

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌安全性和预后因素分析

郑家平, 邵国良, 罗 君, 陈玉堂, 姚 征, 曾 晖, 郝伟远

【摘要】目的 探讨索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌(HCC)的安全性及影响预后的因素。方法 2006年2月—2012年12月,89例中晚期HCC患者接受索拉非尼靶向治疗。采用单因素和多因素分析患者各项临床病理学参数与其预后的关系,并观察索拉非尼相关不良反应。结果 74例患者可作疗效评价,死亡45例,存活27例,失访2例。疾病控制率(DCR)85.14%。中位肿瘤进展时间(mTTP)6.53个月(95%CI: 4.79 ~ 8.26个月),中位总生存时间(mOS)9.93个月(95%CI: 8.13 ~ 11.74个月)。单因素分析发现,PS评分、Child-Pugh分级、BCLC分期、肿瘤血管侵犯及不同的治疗模式对预后的影响有统计学意义。进一步多因素分析发现,Child-Pugh分级和治疗模式是患者预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )。服用索拉非尼主要不良反应为手足皮肤反应、消化道不良反应、乏力、骨髓抑制等。结论 肝功能良好的HCC患者采用TACE术后序贯索拉非尼治疗可获得较长的生存时间和疾病稳定状态。口服索拉非尼不良反应大多可以耐受。

【关键词】 癌,肝细胞;索拉非尼;治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-03-0222-04

**Sorafenib for the treatment of intermediate - advanced hepatocellular carcinomas: its safety and prognostic factors** ZHENG Jia-ping, SHAO Guo-liang, LUO Jun, CHEN Yu-tang, YAO Zheng, ZENG Hui, HAO Wei - yuan. Department of Interventional Radiology, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: SHAO Guo-liang, E-mail: 1438238471@qq.com

【Abstract】Objective To discuss the safety and prognostic factors of sorafenib in treating intermediate-advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods From February 2006 to December 2012, eighty-nine patients with pathologically - or clinically - confirmed HCC were treated with sorafenib targeted therapy. Ten factors, including gender, age, PS score, Child-Pugh, BCLC stage, AFP, vascular invasion, metastasis, therapy model, and regular oral sorafenib, were evaluated by using univariate analysis and multivariate analysis. The adverse events that were related to sorafenib targeted therapy were recorded. Results Follow-up made in March 2013 showed that 27 patients survived, 45 patients died, and 2 patients were lost in touch. The disease control rate (DCR) was 85.14%, mTTP 6.53 months (95%CI: 4.79 - 8.26), mOS 9.93 months (95%CI: 8.13 - 11.74). Univariate analysis indicated that low PS score, low Child-Pugh (CP) score, early BCLC stage, non - vascular invasion, and sequential therapy model were significantly associated with longer overall survival (OS) ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that CP score and therapy model were the independent prognostic factors ( $P < 0.05$ ). The adverse events related to oral sorafenib included mainly hand-foot skin reaction, adverse effect of gastrointestinal tract, fatigue, marrow suppression, etc. Conclusion The sufficient liver function and TACE with postoperative sequential oral sorafenib can prolong survival time as well as disease-stable duration. The sorafenib-related adverse events can be well tolerated by the patients. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 222-225)

【Key words】 carcinoma,hepatocellular; sorafenib; therapy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.03.010

