

索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的临床观察

武宁妮 朱益平 何 杨

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤内科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 评价索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的疗效和不良反应, 分析影响疗效的因素。方法: 收集 2012 年 1 月~2015 年 7 月应用索拉非尼治疗晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma ,HCC) 患者完整的临床资料。计算疾病控制率(disease control rate ,DCR) 并分析影响因素。结果: 共收集 28 例患者资料, 患者均未获得完全缓解(CR) 或部分缓解(PR) 稳定(SD) 16 例(57.1%) 进展(PD) 12 例(42.9%) 疾病控制率 57.1%。中位总生存期(overall survival ,OS) 和中位进展期(time to progress , TTP) 分别为 8.41 个月(3.2~12.7 个月) 和 6.13 个月(1~8.6 个月)。不良反应大多数为 1~2 级, 最常见的是手足皮肤反应、腹泻、皮疹和高血压, 无治疗相关性死亡。Child-Pugh 分级和 BCLC 分期是 DCR 的影响因素。ECOG 评分、Child-Pugh 分级和 BCLC 分期是影响 OS 及 TTP 的预后因素。结论: 索拉非尼治疗晚期肝细胞癌有较好的疾病控制率, 安全性较好。肿瘤的 BCLC 分期越早, 患者的肝功能储备及体力状况越好, 接受索拉非尼治疗获益越大。

【关键词】晚期肝细胞癌; 索拉非尼; 靶向治疗; 影响因素

【中图分类号】R 735.7 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.018

Clinical observation on therapeutic effects of sorafenib in advanced hepatocellular cancer

WU Ningni ZHU Yiping HE Yang

Department of Medical Oncology ,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma ,and analyze factors affecting the medication.**Methods:** Complete medical records were retrospectively examined in 28 patients with advanced hepatocellular carcinoma received sorafenib between January 2012 and July 2015.Fisher's exact test was used to identify variables affecting the response rate and disease control rate(DCR) .**Results:** No complete remission or partial remission was observed in the 28 patients.Stable disease(SD) was found in 16 patients(57.1%) ,progression disease(PD) in 12(42.9%) and DCR in 57.1%.Median overall survival was 8.41 months(3.2-12.7 months) and median time to progression 6.13 months (1-8.6 months) .Most adverse events were in grade 1 or 2 ,primarily including skin reaction at hands and feet ,diarrhea ,rash and hypertension.No therapy -related death occurred.Risk factors for DCR were associated with grading by Child-Pugh and classification by Barcelona clinic liver cancer (BCLC) ,and prognostic factors ,overall survival(OS) and TTP were involved in the status as eastern cooperative oncology group(ECOG) as well as grading by Child-Pugh and BCLC staging.**Conclusion:** Sorafenib shows substantial survival benefit and tolerable toxicity in patients with advanced hepatocellular carcinoma ,and positive response to the therapy is associated with earlier BCLC stage ,better ECOG performance status and Child-Pugh grading.

【Key words】advanced hepatocellular carcinoma; sorafenib; targeted therapy; prognostic factors

原发性肝癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma ,HCC) 为原发性肝癌的主要病理类型, 其发病率及病死率均居各种恶性肿瘤的前列^[1]。索拉非尼是一类小分子多靶点生物靶向治疗药, SHARP^[2]和 Oriental^[3]研究证实索拉非尼可以有效延长晚期 HCC 患者总生存期, 具有良好的效果。现对弋矶山医院 2012 年 1 月~

2015 年 7 月收治的 28 例口服索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者进行回顾性分析, 并将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究收集了弋矶山医院 2012 年 1 月~2015 年 7 月诊治的 28 例接受索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者。入选标准: 经病理检查证实或符

收稿日期: 2015-11-13

作者简介: 武宁妮(1981-), 女, 主治医师, 硕士(电话) 15155306228(电子信箱) wuningni@ 126.com;

朱益平, 男, 副主任医师(电子信箱) aultf@ 126.com, 通信作者。

合 HCC 临床诊断标准^[4],所有患者依据 Barcelona^[5] 肝癌临床分期(Barcelona clinic liver cancer , BCLC) 系统进行分期 ,接受索拉非尼治疗前的美国东部肿瘤协作组活动状态(eastern cooperative oncology group ,ECOG) 评分为 0~2 分 ,肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级 ,均经过 CT 或 MRI 检查 ,至少具有 1 个可以检测的靶病灶 ,用于实体肿瘤疗效评估标准(RECIST 1.1) ^[6] 评估 ,既往无明显高血压病史。本研究通过我院伦理委员会批准 ,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者接受口服索拉非尼治疗 (Sorafenib ,德国拜耳医药保健有限公司) ,400 mg/次 ,每日 2 次 ,直至出现疾病进展 ,或者出现不可耐受的不良反应。对不良反应不可耐受者适当调整药物剂量 ,减至口服 400 mg/次 ,每日 1 次 ,直至出现疾病进展。

