

• 临床研究 Clinical research •

索拉非尼治疗中晚期肝癌预后因素分析

王 燕, 王茂强, 段 峰

【摘要】 目的 探索索拉非尼治疗中晚期肝癌患者的预后影响因素。**方法** 回顾性分析 2010 年 2 月至 2015 年 6 月经病理证实或临床影像诊断, 并符合巴塞罗那肝癌分期(BCLC)标准的中晚期肝细胞癌患者 38 例, 口服索拉非尼, 400 mg/次, 2 次/d, 每 4~6 周根据 mRECIST 标准进行肿瘤应答的评价, 并记录不良反应的发生情况, 按美国国立癌症研究所常见不良反应分级标准 3.0 版评估药物毒性。**结果** 38 例患者中 1 例服药 2 周后发生肝性脑病停药, 37 例患者中 14 例患者出现不同程度胰腺萎缩(阳性组), 中位无疾病进展时间(mPFS) 9.0 个月, 中位总生存时间(mOS) 25.8 个月; 23 例患者未出现胰腺萎缩(阴性组), 中位无疾病进展时间(mPFS) 3.3 个月, 中位总生存时间(mOS) 8.4 个月, 两组 mOS 比较 $P < 0.001$, 两组 mPFS 比较 $P = 0.025$, 均有统计学意义。主要不良反应为手足皮肤反应、腹泻、乏力、体重下降, 均经对症处理后缓解, 无严重不良反应发生。**结论** 索拉非尼的疗效与胰腺萎缩呈一定相关性, 出现严重腹泻并发胰腺萎缩的患者可获得较长的生存时间和疾病稳定状态。

【关键词】 肝细胞肝癌; 分子靶向治疗; 索拉非尼; 预后

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2017)-03-0258-05

Prognostic factor analysis of moderate-advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib

WANG Yan, WANG Maoqiang, DUAN Feng. Department of Interventional Radiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Maoqiang, E-mail: wangmq@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the factors that may affect the prognosis of patients with moderate-advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who are receiving sorafenib therapy. **Methods** The clinical data of 38 HCC patients, whose diagnoses were confirmed by pathology or clinical imaging and were in accord with the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging criteria, were retrospectively analyzed. Sorafenib 400 mg was orally given twice everyday, and according to modified RECIST criteria the tumor response was evaluated once every 4~6 weeks, the adverse events were recorded, and the drug toxicity was evaluated by grading standard 3.0 edition for common adverse reactions formulated by American National Cancer Institute. **Results** Among the 38 patients, one patient developed hepatic encephalopathy after took sorafenib for two weeks, and medication had to be stopped. Of other 37 patients, 14 patients developed pancreatic atrophy in different degrees (positive group), the median progression free survival (mPFS) was 9.0 months, and the median overall survival (mOS) was 25.8 months; pancreatic atrophy didn't occurred in the remaining 23 patients (negative group), the mPFS was 3.3 months, and the mOS was 8.4 months. The differences in mPFS and in mOS between the two groups were statistically significant ($P < 0.01$ and $P = 0.025$ respectively). The main adverse events included hand-foot skin reaction, diarrhea, fatigue and weight loss, which were relieved after symptomatic treatment, and no severe untoward effect occurred. **Conclusion** Certain correlation exists between pancreatic atrophy and the curative effect of sorafenib. For patients who develop severe diarrhea associated with pancreatic atrophy, a longer survival time as well as a longer stable state of disease can be expected. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 258-262)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; molecular targeted therapy; sorafenib; prognosis

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,其特点为发病率高、病程短、恶性程度大、预后差等,发病率有逐年增长趋势^[1]。我国原发性肝癌的特点是多伴有严重肝硬化,多合并肝功能失代偿。对于不能根治、特别是发生转移的肝癌患者,采用多种非手术治疗方法及其综合应用进一步提高疗效仍是探索的重点,其中分子靶向治疗是当今肿瘤临床研究最活跃的领域之一^[2]。大型随机对照的国际多中心临床试验 SHARP 和 Oriental 研究均证明,索拉非尼能够延缓肿瘤进展,延长晚期肝癌患者总生存时间(OS)^[3-4]。研究发现,服用索拉非尼者出现皮肤毒性或腹泻者比未出现者的疾病进展时间更长^[5]。本研究旨在进一步探索索拉非尼治疗中晚期肝癌患者的影响预后的因素。