基金项目:浙江省卫生高层次创新人才培养工程基金

作者单位:310022 杭州 浙江省肿瘤医院介入科

通信作者:邵国良 E-mail: 1438238471@qq.com

肝细胞肝癌(HCC)是常见的恶性肿瘤。索拉非尼具有抑制肿瘤新生血管形成和抑制肿瘤细胞增

殖的双重作用<sup>[1]</sup>。在 HCC 药物治疗中是唯一被临床证实能够延长晚期 HCC 患者总生存期(overall survival, OS),且安全性较好的药物<sup>[2-3]</sup>。中位 OS 和中位肿瘤进展时间(to tumor progress, TTP)可延长 1~3 个月。最近亚太多中心亚组研究显示,无论患者基线如何,索拉非尼治疗晚期 HCC 均安全有效,能显著延长 OS 和 TTP<sup>[4]</sup>。本研究旨在进一步探索索拉非尼治疗中晚期 HCC 患者的安全性及影响预后的因素。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 入选条件 ① 年龄  $\geq 18$  岁;② 组织学或临床诊断为 HCC<sup>[5]</sup>;③ PS 评分 0~2;④ 未接受全身化疗;⑤ 预计生存期  $\geq 12$  周;⑥ 实验室检查,白细胞计数  $\geq 3 \times 10^9/L$ ,血小板计数  $\geq 60 \times 10^9/L$ ,血红蛋白  $\geq 85 g/L$ ;总胆红素  $\leq 1.5$  倍正常上限,丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)  $\leq 5$  倍正常上限;血清肌酐水平  $\leq 1.5$  倍正常上限;凝血酶原时间较正常延长  $\leq 6 s$ (表 1)。

表 1 入组患者临床资料

临床资料	n(89)	百分比(%)
年龄		
18~60	62	69.7
>60	27	30.3
性别		
男	76	85.4
女	13	14.6
PS 评分		
0~0	82	92.1
2	7	7.9
Child-Pugh		
A~B	82	92.1
C	7	7.9
AFP(ng/ml)		
$\geq 200$	67	75.3
<200	22	24.7
肿瘤血管侵犯		
是	31	34.8
否	58	65.2
肝外转移		
是	39	43.8
否	50	56.2
BCLC 分期		
B~C	82	92.1
D	7	7.9
治疗模式		
单药	10	11.2
补救性	41	46.1
序贯	38	42.7
服用情况		
规律	60	67.4
不规律	39	32.6

1.1.2 排除标准 ① 中枢神经系统转移;② 严重的基础疾病,包括心脏病、感染及肾功能不全等;③ 难以控制的高血压;④ 30 d 内有重大手术或消化道出血史。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2006 年 2 月—2012 年 12 月,共有 89 例中晚期 HCC 患者入组,其中男 76 例,女 13 例。我们的研究按照患者意愿分为 3 组,① 单药组( $n=10$ ):患者只接受索拉非尼单药治疗,未接受其他系统和(或)介入治疗。② 序贯组( $n=39$ ):TACE 术后,病灶稳定(stable disease, SD),序贯接受索拉非尼,口服索拉非尼时间为 TACE 术后 3~7 d。TACE 方法<sup>[6]</sup>:均采用 Seldinger 技术,经皮股动脉穿刺置入 4~5 F 肝管(RH 导管,美国 Cook 公司或日本 Terumo 公司),必要时使用 3 F 微导管(日本 ASAHI 公司或美国 Cook 公司)技术超选择至肿瘤供血动脉,注入化疗药物(铂类、吡喃阿霉素、羟基喜树碱等)和超液态碘油(5~20 ml,视病灶大小、数目等情况进行相应调整)的混悬液。TACE 次数视病情可重复多次进行,间隔时间 4~6 周。③ 补救组( $n=40$ ):TACE 术后,疾病进展(progress disease, PD)后联合索拉非尼。

索拉非尼的初始剂量为 400 mg/次,2 次/d。出现不良反应时,应根据药品说明书进行剂量调整。停药指征为患者出现不能耐受的不良反应或死亡,或患者要求停止治疗。在治疗期间,患者每 4~6 周随访,记录用药情况及不良反应。

1.2.2 疗效评价 完成 2 个周期治疗后采用 mRECIST<sup>[7]</sup>对疗效进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、SD 和 PD。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。TTP 定义为自索拉非尼口服开始至疾病进展的时间。不良反应按 CTCAE 3.0 标准判定<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。选取 10 个可能影响预后的临床病理学参数进行单因素和多因素分析(Cox 比例风险模型)。生存率采用 Kaplan-Meier Log-rank test 进行分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤近期疗效和生存随访

截止到 2013 年 3 月,74 例患者可作疗效评价,

死亡 45 例,存活 27 例,失访 2 例。DCR(CR + PR + SD)(0 + 8 + 55)85.14%。15 例未能获得疗效评估,其中 4 例口服索拉非尼 2 周后放弃治疗;1 例失访;10 例出现无法耐受不良反应,放弃治疗。mTTP 6.53 个月 (95%CI:4.79 ~ 8.26 个月),mOS 9.93 个月 (95%CI:8.13 ~ 11.74 个月)。

