

索拉菲尼治疗肝癌常见不良反应及处理的研究进展

张 岚 综述 任正刚 审校

摘要 索拉菲尼是一种口服多激酶抑制剂。通过作用于Raf激酶直接抑制肿瘤细胞增殖,还可作用于血管内皮生长因子受体1,2,3(VEGFR-1,-2,-3),以及血小板源生长因子受体- β (PDGFR- β)、受体酪氨酸激酶、抑制肿瘤新生血管生成。索拉菲尼通过抑制肿瘤细胞增殖和抗血管生成的双重作用,从而达到抗肿瘤的目的。已被多个国家批准作为首个系统治疗肝细胞肝癌的分子靶向药物。其常见不良反应包括皮肤反应、恶心、腹泻、体质量减轻、高血压等,影响了患者的长期使用依从性,进而影响治疗效果。正确地认识和管理索拉菲尼的不良反应则有助于发挥索拉菲尼的治疗作用,提高临床效果。本文从索拉菲尼靶向治疗的常见不良反应、发生机制及处理方法等方面进行综述。

关键词 原发性肝癌 索拉菲尼 不良反应

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20130794

Research progress in clinical presentation and management of adverse events associated with sorafenib in hepatocellular carcinoma

Lan ZHANG, Zhenggang REN

Correspondence to: Zhenggang REN; E-mail: ren.zhenggang@zs-hospital.sh.cn

Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract Sorafenib is a novel oral multikinase inhibitor that inhibits Raf kinase because of its anti-proliferative property. Sorafenib also inhibits receptor tyrosine kinases of multiple proangiogenic factors, such as VEGFR-1/2/3 and PDGFR- β . The combination of both its anti-proliferative and anti-angiogenic properties makes sorafenib an attractive agent in cancer treatment. To date, sorafenib is the only approved systemic treatment for patients with hepatocellular carcinoma. The most common adverse events of this inhibitor included hand-foot skin reactions, nausea, diarrhea, weight loss, and hypertension. These adverse events can severely affect patient compliance, which may negate the effect of therapy. Correct understanding and treatment of these adverse events can improve clinical outcome. This paper discusses the clinical aspect of sorafenib-induced adverse events and the molecular basis behind their toxicity. Recommendations for the management of the adverse effects are also provided.

Keywords: hepatocellular carcinoma, sorafenib, adverse events

原发性肝癌(HCC)是高度恶性肿瘤,是世界范围内肿瘤相关死亡第3位的疾病,在我国居第2位^[1-2]。虽然随着影像学诊断技术的发展,早期肝癌的诊断率有了显著提高。但初诊的患者中,仍有不少患者处于疾病的晚期,如已经发生肝内转移、血管侵犯或者远处转移,这些患者的治疗主要依赖于系统性治疗,如系统化疗和索拉菲尼治疗。索拉菲尼作用机制为通过抑制包括Raf/MEK/ERK,酪氨酸激酶(TKs),血管内皮生长因子受体1,2,3(VEGFR-1-2-3),以及血小板源生长因子受体- β (PDGFR- β)通路来发挥抗肿瘤作用。通过索拉菲尼Ⅲ期临床试验的随机对照研究,有充足的证据显示可以延长肝癌患者的生存。但索拉菲尼需要长期持续用药,其常见的不良反应如皮肤反应、恶心、腹泻、体质量减轻、高血压等,影响了患者的长期使用依从性,进而影响治疗效果。正确地认识和管理索拉菲尼的

不良反应则有助于发挥索拉菲尼的治疗作用,提高临床效果。

1 索拉菲尼的临床应用及作用机制

索拉菲尼是目前唯一获得认可的用于肝癌系统性治疗的靶向药物。SHARP研究显示索拉菲尼较对照组总生存时间(10.7和7.9个月, $P<0.001$)和疾病进展时间(5.5和2.8个月, $P<0.001$)均有明显延长^[3]。Cheng等^[4]纳入了较多HBV背景的亚裔患者,结果显示,索拉菲尼较对照组延长了总生存时间(6.5和4.2个月, $P=0.014$)和疾病进展时间(2.8和1.4个月, $P<0.001$);而且其亚组分析表明,即使一些预后指标较差时(如年龄 ≥ 65 岁,ECOG评分较高,肝外播散、血管侵犯、远处转移等),索拉菲尼依然有效。对于肝功能处于Child-Pugh B级的肝硬化患者,目前研究表明索拉菲尼治疗仍能够使患者获益。但对于Child-Pugh C级的患者,因此类患者预期生存期很

