

## 索拉非尼治疗晚期肝细胞癌 10 例临床观察

830001 乌鲁木齐 新疆维吾尔自治区人民医院肿瘤内科 马 蕾, 柳 江

**【摘要】目的** 观察索拉非尼治疗国人晚期肝癌的临床疗效及不良反应。**方法** 10 例晚期肝细胞癌患者口服索拉非尼 400mg, 每日 2 次, 至少用药 6 周以上评价疗效。**结果** 10 例患者均可评价疗效, 获得 CR 0 例, PR 2 例, SD 3 例, PD 5 例, 中位 TTP 为 4.5 个月。主要不良反应为皮疹、腹泻、恶心、呕吐以及手足皮肤反应。**结论** 索拉非尼治疗国人晚期肝癌患者的疗效较好, 不良反应可以耐受。

**【关键词】** 肝细胞癌; 索拉非尼

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2010)04-0368-02

### Clinical observation of sorafenib monotherapy in 10 patients with advanced hepatocellular carcinoma

MA Lei, LIU Jiang. Department of Oncology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. Urumqi 830001, China

**【Abstract】Objective** To evaluate the clinical efficacy and toxicity of sorafenib monotherapy in 10 patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Ten patients with advanced HCC were treated with sorafenib 400 mg twice daily. Efficacy was evaluated by RECIST criteria after six weeks' sorafenib treatment. **Results** Ten patients had evaluable lesions. Two patients achieved PR, 3 patients achieved SD, 5 patients achieved PD, TTP was 4.5 months. The main side effects were diarrhea, hand-foot syndrome and nausea/vomiting. There were no death events during sorafenib treatment. **Conclusion** Sorafenib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma is effective and tolerable in Chinese HCC patients.

**【Key Words】** Hepatocellular carcinoma; Sorafenib

原发性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 62.6 万/年, 占全球癌症死亡原因第 3 位, 仅次于肺癌和胃癌<sup>[1]</sup>。由于诊断时大多数已处于晚期缺乏有效的治疗方法, 通常预后很差<sup>[2,3]</sup>。

索拉非尼是一种小分子多靶点药物, 目前已有的临床试验证实其对晚期肺癌治疗有效。我科自 2008 年 7 月至 2009 年 7 月使用索拉非尼治疗晚期肝细胞癌 10 例, 疗效较好, 现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 本组 10 例晚期肝细胞癌患者均经病理组织学或细胞学检查确诊。10 例患者不能接受手术或局部治疗, 或在手术或局部治疗后出现病情进展。男性 8 例, 女性 2 例, 年龄 37~67 岁, 中位年龄 52 岁。KPS 评分  $\geq 60$ , 具有客观观察指标, 预计生存期在 3 个月以上。全部病例按 TNM 分期均为 IV 期, 转移部位: 肝内转移 7 例次、肺转移 6 例次,

腹腔转移 4 例次, 骨转移 3 例次, 腹膜后淋巴结 5 例次, 颈部淋巴结转移 3 例次。肝功 Child-Pugh 评分为 A 级, 均有肝炎、肝硬化病史, 肾功能、心电图及血常规指标正常。

**1.2 给药方法** 连续口服索拉非尼 400mg, 每日 2 次, 直至出现进展或发生严重不良事件或死亡。

**1.3 评价标准** 按 RECIST 疗效评价标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。根据 Karnofsky 进行生活质量评分。按照抗癌药物毒性反应分级进行毒性评价标准。

### 2 结果

**2.1 临床疗效** 本组 10 例患者均完成 6 周以上索拉非尼治疗。获 CR 0 例, PR 2 例, SD 3 例, PD 5 例, 中位 TTP 为 4.5 个月。

**2.2 治疗后 KPS 评分及体重变化** 4 例 KPS 评分稳定, 2 例提高, 其中提高 20 分以上者 1 例。

**2.3 不良反应** 10 例患者不良事件的严重程度主

要为 1 或 2 级,包括皮疹、腹泻、恶心呕吐、手足皮肤反应、脱发、食欲减退、声音改变、体重下降等。1~2 级恶心呕吐 3 例,腹泻 1 例,谷丙转氨酶升高 2 例,1 级手足皮肤反应 4 例,2 级手足皮肤反应 1 例,声音嘶哑 2 例,咯血 1 例。无 1 例因药物不良反应而终止治疗。

