

## 索拉非尼在肝癌治疗中的应用\*

【作者】 张传海 姜卫东

安徽省立医院肝脏外科、肝胆胰外科安徽省重点实验室 (合肥 230001)

【摘要】 肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一,死亡率高,预后不理想。近年来,应用分子靶向药物治疗肝癌取得重大突破,特别是多靶点、多激酶抑制剂索拉非尼在肝癌的治疗取得的成功。

【关键词】 肝癌;肝细胞;索拉非尼

【中图分类号】 R735.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -03-0024-03

## Sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma

【Writers】 Zhang Chuan-hai Jia Wei-dong

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma is one of the most malignant tumors in the world. HCC patients often have a high death rate and a poor clinical outcome. In recent years, targeted molecular therapy, an important breakthrough in tumor therapies, has achieved success in the treatment of hepatocellular carcinoma. Multi-target, multi-kinase inhibitor sorafenib gets success in hepatocellular carcinoma treatment.

近年来,药物治疗尤其是靶向药物治疗在中晚期肝癌治疗中的作用越来越受到重视。索拉非尼是拜耳和 Onyx 公司共同研制的一种多靶点的生物靶向新药,是最早被批准用于晚期肝癌的全身治疗药物,已经成为晚期肝癌一线标准治疗药物。

### 1 索拉非尼单药治疗肝癌

Abou-Alfa 等<sup>[1]</sup>应用索拉非尼单药治疗进展期原发性肝癌患者。结果显示:137 例患者中,3 例(2.2%)肿瘤部分缓解,8 例(5.8%)轻度缓解,46 例(33.6%)病情稳定 $\geq 16$ 周,中位至疾病进展时间为 4.2 个月,总生存期为 9.2 个月。2007 年 ASCO 大会发表了一项国际多中心 III 期随机对照治疗肝癌的 SHARP 研究结果<sup>[2]</sup>。共入组未经全身治疗的组织学证实的晚期肝癌患者 602 例,Child-Pugh 评分 A 级;随机分为索拉非尼治疗组(400 mg, bid)和对照组。在死亡例数达到 321 例(索拉非尼治疗组 143 例、对照组 178 例)时,中位总生存期分别为 10.7 个月和 7.9 个月,风险比

为 0.69 (95%CI: 0.55 ~ 0.80,  $P < 0.01$ ),表明治疗组死亡风险降低 44%,达到早期中止试验的指标。两组症状进展时间分析差异无显著性,中位无进展缓解期分别为 5.5 个月和 2.8 个月,风险比为 0.58 (95%CI: 0.45 ~ 0.74,  $P < 0.01$ )。索拉非尼治疗组部分缓解率 2%,疾病稳定率 71%;对照组部分缓解率 1%,疾病稳定率 67%,治疗组和对照组疾病控制率分别为 43% 和 32% ( $P < 0.01$ )。结果表明索拉非尼耐受性良好,其能明显延长肝癌中位生存期,此项研究结果被认为首次发现能延长原发性肝癌患者生存期的药物,并认为索拉非尼可视为此种晚期肝癌的一线治疗药物。Yau 等<sup>[3]</sup>在亚洲人群中进行了索拉非尼单药治疗乙型肝炎患者出现的晚期肝癌的 II 期临床试验。共有 51 例患者入组,包括 Child-Pugh A 级 36 例, B 级 13 例, C 级 2 例。所有患者均接受初始剂量为 400 mg、bid 的索拉非尼治疗,且均 $\geq 12$ 周。其中,4 例(7.8%)肿瘤部分缓解,9 例(17.6%)

\* 基金项目:国家自然科学基金项目 (No.81101877)

