

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.12.018

索拉非尼对中晚期肝细胞癌患者近期生活质量的影响

徐爱兵, 沈 茜, 田思源, 谭清和

Improvement of Sorafenib on Recent Quality of Life for Patients with Terminal-stage Hepatocellular Carcinoma

XU Aibing, SHEN Qian, TIAN Siyuan, TAN Qinghe

Department of Medicinal Oncology, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China

Abstract: Objective To explore the improvement of sorafenib treatment on the recent quality of life for patients with terminal-stage hepatocellular carcinoma after three months. **Methods** We investigated the quality of life of 36 patients with oral sorafenib by the Quality of Life Questionnaire-C30(QLQ-C30) V3.0 of EORTC. The quality of life before and 3 months after the treatment was analyzed. **Results** There were significant difference among physical status, fatigue, nausea and vomiting, pain, constipation, diarrhea and economic difficulties($P<0.05$) but the overall quality of life had no obvious improvement.

Conclusion Sorafenib might prolong the survival of HCC patients with well tolerance and without decline of quality of life.

Key words: Sorafenib; Terminal-stage hepatocellular carcinoma; Quality of life

摘 要:目的 研究索拉非尼治疗三月后对中晚期肝细胞癌患者生活质量的影响。**方法** 运用EORTC QLQ-C30量表评定36例口服索拉非尼治疗患者的生活质量,分析比较患者治疗前与治疗3月生活质量的变化。**结果** 患者在躯体功能、疲倦、恶心呕吐、疼痛、便秘、腹泻及经济方面的评分,差异有统计学差异($P<0.05$),总体生活质量无明显变化。**结论** 索拉非尼作为分子靶向治疗新药,不仅可延长肝细胞癌患者的生存期,且近期生活质量无明显下降,耐受性较好。

关键词: 索拉非尼; 中晚期肝细胞癌; 生活质量

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A

0 引言

原发性肝癌中最常见者为肝细胞癌,患者就诊时大多数已处于中晚期,约80%的患者无法行根治性手术切除,只能以介入、化疗、放疗等为治疗手段。肝细胞癌的形成、进展及其转移与多种基因突变和细胞信号转导通路密切相关,其中存在着多个潜在的治疗靶点,索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,具有抗肿瘤新生血管形成及调节免疫等作用。已有研究证明索拉非尼能抑制肝癌细胞的增殖和肿瘤血管生成,并延长患者生存期,是第一个被证实能改善晚期肝细胞癌患者生存的靶向药物^[1]。索拉非尼的不良反应与传统化疗药物相比有所不同,主要表现为手足皮肤反应、腹泻、皮疹、高血压等,这些不良反应的出现是否会对患者的生活质量造成影响?本研究应用EORTC QLQ-30(european

organization for research and treatment of cancer,EORTC QLQ-C30)量表对36例服用索拉非尼的患者进行了生活质量的评定,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般情况及入组条件

我科自2009年1月至2012年6月收治符合入组条件的肝细胞癌患者36例(其中16例在院外接受治疗),男26例,女10例;年龄40~72岁,中位年龄56岁;肝外转移12例,门脉主干侵犯8例,门脉分支侵犯10例。所有患者均经临床、影像学检查、血清甲胎蛋白检查及手术后病理证实,根据《原发性肝癌规范化诊治专家共识》诊断为肝细胞癌^[2];治疗前所有患者Karnofsky评分 ≥ 60 分,预计生存期 > 3 月,Child-Pugh分级为A或B级,胆红素不大于正常值2倍,白蛋白 > 28 g/L,既往无明显高血压病史。

1.2 药物用法

索拉非尼(德国拜耳医药公司生产)400 mg,饭前1小时口服,每天2次。若患者出现不可耐受的不良反应时,按其发生的严重程度适当调整药物剂量,减量至400毫克/天,或隔天一次。

