

索拉非尼治疗晚期肝细胞癌 36 例临床观察

330029 南昌 江西省肿瘤医院肝肿瘤诊断治疗中心 饶荣生, 魏小勇, 李小军

【摘要】目的 观察索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的疗效及毒副作用。**方法** 36 例晚期肝癌患者口服索拉非尼 400mg, 每天 2 次, 按照 RECIST 标准评价客观有效率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 以及中位肿瘤进展时间 (mTTP)、中位生存时间 (mOS)。**结果** 全组获 PR 4 例 (11.11%), MR 6 例 (16.66%), SD 12 例 (33.33%), PD 14 例 (38.88%), ORR 为 11.11%, DCR 61.1%。出现手足皮肤反应 22 例 (61.11%), 腹泻 6 例 (16.66%), 高血压 2 例 (5.55%), 骨髓抑制 4 例 (11.11%)。生存 3 个月 34 例 (94.44%), 6 个月 29 例 (80.55%), 9 个月 25 例 (69.44%), 1 年以上 2 例, mOS 为 10.9 个月, mTTP 5.2 个月。生存质量改善 18 例 (50%), 稳定 10 例 (27.77%), 降低为 8 例 (22.22%)。**结论** 索拉非尼治疗晚期肝癌疗效好, 毒副反应较轻。

【关键词】 索拉非尼; 肝细胞癌

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2010)04-0350-02

The efficacy of sorafenib in the treatment of 36 cases hepatocellular carcinoma at advanced stages

RAO Rong-sheng, WEI Xiao-yong, LI Xiao-jun. Hepatocellular Carcinomas Diagnosis and Treatment Center, Jiangxi Provincial Cancer Hospital, Nanchang 330029, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and side effects of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma at advanced stages. **Methods** Patients with advanced HCC were treated with sorafenib 400mg, bid. The objective response was evaluated by RECIST criteria. Efficacy was evaluated by disease control rate (DCR) and time to progression (TTP). Survival time was evaluated with median survival time (mOS). We used Karnofsky score to evaluate the quality of life before and after treatment. **Results** Four patients achieved PR (11.11%), 6 patients achieved MR (16.66%), 12 patients achieved SD (33.33%), 14 patients achieved PD (38.88%). Objective response rate (ORR) was 11.11%, DCR (PR + MR + SD) was 61.1%. Twenty-two patients had hand-foot skin reaction (61.11%); 6 patients had diarrhea (16.66%); 2 patients had hypertension (5.55%); 4 patients had bone marrow suppression (11.11%). Survival of 3 months was 34 patients (94.44%), survival of 6 months was 29 patients (80.55%), survival of 9 months was 25 patients (69.44%), 2 patients live more than 1 year, mOS was 10.9 months, mTTP was 5.2 months; quality of life was improved in 18 patients (50%). **Conclusion** Sorafenib was effective and well tolerable in the treatment of hepatocellular carcinoma at advanced stages. Sorafenib should be used as conventional therapy in advanced HCC in China.

【Key Words】 Sorafenib; Hepatocellular carcinoma

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 其发病率高, 对患者的危害大, 缺乏有效的治疗方法, 手术切除被公认为早期肝癌的最佳治疗选择, 但由于原发性肝癌起病隐匿, 早期无明显症状, 一旦确诊大多为中晚期, 能获手术切除机会的患者不到 20%, 近几年索拉非尼作为晚期原发性肝癌的靶向治疗已被临床广泛使用, 其疗效已得到国内外的肯定^[1]。我们从 2007 年至 2009 年 3 月采用索拉非尼治疗晚期原发性肝癌 36 例, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 36 例患者中男性 33 例, 女性 3 例; 年龄最大的 83 岁, 最小的 18 岁, 中位年龄 44 岁。全部病例均经 CT 或 MRI、B 超作定位诊断, 肿瘤 $\geq 5\text{cm}$ 。单个肿瘤 12 例, 2 个以上 24 例。合并门静脉癌栓者 26 例, 肝门及腹膜后淋巴结转移 17 例, 肺转移 8 例, 骨转移 3 例。AFP、CEA、CA19-9 作为定性诊断; AFP $\geq 400\text{ng/ml}$ 者 28 例、CEA $\geq 7\text{ng/ml}$ 者 3 例、CA19-9 $\geq 30\text{ng/ml}$ 者 22 例。所有患者都经肝穿活检取得病理诊断, 均为原发性肝细胞型肝癌。