1.3 疗效及毒性评价方法

1.3.1 治疗前及每治疗 8~12 周对患者行上腹部 CT 或 MRI 检查 ,测量靶病灶大小 ,按照 RECIST 1.1 标准^[6] 评价疗效。

1.3.2 按美国国立癌症研究所常见毒性事件标准第 4 版(national cancer institute common toxicity criteria ,NCI-CTC) 标准^[7] 将毒性分为 I~V 级。

1.3.3 随访 所有患者均经门诊随访或电话随访 ,随访至 2015 年 10 月 30 日 ,未出现进展者记录为末次随访时间。随访时间为 3.2~12.7 个月。至随访截止日 ,有 24 例死亡 4 例生存 ,无失访患者。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析 ,分类变量比较采用 Fisher 确切概率法分析 ,频数分布分析各影响因素的中位 OS 和中位 TTP ,样本均数的比较采用秩和检验; OS、TTP 曲线描述采用 Life Tables(寿命表法) ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 本研究共收集 28 例晚期 HCC 患者资料 ,病理确诊为肝细胞癌 11 例 ,其余 17 例符合文献 [4]。男性 25 例(89.3%) ,女性 3 例(10.7%) ;中位年龄 58(40~84) 岁 ,具体基线特征见表 1。

2.2 近期疗效 索拉非尼治疗 28 例晚期 HCC 患者中无 1 例获得完全缓解(CR) 或部分缓解(PR) ,稳定(SD) 16 例(57.1%) ,进展(PD) 12 例(42.9%) ,疾病控制率(DCR) 57.1%。分类变量比较显示

Child-Pugh 分级和 BCLC 分期可影响 DCR ,见表 1。Child-Pugh A 级患者较 B 级患者 DCR 显著增高; BCLC B 期患者较 C 期患者 DCR 显著增高。

表 1 影响 28 例晚期 HCC 患者 DCR 的单因素分析

影响因素	n	SD	PD	DCR/%	P
性别					
男	25	14	11	56.0	
女	3	2	1	66.7	
年龄/岁					0.718
<60	15	8	7	53.3	
≥60	13	8	5	61.5	
ECOG 评分					0.114
0~1	19	13	6	68.4	
2	9	3	6	33.3	
HBV 感染					0.459
+	16	8	8	50.0	
-	12	8	4	66.7	
Child-Pugh 分级					0.001
A	17	14	3	82.4	
B	11	2	9	18.2	
BCLC 分期					0.002
B	15	13	2	86.7	
C	13	3	10	23.1	
AFP/(ng/mL)					0.662
<400	7	5	2	71.4	
≥400	21	11	10	52.4	
肝外转移					0.136
是	16	7	9	43.8	
否	12	9	3	75.0	
既往治疗					0.354
有	22	14	8	63.6	
无	6	2	4	33.3	

2.3 生存分析 至随访截止时 ,28 例晚期 HCC 患者存活率为 14.3%。中位 OS 为 8.41 个月(3.2~12.7 个月) (图 1) ,中位 TTP 为 6.13 个月(1~8.6 个月) (图 2) 。比较不同人口学特征以及其他相关因素之间 OS 和 TTP 的差异显示: ECOG 评分、Child-Pugh 分级和 BCLC 分期不同的患者 ,中位 OS 及中位 TTP 不同 ,有统计学差异($P < 0.05$) ,见表 2。

2.4 不良反应 治疗后患者出现不同程度的不良反应 ,主要发生在服药后 1~2 周。常见不良反应包括: 手足皮肤反应、腹泻、皮疹和高血压病、疲乏、肝功能异常、恶心呕吐和脱发。进行对症治疗后 ,症状均缓解 ,无索拉非尼治疗相关死亡病例 ,见表 3。