### 3 讨论

由于乙型肝炎病毒感染、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 34.7 万人/年,占到全球的 55%,而死亡 32.3 万人,占全球的 45%,在肿瘤致死病因中仅次于肺癌,位居第二。肝细胞癌由于起病隐匿,早期症状不典型和诊断困难,确诊时大多数患者已达局部晚期或远处转移,只有 15% 的患者适合根治性手术切除。由于患者往往存在基础性肝病(肝炎、肝硬化和肝功能异常),晚期肝癌的治疗非常棘手。介入治疗可有效治疗部分中晚期患者,但肿瘤复发和转移影响其远期疗效,系统化疗临床常用,但尚无证据表明可能延长生存,也缺乏公认的有效药物和标准方案,因此,晚期患者常常面临无药可医的困境,预后很差,中位生存期在我国患者仅有 3~6 个月,而欧美患者不过为 6~9 个月<sup>[4]</sup>。

肝癌的发病机制十分复杂,其发生、发展和转移与多种基因的突变、细胞信号传导通路和新生血管增生异常等密切相关,其中存在多个关键性环节,是进行分子靶向治疗的理论基础和潜在的靶点。近年来,分子靶向药物治疗肝癌已逐渐引起重视,正在成为新的研究热点。分子靶向治疗的代表性新药索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂,通过靶向作用于丝氨酸/苏氨酸激酶 RAF 及受体酪氨酸激酶,包括血管内皮生长因子受体(VEGFRs)和血小板源性生长因子受体  $\beta$ (PDGFR- $\beta$ )等,同时抑制肿瘤细胞的增殖和肿瘤新生血管的生成<sup>[4]</sup>。

近年来,索拉非尼治疗肝癌受到高度的关注。两个大型的 III 期临床研究(全球开展的 SHARP 研究和亚太地区的 Oriental 研究)取得了突破性进展,证实索拉非尼能有效地阻止病情恶化,显著延长晚期肝癌患者的生存时间,开创了肝癌靶向治疗的新

时代<sup>[5]</sup>。SHARP 研究结果提示,索拉非尼治疗后中位 OS 为 10.7 个月,中位 TTP 5.5 个月(独立影像学评估分析)<sup>[6]</sup>。

索拉非尼成人剂量为 400mg,每日 2 次,空腹或伴低脂、中脂饮食服用,如果进食高脂肪食物,则应在进食前至少 1h 或进食后 2h 服用,治疗需持续进行,直至患者不再获益或者出现不能耐受的毒性反应,该药可能会引起的常见不良反应包括手足皮肤反应(即手掌足跖红斑感觉障碍综合征)、腹泻、皮疹、脱发、恶心呕吐、高血压、疲劳以及血液毒性中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少、贫血等,其它少见不良反应有心肌缺血、心肌梗死、出血、声音嘶哑、脂肪酶和淀粉酶、转氨酶短暂异常升高(大多数为无症状性),其中手足皮肤反应及皮疹临床多见,通常为 1~2 级,并多发生于索拉非尼治疗的前 6 周,可通过防止足部受压、用低浓度硫酸镁温水浸泡皮肤患处、足部使用尿素软膏或润肤乳液等改善手足皮肤反应,通过告知患者避免热水沐浴、避免直接日晒、适当给予口服抗组胺药物、皮疹发痒时使用止痒药物来改善皮疹。

本组 10 例晚期肝细胞癌患者单用索拉非尼获 2 例 PR,3 例 SD,中位 TTP 为 4.5 个月,提示索拉非尼可控制肿瘤生长、延长患者的生存期,其毒副反应可以通过对症治疗或减量得到缓解,无治疗相关死亡,适合作为治疗晚期肝细胞癌的标准方案。

### 参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.
- [2] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2003, 362: 1907-1917.
- [3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42: 1208-1236.
- [4] 于金明, 左文述. 现代临床肿瘤学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2006: 1721-1754.
- [5] Llovet JM. Sorafenib in advanced hepatocellular Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378-390.
- [6] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 4293-4300.

收稿日期: 2010-01-07; 修回日期: 2010-02-08