

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.020

索拉非尼与舒尼替尼单药治疗晚期肝细胞癌的效果分析

李珊珊 葛飞娇 王 岩 林 莉 徐建明[△]

(军事医学科学院附属医院消化肿瘤内科 北京 100071)

摘要 目的:对比索拉非尼(Sorafenib)和舒尼替尼(Sunitinib)单药治疗晚期肝细胞癌的疗效及安全性。**方法:**对我院 2004 年 1 月-2010 年 10 月收治的 44 例晚期肝细胞肝癌患者的临床资料进行回顾分析。根据不同给药方式,将患者分为两组。其中,索拉非尼组 32 例患者采取口服索拉非尼进行治疗,而舒尼替尼组 12 例患者给予口服舒尼替尼治疗。观察并比较两组患者的治疗效果及药物不良反应情况。**结果:**索拉非尼组总生存时间为 6.3 月,1 年生存率为 16%,肿瘤进展时间为 3 个月,疾病控制率为 71%;舒尼替尼组总生存时间为 4.7 月,1 年生存率为 8%,肿瘤进展时间为 3 个月,疾病控制率为 64%。两组临床效果差异无统计学意义($P=0.2415, 0.5706, 0.7132$)。索拉非尼组患者手足皮肤反应、中性粒细胞减少及肝损伤等主要毒副反应的发生率均低于舒尼替尼组,差异具有统计学意义($P>0.05$)。**结论:**索拉非尼治疗晚期肝细胞肝癌的临床效果与舒尼替尼具有很好的一致性,药物不良反应相对较轻,患者依从性较好,值得临床推广应用。

关键词:索拉非尼;舒尼替尼;肝细胞癌;治疗效果;不良反应

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)07-1283-04

Effects of Sorafenib or Sunitinib on the Treatment of the Advanced Hepatocellular Carcinoma

LI Shan-shan, GE Fei-jiao, WANG Yan, LIN Li, XU Jian-ming[△]

(The Affiliated Hospital of the Academy of Military Medical Sciences, Beijing, 100071, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy of sorafenib and sunitinib on the treatment of the advanced hepatocellular carcinoma, and to discuss the adverse reactions to patients. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 44 patients with hepatocellular carcinoma who were treated in our hospital from January 2004 to October 2010. According to the different medication modes, the patients were divided into two groups. Then the clinical effects and adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results:** In the sorafenib group, the MOS was 6.3 months, the rate of one-year's survival was 16%, the MTTP was 3 months and the rate of disease control was 71%; In the sunitinib group, the MOS was 4.7 months, the rate of one-year's survival was 8%, the MTTP was 3 months and the rate of disease control was 64%. There was no statistically significant differences about the clinical efficacy between the two groups ($P=0.2415, 0.5706, 0.7132$). The incidence of adverse reactions in the sorafenib group was lower than that of the sunitinib group with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusions:** It is indicated that the sorafenib should be well promoted and make contribution to the treatment of the advanced hepatocellular carcinoma with the advantage of high consistency in accuracy and safety.

Key words: Sorafenib; Sunitinib; Advanced hepatocellular carcinoma; Clinical effects; Adverse reactions

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1283-04

前言

原发性肝细胞肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是一种恶性程度极高的肿瘤,在亚洲国家高发。肝癌发病机制复杂,其肿瘤细胞的发生和发展涉及多个信号传导途径,对于晚期肝细胞癌的有效治疗药物极少^[1,2]。索拉非尼是一种以 Raf-1、VEGFR、PDGFR- β 、Flt-3、c-Kit 和 P38 为靶点的多激酶抑制剂,具有

抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡及新生血管形成的作用^[3]。舒尼替尼也属多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 VEGFR 和其它与肿瘤细胞增殖有关的 RTKs,具有抗血管生成及抗肿瘤的作用^[4,6]。近年研究证明,舒尼替尼对晚期肝细胞癌具有一定的疗效^[7,8]。本研究回顾性分析 2004 年 1 月-2010 年 6 月在我院采用索拉非尼和舒尼替尼单药治疗晚期肝细胞癌的患者疗效和不良反应情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2004 年 1 月 1 日-2010 年 6 月 30 日共 44 例晚期肝癌患者接受索拉非尼或舒尼替尼单药一线治疗。所有接受治疗的患