收稿日期: 2013-04-01; 修回日期: 2013-07-24

作者单位: 1.226361 江苏南通,南通市肿瘤医院肿瘤内科

通信作者: 沈茜, E-mail: kuhu2008@yeah.net

作者简介: 徐爱兵(1969-),男,本科,副主任医师,主要从事以肝胆肿瘤为主的实体肿瘤临床诊治工作

1.3 评定表

采用欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量核心量表 EORTC QLQ-C30。此生命测定量表QLQ-C30 (V3.0) 中文版共30个项目15个量表, 问卷为自我报告形式, 包括5个功能量表: 躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能; 3个症状量表: 疲乏、疼痛、恶心呕吐; 6个单项测量项目: 呼吸困难、失眠、食欲下降、便秘、腹泻、经济困难和1个整体生活质量量表(GQL)。计分方法: 将各个领域(子量表)所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数即可得到该领域的得分。功能量表及整体生活质量量表得分越高说明生活质量越好, 症状量表得分越高说明生活质量越差。本组患者在治疗前、治疗后3月进行测定, 分析比较患者治疗后3月与治疗前的各子量表及生活质量的差异。

1.4 统计学方法

所有数据采用SPSS11.0统计软件进行处理, 计量资料均采用*t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

36例患者完成了72例次有效问卷, 回收率100%。患者服用索拉非尼后3月与治疗前相比, 在躯体功能方面差异有统计学意义, 而在角色、情绪、认知及社会功能方面差异均无统计学意义。在症状及单项子量表中, 患者在疲劳、恶心呕吐、疼痛、便秘、腹泻及经济方面的评分较服药前有所下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。服药前与服药后3月在总体生活质量方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

3 讨论

肝细胞癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率在恶性肿瘤中占第二位。虽然已经普遍应用手术切除、局部射频消融、肝动脉栓塞化疗以及放射治疗, 仍不能控制肿瘤的进展。近年来随着分子靶向药物的发展, 肝细胞癌的全身系统性药物治疗成为

目前研究的热点。已有研究证明: 索拉非尼可延长肝细胞癌患者的生存期^[1,3]。一项纳入137例晚期HCC患者的II期临床试验表明, 索拉非尼可使35%的患者获得持续至少4月的疾病稳定期, 中位总体生存时间达9.7月^[4]。

索拉非尼最常见的不良反应有手足皮肤反应、腹泻、高血压等, 但各种不良反应多为1~2级, 经及时有效地预防和治疗, 患者的耐受性均较好。处理措施如下: (1) 患者服药后出现不同程度的手足皮肤反应, 一般在用药后2周最严重, 予润肤霜、尿素霜、芦荟等涂抹病变皮肤, 穿柔软的衣服和鞋减少对皮肤的摩擦, 症状可逐渐减轻, 由于手足皮肤角质化而引起的疼痛感一般在服药后6~7周会明显减轻甚至消失。用药初期有2例患者出现3级手足皮肤反应, 予以减半用药剂量, 分级降至1~2级后恢复治疗剂量。大多数出现手足皮肤反应的患者对索拉非尼反应良好, 故目前认为手足皮肤反应的出现可能与预测疗效有关^[5]。(2) 腹泻多为轻中度, 可能与索拉非尼进入胃肠道后刺激胃肠道黏膜有关。患者食用少渣、低纤维、易消化食物, 腹泻次数多时予口服盐酸洛哌丁胺、黏膜保护剂思密达、出现电解质紊乱予以补液治疗等。本组所有患者经以上处理措施均能维持正常治疗剂量。(3) 目前索拉非尼致高血压的作用机制尚不清楚, 但由于索拉非尼治疗后可能最终激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 因此, 降压治疗最好选择血管紧张素II受体转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)。经降压治疗后仍存在持续严重的高血压应考虑永久停用索拉非尼^[5]。本组中有7例患者出现1~3级高血压, 均予低盐、口服氨氯地平5~10mg/d, 血压控制在18.7/12 kpa以下。(4) 肝功能损害: 本组患者均有慢性乙肝病史, 部分患者合并不同程度的肝硬化, 常规予口服复方甘草酸苷片, 乙肝病毒高复制(HBV-DNA $\geq 10^5$ copies)患者同时服用拉米夫定。本组患者均未出现严重肝功能损害。可见, 患者服

