

表 2 三组患者治疗后生化指标及 CTP 评分

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	Alb(g/L)	TBil (μmol/L)	PTA(%)	CTP 评分(分)
I 组	47	37.6±16.9*	42.7±16.7*	35.7±1.9*	22.8±8.4*	60.3±6.6*	8.3±0.4*
II 组	25	34.8±17.7*	40.9±18.5*	36.8±1.5*	23.8±7.9*	64.4±7.6*	8.4±0.6*
III 组	13	89.9±47.8	150.7±52.8	29.6±3.2	55.7±21.7	40.2±9.4	11.2±0.6

与治疗前比较,**P*<0.05;三组中均有在治疗中病情加重而死亡或退出研究者,使病例数减少,最后共 85 例完成本研究。

三、不良反应

所有完成治疗的 85 例患者均未发现与使用阿德福韦酯胶囊相关的肾功能损害等不良反应,患者耐受性均良好。

讨 论

在我国 HBV 感染是导致肝硬化的主要原因,在出现肝功能失代偿后 5 年病死率可达 70%~86%。多项研究表明核苷类似物可以延缓肝硬化患者的病情发展,改善肝功能,纠正失代偿,提高生存率^[2]。名正是国产的阿德福韦酯胶囊,因其价格较为便宜,耐药发生率较低,在临床上应用较为广泛。

失代偿期肝硬化患者的中位生存期为 656 d,6、12 和 18 个月的生存率为 70%、64.1%和 53.9%^[3]。本研究中共选 110 例患者,应用阿德福韦酯胶囊治疗 80 例,另 30 例对照。至 3 年研究结束,I 组存活 45 例,II 组存活 27 例,III 组存活 13 例。I 组存活率 90%,II 组存活率 90%,III 组存活率 43.3%,I 组 + II 组存活率 90%。从监测的生化指标、病理分析均反映出经过 3 年的治疗,患者病情明显得到控制,肝功能均较治疗前明显改善。而从组间的比较来看,在治疗前三组患者的肝功能水平基本相同。但在 3 年后无论当初 HBV DNA 水平高低,在肝功能方面应用阿德福韦酯胶囊治疗的患者均比没有治疗的患者为佳,两者相比差异有统计学意义。这些均提示在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的治疗中,阿德福韦酯胶囊的抗病毒治疗对病情的控制和缓解起了较为重要的作用。另从经济成本控制角度,因阿德福韦酯胶囊是目前较为便宜的核苷类似物,这样

可以减轻患者治疗中的经济压力,增加患者治疗的依从性。

乙型肝炎发展到肝硬化失代偿阶段,针对其病因的治疗不仅是必要的。而且是有效的,越早进行效果越好^[4]。目前国外针对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的抗病毒治疗的起点认为,只要能监测到 HBV DNA 就需要开始治疗^[2]。但国内在这方面治疗的共识是,乙型肝炎肝硬化患者应用抗病毒治疗需在 HBV DNA 阳性时开始。而不同医院 HBV DNA 阳性的标准并不一致,这样使得在不同医院就诊的患者可能得到的处理会不同,疾病的预后就会不同。本院 HBV DNA 阳性的标准为≥1×10³ 拷贝/mL,但我们通过本研究发现,对 HBV DNA<1×10³ 拷贝/mL 的患者进行长时期的抗病毒治疗,也会得到较好的效果。所以我们希望通过临床医生的临床研究,使更多的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者得到更有效的治疗。

参 考 文 献

1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 肝脏,2000,5:257-263.

2 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol,2009,50:227-242.

3 杨方,魏佩. 乙型肝炎肝硬化失代偿期预后因素分析及预后模型的建立. 中华传染病杂志,2008,26:750-753.

4 陈晶,贾继东. 肝硬化的诊断及治疗进展. 中华肝脏病杂志,2009,17:241-243.

(收稿日期:2010-06-17)
(本文编辑:钱燕)

索拉非尼治疗晚期肝癌 8 例临床疗效观察

陈余平

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,发病率较高且逐年增长,全球发病人数超过 62.6 万/年,占全球癌症死亡原因第 3 位,仅次于肺癌和胃癌^[1]。手术切除被公认为早期肝癌的最佳治疗选择,但由于原发性肝癌起病隐匿,早期无明显症状,确诊

时大多为中晚期,能获手术切除机会的患者不到 20%。近几年索拉非尼(Sorafenib,商品名:多吉美)作为晚期原发性肝癌的靶向治疗药物已被临床广泛使用,其疗效已得到国内外的肯定^[2]。我们从 2009 年 5 至 2010 年 6 月应用索拉非尼治疗晚期原发性肝癌 8 例,现将结果报道如下。