表 2 28 例晚期 HCC 患者 OS 和 TTP 的各影响因素的比较

影响因素	n	中位 OS /月	四分位数 间距/月	Z	P	中位 TTP /月	四分位数 间距/月	Z	P
性别				1.003	0.351			1.228	0.248
男	25	7.7	4.3			5	4.25		
女	3	5	-			2	-		
年龄/岁				0.392	0.717			0.415	0.683
<60	15	7.1	5.8			4	5.6		
≥60	13	8.3	3.45			5	4.45		
ECOG 评分				2.362	0.016			2.982	0.002
0~1	19	9.3	4.2			6.5	4		
2	9	6.3	3.7			2	2.25		
HBV 感染				0.441	0.664			0.209	0.837
+	16	7.1	4.725			4.15	5.45		
-	12	8	4.325			5.5	4.5		
Child-Pugh 分级				2.941	0.002			3.228	0.001
A	17	9.7	4.05			6.9	3.65		
B	11	6.1	2.8			2.1	2.3		
BCLC 分期				2.327	0.019			2.677	0.006
B	15	9.7	3.9			6.9	4		
C	13	6.3	3.4			3.4	2.85		
AFP/(ng/mL)				1.061	0.296			0.106	0.917
<400	7	9.7	4.9			6.5	6.2		
≥400	21	7.1	4.6			4.7	3.9		
肝外转移				0.395	0.698			0.907	0.371
是	16	7.35	4.8			4.5	5.025		
否	12	8.1	4.3			6.15	4.225		
既往治疗				1.26	0.214			1.374	0.175
有	22	8.65	4.775			5.5	4.8		
无	6	6.95	4.075			3.3	3.025		

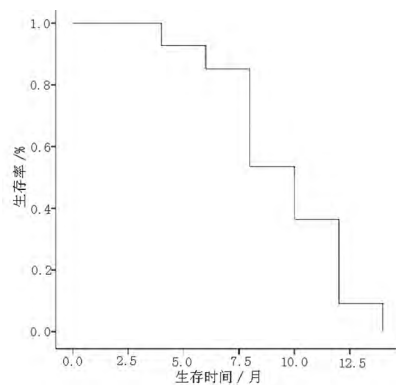


图 1 本组病例索拉非尼治疗的生存曲线

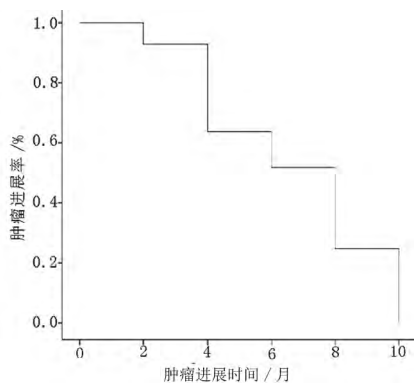


图 2 本组病例索拉非尼治疗的肿瘤进展时间曲线

表 3 本组病例索拉非尼治疗后不良反应情况 [n(%)]

不良反应	I 级	II 级	III 级	IV 级	发生数
手足综合征	9(32.1)	6(21.4)	2(7.1)	1(3.6)	18(64.3)
腹泻	7(25.0)	4(14.3)	1(3.6)	0	12(42.9)
皮疹	5(17.9)	1(3.6)	0	0	6(21.4)
高血压病	3(10.7)	2(7.1)	1(3.6)	0	6(21.4)
恶心呕吐	2(7.1)	1(3.6)	0	0	3(10.7)
疲乏	4(17.9)	1(3.6)	0	0	5(17.9)
脱发	3(10.7)	0	0	0	3(10.7)
肝功能异常	4(14.3)	0	0	0	4(14.3)

3 讨论

原发性肝癌是临床最常见的消化道恶性肿瘤之一 ,HCC 为原发性肝癌的主要病理类型 ,其发病率及病死率均居各种恶性肿瘤的前列。索拉非尼是德国拜耳开发的多靶点小分子生物靶向制剂 ,是一种酪氨酸多激酶抑制剂 ,其主要作用机制包括两个方面: ①抑制多种受体酪氨酸激酶的活性 ,包括 KIT、FLT-3 及 Raf/MEK/ERK 途径中的丝氨酸/苏氨酸激酶 ,抑制肿瘤细胞增生 ,促进肿瘤细胞凋亡; ②通过上游抑制受体酪氨酸激酶血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 和血小板衍生生长因子受体 ,下游抑制 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶 ,抑制肿瘤血管生成 ,同时发挥抗血管生成和抗肿瘤细胞增

