

索拉非尼治疗肝细胞肝癌的发展进程

Development Process of Sorafenib in The Treatment for Hepatocellular Carcinoma

LIU Yang, TAO Xiu-juan

刘 阳 综述, 陶秀娟 审校
(辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘 要: RAS/RAF/丝裂原活化蛋白/细胞外信号调节激酶(ERK)激酶(MEK)/ ERK 介导的血管生成信号在肝细胞癌(HCC)的发展中发挥重要作用。索拉非尼是一种口服的 RAS/RAF 激酶受体和包括血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、*FLT3* 基因、RET 和 c-Kit 受体在内的几个酪氨酸激酶受体的抑制剂, 这些受体参与了血管生成和细胞增殖。索拉非尼在体外研究、不同类型的肿瘤、临床试验、临床异种移植模型中均被证明具有抗肿瘤活性。全文对索拉非尼的作用机制、临床研发历史以及正在进行的索拉非尼联合肝动脉栓塞化疗(TACE)治疗肝细胞癌的临床试验作一综述。

关键词: 肝细胞肝癌; 索拉非尼; 肝动脉栓塞化疗

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2013)09-0733-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.09.A013

受体酪氨酸激酶(RTKs)信号途径介导了肿瘤的生长、浸润和转移,尤其是 RAS/RAF 信号转导通路介导了肿瘤细胞增殖和血管生成。所以,大多数肿瘤中细胞的存活和增殖依赖于 RAS 信号转导通路的激活。多数晚期肝癌患者的 RAS/RAF/MAPK 信号通路被激活,从而诱导抑癌基因的失活。因此,抑制血管生成的途径是肝癌患者的潜在治疗目标。体外实验发现,索拉非尼可有效抑制 RAF-1 活性,还能作用于其他受体酪氨酸激酶,包括血管内皮生长因子受体 (VEGFR 1、2、3)、血小板源性生长因子受体 (PDGFR) β 、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)酪氨酸激酶,阻断肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤增殖和转移。

1 索拉非尼单药治疗

1.1 索拉非尼单药治疗肝细胞肝癌一期临床试验

2000 年 7 月晚期实体瘤患者口服索拉非尼片(对甲苯磺酸盐)第一阶段临床试验显示^[1],索拉非尼的最大耐受剂量(MTD)为 400mg, Bid, 持续口服;患

者对索拉非尼的耐受性良好,大部分不良事件的程度仅为轻度和中度,便于管理^[1-7]。初步阶段,索拉非尼表现出良好的耐受性和抗肿瘤活性。联用标准化疗药物,包括奥沙利铂、卡培他滨、顺铂/依托泊苷、卡铂/培美曲塞、吉西他滨、阿霉素、伊立替康和达卡巴嗪,索拉非尼并没有额外增加化疗药物的毒性^[8-13],也没有增加干扰素与细胞因子共同给药时的毒性^[14]。

1.2 索拉非尼单药治疗肝细胞肝癌二期临床试验

在一个开放的二期临床试验中,51 例晚期亚裔乙型肝炎肝癌患者按标准剂量口服索拉非尼,4 例患者(8%)获得部分缓解(PR),9 例患者(18%)获得至少 12 周疾病稳定(SD),中位生存期为 5 个月,最常见的不良反应为腹泻(67%)、乏力(55%)、手足综合征(54%),多数患者有短暂的肝功能紊乱^[15]。另一项对 137 例晚期肝癌患者的研究结果显示,3 例(2.2%)患者获 PR,8 例(5.8%)患者有轻微的疗效,46 例(33.6%)患者获得至少 16 周 SD,索拉非尼治疗进展时间(TTP)为 4.2 个月,中位生存期(MST)为 9.2 个月,三级毒性反应包括疲劳(9.5%)、腹泻(8.0%)、手足综合征(5.1%)^[16]。在治疗晚期肝癌患者,单药索拉非尼展现了良好的疗效和耐受性。