作者单位:225300 江苏 泰州市人民医院南院肿瘤科

资料与方法

一、临床资料

本组 8 例晚期肝癌患者均经病理组织学或细胞学检查确诊,无手术指征,不能或不愿意接受介入栓塞化疗(TACE)。男性 6 例,女性 2 例,年龄 34~66 岁,中位年龄 51 岁。KPS 评分 ≥ 60 , ECOG 评分 0~2 分,均具有至少一项客观观察指标,预计生存期在 3 个月以上。全部病例按 TNM 分期均为 IV 期,转移部位包括:肝内转移 3 例次,肺转移 2 例次,腹腔转移 1 例次,骨转移 2 例次,腹膜后淋巴结转移 1 例次,颈部淋巴结转移 1 例次。肝功能 Child-Pugh 评分为 A 或 B 级,肾功能、心电图及血常规指标正常。

二、给药方法

口服索拉非尼 400 mg,每日 2 次,直至病情进展或发生严重不良事件或死亡。患者同时可接受对症支持治疗,包括保肝、利胆、止痛、止泻、止吐等治疗。

三、评价标准

每 6 周全面评价病情 1 次,同时检测血清 AFP 水平。疗效判定按照实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST 标准 1.0 版),即分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),需 4 周后确认。毒性反应判定按 NCI-CTC 3.0 版,分为 0~5 级。肿瘤进展时间(TTP)定义为从入组开始至肿瘤进展的时间,总生存期(OS)为从入组开始至死亡或末次随访的时间。

结 果

一、疗效

全部病例获 PR 2 例,SD 3 例,PD 3 例。用药后 2 例 AFP 进行性上升;其余患者治疗后监测 AFP 水平稳定(升高 $\leq 10\%$, 3 例)或明显下降(下降 $> 50\%$, 3 例),中位 TTP 为 4.3 个月,OS 为 7.1 个月。

二、不良事件

不良事件的严重程度主要为 1 或 2 级,包括皮疹、腹泻、恶心呕吐、手足皮肤反应、脱发、食欲减退、乏力、体质量下降等。1~2 级恶心呕吐 2 例,腹泻 1 例,ALT 升高 2 例,1 级手足皮肤反应 2 例,2 级手足皮肤反应 1 例,乏力 1 例。经对症处理后患者均能耐受,无一例因药物不良反应而终止治疗。

讨 论

目前原发性肝癌位列常见癌症发生率的第 5 位,癌症相关死因的第 3 位,严重危害人群健康。80%以上的肝细胞癌发生在东亚和非洲,由于丙型肝炎的流行,最近 10 年间,原来肝癌发生率比较低的地区也呈历史性的增长趋势^[3]。大多数肝癌患者确诊时已达晚期,多有局部或远处转移,只有 20%的患者适合根治性手术切除。介入治疗对部分中晚期患者有效,但肿瘤复发和转移影响其远期疗效;系统化疗临床常用,但尚无证据表明可

能延长生存,因此,晚期患者治疗难度较大,预后很差。

索拉非尼是第一种对肝癌有治疗效果的多激酶抑制剂^[4],一方面通过靶向性抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路中的 RAF 激酶从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡,另一方面靶向性作用于 VEGFR-2、VEGFR-3 和 PDGFR- β 酪氨酸激酶而发挥抗血管生成效应^[5]。Llovet 等^[6]报道了 SHARP 临床试验,结果显示索拉非尼是第一个可以显著延长晚期原发性肝癌患者总体生存的药物,并且耐受性良好。Welker 等^[7]应用索拉非尼治疗晚期肝癌,中位治疗时间为 2.7 个月,总生存期为 11 个月,60%的患者病情稳定,常见的 2/3 级不良反应为疲乏(40%)、腹泻(24%),均能耐受。索拉非尼的应用开创了肝癌分子靶向治疗的新时代,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南已将索拉非尼列为晚期原发性肝癌的一线治疗药物。

本组 8 例晚期肝细胞癌患者单用索拉非尼获 PR 2 例,SD 3 例,中位 TTP 为 4.3 个月,OS 为 7.1 个月,观察到的不良反应主要为手足皮肤反应、胃肠道反应(包括纳差、厌食、腹泻、口腔溃疡以及由此产生的吞咽困难)和乏力,位居药物相关不良反应发生率前 3 位,经对症处理后患者均能耐受。以上研究结果提示索拉非尼可控制肿瘤生长、延长患者的生存期,其不良反应可通过对症治疗或减量得到缓解,无治疗相关死亡,适合作为治疗晚期肝细胞癌的标准方案。

参 考 文 献

- 1 Parkin DM, Bary F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.
- 2 Raoul J, Santoro A, Beaugrand M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status; a subanalysis from the SHARP Trial. J Clin Oncol, 2008, 26(19 Suppl): 4587-4588.
- 3 EL-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma; epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology, 2007, 132: 2557-2576.
- 4 Severi T, van Malenstein H, Verslype C, et al. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31: 1409-1420.
- 5 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. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59: 561-574.
- 6 Llovet JM, Bruix J, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2008, 359: 378-390.
- 7 Welker MW, Lubomierski N, Gog C, et al. Efficacy and safety of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma under daily practice conditions. J Chemother, 2010, 22: 205-211.

(收稿日期: 2010-10-10)

(本文编辑: 钱燕)