殖的双重作用,达到抑制肿瘤细胞增殖的目的^[8]。由于作用机制不同,与传统化疗相比,分子靶向治疗的毒副作用大大降低^[9]。

SHARP 研究^[2]是一项有关索拉非尼治疗晚期 HCC 的全球多中心随机、双盲 III 期临床试验,索拉非尼组中位 OS 和中位 TTP 分别为 10.7 个月和 5.5 个月,较安慰剂组 7.9 个月和 2.8 个月显著延长。Oriental 研究^[3]是一项有关索拉非尼治疗亚太地区晚期 HCC 的多中心随机、双盲 III 期临床试验,索拉非尼组患者的中位 OS 和中位 TTP 分别为 6.5 个月和 2.8 个月,比安慰剂组 4.2 个月和 1.4 个月显著延长,并且安全性良好,奠定了索拉非尼作为晚期 HCC 患者系统治疗标准药物的地位。本研究至随访截止,存活率为 14.3%,中位 OS 为 8.41 个月,中位 TTP 为 6.13 个月,与 SHARP 研究^[2]和 Oriental 研究^[3]结果有差异,考虑可能因为各个研究入组的患者基线临床病理特征不同。多国家参与的 STORM 试验^[10]结果显示对于已接受切除术和消融术的肝细胞癌患者,索拉非尼辅助治疗并不能带来 OS 和 TTP 获益,但本研究中所有患者均为有确定存在残存或复发的肿瘤组织,仍然可以从索拉非尼治疗中获益。

本研究根据 RECIST 1.1 标准^[6]进行疗效评价,无 CR 或 PR 的患者,SD 16 例,PD 12 例,疾病控制率 57.1%。Child-Pugh 分级和 BCLC 分期可能是预测索拉非尼疗效的影响因子,Child-Pugh A 级患者较 B 级患者疾病控制率显著增高, $P=0.001$; BCLC B 期患者较 C 期患者疾病控制率显著增高, $P=0.002$,与国内其他研究^[11]结论一致。

本研究比较不同人口学特征以及其他相关因素之间 OS 和 TTP 的差异显示: ECOG 评分、Child-Pugh 分级和 BCLC 分期不同的患者,中位 OS 及中位 TTP 不同,有统计学差异($P<0.05$,见表 2),结果与国内外多项研究一致^[12-14]。本研究显示患者 ECOG 评分越高,中位 OS 及中位 TTP 越短。SHARP 试验^[2]的亚组分析也显示索拉非尼对不同 ECOG 评分显示出不同程度的获益。本研究显示 Child-Pugh A 级患者较 B 级患者中位 OS 和中位 TTP 明显延长。GIDEON 研究^[15]中 Child-Pugh A 级患者的初步中位 OS 显著长于 B 级患者(10.3 个月 vs. 4.8 个月)提示 Child-Pugh 分级为 OS 的有用预测因子。另外本研究显示 BCLC B 期较 C 期患者的中位 OS 和中位 TTP 延长。SHARP^[2]及 Oriental

研究^[3]疗效分析也提示 BCLC 分期较早的患者获益更大。

索拉非尼与传统化疗药物的不良反应不同,以手足皮肤反应、腹泻、皮疹和高血压多见,这与国内文献报道^[16-17]基本一致,未出现因不良反应而减药或停药患者。

综上所述,我们认为索拉非尼治疗晚期 HCC 有较好的疾病控制率及安全性。患者的肝功能储备及体力状况是影响索拉非尼疗效的重要因素。虽然本研究是一个小样本、回顾性研究,但研究中所涉及的影响因素仍值得临床医生关注,为索拉非尼治疗晚期 HCC 提供了一定的实践依据。

【参考文献】

- [1] LOK AS. Dose antiviral therapy prevent recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative liver resection [J]. JAMA, 2012, 308(18): 1922-1924.
- [2] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [3] 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(1): 25-34.
- [4] 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(10): 929-946.
- [5] SIRIVATANAUKSORN Y, TOVIKKAIC. Comparison of staging systems of hepatocellular carcinoma [J]. HPB Surg, 2011, 2011: 818217.
- [6] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [7] 暴文君, 刘视燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统—通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [8] SCHOTT E, EBERT MP, TROJAN J. Treatment of hepatocellular carcinoma with sorafenib-focus on special populations and adverse event management [J]. Z Gastroenterol, 2012, 50(9): 1018-1027.
- [9] 赵瑜. 索拉非尼为主的化疗方案治疗晚期原发性肝细胞癌的疗效观察 [J]. 现代实用医学, 2015, 27(4): 475-476, 481.
- [10] BRUIX J, TAKAYAMA T, MAZZAFERRO V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1344-1354.
- [11] 朱丽君, 梁嵘, 林燕, 等. 索拉非尼治疗晚期原发性肝癌的疗效和影响因素分析 [J]. 中国癌症防治杂志, 2015, 7(3): 213-218.

