

文章编号 1006-8147(2021)01-0043-04

论 著

索拉非尼治疗肝移植后肝细胞癌复发的单中心回顾性分析

罗宇涵¹, 蒋文涛², 李俊杰²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市第一中心医院肝移植科, 天津 300192)

摘要 目的:通过收集分析单中心索拉非尼治疗肝移植后肝细胞癌复发人群数据,探讨索拉非尼在肝细胞癌肝移植患者中的应用。方法:收集2011—2016年在天津市第一中心医院肝移植术后肝细胞癌复发使用索拉非尼和最佳支持治疗(BSC)的患者资料41例。索拉非尼组27例,BSC组14例。比较两组的生存时间差异,并探讨索拉非尼的安全性。结果:索拉非尼组复发后生存时间为4~48个月,中位生存时间11个月;BSC组生存时间1~24个月,中位生存时间4个月,两组中位生存时间差异具有统计学意义($P<0.01$)。27例服药患者资料中,不良事件发生率不高,3级以上1例,该患者严重腹泻,予停药。结论:服用索拉非尼整体生存率较BSC高,部分患者用药后可出现轻微不良事件。索拉非尼可以较好改善肝移植后肝细胞癌复发患者预后。

关键词 索拉非尼;最佳支持治疗;肝细胞癌复发;肝移植

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

Single center retrospective analysis of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation

LUO Yu-han¹, JIANG Wen-tao², LI Jun-jie²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Liver Transplantation, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To investigate the application of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma liver transplantation by collecting and analyzing the single-center data of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. **Methods:** The data of 41 patients who used sorafenib and best supportive care (BSC) for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in Tianjin First Central Hospital from 2011 to 2016 were collected. The patients were divided into sorafenib group (27 cases) and BSC group (14 cases). The difference in survival time was compared and the safety of sorafenib was discussed. **Results:** The survival time was 4–48 months and the median survival time after recurrence was 11 months in the sorafenib group; the survival time was 1–24 months and the median survival time after recurrence was 4 months in the BSC group. There was a statistically significant difference in median survival time between the two groups ($P<0.01$). In the data of 27 patients taking medication, the incidence of adverse events (AEs) was not high. One patient with grade 3 or above had severe diarrhea and was stopped medication. **Conclusion:** The overall survival rate of patients taking sorafenib is higher than that of the BSC group, and some patients may have mild adverse events after taking the drug. Sorafenib can better improve the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation.

Key words sorafenib; best supportive treatment; hepatocellular carcinoma recurrence; liver transplantation

肝移植是针对终末期肝病患者的有效治疗方式,也是目前对于肝细胞癌患者最有效的治疗方法。符合一定标准的患者在肝移植术后拥有较好的预后,米兰标准内的患者5年无复发生存率和总生存率分别为83%和75%^[1]。但肝细胞癌患者肝移植术后整体复发率可达8%~20%^[2-6]。在肿瘤复发的患者中,绝大多数已发生全身性肿瘤扩散,失去了进一步切除或局部治疗的机会^[2],这些患者的预后一般

较差,平均存活时间不到1年^[5]。索拉非尼是一种多酪氨酸激酶抑制剂,是第一个被证实对晚期肝脏肿瘤患者生存时间有显著改善的药物^[7],但也有前瞻性研究认为,索拉非尼既不能减少肝癌患者术后肿瘤复发率,也不能提高总体生存率^[8]。目前国内一般认为,在肝移植术后肝细胞癌复发患者中,服用索拉非尼的患者较未服药者具有更好的生存率^[9-10],国外也有多中心回顾性研究验证了这一观点^[11]。索拉非尼治疗中还会产生一定的不良反应,其在肝移植术后的安全性尚存在争议^[12]。本研究的目的是评估索拉非尼与最佳支持治疗(BSC)治疗相比,对于肝移植术后肝细胞癌复发且失去根治性治疗机会的患