病情稳定,中位总生存期为5个月。结果表明索拉非尼对乙型肝炎患者出现的晚期肝癌有一定的治疗作用,无患者出现肺转移等肝外转移,考虑可能与索拉非尼治疗有关。Shim等<sup>[4]</sup>也同时对乙型肝炎患者出现的晚期肝癌采用索拉非尼单药治疗,结果显示索拉非尼有一定的疗效,且提示在甲胎蛋白(AFP)水平低的患者中可能有更好的疗效。Cheng等<sup>[5]</sup>在亚太人群中进行索拉非尼治疗晚期肝癌的Ⅲ期双盲随机对照临床研究。共有来自中国大陆、韩国及中国台湾的23个中心的271例初治患者入组,患者Child-Pugh评分为A级,随机给予索拉非尼(150例)或安慰剂(76例)治疗,初始剂量为400mg, bid。结果显示在索拉非尼治疗组中位总生存期为6.5个月,安慰剂组为4.2个月,风险比为0.68(95%CI: 0.50 ~ 0.93,  $P < 0.05$ )。索拉非尼治疗组中位至疾病进展时间为2.8个月,安慰剂组为1.4个月,风险比为0.57(95% CI: 0.42 ~ 0.79,  $P < 0.01$ )。结果表明在亚太人群的晚期肝癌患者中,索拉非尼与安慰剂相比可延长生存期,且耐受性良好。从以上各个中心关于索拉非尼的研究发现,其单药可以改善肝癌患者的生存率,提高其生存质量,是肝癌靶向治疗的新途径。

## 2 索拉非尼联合用药治疗肝癌

Richly等<sup>[6]</sup>报道一项Ⅰ期临床研究,采用索拉非尼与多柔比星联合用药治疗晚期肿瘤患者,其中有4例肝癌患者治疗的结果均为病情稳定,并且病情稳定维持的时间均 $\geq 1$ 年;研究还表明,联合多柔比星后,毒性反应并没有明显的增加。Shen等<sup>[7]</sup>报道试用索拉非尼联合替加氟/尿嘧啶口服治疗晚期肝癌,共入组了40例患者;在中期分析时有24例患者可以评价,其中3例获得部分缓解,11例病情稳定。该研究提示索拉非尼联合治疗晚期肝癌可以提高疗效,而不良反应并没有明显增加。Richly等<sup>[8-9]</sup>对34例肾癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌等实体瘤患者,采用多柔比星和索拉非尼(剂量为100 ~ 400mg)联合治疗。4例进展期肝癌患者在治疗后均达到了延缓病情进展

的目的;之后的进一步研究中,共入组18例晚期肝癌患者,多柔比星和索拉非尼联合治疗,结果显示索拉非尼可使多柔比星的浓度-时间曲线下面积(AVC)和最大血药浓度升高,疾病控制率达到了69%,表明索拉非尼联合多柔比星治疗晚期肝癌有较好的耐受性和疗效。Takimoto等<sup>[10]</sup>对索拉非尼联合其他抗肿瘤药物治疗晚期实体瘤的临床研究进行了综合分析,认为索拉非尼与其他药物合用后耐受性一般较好,具有较好的抗肿瘤疗效,尤其在肝癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌治疗中可能有更佳的治疗效果。在索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)的研究领域,Reyes等<sup>[11]</sup>进行的DEC-TACE联合索拉非尼单臂Ⅱ期临床研究1年和2年的生存率分别是65%和55%,中位总生存期是26个月,两者联合的毒性不大于任一药物单独使用。SOCRATES研究发现索拉非尼联合TACE治疗晚期肝癌中位总生存期预计356d,预计中位至疾病进展时间491d,结果令人鼓舞<sup>[12]</sup>。晚期肝癌化疗栓塞后索拉非尼治疗Ⅲ期临床研究(post-TACE)韩国患者获益显著,而日本患者没有明显获益,用药时长可能对研究结果有重要影响<sup>[13]</sup>。整体来说,索拉非尼联合用药优于单独用药,联合用药的效果值得期待。