表1 36例患者服用索拉非尼前后EORTC QLQ-C30生活质量评分

Table 1 The scores of quality of life before and after treatment with sorafenib by EORTC QLQ-C30 in 36 patients

Field	Before treatment	Three months after treatment	<i>t</i>	<i>P</i>
Functional scales				
Physical functioning	80.91±8.92	68.27±14.99	3.233	0.009
Role functioning	87.82±15.32	57.55±26.94	2.098	0.062
Emotion functioning	78.00±13.88	60.55±18.55	2.098	0.062
Cognitive functioning	86.91±6.47	80.18±14.93	1.623	0.136
Social functioning	70.73±15.24	58.91±15.27	3.307	0.060
Symptom scales and six single scales				
Fatigue	42.73±15.24	30.64±7.30	3.015	0.013
Nausea and vomiting	22.73±15.70	16.55±13.18	2.384	0.038
Pain	75.45±14.06	59.09±24.78	2.814	0.018
Dyspnoea	12.36±17.15	28.91±23.70	2.199	0.052
Insomnia	52.91±12.01	44.18±12.95	2.206	0.052
Appetite loss	56.00±20.99	51.45±16.71	0.656	0.527
Constipation	44.00±29.83	24.55±21.60	2.942	0.015
Diarrhea	12.18±22.44	42.55±18.51	3.961	0.003
Financial difficulties	38.18±16.60	70.91±19.93	6.457	0.000
Overall quality of life scale	64.87±10.18	61.96±12.50	1.809	0.084

用索拉非尼后虽然出现了不同程度的不良反应,但经积极正确地预防和对症治疗后症状有所改善,均能完成服药治疗进程,并未对患者造成严重的不良影响。

随着生物—心理—社会的现代医学模式的建立,抗肿瘤治疗的目标不仅是提高疗效、延长生存,提高患者生活质量也成为肿瘤临床研究中不可或缺的评价指标和疗效评价终点^[6]。因此,世界卫生组织等国际机构呼吁:在治疗癌症的同时,必须重视癌症患者的生活质量,应把生活质量的评价作为有效治疗癌症的最终目的^[7]。全球开展的SHARP试验表明索拉非尼不仅可延长晚期肝细胞癌生存,而且不良反应可以控制^[8-9],其结果与亚太地区的ORIENTAL研究^[10]相同。因此,SHARP研究及ORIENTAL研究确立了索拉非尼在进展期肝细胞癌中的地位,成为标准的治疗方案。由此可见,分子靶向药物索拉非尼抗癌效率较传统药物高,对肿瘤有特异性,且不良反应患者能耐受。

本研究结果显示:患者服用索拉非尼后3月与服药前相比,功能方面除躯体评分有一定程度下降外,其他方面的变化差异均无统计学意义,在多个症状方面有所改善,整体生活质量未受影响。患者在服药初期因手足皮肤反应出现皮肤疼痛感,疼痛分值曾一度上升,但经过及时正确地预防和对症处理,患者逐渐适应并耐受了药物的不良反应,随着身体功能、日常活动能力的提高,治疗效果明显,患者不论是在原发病的疼痛还是皮肤疼痛以及疲乏、恶心呕吐等方面均得到了改善,使得分值明显下降,与治疗前相比差异具有统计学意义,食欲有所恢复,与治疗前相比差异无统计学意义。因索拉非尼的腹泻不良反应,使患者腹泻评分较治疗前升高,并且差异具有统计学意义。此阶段患者对治疗有了一定的信心,可以积极的接受并参与治疗,同时患者进行日常、休闲及社交活动的限制减少,故在角色、情绪、认知及社会功能方面较治疗前差异无统计学意义。由于患者在该阶段仍存在一些药物不良反应,躯体功能方面的得分有所下降,并且差异有统计学意义。由于患者就医时间延长以及索拉非尼价格昂贵,使患者的经济困难评分较治疗前上升,但随着“中华慈善总会多吉美患者援助项目”的开展,符合相关条件的患者可在服药三月后得到赠药而缓解一定的经济压力。总体生活质量是患者的一种主观感受,除了疾病的影响外,环境、社区、邻里、家庭、经济条件、保险这些客观指标也都在一定程度上决定着生活质量,用药后家庭支持、社会的关注增加、临床症状改善可能会提高患者的生活质量^[6]。本研究显示患者自评的总体健康状况于治疗后3月的得分较治疗前稍偏低,但差异并无统计学意义,考虑其原因可能与观察时间较短有