基金项目 国家自然科学基金(81870444);天津市自然科学基金(19JQJNC10300)

作者简介 罗宇涵(1995-),男,硕士在读,研究方向:外科学,器官移植;通信作者:蒋文涛, E-mail: jiangwentao@nankai.edu.cn。

者,索拉非尼是否能增加他们的生存时间,并就其安全性进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:(1)2011 年 1 月—2016 年 1 月因肝细胞癌于天津市第一中心医院行肝移植术,术中病理回报为肝细胞癌,且术后被病理诊断为肝细胞癌复发。(2)术后患者长期在访。(3)经根治性治疗手段癌灶不能完全治愈,只能采用靶向药物或 BSC。(4)不合并其他慢性基础疾病。排除标准:(1)数据资料不全者。(2)肿瘤复发后癌灶局限,经切除或射频消融术等根治性手段治愈。(3)术后使用除索拉非尼外其他靶向药物治疗史。(4)具有基础疾病,家族遗传病等其他影响预后因素。

本研究为回顾性研究,共获得符合条件的患者资料 41 例,根据是否使用索拉非尼靶向治疗将患者分为两组,索拉非尼组(27 例)与 BSC 组(14 例)。BSC 组包括其他姑息性治疗、增加食欲与营养支持,对电解质紊乱进行纠正,止痛治疗和心理社会支持等基础治疗,目的为改善患者生存质量,适当延长生存时间。患者采取何种治疗方式尊重患者及家属选择,由医生充分交代预后和疗效情况下决定是否用药,并最终由家属及医生协商决定,不存在人为选择偏差。所有随访患者每 1 个月更新信息。

1.2 对于肿瘤复发的治疗及不良事件 所有患者肝细胞癌复发均经组织学证实。复发后严密随访肿瘤进展情况,包括肿瘤标志物检测及影像学检测。患者复发后接受索拉非尼治疗或 BSC 治疗。索拉非尼的初始剂量为 400 mg,每日两次。当出现不良事件时,根据严重程度和持续症状调整剂量,减少到 400 mg/d 或每两天 400 mg。如果发生 3 级以上不良事件,停用索拉非尼。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计分析软件,对正态分布的计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法。在生存分析上应用 Kaplan-Meier 分析, P 值取 Log-rank 结果。 $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线特征 除性别外,两组患者基线上差异均无统计学意义,见表 1。此外,所有入组患者诊断为肿瘤复发时,肝功能仅 1 例(3.7%)达 B 级,其余均为 A 级。

2.2 生存分析 所有患者最终均因肿瘤进展而死亡。两组中位复发后生存时间分别为 11 个月和 3 个月,单纯索拉非尼/BSC 治疗中位生存时间分别为 9 个月和 3 个月。对两组生存分析的比较发现,两组

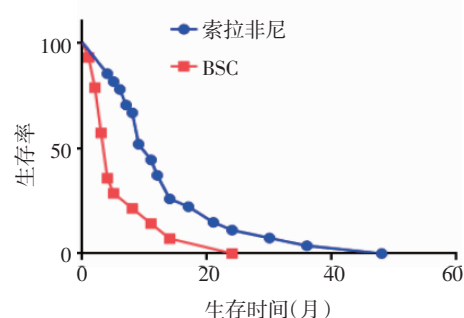
间肝细胞癌复发后的生存时间存在差异($P<0.01$)(图 1);失去根治性治疗机会,单纯使用索拉非尼或 BSC 治疗后的生存时间存在差异($P<0.01$)(图 2)。索拉非尼组复发后生存时间为 4~48 个月,中位生存时间 11 个月;BSC 组生存时间 1~24 个月,中位生存时间 4 个月。随访 4 年后,所有随访患者死亡。

表 1 索拉非尼组与 BSC 组基线比较[$M(P_{25},P_{75}),n(\%)$]

Tab 1 Baseline comparison between sorafenib group and BSC group [$M(P_{25},P_{75}),n(\%)$]

