

多柔比星联合索拉非尼治疗晚期肝癌与多柔比星单药疗效比较

评价者:马冬, 董秋美

文献合成者:刘建化

(广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院, 广州 510080)



马冬, 广东省人民医院肿瘤内二科(消化肿瘤科)主任, 主任医师, 1988年毕业于中山医科大学, 从事肿瘤内科尤其是老年常见恶性肿瘤的临床工作。近年来主要致力于消化系统恶性肿瘤多学科综合治疗的基础和临床研究, 2001-2002年公派赴法国 MONTPELIER 国家肿瘤中心研修深造。

现兼任 CSCO 胃肠胰神经内分泌肿瘤专家委员会成员; 中国抗癌协会肿瘤营养和支持治疗专业委员会委员; 广东省抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会副主任委员、化疗专业委员会副主任委员、大肠癌专业委员会委员、胃癌专业委员会委员; 广州抗癌协会常务理事、肝胆胰肿瘤专业委员会主任委员、胃癌专业委员会委员。

近年作为主要研究者承担和参与多项包括胃癌、结肠癌、胰腺癌、头颈部肿瘤等病种的国内和国际性多中心临床研究项目。主编和

参加编写《胰腺癌临床实践——争论与共识》和《消化系统肿瘤循证化疗治疗学》、《实用消化系统肿瘤学》、《中西医结合肿瘤学》等专著。

[关键词] 晚期肝癌; 多柔比星; 索拉非尼; 疗效

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2012)02-0106-03

Comparison of Doxorubicin plus Sorafenib to Doxorubicin Alone in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma

Reviewers: MA Dong, DONG Qiu-mei, Literature Co-worker: LIU Jian-hua

Key words: advanced hepatocellular carcinoma; Doxorubicin; Sorafenib; efficacy

Authors' address: Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

1 文献来源

Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus Sorafenib vs Doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. JAMA, 2010, 304(19):2154-2160.

2 证据水平

1b。

3 背景

肝癌是世界范围内最常见的第六大恶性肿瘤, 每年将近有 600 000 新发病例, 晚期患者的中位生存期仅为数月。多柔比星作为肝癌的常规治疗药物, 尽管缺少明确的生存获益, 仍被广泛应用。索拉非尼是一种口服的多磷酸酶抑制剂, 在一个随机Ⅲ期临床试验中, 每日分两次给予肝功能 Child-Pugh A 级的晚期肝癌患者 400 mg 索拉非尼, 结果与安慰剂组相比, 总生存期延长(分别为 10.7 个月与 7.9 个月, 风险比 0.69, 95%可信区间 0.55~0.88, $P<0.001$)。最近的 I 期研究已证实, 索拉非尼联合多柔比星 (60 mg/m²) 对难治性实体瘤患者具有良好的耐受性, 但目前尚无 II 期或 III 期研究评价两者联合治疗晚期肝癌的疗效。

4 目 的

比较多柔比星联合索拉非尼与多柔比星单药治疗肝功能 Child-Pugh A 级的晚期肝癌患者的疗效和安全性。

5 研究设计

- 研究时间:2005 年 4 月至 2008 年 4 月。
- 研究方法:多中心、前瞻性随机双盲研究。
- 研究对象:2005 年 4 月至 2006 年 10 月共 96 例晚期肝癌患者 [73 名 (76%) 男性,23 名 (24%)女性,平均年龄 65 岁 (38~82 岁)],PS 评分 0~2 分,肝功能 Child-Pugh A 级,之前未进行过系统治疗,预期生存期 12 周以上,被随机分配到多柔比星与索拉非尼联合组和多柔比星单药组,所有病人的追踪随访截止到 2008 年 4 月。

• 干预措施:联合组接受多柔比星联合索拉非尼方案治疗:多柔比星 60 mg/m²,静脉滴注 1~3 小时,每 21 天重复;索拉非尼 400 mg/d,分两次口服。对照组接受多柔比星单药方案治疗:多柔比星 60 mg/m²,静脉滴注 1~3 小时,每 21 天重复。入组总病例数 96 例,联合组 47 例,单药组 49 例。单药组 1 例出组,联合组无出组病例。