短,索拉菲尼不能使患者取得更好的生存效益,目前不建议应用。

索拉菲尼是一种多激酶抑制剂,能同时抑制多种存在于细胞内和细胞表面的激酶。通过两种途径联合抑制肿瘤生长。一方面通过在上游抑制 Kit 和 FLT3 受体酪氨酸激酶活性,在下游抑制 Raf/MEK/ERK 信号转导通路,直接抑制肿瘤细胞增殖^[5]。另一方面索拉菲尼还能作用于其他受体酪氨酸激酶,包括 VEGFR-2/-3、PDGFR- β 和 cKit 原癌基因,阻断肿瘤新生血管生成,间接抑制肿瘤细胞的生长^[5-6]。而这些信号转导通路存在于正常组织中,因此在索拉菲尼使用过程中会发生相应的不良反应。

2 索拉菲尼常见不良反应与机制

多个研究表明,索拉菲尼常见的不良反应有腹泻、乏力、手足综合症、高血压、皮疹、呕吐等。其多为轻中度,经减量及对症治疗后可缓解,最主要的3/4级不良反应包括乏力、手足综合症和腹泻。

2.1 皮肤反应

皮肤反应是最常见的不良反应,包括手足皮肤反应(HFSR)、皮疹、口腔炎和皮肤红斑出血。HFSR 临床主要表现为手足的麻木感、烧灼感、红斑肿胀、皮肤变硬、起疱、皲裂、脱屑,通常为双侧性,主要发生在手掌和足底。重症者皮肤红肿、剥脱或形成溃疡,疼痛难忍,不能正常工作或日常活动。通常出现在治疗开始后6周内,尤其是2周内。据报道HFSR 的发生率为21%~30%,伴有疼痛的3级以上HFSR 发生率为6%~8%^[3,7]。与传统化疗所导致的手足综合症不同,索拉菲尼所引起的HFSR 具有手指或足趾弯曲部位皮肤角化的特征。

索拉菲尼致HFSR 的发病机制目前尚不清楚。有学者认为索拉菲尼通过小汗腺直接分泌导致皮肤反应的发生^[8-9],但目前缺乏索拉菲尼可直接通过汗腺分泌的证据。目前有研究认为与索拉菲尼抑制血管内皮细胞的VEGF通路有关^[10]。也有“力学效应”假说解释索拉菲尼的皮肤反应,索拉菲尼可同时抑制VEGF和PDGF,使毛细血管受损,当手足部位遭受直接压力如行走、洗手或其他日常活动时,受压部位的受损血管再次遭受机械性损伤,从而出现伴随炎症和水泡的HFSR。

皮疹常在用药后最初2周内出现,常出现在患者的面部,颈部和四肢。总发生率为16%~40%。严重皮疹的发生率为1%左右^[3,7]。严重的皮疹可伴随发热、黏膜损害和血液生化指标的异常,包括淋巴细胞增多、肝肾功能损害等。其他皮肤不良反应还包括:甲下出血常见于用药第1个月,发生率约60%,可自行缓解^[11-12];皮肤干燥,发生率为10%~20%^[12];非弥

漫性脱发,发生率为25%~30%,无需特殊治疗,一般2个月后毛发会再生^[11,13]。

2.2 消化道反应

消化道反应可表现为腹泻、恶心、呕吐、腹痛、腹胀等。其中腹泻最为常见,发生率为39%~58%,3~4级腹泻发生率为2%^[3,14]。腹泻症状可能在用药期间持续存在或呈周期性发作,严重的腹泻常引起患者体质量下降,食欲减退,疲乏,从而影响患者的日常生活,降低生活质量。诊断索拉菲尼相关性腹泻需排除感染性腹泻或其他原因导致的急、慢性腹泻。腹泻是酪氨酸激酶抑制剂常见的不良反应,发生机制尚不明确。胰腺外分泌功能障碍,及其导致的维生素D吸收不良,可能是索拉菲尼相关性腹泻以及继发的低磷血症发病机制之一^[15]。给予胰酶制剂能够显著改善腹泻,补充维生素D可以纠正低磷血症。此外还与索拉菲尼导致胃肠道功能改变,包括肠道腺体分泌增加,小肠细菌过度生长,肠道吸收不良等因素相关^[16]。

2.3 心血管系统反应

高血压是索拉菲尼常见的不良反应,总发生率为16.0%~42.6%,一般在治疗后3~4周出现,多为轻至中度^[17]。因此在治疗前6周应密切监测血压变化。血压增高增加了患者发生心肌梗塞和脑血管意外的风险。高血压发生的可能机制:索拉菲尼抑制血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)信号通路,从而抑制血管舒张介质如一氧化氮(NO)和前列环素(PGI₂)的形成,并增加潜在的血管收缩剂(内皮素-1)生成^[17-18]。