变量	索拉非尼组 ($n=27$)	BSC 组 ($n=14$)	P
复发年龄(岁)	48(44,55)	56.5(50,61)	0.620
性别,男性	27(100.0)	11(78.6)	0.034
原发肝病			0.317
乙肝	25(92.5)	11(78.6)	
丙肝/酒精/其他	2(7.4)	3(21.4)	
术前肿瘤情况			1
符合米兰标准	6(22.2)	3(21.4)	
不符合米兰标准	21(77.8)	11(78.6)	
术后主要免疫抑制剂			0.341
他克莫司	27(100)	13(92.8)	
环孢素	0	1(7.2)	
mTOR 抑制剂			0.746
西罗莫司	11(40.0)	5(28.6)	
无	16(60.0)	10(71.4)	
术后至复发时间(月)	6(3.0,20.0)	6(4.3,29.3)	0.535
肝内复发部位			0.221
肝内	1(3.7)	3(21.4)	
肝外	11(40.7)	5(35.7)	
肝内外	15(55.6)	6(42.9)	
复发后首先治疗方式			0.234
复发灶切除	0	1(7.0)	
局部治疗(射频/TACE/灌注化疗)	12(44.4)	8(57.3)	
索拉非尼/BSC	15(55.6)	5(35.7)	
至无法治疗的时间(月)	3(1.5)	1(1.1)	0.935

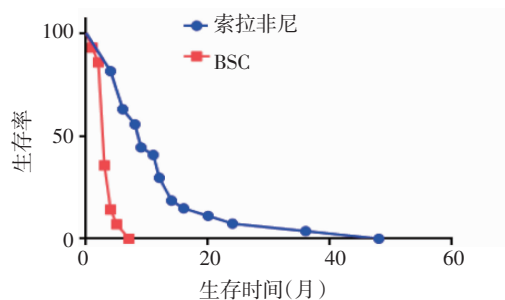
注: mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;TACE:经导管动脉化学栓塞;BSC:最佳支持治疗



注: BSC:最佳支持治疗

图 1 肝细胞癌复发后的整体生存时间

Fig 1 Overall survival time after recurrence of hepatocellular carcinoma



注:BSC:最佳支持治疗

图2 单纯使用索拉非尼或BSC治疗后的生存时间

Fig 2 Survival time after treatment with sorafenib or BSC alone

2.3 不良事件 在本研究 27 例服药患者中, 7 例患者出现 1 级以上腹泻(25.9%), 3 例出现 1 级以上手足部皮肤反应(11.1%), 未出现 1 级以上高血压, 所有患者治疗期间肝功能基本正常。仅 1 例患者在服药半年后由 2 级腹泻升至 3 级(排便次数 ≥ 7 次/d, 伴痿口排出), 未出现 3 级以上不良事件。该名腹泻患者经停药处理后好转。BSC 组未出现明显的上述不良反应。故在本研究中, 索拉非尼在肝移植后肝细胞癌复发患者中的使用是基本安全的。

3 讨论

肝移植术对于肝细胞癌是有效的根治性手术, 虽然符合米兰标准的患者拥有较好的预后, 但未经选择的肝细胞癌肝移植术后复发率仍不低, 且因肝癌复发而死亡的患者显著降低了肝移植术后的患者生存率^[13]。据报道, 肝癌肝移植术后 1、3、5 年累积复发率分别为 19.8%、30.5% 及 35.8%^[14]。目前欧洲和美国每年因肝癌接受肝移植的患者分别占肝移植患者总数的 25% 及 35%, 而我国该比例达 48.2%^[9, 15]。尤其是复发患者常伴有肝外转移, 失去了进一步行根治性治疗的机会, 整体预后较差。单纯肝内复发的患者也可使用索拉非尼, 在联合介入等根治性治疗后, 预后良好^[16]。有荟萃分析认为, 索拉非尼联合介入治疗可能是肝移植术后肝癌复发的最佳治疗方式^[17]。