作者简介:李珊珊(1981-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:消化肿瘤分子靶向治疗

[△]通讯作者:徐建明,教授,硕士生导师,

(收稿日期:2013-10-10 接受日期:2013-10-30)

者均经过病理组织学确诊为肝细胞肝癌,具有可评估病灶,既往未接受过系统性抗肿瘤治疗或前期局部治疗失败。晚期定义为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疾病进展。治疗前患者的体力状况 ECOG 评分 0-2 分,巴塞罗那分期 B 期或 C 期,Child-Pugh 肝功能 A 级或 B 级。

1.2 方法

索拉非尼(拜耳公司),400 mg,2/日,口服,连续服药,4 周为 1 周期。如发生药物相关的剂量限制性毒性时,可以根据患者的耐受程度及产品说明书减量或中断治疗,直至出现进展或死亡。减量时先减至 400 mg,1/日,若需继续减量可减至 400 mg,隔日 1 次。

舒尼替尼(辉瑞公司),37.5 mg,1/日,口服,连续服药,4 周为 1 周期。如发生药物相关的剂量限制性毒性时,可根据患者的耐受性减量或中断治疗,直至出现进展或死亡。减量时根据不良反应的类型和严重程度以 12.5 mg 的梯度剂量水平减量。当连续出现 2 次的 3 级不良反应时可以降低 1 个剂量水平,出现 4 级不良反应时立即停药,待患者恢复后降低 1 个剂量水平给药。患者服药的最低剂量为 12.5 mg,如仍出现不能耐受的情况则永久停药。

1.3 评价标准

疗效评价按照实体瘤疗效评估标准^[9],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总生存期(开始服药至任何原因所致死亡的时间,OS)、肿瘤进展时间(开始服药至客观肿瘤进展的时间,TTP)、疾病控制率(CR+PR+SD,DCR)和不良反应。不良反应按照美国国立癌症研究所常规毒性判定标准(NCI-CTC)进行评估^[10]。

1.4 统计学分析

应用 SAS 8.0 统计软件进行分析,组间数据采用 χ^2 检验,定量资料进行 t 检验,采用 Kaplan-Meier 曲线分析法,组间比

较用 Log-rank 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床特征

索拉非尼组共有患者 32 例,其中男 29 例,女 3 例;中位年龄 55 岁,巴塞罗那分期均为 C 期;75%存在乙肝病史;ECOG 评分以 0-1 为主;97%为 Child-Pugh A;24 例有手术或局部治疗史;前期接受抗肿瘤治疗的患者 3 例。舒尼替尼组共有患者 12 例,包括男 9 例,女 3 例;中位年龄 54.5 岁,11 例患者巴塞罗那分期 C 期,1 例为 B 期;其中 75%存在乙肝病史;ECOG 评分均为 0-1;肝功均为 Child-Pugh A;9 例有手术或局部治疗史;无抗肿瘤治疗的经历。两组患者经血液学指标检测均符合治疗标准。两组患者在年龄、性别及疾病构成等一般资料无显著差异,具有可比性。

2.2 两组患者的生存时间

索拉非尼组中位治疗时间为 3.4 月,中位 OS 为 6.3 月(95%CI:4.1-7.8),1 年生存率为 16%(5/32),其中 7 例经影像学评价后继续服药直至不再获益。舒尼替尼组中位治疗时间为 2.67 月,中位 OS 为 4.7 月(95%CI:3.0-6.8),1 年生存率为 8%(1/12),其中 1 例经影像学评价后继续服药直至不再获益。索拉非尼组 OS 及一年生存率与舒尼替尼组相比均有所延长,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组生存曲线见图 1。

