

不同剂量索拉非尼治疗肝细胞癌的疗效和安全性比较

卢禹婷¹, 刘慧¹, 申燕军², 战寒秋^{1*}

1. 首都医科大学附属北京地坛医院 药学部, 2. 肿瘤科, 北京 100015

【摘要】目的 回顾性分析800 mg/d标准剂量与400 mg/d低剂量索拉非尼治疗肝细胞癌(HCC)的疗效和安全性。**方法** 纳入首都医科大学附属北京地坛医院2018年9月至2020年10月接受索拉非尼治疗的HCC患者。评价两组患者客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、疾病进展时间(TTP)及安全性。**结果** 共分析70例患者,其中标准剂量组48例,低剂量组22例。治疗1、3、6、12个月后,标准剂量组与低剂量组DCR(86.5%比90.0%、82.9%比61.9%、68.2%比60.0%、50.0%比33.3%)、ORR(32.4%比35.0%、31.7%比19.0%、22.7%比20.0%、12.5%比0.0%),差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。标准剂量组与低剂量组发生不良反应主要为血压升高、腹泻、乏力、手足综合征,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 低剂量索拉非尼治疗HCC与标准剂量相比,疗效及安全性基本一致。

【关键词】 索拉非尼;肝细胞癌;疗效;安全性

【中图分类号】 R979.19

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0030-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.007

The efficacy and safety of different doses of Sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison study

LU Yu-ting¹, LIU Hui¹, SHEN Yan-jun², ZHAN Han-qiu^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Oncology, Beijing DiTan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

【Abstract】Objective To retrospectively analyze the efficacy and safety of 800 mg/d standard dose and 400 mg/d low-dose Sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The patients with HCC treated with Sorafenib in Beijing DiTan Hospital from 2018-9-1 to 2020-11-1 were included in the analysis, including 48 cases in the standard dose group and 22 cases in the low-dose group. The objective response rate (ORR), the disease control rate (DCR), the time to progression (TTP) and safety of the two groups were evaluated. **Results** After 1, 3, 6 and 12 months, the DCR of standard dose group and the low-dose group was 86.5% vs. 90.0%, 82.9% vs. 61.9%, 68.2% vs. 60.0%, 50.0% vs. 33.3%, respectively; and ORR was 32.4% vs. 35.0%, 31.7% vs. 19.0%, 22.7% vs. 20.0%, 12.5% vs 0, there was no significant difference in ORR and DCR between the two groups (all $P>0.05$). The main adverse reactions in the standard dose group and the low-dose group were including increased blood pressure, diarrhea, fatigue, and hand-foot syndrome. There was no statistical difference in the incidence of these adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with the standard dose, the efficacy and safety of low-dose Sorafenib in the treatment of HCC are basically the same.

【Key words】 Sorafenib; hepatocellular carcinoma; efficacy; safety

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种肝脏恶性肿瘤,在全球恶性肿瘤中排名第5位^[1]。我国是肝癌高发国家,每年肝癌发病人数居全球第

一^[2]。由于早期症状不典型,因此肝癌的早期诊断率较低,大多数患者在确诊时已经达到中晚期^[3],失去了根治性手术的机会。对于失去手术机会的患者,药

基金项目:北京药学会临床药学研究项目

*通信作者:战寒秋, E-mail: 15901403138@139.com

物治疗是主要治疗手段。索拉非尼是第一个上市用于治疗HCC的分子靶向药物,也是晚期HCC的一线治疗药物^[4]。临床应用中,医师会根据患者的年龄、身高、体质量、胸水、腹水及胃食管静脉曲张等情况,评估患者的药物耐受性,对于无法耐受索拉非尼正常剂量的患者,会进行个体化减量。减量应用索拉非尼对疗效的影响国外报道较少,且结论不一致,而国内相关研究还处于空白。本研究旨在对比标准剂量和低剂量索拉非尼治疗HCC的疗效及安全性,以期为临床合理使用索拉非尼提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院2018年9月至2020年10月期间接受索拉非尼治疗的HCC患者。

纳入标准:①根据《原发性肝癌诊疗规范》(2019年版)^[5]的诊断标准明确诊断为HCC;②接受索拉非尼标准剂量或低剂量治疗时间 ≥ 1 个月;③年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①有其他器官恶性肿瘤病史者;②用药前1个月及用药期间使用其他靶向药物、程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂或其配体(programmed death protein ligand 1, PD-L1)抑制剂等其他抗肿瘤治疗;③合并严重的心、脑、肾或其他系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 根据索拉非尼不同使用剂量分为标准剂量组与低剂量组。标准剂量组:口服索拉非尼800 mg/d;低剂量组:口服索拉非尼400 mg/d。