索拉非尼是目前抗肿瘤治疗的一线药物, 最早应用于肾癌^[18], 后来逐渐应用于各种肿瘤的靶向治疗。本研究再次证实了索拉非尼可以有效延长肝移植后肝细胞癌复发患者, 尤其是终末期患者, 失去根治治疗机会人群的带瘤生存时间。索拉非尼的优势不受人群一般状态、术前肿瘤分期、肝病进展水平的制约, 其效果相对独立。目前, 相似的队列研究普遍样本量小, 因此需要更多临床资料的积累, 这也是本研究目的之一。但由于肝移植是良好的肝癌根

治性治疗手段, 肝移植后肝细胞癌复发率本身较低, 这给病例的选取造成一定困难。笔者筛选了 2011—2016 年肝细胞癌肝移植患者病例, 在 300 余例患者中, 仅有 41 例资料完整的合适病例入组。此外还有 20 余例服用索拉非尼预防治疗, 但不存在肝细胞癌复发情况的患者。在本研究中, 索拉非尼组与 BSC 组相比, 中位生存期增加了两倍以上, 在生存分析上差异具有统计学意义。两组患者的生存差异主要是由于索拉非尼治疗所致。

根据既往关于肝移植后肝细胞复发的研究, 索拉非尼治疗后中位生存期约为 17.8 个月^[11, 19]。本研究中, 超过一半的患者肝移植术前即存在有超过米兰标准的肿瘤进展, 晚期肝细胞癌患者占了一半以上的病例, 这可能导致与以往报道相比^[11, 20], 本研究肝移植后肝细胞癌复发的中位时间更短, 总体中位复发后生存时间也较短。

索拉非尼的安全性虽然仍存在争议, 但据以往报道, 其安全性处于可接受范围^[21]。本研究中, 由于索拉非尼导致不良事件, 且需减药处理的患者仅 1 例。总体不良事件可接受, 毒性与以往报道相当^[11, 19]。未出现尚未报道过的不良事件, 主要为 1 级不良事件, 包括手足部皮肤反应、腹泻和高血压等。

肝移植术后患者需常规服用免疫抑制剂治疗, 其中他克莫司(FK506)和环孢素为目前最常用药物。一般认为, 免疫抑制治疗会促进肿瘤生长, 不利于肿瘤患者的长期生存。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂, 以雷帕霉素为代表, 也是一种免疫抑制剂。研究发现, mTOR 抑制剂类药物, 如西罗莫司、依维莫司等兼具免疫抑制作用与抗肿瘤活性作用^[22]。目前, 部分肝癌肝移植患者术后在治疗中期将免疫抑制剂更换为西罗莫司。在索拉非尼的靶向治疗中, 西罗莫司的作用也成为研究的一个方向。据一项临床前报告显示, 与单独使用索拉非尼相比, 联合治疗具有附加疗效^[23]。但在另一项随机对照 II 期临床试验显示, 对于晚期肝细胞癌联用索拉非尼和依维莫司并不比单独使用索拉非尼能更好的改善生存率^[24]。

近两年来, 仑伐替尼成为新兴的一线靶向药物, 并在初步研究中显示出一定优势, 对索拉非尼在肝细胞癌靶向治疗中的地位发起了挑战。仑伐替尼是唯一同时对血管内皮生长因子受体(VEGFR)和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)有抑制作用的 TKI 类药物。在一系列临床试验中, 仑伐替尼对多种实体瘤的单药治疗效果也得到了进一步的临床证实, 与其他药物联合治疗的临床试验也在不断开展^[25]。

在二线用药中,有报道显示在索拉非尼发生不良事件基础上使用瑞格非尼似乎也可以改善患者预后^[26],瑞格非尼一般仅作为辅助或替代用药,2017年获批成为二线用药。这两种药物是目前除索拉非尼外的热门药物,但目前尚缺乏大样本数据分析,尤其在肝癌肝移植领域缺乏支持^[27]。