2.3 两组患者的临床疗效

索拉非尼组 PR:1 例(3%),SD:21 例(68%),PD:19 例(29%);DCR 为 71%(22/31)。舒尼替尼组 SD:7 例(64%),PD:4 例(36%);DCR 为 64%(6/10)。两组患者的中位 TTP 均为 3 个月,且疾病控制率相近,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图 2 及表 1)。

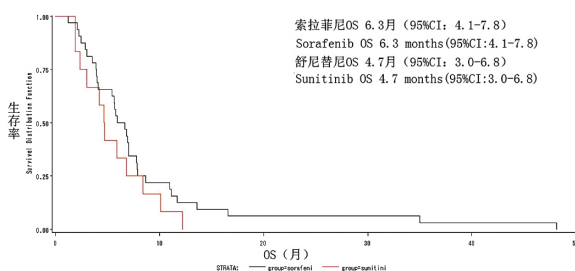


图 1 两组患者的 OS 生存分析曲线

Fig.1 The OS curve of two groups

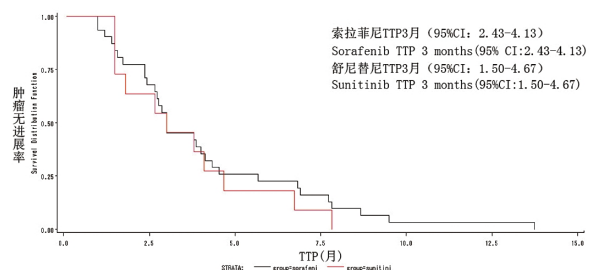


图 2 两组患者的 TTP 分析曲线

Fig.2 The TTP curve of two groups

表 1 两组患者疾病控制率的比较

Table 1 Comparison of the DCR between the two groups

	Case	CR	PR	SD	PD	CR+PR+SD	P
Sorafenib	31	0(0%)	1(3%)	21(68%)	9(29%)	22(71%)	0.7132
Sunitinib	11	0(0%)	0(0%)	7(64%)	4(36%)	7(64%)	1

2.4 两组患者的不良反应情况

两组均出现药物不良反应,程度主要为 I-II 级。其中,索拉

非尼组 III-IV 级手足皮肤反应发生率为 12.5%,舒尼替尼组为 0%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。舒尼替尼组 III-IV 级中性粒

细胞减少发生率为 25%, 高于索拉非尼组($P<0.05$)。索拉非尼组减退 1 例、皮肤脱色 6 例、味觉减退 2 例、IV 级出血(脑出血)致死 1 例。两组的其余不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组药物不良反应

Table 2 The main adverse reactions of two groups

Adverse reactions	Sorafenib [n(%)]		Sunitinib [n(%)]	
	I+II	III+IV	I+II	III+IV
Neutropenia	3(9.4%)	0(0%)	6(50%)	3(25%)
Hypertension	8(25%)	0(0%)	3(25%)	0(0%)
HFSR	15(46.9%)	4(12.5%)	2(16.7%)	0(0%)
Hemorrhage	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(8.3%)
Hypothyroidism	0(0%)	0(0%)	1(8.3%)	0(0%)
Hypopigmentation	0(0%)	0(0%)	6(50%)	0(0%)
Hypogeusia	0(0%)	0(0%)	2(16.7%)	0(0%)
Hair loss	2(6.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Voice change	1(3.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Fatigue	2(6.3%)	4(12.5%)	4(33.3%)	0(0%)

3 讨论

肝细胞癌是世界第 5 大常见肿瘤, 发病率和死亡率均高, 全球每年新发的肝细胞患者有 80% 来自亚洲和非洲。该病起病隐匿, 大部分患者发现时往往已经发展至晚期, 生存时间仅有几个月^[11-13]。肝细胞癌属于极富血管的肿瘤, 血管的浸润和生长是肿瘤发生和发展的重要机制, 其中血管内皮生长因子(VEGF) 对 HCC 的血管生成起重要作用, 并且与预后不良相关。有研究显示, HCC 中血管形成的机制是通过 VEGF1 和 VEGF2 两个通路操控的^[17]。此外, HCC 中存在血小板衍生生长因子受体 - β 的过度表达^[18]。