关,也可能与服药尽管可以改善患者的症状,但不能改变患者自身对健康的满意程度以及患者对疾病康复的期望值有关^[11]。

结合本研究可见QLQ-C30是肿瘤的损伤性治疗中一种很实用的评价利弊的工具^[12]。本结果显示:服用索拉非尼的患者出现的不良反应可以耐受,经及时有效地对症处理,近期生活质量无论从功能方面还是症状方面均获得了一定的改善,症状的改善可能是其主要原因。总之,索拉非尼在优化分子靶向药物的使用方法、治疗时机、评价体系及减少不良反应等方面;在如何更好地将其与其他治疗手段结合;在改善生存质量和提高晚期肝癌的治疗疗效方面,仍需进一步的临床研究探索。

参考文献:

- [1] Dal Lago L, D'Hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors[J]. *Oncologist*,2008,13(8):845-58.
- [2] Chinese Society of Liver Cancer,Chinese Anti-Cancer Association, Chinese Society of Clinical Oncology,Chinese Anti-Cancer Association, the Liver Cancer Study Group,Chinese Society of Hepatology,Chinese Medical. Experts consensus of standard diagnosis and treatment in primary liver cancer[J]. *Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi*,2009,14(3):259-69. [中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*,2009,14(3):259-69.]
- [3] Kelley RK, Venook AP. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: separating the hype from the hope[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(36):5845-8.
- [4] 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(6):4293-300.
- [5] Strumberg D, Awada A, Hirte H, *et al.* Pooled safety analysis of BAY43-9006(sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumors: Is rash associated with treatment outcome?[J]. *European journal cancer*,2006,42(4):548-56.
- [6] Guan M,Zhang XH,He ZX,*et al.* Influences of chemotherapy on the quality of life among elderly patients[J]. *Ai Zheng Jin Zhan*, 2010,8(5):505-10. [管梅,张晓红,贺子夏,等. 化疗对老年肿瘤患者生活质量的影响[J]. *癌症进展*,2010,8(5):505-10.]
- [7] Sun HT, Dang HH. Research on present situation of the life quality of patients with cancers[J]. *Zhongguo Jian Kang Xin Lin Xue Za Zhi*, 2009,17(6):658-60. [孙红婷,党海红. 癌症患者的生存质量研究现状[J]. *中国健康心理学杂志*,2009,17(6):658-60.]
- [8] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2008,359(4):378-90.
- [9] Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*,2009,9(6):739-45.
- [10] 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.
- [11] Zhang H,Xiao L,Bao YX.Near effects of concurrent chemoradiotherapy for quality of life on non-small-cell lung cancer patients[J]. *Xin Jiang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2009,32(9):1287-9. [张华,肖蕾,包永星. 同期放化疗对晚期非小细胞肺癌患者近期生活质量的影响[J]. *新疆医科大学学报*,2009,32(9):1287-9.]
- [12] Nicolussi AC,Sawada NO.Quality of life of breast cancer patients in adjuvant therapy[J]. *Rev Gaucha Enferm*,2011,32(4):759-66.

[编辑: 安 凤; 校对: 杨 卉]