1 材料与方法

1.1 患者资料

收集我科自 2010 年 2 月至 2015 年 6 月经病理证实或临床影像诊断,并符合巴塞罗那肝癌分期(BCLC)标准的中晚期肝细胞癌患者 38 例,其中男 35 例,女 3 例,年龄 39~78 岁,中位年龄 54.5 岁。所有病例均进行腹部 CT、MRI 及血清 AFP 等检查,其中 12 例患者经病理明确诊断(2 例为低分化肝细胞癌、8 例为中分化肝细胞癌、2 例为中低分化肝细胞癌),余患者均为临床诊断。所有病例均经外科评估无手术指征,其 KPS 评分 ≥ 90 分,肝功能分级为 Child-Pugh A 级 26 例,B 级 12 例。

1.2 方法

1.2.1 入选标准及服药方法 ①肝穿刺活检诊断为肝癌,血清 AFP $>400 \mu\text{g/L}$,1 种影像学检查发现肝脏占位病变。对于 AFP $<400 \mu\text{g/L}$ 者,2 种影像学检查发现肝脏占位病变;②患者肝功能 Child-Pugh 评分为 A 级或 B 级。BCLC 分期 C 期。ECOG 评分 ≤ 2 ;③所有病例均有 mRECIST 可测量病灶。预期生存期 ≥ 3 个月,口服索拉非尼,400 mg/次,2 次/d,每 6 周为 1 个周期,直至出现不可耐受的不良反应。对于治疗过程中确定为索拉非尼引起的不良反应,暂停或减少索拉非尼用量,方法为减至每日 1 次,每次 400 mg,或 200 mg/次,1 次/8 h。每 4~6 周根据 mRECIST 标准进行肿瘤应答的评价,并记录不良反应的发生情况,按 NCI-CTC (3.0 版)评估药物毒性情况。

1.2.2 索拉非尼停药指征 ①消化道出血;②严重的肝功能衰竭;③高血压(Ⅲ级以上);④反复蛋白尿($>2 \text{ g/d}$);⑤手足皮肤反应(Ⅳ级以上);⑥腹泻

(Ⅳ级以上)。

1.2.3 索拉非尼不良反应处理 ①腹泻,指导患者按时按量服药,空腹早晚(餐前 1 h 或餐后 2 h)服药;进食易消化食物,清淡饮食,避免辛辣食品及奶制品;Ⅰ级腹泻(增加次数 ≤ 4 次/d),可给予观察暂不处理。Ⅱ级(增加次数 4~6 次/d)、Ⅲ级(增加次数 ≥ 7 次/d)腹泻,应用阿片类制剂治疗(洛哌丁胺或苯乙哌啶),同时给予黏膜保护剂(思密达等)或米曲菌胰酶片,脱水严重应及时补充水及电解质,并补足营养。②手足皮肤反应,不宜长时间站立、穿软底鞋,将 1%~3%硫酸镁溶于温水中浸泡皮肤患处,局部涂抹尿素霜或芦荟汁。

1.2.4 其他辅助治疗 如口服索拉非尼出现疾病进展行 TACE,化疗药物种类及剂量:铂类药物(注射用奥沙利铂 50~150 mg/m²);阿霉素类(注射用盐酸表柔比星 40~50 mg/m²);丝裂霉素(注射用丝裂霉素 10~20 mg/次)或羟基喜树碱(注射用羟基喜树碱 10~14 mg/次);氟嘧啶类药物(氟尿嘧啶注射液 5-Fu 500~600 mg/m²);另外亚叶酸钙注射液 200~300 mg/m² 用于 5-Fu 合用增效。TACE 间隔时间不确定(根据每次复诊评估疗效后决定是否行 TACE 治疗)。同时给予保肝、利胆、止痛、止泻、止吐等治疗。