## 2.2 生存分析

将表 1 中影响 OS 的 10 个因素分别行单因素分析,以  $P < 0.05$  为检验水准,筛选出与 OS 显著的 6 个因素,PS 评分( $P = 0.000$ )、Child-Pugh 分级( $P = 0.000$ )、BCLC 分期( $P = 0.000$ )、肿瘤血管侵犯( $P = 0.024$ )、治疗模式( $P = 0.032$ ),余变量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素回归模型分析,得到 2 个独立影响因子:Child-Pugh 分级( $P = 0.021$ )、治疗模式( $P = 0.045$ )(表 2)。最后对 2 个独立因子进行生存率分析,结果显示:良好的肝功能分级和 TACE 序贯索拉非尼显著延长 mOS(图 1、2,表 3、4)。

表 2 影响 OS 的有统计学意义的因素

相关因素	回归系数(B)	P 值	风险比	风险比 95%CI
肝功能 CP 评分	1.171	0.021	3.226	1.197 ~ 8.697
治疗模式	-0.366	0.045	0.694	0.485 ~ 0.992

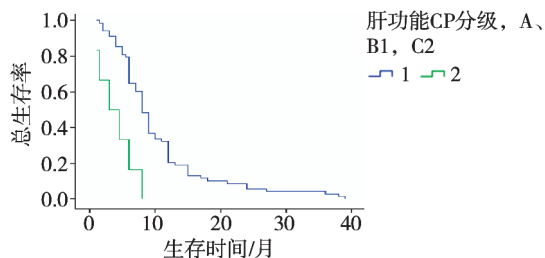


图 1 不同肝功能 CP 分级患者生存曲线

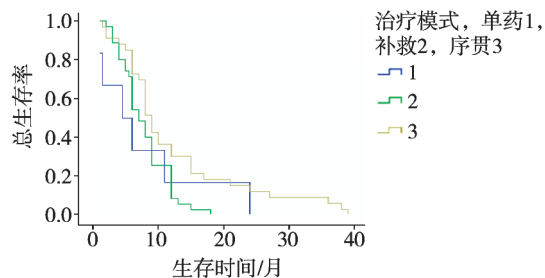


图 2 不同治疗模式患者的生存曲线

表 3 不同肝功能分级患者生存率

肝功能 CP 评分	mOS(月)	95%CI
A 和 B	10.456	8.580 ~ 12.332
C	4.000	1.838 ~ 6.162

表 4 不同治疗模式患者的生存率

治疗模式	mOS(月)	95%CI
单药	8.000	1.903 ~ 14.907
补救	7.871	6.622 ~ 9.121
序贯	12.470	9.058 ~ 15.881

## 2.3 不良反应

服用索拉非尼主要不良反应为手、足和皮肤反应,消化道不良反应,乏力和骨髓抑制等(表 5)。

表 5 索拉非尼治疗 89 例中晚期 HCC 患者的不良反应

不良反应	n(%)
手、足和皮肤反应	58(65.2)
消化道不良反应	32(36.0)
腹泻	12(13.5)
消化道出血	10(11.2)
腹痛	4(4.5)
纳差	3(3.4)
黏膜溃疡	3(3.4)
乏力	26(29.2)
骨髓抑制	8(9.0)
高血压	6(6.7)
脱发	5(5.6)
全身不适	5(5.6)
肝功能明显异常	5(5.6)
头痛	1(1.1)

注:10 例消化道大出血患者中,8 例有明确食管和胃底静脉曲张的证据(胃镜和增强 CT/MRI 检查结果)

## 3 讨论

本研究表明良好的肝功能、采用 TACE 术后序贯联合索拉非尼的治疗模式是提高中晚期 HCC 患者 OS 的关键。

索拉非尼具有抑制肿瘤新生血管形成和抑制肿瘤细胞增殖的双重作用,一方面通过抑制 Raf/MEK/ERK 信号传导通路直接抑制肿瘤生长;另一方面通过抑制数种与新生血管生成有关受体的活性,包括血管内皮生长因子受体 1(VEGFR1), VEGFR2, VEGFR3, 和血小板衍生的生长因子受体  $\beta$  (PDGFR- $\beta$ ),阻断肿瘤新生血管生成<sup>[2]</sup>。索拉非尼无论单药还是联合 TACE 均能延长 HCC 患者 OS<sup>[1-2,6,8-9]</sup>。但需探索,预测索拉非尼疗效的血清学和基于组织学的分子生物学标志物<sup>[10]</sup>。