收稿日期:2012-12-19;修回日期:2013-01-16

通讯作者:陶秀娟, E-mail: txj2002@yahoo.com.cn

1.3 索拉非尼单药治疗肝细胞肝癌三期临床试验

2007年,索拉非尼第一次在两项随机、安慰剂对照试验中显示出改善晚期肝癌患者生存期的功效。226例肝癌患者进行了亚太肝脏癌症研究(Oriental研究)^[17]。患者以1:1的比例随机接受标准剂量索拉非尼或安慰剂,索拉非尼组有较长生存期(6.5个月),而安慰剂组4.2个月($P=0.0005$)。最常见的三级毒性反应为手足综合征(10.7%)、腹泻(6%)和疲劳(3.4%)。在SHARP(索拉非尼治疗肝癌随机评估)试验^[18]中,602例不能手术的肝癌患者以1:1的比例随机接受标准剂量索拉非尼或安慰剂。结果显示,与安慰剂相比,索拉非尼提高了44%的肝癌患者的生存期($P=0.0006$),索拉非尼组患者MST为10.7个月,安慰剂组患者为7.9个月。索拉非尼组患者中位TTP为5.5个月,安慰剂组为2.8个月($P<0.001$)。索拉非尼组患者中最常见的不良事件是腹泻、体重减轻、手足综合征和低磷血症。索拉非尼在两项试验的亚组分析中均显示出优越的临床受益。由此,索拉非尼被确立成为晚期肝癌一线标准治疗方案。

2 索拉非尼联合用药

2008年ASCO年会上,Del等^[19]报告了索拉非尼联合长效奥曲肽治疗晚期HCC研究结果:入组29例患者,其中男性25例,女性4例,年龄57~79岁;Child A级18例,Child B级11例;初治10例;合并HCV感染19例,HBV感染9例,HBV、HCV双重感染1例。索拉非尼400mg/d,连续口服28d,停用1周;索拉非尼治疗后10d开始,给予长效奥曲肽40mg,每月1次;每2个月评估肿瘤情况。2个月后8例患者无法评价,可评估的10例患者中,1例获PR,6例获SD,3例获疾病进展(PD)。二级和三级皮肤毒性各2例,高血压3例。可以看出,索拉非尼联合长效奥曲肽对于晚期HCC患者,显示出可行性和良好的治疗前景。

Shen等^[20]报告索拉非尼联合优福定(复方喃氟啉,UFT)治疗晚期HCC患者,入组40例患者,24例患者可以评价:3例(12.5%)获PR,11例(45.8%)获SD,中位无进展生存期(PFS)为3.7个月,三级毒性反应中手足综合征、乏力和腹泻分别为3例、4例和2例,仅有1例患者发生三级血液学毒性反应,无四

级不良反应的发生。该研究提示索拉非尼联合优福定治疗晚期肝癌可以提高疗效,不良反应无明显增加。

隋忠国等^[21]采用索拉非尼联合卡培他滨(希罗达,Xeloda)治疗晚期HCC患者。治疗组20例,给予索拉非尼200mg,Bid,持续口服3周,卡培他滨1500mg/(m²·d),连续口服2周,停1周,3周为1个周期。对照组22例,单用卡培他滨1500mg/(m²·d),连续口服2周,停1周,3周为1个周期。2个周期后进行评价疗效。治疗组与对照组的缓解率(RR)分别为20.0%和9.1%,临床获益率(CR+PR+SD)分别为70.0%和40.9%,中位总生存期(OS)分别为10.9个月和7.2个月,TTP为6.8个月和4.3个月,两组之间毒性反应无明显差别,提示索拉非尼联合卡培他滨对于HCC疗效较好,毒性反应无明显增加。

3 索拉非尼联合肝动脉栓塞化疗

肝动脉栓塞化疗(TACE)被广泛用于治疗不能手术切除的Barcelona(BCLC)肝癌临床分期系统定义的中期肝癌^[22]。栓塞的目的是减少动脉血流入,从而减少化疗药物的冲刷,延长癌细胞与化疗药物的接触时间。虽然TACE为肝癌患者的主要治疗手段,一些研究报道表明,TACE引起的缺氧会增加血管内皮生长因子的表达而刺激血管生成。但因为TACE的目标是栓塞肝脏的肿瘤血管,所以肝肿瘤与周围肝组织的缺氧是不可避免的。TACE治疗后,残留的癌细胞处于一个广泛的缺氧甚至无氧的环境中,缺氧可导致适应性的血管内皮生长因子过度表达反应^[23]。由于索拉非尼的抗血管生成特性,因此可联合TACE治疗HCC。