1.2.2 疗效及安全性评价 于治疗1、3、6、12个月,根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评估疗效,并计算客观缓解率(object response rate, ORR)=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。并统计两组患者疾病进展时间(time to progression, TTP)。根据美国国立癌症研究所常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTC-AE)3.0进行不良反应的评价,记录治疗过程中

出现的不良反应。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0对所有数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用随机样本 t 检验进行组间比较, χ^2 检验比较计数资料。以Fisher精确检验比较两组患者DCR、ORR, χ^2 检验比较两组患者不良反应,采用Kaplan-Meier (KM)方法绘制TTP曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入接受索拉非尼治疗的HCC患者70例,标准剂量组48例,低剂量组22例。两组患者性别、病因、Child-Pugh分级、巴塞罗那分期以及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。年龄[标准剂量组为(60.31 \pm 8.41)岁,低剂量组为(62.86 \pm 10.03)岁],差异亦无统计学意义($\chi^2=1.108, P > 0.05$)。

2.2 疗效

两组患者治疗1、3、6、12个月时,ORR、DCR差

表1 不同特征在两组患者间的比较(n)

特征	标准剂量组	低剂量组	χ^2 值	P 值
性别			0.000	1.000
男	38	18		
女	10	4		
病因			1.004	0.597
乙型病毒性肝炎	42	18		
丙型病毒性肝炎	5	3		
其他	1	1		
Child-Pugh 分级			3.145	0.204
A 级	34	11		
B 级	12	9		
C 级	2	2		
巴塞罗那分期			0.177	0.674
B 期	20	8		
C 期	28	14		
AFP 值(ng/mL)			0.700	0.403
≥ 200	18	6		
< 200	30	16		

注:AFP表示甲胎蛋白

异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。标准剂量组TTP为90 d,低剂量组TTP为81 d。用Kaplan-Meier法作图,并行Log-rank检验,结果显示,两组患者TTP差异无统计学意义($P=0.605$)。生存曲线见图1。

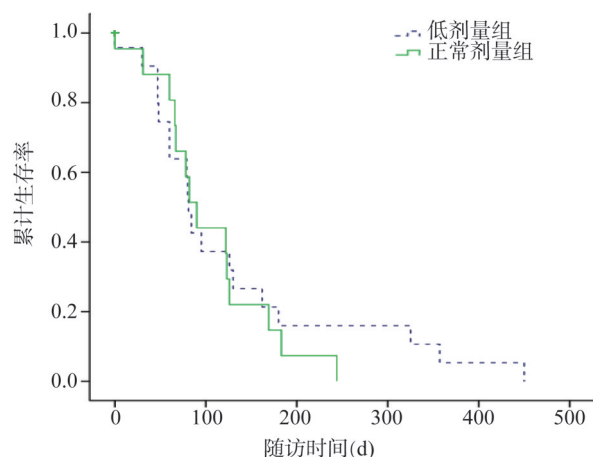


图1 索拉非尼标准剂量组与低剂量组无进展期生存曲线图

2.3 安全性

常见不良反应主要为血压升高、腹泻、手足综合征、乏力等。标准剂量组出现血压升高、腹泻、手足综合征、乏力的比例分别为12.5%、14.6%、16.7%和12.5%,低剂量组出现血压升高、腹泻、手足综合征、乏力的比例分别为4.5%、27.3%、9.1%和13.6%。标准剂量组共4例因不良反应停药,其中因肝功能损害停药2例,因甲状腺功能异常停药1例,因蛋白尿停药1例。低剂量组有1例因蛋白尿停药,1例因手足

综合征停药。其余不良反应均为1~2级,两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

3 讨论

索拉非尼是一种口服的多激酶抑制剂,通过直接阻断RAF/MEK/ERK介导的细胞信号传导通路抑制肿瘤细胞的增殖;通过抑制血小板源生长因子受体B来阻断肿瘤新生血管的生成,达到对肝脏肿瘤细胞增殖和血管生成的双重抑制作用^[6]。2008年6月,国家食品药品监督管理局获批了HCC适应证,索拉非尼成为第一个获批HCC适应证的分子靶向药物,2018年索拉非尼进入国家医保目录后,国内HCC患者用药的可及性增大。

本研究回顾性地分析了800 mg/d标准剂量和400 mg/d低剂量索拉非尼治疗HCC的疗效和安全性,发现两组治疗患者1、3、6、12个月时DCR、ORR差异均无统计学意义,表明两组患者近期疗效差异不大。此结论与宾夕法尼亚大学艾布拉姆森癌症中心的研究结果一致^[7]。一项韩国真实世界研究^[8]认为,由800 mg/d减至400 mg/d剂量组较800 mg/d剂量组患者有更长的生存期及TTP,分析原因可能是纳入起始剂量的标准不同。本研究提示,标准剂量组TTP为90 d,低剂量组TTP为82 d,两组远期疗效基本一致;GIDEON研究^[9]也同样认为两组不同剂量TTP差异无统计学意义。另外本研究800 mg/d剂量组TTP 90 d,与亚太地区一项临床试验得到的TTP 2.8个月