心脏毒性是索拉菲尼的一种少见心血管不良反应。有研究表明索拉菲尼可以引起多支冠状动脉痉挛^[19]。患者有胸痛并伴随心电图显示ST-T的异常改变,冠状动脉造影证实反复发作冠状动脉痉挛^[20]。其机制可能由于索拉菲尼抑制VEGF形成;在动物模型中还证实索拉菲尼能上调Rho酶的表达,尤其是在主动脉中高表达^[21]。Rho酶在冠状动脉痉挛过程中起重要作用。因此临床上应警惕这类严重不良反应发生的可能。

2.4 全身反应

索拉菲尼治疗过程中会出现疲乏、体质量减轻、头痛、肌肉酸痛和声音嘶哑等流感样症状。上述反应一般为轻至中度,经对症支持治疗后可以缓解。最近有研究发现索拉菲尼通过抑制甲状腺细胞中VEGF与其受体的结合;减少甲状腺血流而引起甲状腺功能的减退^[22]。VEGF和受体可以参与调节甲状腺激素的合成与分泌。甲状腺功能的减退可能是疲乏发生的原因之一。

2.5 肝功能损害

原发性肝癌的患者大都合并肝脏基础疾病,如肝硬化、慢性肝炎、肝功能不全等。索拉菲尼对于Child-Pugh A(CP-A)级患者的安全性已得到充分验证,研究显示安慰剂组患者肝功能不良反应的发生率与索拉菲尼治疗组相似^[3-4]。目前临床研究认为,CP-A患者和CP-B患者口服索拉菲尼后,其3/4级不良反应谱无明显差异,但无证据显示CP-B患者比CP-A患者更易出现3/4级的肝功能恶化^[23-24]。索拉菲尼在肝脏代谢需要尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT),对于UGT酶的潜在竞争性抑制作用可能影响胆红素在肝脏的代谢,引起胆红素的升高。因此在用药期间需密切随访患者肝功能的变化,特别是血清胆红素的变化。

3 不良反应的处理与预防

索拉菲尼所致的不良反应大多为轻至中度,经对症支持治疗或药物剂量的调整可以得到控制。早期的干预可以降低不良反应的严重程度。减量、中断或退出索拉菲尼治疗可能影响药物的疗效。因此,早期有效地控制不良反应,同时维持索拉菲尼治疗,对于提高临床疗效,提高患者的生活质量和对药物的依从性尤为重要。

发生1级不良反应时索拉菲尼可以继续使用,并给予对症支持治疗;2级不良反应若在1周内症状反复出现,应中断治疗,经对症治疗症状缓解后可先予减量治疗(400 mg/d或隔日1次),若能耐受可考虑恢复原剂量治疗;3级不良反应一旦出现应暂停药物,并给予积极对症治疗,直至症状缓解后,再予减量治疗,若反复发生3级不良反应,则中断治疗。

皮肤反应呈剂量依赖性,停药后症状迅速消失,再次恢复用药后或可有反应程度较前减轻。对皮肤反应的治疗以对症为主,如避免长时间站立,穿柔软的衣服和鞋以减少对皮肤的磨损、挤压;手足避免高温或寒冷的刺激;应用局部治疗药物如尿素软膏、芦荟乳剂、润肤剂等可减轻不适症状;全身治疗药物包括维生素B6、维生素E、糖皮质激素等。皮疹伴瘙痒明显可口服抗组胺药物,但不推荐局部使用激素类药物^[25]。如发生3级不良反应,需要停药并给予对症治疗,待反应降低为1级后再恢复用药。

服用索拉菲尼前30 min,口服洛哌丁胺可以预防腹泻的发生。轻、中度腹泻,可建议患者调整饮食习惯,避免食用可加重腹泻的食物(如油腻、辛辣和咖啡因等)和大便软化剂,增加纤维素摄入等。同时可以给予洛哌丁胺、胃肠道黏膜保护剂治疗。考来烯胺也能有效治疗腹泻,但由于其易与其他药物结合,因此应避免在索拉菲尼服用前后2 h内使用。中、重

度腹泻需要药物减量或停药,在止泻同时注意补充水和电解质,维持出入水量和电解质平衡。一般药物剂量调整后1周左右,腹泻症状会明显缓解。

对索拉菲尼所致的高血压应及早进行规范的降压治疗。目前常用的降压药物包括利尿剂、钙通道拮抗剂(CCB)、 β 受体阻滞剂、血管紧张素抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)。ACEI和ARB类降压药有肾脏保护作用,因此推荐使用这类药物,尤其是合并蛋白尿的患者。CCB中的非二氢吡啶类如维拉帕米和地尔硫卓均属于细胞色素氧化酶CYP3A4抑制剂,而索拉菲尼主要是在肝脏内通过CYP3A4介导的氧化作用进行分解代谢。CCB中二氢吡啶类药物硝苯地平能够诱导VEGF分泌,因此在索拉菲尼所致的高血压治疗中不推荐使用钙通道拮抗剂类降压药物。