• 评价指标:主要终点指标为疾病进展时间 (time to progression,TTP),次要终点指标为总生存期 (overall survival,OS) 和无进展生存期 (progression-free survival,PFS)。

6 主要结果

两组的疗效和毒副反应见表 1 和表 2。

表 1 联合组或单药组治疗晚期肝癌的疗效对比

指标	联合组	单药组	P 值
病例数	47	49	
中位 TTP(月)	6.4	2.8	0.02
中位 OS(月)	13.7	6.5	0.006
中位 PFS(月)	6.0	2.7	0.006
有效率(%)	4	2	>0.05

7 结 论

在晚期肝癌治疗中,多柔比星联合索拉非尼比多柔比星单药更有效提高缓解期,并延长总生存期和无进展生存期,两种药物的协同作用导致药效提高,但具体机制有待进一步研究。

表 2 联合组或单药组治疗晚期肝癌的毒副反应

指标	联合组(47 例)		单药组(49 例)	
	3 级	4 级	3 级	4 级
全身症状	3(6.4)	0	3(6.3)	0
乏力	3(6.4)	0	3(6.3)	0
皮肤损害	5(10.6)	0	0	0
手足综合征	3(6.4)	0	0	0
胃肠道反应	10(21.3)	0	9(18.8)	0
恶心	3(6.4)	0	0	0
呕吐	3(6.4)	0	0	0
腹泻	5(10.6)	0	4(8.3)	0
脱水	0	0	3(6.3)	0
血液学毒性	8(17.0)	13(27.7)	9(18.8)	15(31.3)
中性粒细胞减少	5(10.6)	13(27.7)	6(12.5)	15(31.3)
白细胞减少	6(12.8)	0	0	0
感染	0	0	4(8.3)	0
感染性发热	0	0	3(6.3)	1(2.1)
疼痛	3(6.4)	0	0	0

此表中括号内数字为百分比。

8 评 论

原发性肝癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,大多数患者确诊时已是局部晚期或已发生远处转移,手术切除率低;即便是可手术切除的肝癌,2 年内的复发率高达 50%以上;晚期肝癌缺乏有效的治疗手段,预后极差。

早在上世纪 50 年代,系统化疗就被尝试用于治疗肝癌。既往报道用于肝细胞癌全身化疗的药物主要有蒽环类、顺铂、氟尿嘧啶类药物等,但单药有效率多不超过 20%,且毒副反应大。其中多柔比星是最常用的药物之一,曾一度被推荐用于晚期肝细胞癌的治疗。Lai 等^[1]采用多柔比星单药治疗原发性肝癌,与最佳的支持治疗对比,结果中位生存期为 10.6 周 vs. 7.5 周, $P=0.036$,治疗组中只有 8.3%的患者肿瘤缩小超过 25%。Lee 等^[2]采用多柔比星联合 DDP 组成的 AP 方案治疗 37 例转移性肝细胞癌,有效率(完全缓解+部分缓解)18.9%,中位疾病进展时间 6.6 个月,中位生存期 7.3 个月。Leung 等^[3]使用含多柔比星的四药联合方案 PIAF 治疗 149 例晚期肝细胞癌,总有效率 (CR+PR) 16.8%,中位生存时间 30.9 周。由此可见无论是多柔比星单药或联合化疗,其疗效并不理想,亟需探索新的细胞毒性药物和新的治疗模式。

索拉非尼(Sorafenib,多吉美)是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂,既可以抑制肿瘤细胞的生