1.2.5 疗效评价方法 按照实体瘤治疗疗效评价标准(mRECIST 标准),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD ≥ 6 周)、疾病进展(PD),需 4~6 周后确认。患者在治疗基线时至少具有 1 个可测量的客观病灶,4~6 周全面评价疗效,同时治疗相关不良反应按照美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准(NCI-CTCAE)3.0 版进行评价。疾病无进展时间(PFS)定义为从随机开始到肿瘤进展或死亡的时间,OS 定义为化疗开始至患者死亡或末次随访时间。应用全身 X 射线计算机体层螺旋扫描装置(SOMATOM Emotion 64-slice configuration)自带软件由 2 名从事放射学专业医务人员计算出胰腺的体积。由于国内外对测量胰腺萎缩没有统一的标准,现按文献报道中提出胰腺体积减少 10%以上定义为胰腺萎缩^[6]。

1.2.6 随访及后续治疗 服药后 4~6 周复查腹部增强 CT 或 MR 影像学检查、凝血功能、肿瘤标记物(甲胎蛋白)及肝功能,后每月化验凝血功能、肿瘤标记物(甲胎蛋白)及肝功能,间隔 2 月复查腹部增强 CT 或 MR 检查。复查如果疗效评估为 PD 持续 4 周,根据不同病情采用除索拉非尼外的其他治疗

方法,如 TACE 等,如未出现严重药物不良反应,则建议继续口服索拉非尼,以期观察药物的长期疗效。

1.3 统计分析

应用 SPSS 20 统计软件进行统计学分析,应用 Kaplan-Meier 生存分析,单因素分析采用卡方检验、Fisher 精确检验,均数比较采用的 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效和不良反应

38 例患者中有 1 例患者服药 2 周后出现肿瘤相关性肝性脑病停药,将所选择的 9 个变量指标采用 Kaplan-Meier 单因素分析。结果表明:年龄、性别、肝炎背景、ECOG 评分、肝功能 Child-Pugh 分级、BCLC、有无肝硬化、AFP 等 8 项指标对中晚期肝癌应用索拉非尼的预后影响差异无统计学意义;有无胰腺萎缩此单项指标对中晚期肝癌应用索拉非尼的预后影响差异有统计学意义 < 0.001 (见表 1)。14 例患者服药期间均出现不同程度胰腺萎缩 (图 1); 23 例患者胰腺正常。出现胰腺萎缩组为阳性组;胰腺正常为阴性组,两组对照:阳性组中位 PFS(mPFS) 9.0 个月,中位 OS(mOS) 25.8 个月;阴性组 mPFS 3.3 个月, mOS 8.4 个月,两组 OS 比较 $P < 0.001$, 两组 PFS 比较 $P = 0.025$, 差异均有统计学意义。阳性组患者胰腺萎缩程度 (胰腺萎缩百分比指胰腺较治疗前体积萎缩了多少)、OS、腹泻分级有关联性;所有患者中 I ~ II 级腹泻发生率为 85.2%; III 级腹泻 11.7%; I ~ II 级手足皮肤反应发生率为 79.4%; III 级 HFSR 为 14.7%; 体重下降为 10.5%; 乏力为 7.8%。两组生存曲线见图 2。

2.2 随访情况

随访 37 例患者,中位随访时间为 16 个月 (3.9 ~ 60 个月), 14 例患者死亡, 其中 9 例患者死于肿瘤进展; 4 例死于消化道大出血; 1 例死于咯血; 3 例失访。21 例患者存活。

3 讨论

肝细胞癌年发病率以 3% ~ 9% 的比例在上升^[7-8]。而我国为乙型肝炎大国,肝癌发病率、死亡率均居世界前列,其控制和治疗是一项艰巨的任务^[9]。目前临床主要采用综合治疗,具有一定的治疗效果,但未能降低癌组织的转移和复发^[10]。分子靶向药物索拉非尼的问世为中晚期肝癌的全身性系统治疗带来了希望。