多项研究认为,良好的肝功能或低 PS 评分或无血管侵犯可能是预测索拉非尼疗效的影响因子<sup>[10-13]</sup>。本研究结论基本符合上述观点。我们的研究显示 CP 评分 A/B 与 C 比较,mOS 得到明显延长(10.456 个月比 4.0 个月),一般认为,良好的肝功能储备无疑有助于提高患者对索拉非尼的耐受性及增加同步接受其他抗肿瘤治疗的机会。本研究观察到的现象与 Tsukui 等<sup>[12]</sup>和 Pinter 等<sup>[13]</sup>报道一致:CP 评分对患者 OS 具有独立影响作用。另外,我们发现,单因素分析无血管侵犯可明显延长患者 OS( $P = 0.024$ ),但多因素分析未能显示具有统计学差异,这与 Iavarone 等<sup>[11]</sup>及 Tsukui 等<sup>[12]</sup>的研究不一致。因此需要进一步扩大样本量加以验证。此外,Sansanno

等<sup>[10]</sup>认为序贯治疗模式相对比安慰剂而言,明显延长 HCC 患者 TTP。我们的研究表明序贯治疗明显优于单药模式和补救模式,能明显延长 mOS ( $P < 0.05$ ),提示 TACE 仍是中晚期 HCC 首选微创治疗,序贯联合索拉非尼可能是目前最佳治疗方案,而不是待 TACE 术后患者 PD 后采用索拉非尼进行补救,因此有理由相信,对于中晚期 HCC, TACE 联合索拉非尼的时间越早越好。

口服索拉非尼不良事件发生率高,最常见仍是手、足和皮肤反应和消化道不良反应。本组有 10 例患者出现不能耐受严重不良反应,致使治疗中断。瑞士研究显示,50 例 HCC 患者接受 TACE 联合索拉非尼序贯治疗,其中出现 3 级以上严重不良事件 32 起,直接导致 9 例住院治疗,死亡 4 例,临床试验随之被迫中止<sup>[14]</sup>。临床上一旦出现 3 级以上不良反应,一般采取调整药物剂量或暂停服药,结果可能影响疗效<sup>[14-15]</sup>,因此必须提高索拉非尼相关不良事件的处理能力。

本研究亦有许多不足之处:①作为回顾性的临床随访研究,可信度降低;②总体变量较多,病例数仍偏少;③我们的研究将 PS 评分 0~1 和 2 之间进行分层分析,由于 PS 评分 2 的患者均为 2009 年之前纳入研究的患者,样本量少( $n = 7$ ),造成了统计学的偏移,降低了研究结果的可信度。后续我们将拟对 PS 评分 0 与 1 之间进行分层分析。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 378 - 390.
- [3] Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 112: 250 - 259.
- [4] Cheng AL, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 1452 - 1465.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16: 929 - 946.
- [6] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 429 - 442.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 228 - 247.
- [8] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 914 - 921.
- [9] 魏照光, 陆骊工, 邵培坚, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效观察 [J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46: 252 - 256.
- [10] Sansonno D, Lauletta G, Russi S, et al. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial [J]. *Oncologist*, 2012, 17: 359 - 366.
- [11] Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy [J]. *Hepatology*, 2011, 54: 2055 - 2063.
- [12] Tsukui Y, Mochizuki H, Hoshino Y, et al. Factors contributing to the overall survival in patients with hepatocellular carcinoma treated by sorafenib [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59: 2536 - 2539.
- [13] Pinter M, Sieghart W, Huckle F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34: 949 - 959.
- [14] Sieghart W, Pinter M, Reisegger M, et al. Conventional transarterial chemoembolisation in combination with sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma: a pilot study [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22: 1214 - 1223.
- [15] 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.

(收稿日期:2013-05-08)

(本文编辑:俞瑞纲)