长,又可以抑制肿瘤血管的生成。Richly 等^[4]的多柔比星联合索拉非尼治疗难治性实体瘤的Ⅰ期研究发现,多柔比星和索拉非尼联合时,多柔比星的曲线下面积有 21% 的增加并且无毒性的增加,其中 4 例肝细胞癌获得了疾病控制时间的延长。基于该研究,Abou-Alfa 等设计了这项关于多柔比星联合索拉非尼与多柔比星单药治疗晚期肝癌的随机双盲Ⅱ期临床研究。入组了来自 25 个中心的 96 例晚期肝细胞癌患者(PS=0~2 分,肝功能 Child Pugh A 级),47 例入组到多柔比星+索拉非尼组,49 例入组到多柔比星+安慰剂组,治疗组和对照组的基线资料对比,除治疗组病理高分化比例(31.9%)高于对照组外(8.2%),其他基线的条件均具有可比性。研究结果显示:晚期肝细胞癌接受多柔比星联合索拉非尼治疗比单药多柔比星明显改善疾病进展时间(6.4 个月 vs. 2.8 个月, $P=0.02$)、无进展生存期(5.7 个月 vs. 2.7 个月, $P=0.006$)和总生存期(13.7 个月 vs. 6.5 个月, $P=0.006$),联合治疗组的肿瘤缩小率(62%)也明显高于多柔比星单药组(29%)。不良反应方面,联合治疗组,与索拉非尼相关的 3/4 度毒性(如手足皮肤反应、腹泻)高于对照组,同时心血管事件(左心室收缩功能不全、高血压)也有所增加,索拉非尼和多柔比星对心脏毒性可能叠加的情况值得注意,两组在血液毒性方面没有明显差异。研究结果显示索拉非尼和多柔比星在晚期肝细胞癌有一定的协同作用,两药联合对无进展生存期和总生存期的改善优于单药多柔比星,该研究结果也为以后在晚期肝细胞癌化疗联合靶向药物治疗模式的探索提供了依据。

但是这项研究存在一些缺陷:①该项研究未设索拉非尼单药组,因此这项研究不能证明联合用药所获得的生存优势是来自于索拉非尼还是多柔比星和索拉非尼的联合。②两组病例在肝细胞癌病理分化程度的差异可能在一定程度上影响了研究的结果。③该研究是中等规模的多中心Ⅱ期临床研究,病例数较少,需扩大病例数进行大型的多中心随机对照研究,以更加平衡的分组条件进行研究以确保结果的可信性。

近几年,有关晚期肝细胞癌系统治疗的研究取得了很大进展。两项关于索拉非尼治疗原发性肝癌的大规模的Ⅲ期临床研究 SHARP^[5] 和 Oriental^[6] 均证实了索拉非尼较安慰剂可显著延长晚期肝细胞癌患者的总生存期和疾病进展时间,因此索拉非尼被 NCCN 的专家推荐用于晚期肝癌标准一线治疗的首个靶向药物。Shim 等^[7] 采用卡

培他滨联合顺铂方案治疗 178 例不能手术的肝细胞癌,结果总有效率为 19.7%,疾病控制率为 45%,中位疾病进展时间为 2.8 个月,中位总生存期 10.5 个月。我国学者秦叔逵教授在 2010 年 ASCO 大会上报道了 EACH 研究的结果^[8],对局部晚期或转移性肝细胞癌一线治疗,FOLFOX4 联合方案化疗在有效率、中位疾病进展时间均明显优于单药多柔比星,总生存期也有延长的趋势。

因此,现有的临床研究结果显示:多柔比星单药化疗并非晚期肝细胞癌全身治疗的最佳选择,含氟尿嘧啶类和铂类药物的联合化疗可能优于单药化疗,靶向药物索拉非尼已被证实并成为晚期肝细胞癌的一线药物,但索拉非尼在晚期肝细胞癌的疗效是否优于单纯化疗尚未得到证实,化疗联合靶向药物可望成为晚期肝细胞癌系统治疗的最佳模式,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial[J]. *Cancer*, 1988,62(3):479-483.
- [2] Lee J, Park JO, Kim WS, et al. Phase II study of Doxorubicin and Cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004,54(5):385-390.
- [3] Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination Cisplatin, interferon-alpha, Doxorubicin and 5-Fluorouracil chemotherapy [J]. *Cancer*, 2002,94(2):421-427.
- [4] Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al. Results of a Phase I trial of Sorafenib (BAY 43-9006) in combination with Doxorubicin in patients with refractory solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2006,17(5):866-873.
- [5] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008,359(4):378-390.
- [6] 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.
- [7] Shim JH, Park JW, Nam BH, et al. Efficacy of combination chemotherapy with Capecitabine plus Cisplatin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009,63(3):459-467.
- [8] Qin S, Bai Y, Ye S, et al. Phase III study of Oxaliplatin plus 5-Fluorouracil/Leucovorin (FOLFOX4) versus Doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(15s): abstract No 4008.

[收稿日期]2012-04-09