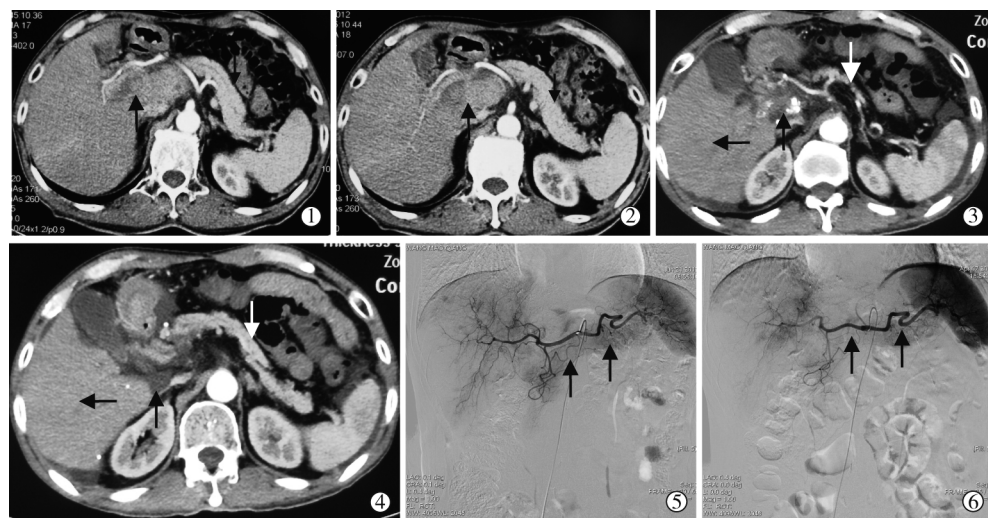
表 1 中晚期肝癌患者预后因素的单因素分析结果

特征	n(37)	平均生存时间/月	P 值
年龄/岁			
18~60	29	16.08	0.334
≥ 60	8	21.66	
性别/例			
男	34	17.26	0.684
女	3	12.43	
肝炎背景/例			
HBV	32	16.62	0.412
HCV	2	3.45	
HBV and HCV	1	8.26	
无肝病	2	22.8	
ECOG 评分/例			
1	30	16.34	0.687
2	7	16.10	
Child-Pugh 分级/例			
A	26	24.4	0.477
B	11	11.6	
BCLC/例			
B	5	17.00	0.077
C	32	15.33	
肝硬化/例			
有	31	15.34	0.431
无	6	13.68	
AFP/例			
正常	17	20.15	0.445
> 20 μg/L	20	14.88	
胰腺萎缩/例			
有	14	25.08	< 0.001
无	23	8.40	

肝癌发病机制十分复杂,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。完整的信号传导通路是维护细胞、组织及器官功能正常的保证,主要包括调节细胞凋亡、入侵和血管生成等,完整的信号通路受到中断则可能导致恶性肿瘤的发生^[11]。因此,阻断异常信号的传导是治疗原发性肝癌的根本。索拉非尼作为一种酪氨酸多激酶抑制剂,被证实能够抑制肿瘤新生血管形成,可改善晚期原发性肝癌患者的生存质量。

国际多中心 III 期临床研究证明索拉非尼能延缓肝癌的进展,明显延长晚期患者生存期,且安全性较好,已相继获得欧洲 EMEA、美国 FDA 和我国 SFDA 的批准,将其用于治疗不能手术切除和远处转移的原发性晚期肝癌,推荐作为晚期肝癌的一线标准系统治疗药物^[12]。

我们观察到服用索拉非尼患者不良反应主要表现为手足综合征、乏力、腹泻及体重下降, I ~ II 级腹泻发生率为 85.2%; III 级腹泻 11.7%; I ~ II 级手足皮肤反应发生率为 79.4%; III 级为 14.7%; 体重下降为 10.5%; 乏力为 7.8%。所有患者中未发生 3 级



①②③为服药前 CT、血管造影表现;④⑤⑥为服药后 15 个月 CT 及血管造影表现:CT 增强动脉期:胰腺体积缩小约 80%(↓),增强幅度下降;肝脏右叶体积宜明显缩小(←);肿瘤缩小(↑);服药后血管造影显示胰腺血管较服药前纤细、紊乱,分支减少(↑)。