碘海醇联合空气灌肠在小儿肠套叠中的临床应用

项本宏¹, 王本泉¹, 段光琦², 刘 洁²

(1. 芜湖市第一人民医院 普外二科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 小儿外科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨碘海醇联合空气灌肠在小儿肠套叠复位术中的应用效果。方法: 选取芜湖市第一人民医院 2013 年 1 月~2015 年 12 月采用碘海醇联合空气灌肠肠套叠复位术 86 例(研究组) 及同期弋矶山医院空气灌肠肠套叠复位术 82 例(对照组) , 比较两种方法在图像清晰度、复位成功率、穿孔率和再发率等方面的差别。结果: 碘海醇溶液灌肠复位相对空气灌肠更加清晰; 研究组复位成功率、穿孔率和再发率分别为 91.9%(79/86) 、1.2%(1/86) 和 5.8%(5/86) , 对照组分别为 90.2%(74/82) 、0%(0/82) 和 7.3%(6/82) , 两组比较无明显统计学差异。结论: 碘海醇联合空气灌肠肠套叠复位术显像更加直观、清晰, 利于判断, 并具有疗效肯定、安全便捷等优点, 适合各级医院应用。

【关键词】小儿肠套叠; 碘海醇; 灌肠复位术

【中图分类号】R 726.5 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.019

Clinical application of iohexol with air enema reduction to pediatric intussusception

XIANG Benhong ,WANG Benquan ,DUAN Guangqi ,LIU Jie

Department of General Surgery ,Wuhu No.1 People's Hospital ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy of combined iohexol with air enema reduction for pediatric intussusception.**Methods:** Eighty-six cases of pediatric intussusception treated in Wuhu No.1 peoples's Hospital by iohexol with air enema reduction between January 2013 and December 2015 were included as study group and another 82 cases of pediatric intussusception treated in Yijishan Hospital of Wannan Medical College in the corresponding periods with simple air enema reduction were recruited as control group. Then the two groups were compared pertaining to the image definition obtained during the hospital stay ,successful reduction rate ,perforative rate and recurrence rate.**Results:** Combined iohexol with air enema reduction led to well defined image than simple air enema reduction. The successful reduction rate ,perforative rate and recurrence rate was 91.9% (79/86) ,1.2% (1/86) and 5.8% (5/86) for the study group and 90.2% (74/82) ,0% (0/82) and 7.3% (6/82) for the control group respectively. The difference was not significant between group($P>0.05$). **Conclusion:** Combined iohexol with air enema reduction may create well defined X-ray image for estimation of pediatric intussusception and be recommended in hospitals of different levels because of its efficacies and safety in operation.

【Key words】 pediatric intussusception; iohexol; air enema reduction

基金项目: 芜湖市科技惠民计划(2013hm34)

收稿日期: 2016-01-26

作者简介: 项本宏(1967-) ,男, 副主任医师 (电话) 13033033368 (电子信箱) xiangbenhong@ sina.com.

[12] SANSONNO D ,LAULETTA G ,RUSSI S *et al.* Transarterial chemo-embolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial [J]. *Oncologist* ,2012 ,17: 359-366.

[13] 郑家平, 邵国良, 罗君, 等. 索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌安全性和预后因素分析 [J]. *介入放射学杂志* ,2014 ,23(3) : 222-225.

[14] 沈茜, 周益龙, 邵冰峰, 等. 索拉非尼对中晚期肝细胞癌患者的影响 [J]. *现代肿瘤医学* ,2014 ,22(6) : 1378-1380.

[15] LENCIONI R ,MARRERO J ,VENOOK A *et al.* Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of Therapeutic DEcisions in Hepatocellular Carcinoma and of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) study [J]. *Int J Clin Pract* ,2010 ,64: 1034-1041.

[16] 张伟, 黄志勇, 侯平, 等. 索拉非尼切除不可切除肝细胞肝癌疗效观察 [J]. *中华普通外科杂志* ,2013 ,28(7) : 519-522.

[17] 余家密, 王晓杰, 郭增清, 等. 索拉非尼治疗中晚期肝癌的临床观察 [J]. *肿瘤药学* ,2014 ,4(5) : 341-345.