2010年胃肠道癌症研讨会第一次提出了START(亚洲索拉非尼结合TACE治疗肝癌患者的研究)的中期分析^[24]:对25例不能手术切除的肝癌患者,用碘油阿霉素乳剂和可吸收颗粒栓塞进行TACE,TACE 4d前和4d后连续服用索拉非尼(400mg,Bid),每6~8周重复1次TACE。能评估疗效的15例患者中的5例(33%)不超过2次TACE肿瘤就出现坏死,持续服用索拉非尼,并无疾病进展。8例患者出现三级毒性不良反应,最常见的是手足综合征。这些数据表明,TACE和索拉非尼联用是安全

有效的。有研究表明三维适形放射治疗(3DCRT)/调强放射治疗(IMRT)联合或不联合 TACE 治疗 HCC 对于提高疾病局部控制率和生存率都有较好的疗效。然而,肝内扩散和转移仍然是治疗失败的主要原因。索拉非尼可以阻止或延缓肝癌放疗后的肝内和肝外转移,这为我们提供了更多治疗的组合方式^[25]。

SOCRATES(TACE 联合索拉非尼治疗 HCC)结果已有报道^[26]。在一个多中心 II 期临床研究中,45 例患者连续服用索拉非尼 400mg,BID(只在 TACE 时中断),联合用碘油与阿霉素 TACE,每 6 周重复 1 次。根据 RECIST 标准评估,1 例 PR,34 例 SD,TTP 为 526d,中位 OS 为 562d,患者三级、四级毒性发生率分别为 18%和 7%,有 4 例相关性死亡,由此可见 TACE 和索拉非尼的组合对于 TTP 和 OS 是有利的。

Cabrera 等^[27]也评价了索拉非尼联合 TACE 的疗效,47 例患者接受了索拉非尼(TACE 2~4 周前给药,400mg,Bid) 和 TACE 的联合治疗。中位随访 12 个月,索拉非尼的平均服药时间为 6 个月,最常见的不良反应有乏力(51%)、手足皮肤反应(51%)和腹泻(43%),三级毒性反应包括疲劳(13%)和手足皮肤反应(26%),6 个月的疾病控制率为 68%,OS 为 18.5 个月。这项研究数据表明,索拉非尼与 TACE 联合,疗效与安全性较好。

Kudo 等^[28]首次报道了一个三期临床试验的数据。在日本和韩国,用 TACE 联合索拉非尼对不能手术切除的肝癌患者的疗效和安全性进行了评价。458 例经 1 次或 2 次 TACE 后肿瘤坏死或萎缩 25%持续 1~3 个月的患者,按 1:1 随机分入索拉非尼 400mg/BID 组或安慰剂组治疗,直至疾病进展/复发或出现不可耐受的毒性反应。索拉非尼组和安慰剂组的中位 TTP 分别 5.4 个月和 3.7 个月($P=0.252$),并无不良反应。这项研究表明,索拉非尼并未延长行 TACE 后患者的 TTP。这可能是由于延误了 TACE 后索拉非尼的开始用药时间或毒性反应减少了每日索拉非尼剂量。

Pawlik, Park 等^[29,30]研究结果也显示,索拉非尼联合 TACE 治疗不能手术切除的肝癌患者耐受性良好,安全有效,索拉非尼的毒性反应可通过调整剂量加以控制,初步的疗效数据展现出了良好的治疗前景。

多国、随机、双盲、安慰剂对照的 SPACE(TACE 联合索拉非尼或安慰剂治疗中期肝癌) 试验正在进

行中,符合条件的 300 例患者接受阿霉素 TACE 后,随机以 1:1 连续口服索拉非尼 400mg,Bid 或安慰剂,直至疾病进展。主要研究终点是 TTP,次要终点是 OS、进展时间、血管入侵/肝外扩散的时间和安全性,我们期待进一步的研究结果。

4 展 望

索拉非尼可以改善中晚期肝癌生存时间^[17]。TACE 治疗后血管生成的增加,是索拉非尼联合 TACE 治疗中期肝癌患者(BCLC 临床肝癌分期)的理论基础^[31]。有关索拉非尼联合 TACE 的安全性和有效性的评估结果最近已经发表。全球调查结果显示两者的联合对于疗效似乎是有帮助的,但需要正在进行的试验结果才能确定临床受益。索拉非尼与其他全身有针对性的治疗、新的栓塞剂、新的栓塞药物联合可能会进一步提高疗效^[32,33],有助于选择最有可能受益于索拉非尼或索拉非尼联合 TACE 治疗的患者。我们期待未来的临床试验可以解决这些问题。

参考文献:

