定率(SD)分别为 77% 和 55%, mTTP 时间分别为 8.6 个月和 4.8 个月, 中位无进展生存期(mPFS)分别为 6.9 个月和 2.8 个月, mOS 分别为 13.7 和 6.5 个月。提示索拉非尼和阿霉素联合治疗比阿霉素单药治疗药效明显提高。索拉非尼联合阿霉素治疗肝细胞癌, 可使体内阿霉素的平均血药浓度-时间曲线下总面积(AUC)增加 21%, 最大血药浓度(C_{max})增加 33%, 提示在索拉非尼和阿霉素联合应用时, 需要适当减少阿霉素的剂量强度^[12]。

3.3 联合氟尿嘧啶

氟尿嘧啶在肿瘤细胞内转化为5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸(5-F-dUMP),可与还原型四氢叶酸及胸腺嘧啶核苷酸合成酶(TS)以共价键结合形成三元复合物,使TS酶失活,进而抑制DNA的合成,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。但氟尿嘧啶类药物自身毒性过大,临床应用剂量较低,多作为联合用药治疗的基础药物。Petrini等^[13]进行了索拉非尼联合低剂量氟尿嘧啶治疗肝细胞癌患者的临床研究,结果38例患者中,1例获得部分缓解(PR),17例病情稳定(SD);mPFS为9.6个月,mTTP和OS时间分别为7.6个月和12.2个月;Ⅲ度、Ⅳ度不良反应有皮疹11例,手足综合征21例,腹泻4例,口腔炎24例,腹泄4例,高血压11例,高胆红素血症8例,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高11例,丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高8例,出血3例,心脏病变2例。结果提示,索拉非尼联合低剂量氟尿嘧啶方案疗效肯定,不良反应是可预期、可控制的。

3.4 联合尿嘧啶替加氟

尿嘧啶替加氟与替加氟相同,可在体内逐渐转变为氟尿嘧啶而起干扰、阻断DNA和RNA、蛋白质合成。实验研究证明,尿嘧啶可阻断替加氟的降解作用,特异性提高肿瘤组织中氟尿嘧啶及其活性代谢物质的浓度。一项Ⅱ期研究共纳入了53例晚期肝细胞癌患者,给予索拉非尼联合尿嘧啶替加氟治疗,结果中位生存时间为3.7个月;3例患者(5.67%)获部分缓解,27例(50.94%)获稳定,PFS和OS分别为3.7个月和7.4个月;手足皮肤反应是最常见的不良反应,较单药治疗多见,其余不良反应无明显增加。索拉非尼联合尿嘧啶替加氟治疗晚期肝细胞癌可提高疗效^[14]。

3.5 联合奥曲肽

奥曲肽为人工合成的8肽环状化合物,具有与生长抑素类似的作用,具有一定的抗肿瘤作用。奥曲肽与索拉非尼联合应用于恶性肿瘤,既可增强疗效又可减轻索拉非尼的毒副作用^[15]。Prete等^[16]将50例晚期肝细胞癌患者(Child分级为A级或B级),给予索拉非尼800mg口服、每日1次,长效奥曲肽40mg口服、每日1次。结果5例部分缓解(10%),33例稳定(66%),13例疾病进展(24%),mTTP时间为7.0个月,mOS为12个月;治疗均良好耐受,3度不良反应有腹泻(6%)和高血压(4%)。提示索拉非尼联合奥曲肽治疗晚期肝细胞癌显示出可行性和良好的前景,在常规应用索拉非尼基础上应用奥曲肽能明显改善患者的生活质量,延长生存期,减少肿瘤复发。