## 3 索拉非尼治疗的患者选择和时机

索拉非尼并非适合每个肝癌患者,需要一个选择患者的标准,通过总结世界上主要中心研究<sup>[14-17]</sup>结果发现:门脉侵犯、淋巴结或肝外转移,美国东部肿瘤协作组行为状态评分(ECOG PS) 0~2分,Child-Pugh A-B级,无法手术治疗,肿瘤局限于局部,也无法接受肝移植,首选索拉非尼治疗。何时治疗效果较好是值得重视的,肝功能较好的患者更能通过索拉非尼治疗获益,且越早用药获益更好<sup>[18]</sup>。若患者在接受治疗后疾病出现进展,在可耐受的情况下仍可继续用索拉非尼治疗。

## 4 索拉非尼治疗的不良反应及处理

索拉非尼如同其他药物治疗一样会出现药物不良反应,患者胆红素升高现象较常见。如果是单纯的胆红素缓慢升高,其他肝功能指标变化不大,可以考虑在密切监察的情况下继续用药。对于基线胆

红素水平较高的患者,应当适当调节索拉非尼初始剂量,并在治疗过程中密切关注其他肝功能指标。无论是 SHARP 研究还是 ORIENT 研究均已表明索拉非尼无显著增加肝功能损伤及消化道出血的倾向。手足皮肤反应是索拉非尼常见不良反应<sup>[19]</sup>。对其预防措施是避免接触热水、过度摩擦,涂抹保湿霜,穿较厚的棉手套和棉袜。如果症状较重则外敷 20% ~ 40% 的尿素软膏、0.05% 氯氟美松软膏、2% 利多卡因、可待因或普加巴林<sup>[20]</sup>。

## 5 索拉非尼抗肿瘤作用机制

索拉非尼的作用机制一方面是通过靶向作用于 Ras/Raf/MEK/ERK 信号转导通路的 Raf 激酶阻断肿瘤细胞增殖<sup>[21]</sup>;另一方面是通过抑制几种与新生血管生成和肿瘤发展有关的酪氨酸激酶受体的活性,包括血管内皮生长因子受体-2、3,血小板衍生生长因子受体- $\beta$  和 c-KIT 原癌基因,阻断肿瘤新生血管生成,间接抑制肿瘤细胞的生长,从而起到抗肿瘤作用<sup>[22]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378-390.
- [3] Yau T, Chan P, Ng KK, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response [J]. Cancer, 2009, 115: 428-436.
- [4] Shim JH, Park JW, Choi JL, et al. Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135: 617-625.
- [5] Cheng AL, Kang YK, 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: 25-34.
- [6] Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors [J]. Ann Oncol, 2006, 17: 866-873.
- [7] Shen Y, Shao Y, Hsu C, et al. Phase II study of sorafenib plus tegafur/uracil (UFT) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)

- [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 15664.
- [8] Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors [J]. Ann Oncol, 2006, 17: 866-873.
- [9] 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: 579-587.
- [10] Takimoto CH, Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 61: 535-548.
- [11] Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States [J]. Cancer J, 2009, 15: 526-532.
- [12] Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, et al. First-in-men demonstration of sorafenib plus TACE for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (Socrates trial) [J]. Hepatology, 2009, 50: S1675.
- [13] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Eur J Cancer, 2011, 47: 2117-2127.
- [14] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2003, 362: 1907-1917.
- [15] Omata M. APASL Consensus Guidelines for HCC, APASL Annual Meeting, Hong-Kong, 2009.
- [16] Kudo M. Hepatocellular Carcinoma 2009 and beyond: from the Surveillance to Molecular Targeted therapy [J]. Oncology, 2008, 75: S1-S12.
- [17] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. Hepatobiliary Cancer, 2009, V2.
- [18] Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis [J]. Oncologist, 2009, 14: 70-76.
- [19] Chu D, Lacouture ME, Fillos T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis [J]. Acta Oncol, 2008, 47: 176-186.
- [20] Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib [J]. Oncologist, 2008, 13: 1001-1011.
- [21] Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-Raf is a human oncogene [J]. Cancer Cell, 2004, 6: 313-319.
- [22] 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: 7099-7109.