图 1 患者男,64 岁,用索拉非尼前后比较胰腺萎缩

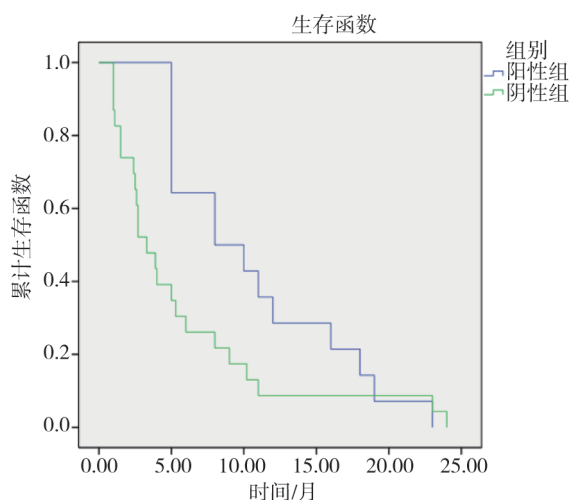


图 2 阳性组及阴性组生存曲线比较

以上不良反应。本研究病例中未出现与索拉非尼相关的致死性的肝功能衰竭和消化道出血。腹泻、手足皮肤反应、脱发等不良事件经对症处理后好转。与国内外文献结果较为一致。手足皮肤反应发生率较高,文献报道,其发病率为 21%~72.9%^[13]。手足皮肤反应不是药物的过敏反应,属于药物相关的不良反应,与 VEGF 受体、血小板衍生生长因子受体、c-KIT 酪氨酸激酶和 Fms 样酪氨酸激酶 3 等单独或联合被索拉非尼抑制所致^[14]。大多数患者服用索拉非尼后表现为轻中度腹泻,其发生机制尚不清楚,可能与胰腺外分泌功能降低有关^[15-16]。

我们临床观察到,一部分中晚期肝癌患者应用索拉非尼治疗后能有效抑制肿瘤进展,从而延长生存期,改善生活质量,也有部分患者效果不理想甚

至无效。从阳性组及阴性组生存曲线中可看出:阳性组较阴性组预后好及生存时间长,但是服用索拉非尼大于 24 个月后可看出两组的生存曲线趋于一致,两组的生存率均下降。前期研究发现 AFP 在正常值以下者口服索拉非尼 mPFS 优于 AFP 高于正常值者。由于索拉非尼价格昂贵,对于经济状况一般的家庭来说负担较大,如何筛选合适患者,使患者获益更大,将是我们临床工作者面临的难题。目前公认的结论:女性、亚裔、腺癌和不吸烟的患者为吉非替尼治疗的“优势人群”。能不能在肝癌使用索拉非尼患者中找到“优势人群”? Abou-Alfa 等^[17]研究发现肿瘤细胞磷酸化细胞外信号调节激酶(pERK)水平高的患者肿瘤进展时间较长,有研究认为,出现 2~3 级腹泻预示着服用索拉非尼治疗的肝癌患者有较好的 OS^[16]。Vincenzi 等^[14]发现早期出现手足皮肤反应的患者较未出现者,可观察到更长的 TTP、OS 及更高的 DCR,认为手足皮肤反应可预示药物的抗癌效果。我们在临床上观察到病例中发现:服用索拉非尼患者的疗效与胰腺萎缩呈一定的相关性,腹泻严重性与胰腺萎缩程度呈一致性。出现严重腹泻并发生胰腺萎缩成为服用索拉非尼获得较长的生存时间和疾病稳定状态的信号。这些均提示我们在索拉非尼治疗中晚期肝癌患者中也可能存在一部分“优势人群”,目前未见系统报道影响索拉非尼应用于中晚期肝癌疗效因素。如能确立一些准确预测影响疗效及预后的指标,将提示我们可以有选择性筛选患者,由于索拉非尼价格昂贵,确定服用索拉非尼优势患者,将大大提高治疗的有效性