Child-Pugh A 级 26 例, Child-Pugh B 级 10 例。

1.2 入组标准 全部病例临床诊断符合晚期原发性肝癌的诊断标准, 肝功能为 Child-Pugh A 级或 Child-Pugh B 级; ECOG 评分在 0~2, 中性粒细胞计数 $\geq 3 \times 10^9/L$, 血小板计数 $\geq 60 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $\geq 85 g/L$;

1.3 药物与给药方法 索拉非尼(商品名:多吉美), 剂量为每次 400mg, 口服, 每天 2 次, 间隔 12 小时, 连续不间断服药, 服药前后 2h 禁止高脂饮食, 如出现 3~4 级限制性毒副作用, 酌情予剂量减半或停药。

1.4 疗效评价 治疗期间每 4~6 周行影像学检查, 并按照 RECIST 标准进行客观疗效评价, 分为 CR、PR、MR、SD 和 PD。以 CR + PR 计算有效率 (RR), 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率 (DCR), 至少 2 个周期进行评价。

1.5 生存期与生存质量 对全部患者进行追踪随访, 记录患者的生存情况, 采用中位生存期 (mOS) 和中位肿瘤进展时间 (mTTP)。生存质量状况以 Karnofsky 评分标准对治疗前与治疗后比较, 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

2.1 疗效 全组获 PR 4 例, MR 6 例, SD 12 例, PD 14 例, RR 率为 11.11% (4/36), DCR 率 61.1% (22/36)。获益患者的维持时间均超过 4 个月, 用药后 AFP 下降患者 16 例, 升高者 20 例。

2.2 毒副反应 36 例患者中出现手足症状 22 例 (61.11%), 腹泻 6 例 (16.66%), 高血压 2 例 (5.55%), 骨髓抑制 4 例 (11.11%)。患者发生的不良反应多数为 1、2 级, 分别为 17 例 (47.22%) 和 10 例 (27.78%), 3 级毒副反应为 5 例 (13.89%), 其中 1 例因为 3 级手足症状而减量; 其余经对症处理后患者均能耐受; 未见 4 级毒性反应发生。

2.3 生存期与生存质量 全组随访中死亡 14 例; 服药后生存 3 个月 34 例 (94.44%), 生存 6 个月 29 例 (80.55%), 生存 9 个月 25 例 (69.44%), 1 年以上 2 例, mOS 为 10.9 个月, mTTP 5.2 个月; 生存质量改善 18 例 (50%), 稳定 10 例 (27.77%), 下降为 8 例 (22.22%)。

3 讨论

索拉非尼是一种新型的口服多靶点抗肿瘤药,

具有双重抗肿瘤作用。一方面, 通过抑制 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路来抑制肿瘤细胞增殖和生存; 另一方面, 通过靶向抑制酪氨酸激酶受体来阻止肿瘤血管生成, 间接抑制肿瘤细胞的生长, 从而起到抗肿瘤的作用。HCC 是一种高度血管源性肿瘤, 血管发生和 RAF/MEK/ERK 级联信号通路对 HCC 的发展起关键作用^[2]。

索拉非尼经一系列临床试验证实对晚期肝癌疗效明显, 安全性好, 成为第一个可以显著延长晚期 HCC 患者生存期的系统治疗药物和新标准。此外, 索拉非尼可以在肿瘤稳定而未获得缓解的情况下延长无进展时间 (PFS) 也很有意义。我们观察发现, 索拉非尼可以改善患者的中位生存期和肿瘤进展时间, 但对症状的进展时间改善并不理想, SHARP^[3] 研究和 Oriental 研究结果均显示, 索拉非尼组较安慰剂组在 OS、TTP、PFS 等方面显示明显的风险比 (HR) 优势。索拉非尼的毒副反应有其特点, 本研究观察到的副作用种类与以往报道相似, 但发生率有所不同, 手足皮肤反应较高, 达到 61.1%, 腹泻则较同类研究低。Veronese 等^[4] 报道 75% 患者在治疗 3 周后血压升高超过 1.3kPa (10mmHg), 本组仅 5.55% 患者出现血压升高, 这些差别可能与种族差异有关, 与本研究病例数较少也有一定关系。索拉非尼的适应症目前仅对晚期肝癌患者, 那么在早、中期肝癌的治疗和术后复发的预防是否还有更大的空间? 可以相信, 随着研究的不断深入和实践经验的积累, 此类药物必将为更多的晚期 HCC 患者带来新的希望。

参考文献

- [1] 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): 4587-4588.
- [2] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma [J] Hepatol, 2004, 41: 864-880.
- [3] Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced Hepatocellular Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [4] Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006 [J]. J Clin Oncol, 2006, 22: 1363-1368.

收稿日期: 2010-01-04; 修回日期: 2010-02-05