表2 两组患者治疗1、3、6、12个月时ORR、DCR比较[n(%)]

组别	1个月			3个月		
	例数	DCR	ORR	例数	DCR	ORR
标准剂量组	37	32(86.5)	12(32.4)	41	34(82.9)	13(31.7)
低剂量组	20	18(90.0)	7(35.0)	21	13(61.9)	4(19.0)
χ^2 值		0.000	0.039		3.346	1.118
P值		1.000	0.844		0.067	0.290
组别	6个月			12个月		
	例数	DCR	ORR	例数	DCR	ORR
标准剂量组	22	15(68.2)	5(22.7)	8	4(50.0)	1(12.5)
低剂量组	10	6(60.0)	2(20.0)	3	1(33.3)	0(0.0)
χ^2 值		-	-		-	-
P值		0.703	1.000		1.000	

注:DCR表示疾病控制率;ORR表示客观缓解率;-表示Fisher确切概率法统计

表3 不良反应发生情况在两组患者间的比较

不良反应	标准剂量组(例)	低剂量组(例)	χ^2 值	P值
血压升高	6	1	0.361	0.548
腹泻	7	6	0.877	0.349
手足综合征	8	2	0.224	0.636
乏力	6	3	0.000	1.000
声音嘶哑	2	1	—	1.000
肝功能损害	2	0	—	1.000
甲状腺功能异常	1	0	—	1.000
尿蛋白	1	1	—	0.533
腹胀	1	0	—	1.000
合计	34	14		

注:—表示 Fisher 确切概率法统计

相符^[10],而低于 START 试验报道的 TTP 9.3 个月^[11],可能与样本量较少,且多为巴塞罗那 C 期患者(60%)有关。

安全性方面,本研究统计得到两组不同剂量索拉非尼的常见不良反应为血压升高、腹泻、手足综合征、乏力等,所有不良反应都以 1~2 级为主;3~4 级不良反应,标准剂量组更易出现血压升高、手足综合征,但差异均无统计学意义($P>0.05$),与 Al-Rajabi 等^[12]研究结果一致。另外文献报道索拉非尼致腹泻发生率为 34%,手足综合征发生率为 27%,高血压发生率为 42%^[13-14],而本研究不良反应发生率较低,分析原因可能是本研究采取病历回顾性方式统计不良反应,存在出院期间不良反应监测及记录不详细,轻微不良反应患者未反馈等情况,另外本研究未纳入用药后 1 月内因不能耐受而停药的患者,也是导致不良反应发生率较低的重要原因。

综上所述,标准剂量组与低剂量组索拉非尼治疗 HCC 的疗效基本一致,安全性也无差异,临床应用中可以选择 400 mg/d 剂量的索拉非尼治疗 HCC。值得注意的是,本研究属于回顾性病历分析,可能存在偏差,另外由于样本量少、观察时间短,仍需进一步研究验证不同剂量与疗效、安全性的关系。

【参考文献】

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics

2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: global cancer statistics 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.

[3] El-serag H B, Rudolph K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7):2557-2576.

[4] Yu S J. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016[J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(1):7-17.

[5] 国家卫生健康委员会医政管理局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2):277-292.

[6] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan integrated staging score (JIS score)[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(3):207-215.

[7] Reiss K A, Yu S, Mamtani R, et al. Starting dose of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: a retrospective, multi-institutional study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(31):3575-3581.

[8] Jang J W, Tak K Y, Nam H, et al. Effectiveness of sorafenib dose modifications on treatment outcome of hepatocellular carcinoma: analysis in real-life settings[J]. J Hepatol, 2020, 73(Suppl):S900.

[9] Daniele B, Croitoru A, Papandreou C, et al. Impact of sorafenib dosing on outcome from the European patient subset of the GIDEON study[J]. Future Oncol, 2015, 11(18):2553-2562.

[10] Cheng A L, Kang Y K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1):25-34.

[11] Chung Y H, Han G, Yoon J H, et al. Interim analysis of START: study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial[J]. Int J Cancer, 2013, 132(10):2448-2458.

[12] Al-Rajabi R, Patel S, Ketchum N S, et al. Comparative dosing and efficacy of sorafenib in hepatocellular cancer patients with varying liver dysfunction[J]. J Gastrointest Oncol, 2015, 6(3):259-267.

[13] Rimola J, Díaz-González Á, Darnell A, et al. Complete response under sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: relationship with dermatologic adverse events[J]. Hepatology, 2018, 67(2):612-622.

[14] Kimura G, Kataoka M, Inami T, et al. Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017, 44:46-49.

收稿日期:2021-02-24 本文编辑:杨昕