- [1] Clark JW, Eder JP, Ryan D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(15):5472-5480.
- [2] Awada A, Hendlisz A, Gil T, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors[J]. Br J Cancer, 2005, 92(10):1855-1861.
- [3] Moore M, Hirte HW, Siu L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors[J]. Ann Oncol, 2005, 16(10):1688-1694.
- [4] Strumberg D, Voliotis D, Moeller JG, et al. Results of phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the Raf kinase inhibitor BAY 43-9006 in patients with solid tumors [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2002, 40(12):580-581.
- [5] Richly H, Kupsch P, Passage K, et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of the Raf kinase inhibitor (RKI) BAY 43-9006 administered in combination with doxorubicin in patients with solid tumors [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2003, 41(12):620-621.
- [6] Richly H, Kupsch P, Passage K, et al. Results of a phase I trial of BAY 43-9006 in combination with doxorubicin

- in patients with primary hepatic cancer[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 42(11):650-651.
- [7] Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5):965-972.
 - [8] Kupsch P, Henning BF, Passarge K, et al. Results of a phase I trial of sorafenib(BAY 43-9006) in combination with oxaliplatin in patients with refractory solid tumors, including colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2005, 5(3):188-196.
 - [9] Awada A, Gil T, Whenham N, et al. Safety and pharmacokinetics of sorafenib combined with capecitabine in patients with advanced solid tumors: results of a phase I trial[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(12):1674-1684.
 - [10] Davies JM, Dhruva NS, Walko CM, et al. A phase I trial of sorafenib combined with cisplatin/etoposide or carboplatin/pemetrexed in refractory solid tumor patients[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(2):151-155.
 - [11] Siu LL, Awada A, Takimoto CH, et al. Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1):144-151.
 - [12] Mross K, Steinbild S, Baas F, et al. Results from an in vitro and a clinical/pharmacological phase I study with the combination irinotecan and sorafenib[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(1):55-63.
 - [13] Brendel E, Ludwig M, Lathia C, et al. Pharmacokinetic results of a phase I trial of sorafenib in combination with dacarbazine in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(1):53-61.
 - [14] Escudier B, Lassau N, Angevin E, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6):1801-1809.
 - [15] Yau T, Chan P, Ng KK, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response[J]. *Cancer*, 2009, 115(2):428-436.
 - [16] 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(26):4293-4300.
 - [17] Cheng A, 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.
 - [18] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
 - [19] Del Prete S, Montella L, Added R, et al. Sorafenib plus long acting octreotide in advanced hepatocellular carcinoma. Preliminary results of a multicenter ongoing study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19):15624.
 - [20] Shen Y, Sha OY, Hsu C, et al. Phase II study of sorafenib plus tegafur/uracil (UFT) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19):15664.
 - [21] Sui ZG, Xue HW, Jing FB, et al. Clinical studies of sorafenib plus capecitabine in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *China Pharmacy*, 2008, 19(11):848-849. [隋忠国, 薛宏伟, 荆凡波, 等. 索拉非尼联合卡培他滨治疗肝细胞癌患者的临床研究[J]. *中国药房*, 2008, 19(11):848-849.]
 - [22] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362(9399):1907-1917.
 - [23] Liu J, Yi J. Relationship between the changes of VEGF level and dendritic cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27(1):58-60.
 - [24] Chao Y, Yoon J, Li C, et al. Study in Asia of the combination of TACE(transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial[J]. *J Clin Oncol(Meeting Abstracts)*, 2010, 28(15):14026.
 - [25] Zhao JD, Liu J, Ren ZG, et al. Maintenance of Sorafenib following combined therapy of three-dimensional conformal radiation therapy/intensity-modulated radiation therapy and transcatheter arterial chemoembolization in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: a phase I / II study[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5:12.
 - [26] Erhardt A, Kolligs FT, Dollinger MM, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: final results of the multicenter SOCRATES study. Proceedings of the 47th annual meeting of the American society of clinical oncology[C]. Chicago, 2011, 4107(abstract).
 - [27] Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(2):205-213.
 - [28] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14):2117-2127.
 - [29] Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30):3960-3967.
 - [30] Park JW, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1336-1342.
 - [31] Fiorentini G. A new tool to enhance the efficacy of chemoembolization to treat primary and metastatic hepatic tumors[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(4):409-413.
 - [32] Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 112(2):250-259.
 - [33] Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(7):423-432.