索拉非尼和舒尼替尼都属于多靶点抑制剂, 均可抑制肿瘤生长。据研究证实, 索拉非尼对于不同地区、不同基线水平及预后因素的患者均有明显疗效^[19]。另有研究证实, 连续口服舒尼替尼 37.5 mg/d 对晚期 HCC 具有一定的作用且患者可耐受^[20]。本文结果表明, 索拉非尼与舒尼替尼对晚期肝细胞癌的治疗具有很好的一致性。两组药物均可导致血液学毒性、皮肤毒性、消化道反应、乏力及高血压、蛋白尿等常见的不良反应, 其中以轻、中度为多, 但经对症治疗均可缓解或恢复^[14]。两组均出现轻度高血压, 索拉非尼组手足皮肤反应和乏力的发生率高于舒尼替尼组。我们认为可能是索拉非尼抑制汗腺管上皮中 PDGF 和 c-kit 受体而引发汗腺管病理生理学发生改变所致^[15]。舒尼替尼组不良反应为甲状腺功能减退、皮肤脱色、味觉改变等, 索拉非尼组出现声音改变及脱发等不良反应。我们分析, 甲状腺功能减退可能与甲状腺局部淋巴细胞浸润、碘摄取障碍和甲状腺过氧化物酶被抑制有关; 皮肤脱色可能与其抑制细胞色素的 KIT 功能有关。舒尼替尼组出现一例药物相关性脑出血的严重不良反应, 中性粒细胞减少等不良反应略高于索拉非尼, 提示其 VEGFR 途径的作用可能较索拉非尼更强。此外, 我们推测在抗

血管生成治疗的过程中可能存在潜在的信号通路和靶点, 这可能成为治疗肝细胞癌的新型靶向治疗方法。肿瘤内部微环境的改变是否会激活其它促肿瘤细胞增殖的途径而间接导致肿瘤生长也是我们应该思考的问题。

虽然舒尼替尼与索拉非尼均具有一定的抗肿瘤作用, 但对患者生存周期延长和疾病控制方面未达到满意效果, 我们仍需进一步研究。已有学者提出, 下一步肝癌研究的重点可能是索拉非尼与局部治疗相结合或与其他靶向药甚至全身化疗联合共同抗肿瘤^[21]。今后研究可以探索更加合理的给药方案, 也许可获得更好的疗效。综上所述, 索拉非尼治疗肝细胞癌与舒尼替尼具有很好的一致性, 患者可耐受, 且不良反应较轻, 可获得更好的治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/EPK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64: 7099-7109
- [2] Lee JH, Chung YH, Kim JA, et al. Genetic predisposition of hand-foot skin reaction after sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2013, 1, 119(1): 136-142
- [3] Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib(BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59: 561-574
- [4] Guo X, Xiong L, Zou L, et al. L1 cell adhesion molecule overexpression in hepatocellular carcinoma associates with advanced tumor progression and poor patient survival[J]. Diagn Pathol, 2012, 7: 96
- [5] Osusky KL, Hallahan DE, Fu A, et al. The receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248 impedes endothelial cell migration, tubule formation and blood vessel formation in vivo, but has little effect on existing