出现肝功能损害予应及时给保肝药物治疗。鉴于原发性肝癌的患者大多合并较严重的肝硬化,因此建议出现2级及以上的肝功能损害应停药,并给予积极的保肝治疗,避免发生肝功能衰竭。Child-Pugh评分降至C级应立即中断索拉菲尼治疗,降至B级建议暂停索拉菲尼,经保肝治疗肝功能恢复后,给予减量治疗。用药过程中宜每月随访肝功能,凝血功能。对于HBV-DNA水平高者,建议给予积极的抗乙型肝炎病毒治疗。

目前有研究提示靶向药物的不良反应与疗效之间可能存在一定的相关性。Vincenzi等^[26]分析索拉菲尼治疗第1个月后出现皮疹和HFSR的发生率与肿瘤控制率(PR+SD)和至疾病进展时间(TTP)之间的关系,结果表明皮肤反应可能是索拉菲尼用药有效的标志。有研究发现^[27],索拉菲尼相关性腹泻能预测索拉菲尼治疗晚期肝癌的疗效,发生腹泻患者的中位总生存期显著延长。Ravaud等^[28]报道,高血压能预测索拉菲尼、苏尼替尼和贝伐单抗的疗效。但此类研究样本量均有限,故还需经大样本量的临床研究证实。

综上所述,手足皮肤综合症、皮疹、腹泻、高血压是索拉菲尼治疗中常见的不良反应,以轻中度为主。虽然这些不良反应大都为轻至中度,但其可影响患者的日常生活和生活质量,并且会导致用药剂量的减低和中断,从而降低治疗的效果,达不到预期治疗目的。因此用药前对患者应充分宣教,用药过程中密切检测,及早诊断和干预对于确保用药的安全性,获得最大治疗获益比,均具有重要意义。

参考文献

- 1 Ding SJ, Li Y, Tan YX, et al. From proteomic analysis to clinical significance: overexpression of cytokeratin 19 correlates with hepato-

- cellular carcinoma metastasis[J]. *MolCell Proteomics*, 2004, 3(1): 73–81.
- 2 Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9):1485–1491.
 - 3 Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(6):739–745.
 - 4 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 randomized, doubled-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25–34.
 - 5 Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19):7099–7109.
 - 6 Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, et al. BAY 43–9006 inhibition of oncogenic RET mutants[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(5): 326–334.
 - 7 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 125–134.
 - 8 Yang CH, Lin WC, Chuang CK, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(3):592–596.
 - 9 Beldner M, Jacobson M, Burges GE, et al. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib[J]. *Oncologist*, 2007, 12(10):1178–1182.
 - 10 Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4):1411–1416.
 - 11 Lee WJ, Lee JL, Chang SE, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 161(5):1045–1051.
 - 12 Robert C, Mateus C, Spatz A, et al. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(2):299–305.
 - 13 Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor[J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(7):886–892.
 - 14 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.
 - 15 Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, et al. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Ann Oncol*, 2012;23(1):280–281.
 - 16 Lauritano EC, Novi M, Rinninella E, et al. The pathogenic mechanisms of sorafenib-related diarrhea: preliminary results[J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41:A14.
 - 17 Wu SH, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2):117–123.
 - 18 Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension[J]. *Angiogenesis*, 2004, 7:193–201.
 - 19 Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel-coronary artery vasospasm[J]. *Herz*, 2011, 36(4):348–351.
 - 20 Arima Y, Oshima S, Noda K, et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm[J]. *J Cardiol*, 2009, 54(3):512–515.
 - 21 Hennenberg M, Trebicka J, Stark C, et al. Sorafenib targets dysregulated Rho kinase expression and portal hypertension in rats with secondary biliary cirrhosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(2):258–270.
 - 22 Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(4): 219–228.
 - 23 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.
 - 24 Ozenne V, Paradis V, Pemet S, et al. Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(9):1106–1110.
 - 25 林琳, 邓壮红. 索拉非尼不良反应36例的分析与处理[J]. *临床肿瘤杂志*, 2009, 14(4):366–368.
 - 26 Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. *Oncologist*, 2010, 15(1):85–92.
 - 27 Cho JY, Paik YH, Lim HY, et al. Clinical parameters predictive of outcomes in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2013, 33(6):950–957.
 - 28 Ravaud A, Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first- and second-line treatment of metastatic renal cell cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5):966–967.

(2013-05-21 收稿)

(2013-08-27 修回)

(本文编辑:杨红欣)