为不合适人群减轻经济负担。

由于索拉菲尼一方面可以抑制受体酪氨酸激酶 KIT 和 FLT-3 以及 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,明显抑制肿瘤细胞增生;另一方面,通过上游抑制受体酪氨酸激酶 VEGFR 和 PDGFR,及下游抑制 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,明显抑制血管生成。阳性组患者影像学显示:腹部增强动脉期显示胰腺强化幅度明显降低,提示动脉灌注减少。正是因为索拉菲尼的抗血管生成作用,影响正常组织中的微血管系统,我们推测长期口服索拉菲尼的抗血管生成作用与胰腺萎缩相关。另外,我们还发现 14 例出现胰腺萎缩患者中 3 例患者同时也出现不同程度的肝脏、脾脏体积缩小。另外,阳性组血管造影特点显示胰腺血管变得纤细、紊乱,分支减少。胰腺血管纤细紊乱、胰腺血供减少是与索拉菲尼抗血管生成作用相关,推测也可以作为肝癌的预后因素。该组患者,服用索拉菲尼期间出现疾病进展,下一步治疗行 TACE 治疗,TACE 治疗前 1 d 嘱患者停用索拉菲尼,术后第 3 日复查血常规及血生化后,如未出现明显骨髓抑制及肝功能损害可择期继续口服索拉菲尼,TACE 术中应用化疗药物及栓塞剂(碘化油注射液、明胶海绵颗粒、PVA 颗粒)均经超选择注入肿瘤靶血管中,所以 TACE 术对胰腺萎缩无影响。

总之,通过本组病例的临床观察,认为虽然在中晚期原发性肝癌应用局部治疗联合分子靶向治疗的全身系统治疗是一线标准系统治疗药物,为中晚期原发性肝癌的治疗提供一个新的治疗方法,延长生存期及改善生活质量,在该组数据,我们发现出现严重腹泻并发胰腺萎缩的服用索拉菲尼患者较未出现胰腺萎缩的患者获得较长的生存时间和疾病稳定状态,但是能否将其可作为预测索拉菲尼应用于中晚期肝癌患者疗效的指标之一以及确立准确预测影响疗效及预后的因素以及是否存在索拉菲尼优势人群有待进一步探究。

[参考文献]

- [1] Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the current and potential next strategies[J]. J Gastroenterol, 2011, 46: 289-296.
- [2] 叶胜龙. 肝细胞癌的分子靶向治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 7: 537-539.
- [3] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378-390.
- [4] 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.
- [5] Coriat R, Gouya H, Mir O, et al. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib [J]. PLoS One, 2011, 6: e16978.
- [6] Xu L, Zhou DS, Zhao J, et al. Long-term therapy with sorafenib is associated with pancreatic atrophy[J]. J Surg Res, 2015, 199: 314-321.
- [7] Dank M. Treatment of primary hepatocellular carcinoma[J]. Orv Hetil, 2010, 151: 1445-1449.
- [8] Hamed MA, Ali SA. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2013, 5: 311-322.
- [9] Girometti R, Del Pin M, Pullini S, et al. Accuracy of visual analysis vs. apparent diffusion coefficient quantification in differentiating solid benign and malignant focal liver lesions with diffusion-weighted imaging[J]. Radiol Med, 2013, 118: 343-355.
- [10] Takayasu K. Transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: recent progression and perspective [J]. Oncology, 2013, 84: 28-33.
- [11] Josephs DH, Ross PJ. Sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Hosp Med(Lond), 2010, 71: 451-456.
- [12] Gauthier A, Ho M. Role of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatol Res, 2013, 43: 147-154.
- [13] Ogasawara S, Kanai F, Obi S, et al. Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2011, 5: 850-856.
- [14] Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. Oncologist, 2010, 15: 85-92.
- [15] Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, et al. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2013, 84: 6-13.
- [16] Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, et al. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications[J]. Ann Oncol, 2012, 23: 280-281.
- [17] 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:2016-03-16)

(本文编辑:俞瑞纲)