3.6 联合中医药

王雄文等^[17]研究了索拉非尼联合辨证中药汤剂对晚期原发性肝癌的临床疗效。39例患者中,18例给予索拉非尼400mg口服、每日2次加辨证中药汤剂治疗(中西组),21例仅用辨证中药汤剂治疗(中医组)。结果中西组与中医组治疗3个月后临床获益率分别为77.8%和57.1%,6个月生存率分别为94.9%和85.7%,完成12个月随访患者分别为11例和15例,12个月生存率分别为54.5%和33.3%,12个月生存率差异显著($P < 0.05$)。提示索拉非尼配合辨证中药汤剂治疗,可提高临床获益率及1年生存率。

4 结语

索拉非尼联合药物治疗肝癌有较好疗效,不仅能够增加化学治疗药物抗癌效果,且能减轻毒副反应,延长患者生存时间、改善患者生活质量。但是,索拉非尼联合药物治疗癌症目前仍处于探索阶段,各种联合方案应用例数较少,特别是确切的作用机制尚需进一步研究。

作者简介:韩卓越,男,硕士研究生,研究方向为肝脏肿瘤联

合治疗及肿瘤耐药性相关机制的,(电子信箱)hanzhuoyue2011@163.com;张新晨,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为肝胆胰肿瘤基因诊断及治疗,本文通讯作者,(电话)0451-86297419。

参考文献:

- [1] Wilhelm SM, 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]. Cancer Res, 2004, 64(19): 7 099-7 109.
- [2] Hampton T. Cancer drug trials show modest benefit: drugs target liver, gastric, head and neck cancers[J]. JAMA, 2007, 298(3): 273-275.
- [3] 田学禄. 肝癌治疗药物的研究新进展[J]. 中国药业, 2009, 18(24): 64-66.
- [4] Chen KF, Yu HC, Liu TH, et al. Synergistic interactions between sorafenib and bortezomib in hepatocellular carcinoma involve PP2A-dependent Akt inactivation[J]. J Hepatol, 2010, 52(1): 88-95.
- [5] 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): 2 949-2 958.
- [6] 陈逢生, 崔彦芝, 郑航, 等. 索拉非尼联合顺铂对人肝癌裸鼠移植瘤生长的抑制作用[J]. 山东医药, 2009, 49(48): 9-11.
- [7] Finn RS, Zhu AX. Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: focus on VEGF and bevacizumab[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 9(4): 503-509.
- [8] 隋忠国, 薛宏伟, 荆凡波, 等. 索拉非尼联合卡培他滨治疗肝细胞癌患者的临床研究[J]. 中国药房, 2008, 19(11): 848-849.
- [9] Awada A, Gil T, Whenham N, et al. Safety and Pharmacokinetics of Sorafenib Combined With Capecitabine in Patients With Advanced Solid Tumors: Results of a Phase 1 Trial[J]. J Clin Pharmacol, 2011, 53(3): 271.
- [10] Hutchinson L. Targeted therapies: Doxorubicin and sorafenib improves survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(2): 61.
- [11] Aboualfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial[J]. JAMA, 2010, 304(19): 2 154-2 160.
- [12] Richly H, Schultheis B, Adamietz IA, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from a phase I extension trial[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(4): 579-587.
- [13] Takimoto CH, Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials[J]. Cancer Chemother Pharmacol. 2008, 61(4): 535-548.
- [14] Hsu CH, Shen YC, Lin ZZ, et al. Phase II study of combining sorafenib with metronomic tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2010, 53(1): 126-131.
- [15] Chan HY, Grossman AB, Bukowski RM. Everolimus in the treatment of renal cell carcinoma and neuroendocrine tumors[J]. Adv Ther, 2010, 27(8): 495-511.
- [16] Prete SD, Montella L, Caraglia M, et al. Sorafenib plus octreotide is an effective and safe treatment in advanced hepatocellular carcinoma: multicenter phase II So. LAR. study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(5): 837-844.
- [17] 王雄文, 陈日辉. 索拉非尼配合辨证中药汤剂治疗晚期原发性肝癌18例临床观察[J]. 药物与临床, 2008, 5(35): 48-49.

(收稿日期:2011-05-17)