总之,索拉非尼对肝移植后肝细胞癌复发的治疗具有积极意义,可以延长患者生存时间,严重并发症的发生率不高,是一种安全有效的抗肿瘤药物。各中心对于肝移植后肝细胞癌复发的联合用药治疗有不同的标准。索拉非尼联合用药方案仍是目前的热门话题,尚需要多中心前瞻性研究,尤其是随机对照试验来更深入地解决这一问题。

参考文献:

- [1] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11):693
- [2] Clavien P A, Lesurtel M, Bossuyt P M, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):e11
- [3] European Association for the Study of the Liver Electronic Address: Easloffice@Easloffice.eu. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2):433
- [4] Wang P, Li H, Shi B J, et al. Prognostic factors in patients with recurrent hepatocellular carcinoma treated with salvage liver transplantation: a single-center study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):35071
- [5] Roayaie S, Schwartz J D, Sung M W, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis[J]. *Liver Transpl*, 2004, 10(4):534
- [6] Davis E, Wiesner R, Valdecasas J, et al. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Liver Transplantation*, 2011, 17(S2):S162
- [7] Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378
- [8] 陈婧. 索拉非尼治疗肝癌肝移植术后复发的疗效[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(8):121
- [9] 陈建斌, 陈国勇, 孙建军, 等. 索拉非尼治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发的临床疗效观察[J]. *器官移植*, 2013, 4(2):98
- [10] Kang S H, Cho H, Cho E J, et al. Efficacy of sorafenib for the treatment of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(45):e283
- [11] Weinmann A, Niederle I M, Koch S, et al. Sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(5):432
- [12] 陈冰峰, 潘楚芝, 陈署贤, 等. 索拉非尼预防原发性肝癌根治性治疗后复发的临床效果[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2016, 5(1):38
- [13] 郑树森, 程启阳, 耿磊, 等. 肝癌肝移植术后肝癌复发研究新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(7):773
- [14] 王征, 周俭. 肝癌肝移植术后的综合治疗[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(5):324
- [15] Berumen J, Hemming A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Abdominal radiology (New York)*, 2018, 43(1):185
- [16] 陆雷, 王轩, 张斌, 等. 索拉非尼治疗肝细胞性肝癌肝移植后的复发[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(31):5706
- [17] 成建斌, 江雪梅, 刘鹏, 等. 肝癌肝移植术后复发的干预措施疗效评价:网状荟萃分析[J]. *中华移植杂志:电子版*, 2018, 12(4):183
- [18] 王梓轩. 索拉非尼治疗转移性肾癌的临床效果 [J]. *河南医学研究*, 2019, 28(15):2760
- [19] Sposito C, Mariani L, Germini A, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1):59
- [20] De'angelis N, Landi F, Nencioni M, et al. Role of sorafenib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Prog Transplant*, 2016, 26(4):348
- [21] Piguet A C, Saar B, Hlushchuk R, et al. Everolimus augments the effects of sorafenib in a syngeneic orthotopic model of hepatocellular carcinoma[Z]. 2011
- [22] 袁冰, 李晓蕊, 谭煌英. mTOR 抑制剂依维莫司在肿瘤临床中的应用进展[J]. *中日友好医院学报*, 2020, 34(2):101
- [23] Bhoori S, Toffanin S, Sposito C, et al. Personalized molecular targeted therapy in advanced, recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a proof of principle[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(5):771
- [24] Koeberle D, Dufour J F, Demeter G, et al. Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5):856
- [25] 牟迪. 仑伐替尼治疗恶性实体瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(4):445
- [26] 杨文君, 文元元, 燕丹. 临床药师参与一例肝细胞癌患者瑞格非尼治疗的药学实践[J]. *东南大学学报:医学版*, 2020, 39(1):62
- [27] 吕晓雯, 王甦. 瑞戈非尼治疗肝细胞癌的机制及临床效果[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5):1175

(2020-08-13 收稿)