- tumor vessels[J]. *Angiogenesis*, 2004, 7: 225-233
- [6] 郭晓东, 杨美, 熊璐, 等. 肝癌患者血清乙肝病毒特异性 miRNAs 水平指标检测与术后肿瘤复发的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(09): 1742-1743+1724
- Guo Xiao-dong, Yang Mei, Xiong Lu, et al. The Relationship between Expression of Serum Hepatitis B Virus (HBV)-specific miRNAs and the Recurrence after Surgical Resection for Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(09): 1742-1743+1724
- [7] Guo X, Xiong L, Zou L, et al. Upregulation of bone morphogenetic protein 4 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(3): 635-640
- [8] 吴碧川, 曾虎, 张杰军, 等. 索拉非尼和沙利度胺对肝癌患者血清中 VEGF-C、VEGF-D 及微血管密度的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(16): 3095-3097
- Wu Bi-chuan, Zeng Hu, Zhang Jie-jun, et al. Effect of Sorafenib and Thalidomide on the VEGF-C, VEGF-D and Micro vessel Density of Patients with Liver Cancer[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(16): 3095-3097
- [9] Lovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362: 1907-1917
- [10] Rossi L, Zoratto F, Papa A, et al. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(9): 348-359
- [11] 史卫红, 卞勇华, 宋祥和, 等. 索拉菲尼联合阿霉素对人肝癌细胞株 HepG2 的抑制作用[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(24): 4845-4848
- Shi Wei-hong, Bian Yong-hua, Song Xiang-he, et al. Coadministration of Sorafenib with Adriamycin Inhibits Cell Proliferation in Hepatocellular Carcinoma Cells HepG2[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(24): 4845-4848
- [12] F rkkil A, Anttonen M, Pociuviene J, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptor VEGFR-2 are highly expressed in ovarian granulosa cell tumor [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(1): 115-122
- [13] Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6): 1330-1335
- [14] Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Drugs*, 2009, 69(2): 223-240
- [15] Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 327-337
- [16] Muhammad A, Dhamija M, Vidyarthi G, et al. Comparative effectiveness of traditional chemoembolization with or without sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2013, 27, 5(7): 364-371
- [17] Cabrera R, Nelson DR. Review article: the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(4): 461-476
- [18] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapies[J]. *Oncology*, 2010, 78(Suppl 1): 107-112
- [19] Tanaka S, Arai S. Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: basic science[J]. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15 (3): 235-241
- [20] Wenger JB, Santos N, Liu Y, et al. Can we develop effective combination antiangiogenic therapy for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rev*, 2011, 5(3): 177-184
- [21] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol*, 2004, 41: 864

(上接第 1293 页)

- [13] Castro R, Prieto ES, Aguas MJ, et al. Evaluation of the Treponema pallidum Particle Agglutination Technique (TP. PA) in the Diagnosis of Neurosyphilis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2006, 20(6): 233-238
- [14] Mitsonis CH, Kazariou E, Dimopoulos N, et al. Incidence and classical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases[J]. *Int J Neurosci*, 2008, 118: 1251-1257
- [15] Tong ML, Liu LL, Zeng YL, et al. Laboratory findings in neurosyphilis patients with epileptic seizures alone as the initial presenting symptom[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013
- [16] Kearney H, Mallon P, Kavanagh E, et al. Amnesic syndrome due to meningovascular neurosyphilis [J]. *Journal of neurology*, 2010, 257 (4): 669-671
- [17] Liu L L, Zheng W H, Tong M L, et al. Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative emergency patients [J]. *Journal of the neurological sciences*, 2012, 317(1): 35-39
- [18] Mehrabian S, Raycheva M, Traykova M, et al. Neurosyphilis with dementia and hippocampal atrophy mimicking early onset Alzheimer's disease[J]. *J Neurol*, 2011, 258: 237-238
- [19] Kovacevic I, Hajnsek S, Sepec BI, et al. Epilepsy and dementia-clinical manifestations of neurosyphilis [J]. *Neurol Croat*, 2010, 59: 73-81
- [20] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases[J]. 1998
- [21] French P, Gomberg M, Janier M, et al. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis [J]. *International journal of STD & AIDS*, 2009, 20(5): 300-309
- [22] Roos K L. Central nervous system infectious diseases and therapy [M]. Marcel Dekker Inc, 1997
- [23] Costiniuk C T, Macpherson P A. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis[J]. *CMAJ: Canadian Medical Association journal= journal de l'Association medicale canadienne*, 2013