

# 索拉非尼在原发性肝癌治疗中的临床研究进展

姚欣, 杨建军\*

延安大学附属医院肿瘤介入科, 陕西 延安

Email: yangjianjun1975@163.com

收稿日期: 2020年9月23日; 录用日期: 2020年10月8日; 发布日期: 2020年10月15日

## 摘要

分子靶向治疗在原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗中起重要作用, 目前, 新型多靶点抗肿瘤药物索拉非尼是关键靶向治疗药物之一。它具有双重的抗肿瘤作用: 既可通过阻断由RAF/MEK/ERK介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖, 还可通过抑制VEGFR和血小板衍生生长因子(PDGF)受体而阻断肿瘤新生血管的形成, 间接地抑制肿瘤细胞的生长。索拉非尼联合免疫治疗晚期原发性肝癌有一定前景。本文就索拉非尼在原发性肝癌治疗中的相关临床研究进展作一综述。

## 关键词

原发性肝癌, HCC, 索拉非尼, 靶向治疗, 免疫治疗

# Sorafenib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Xin Yao, Jianjun Yang\*

Department of Interventional Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: yangjianjun1975@163.com

Received: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2020; accepted: Oct. 8<sup>th</sup>, 2020; published: Oct. 15<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Molecular targeted therapy plays an important role in the treatment of primary liver cancer (hepatocellular carcinoma, HCC). At present, the new multi-target anti-tumor drug sorafenib is one of the key targeted therapy drugs. It has a dual anti-tumor effect: it can directly inhibit the proliferation of tumor cells by blocking the cell signaling pathway mediated by RAF/MEK/ERK, and it can

\*通讯作者。

also inhibit VEGFR and platelet-derived growth factor (PDGF) receptors, block the formation of tumor blood vessels and indirectly inhibit the growth of tumor cells. Sorafenib combined with immunotherapy has certain prospects for advanced primary liver cancer. This article reviews the progress of sorafenib in the treatment of primary liver cancer.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, HCC, Sorafenib, Targeted Therapy, Immunity Therapy

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝细胞癌是最常见的原发性肝癌, 是全球范围内与癌症相关的死亡的主要原因[1]。它是全球第三大最常见的癌症死亡原因, 每年导致 70 万多人死亡[2]。根据 2017 年中国肝移植注册网(CTLR)最新数据显示我国肝癌的发病率为 20~40 人/10 万人, 病例数占全球总数一半, 每年约 30 万患者死于肝癌。肝癌目前占我国癌症死因的第二位。我国肝癌的发病特点大多遵循乙型肝炎 - 肝硬化 - 肝癌的“三步曲”模式[3]。其具有发病率高、病情进展快、易反复发作、病灶易转移等特点, 且病死率较高。手术是治疗原发性肝癌的有效方法, 但大多患者确诊时已属肝癌晚期, 失去手术治疗的最佳时机, 因此需要联合其他方法治疗。分子靶向治疗的进展为该疾病带来了显著的疗效。2007 年, 索拉非尼成为首个获得美国食品和药物管理局(FDA)批准的用于 HCC 的一线全身治疗药物。索拉非尼提供了多个治疗部位作用, 抑制血管内皮生长因子受体 1 (VEGFR1), VEGFR2, VEGFR3, 血小板源性生长因子受体  $\beta$  (PDGFR- $\beta$ )和 RAFfamily 激酶。在 Boland 等[4]研究者具有里程碑意义的 III 期 SHARP 试验中, 602 例主要是 Child Pugh 分级 A 级的 HCC 患者, 索拉非尼改善中位总生存期(mOS)与安慰剂相比(10.7 vs. 7.9 个月;  $P < 0.001$ ), 有统计学差异。赵莉等[5]人评估索拉非尼在接受 HCC 切除术的患者中的治疗价值。索拉非尼的使用: RFS (无复发生存期)显著升高(HR = 0.53; 95%CI, 0.31~0.90;  $p = 0.018$ )和较低的复发率(风险比[RR] = 0.72; 95%CI, 0.60~0.86;  $p < 0.001$ )和死亡率(RR = 0.74; 95%CI, 0.57~0.95;  $p = 0.20$ )。结果表明索拉非尼在 RFS, 复发率和死亡率方面显示出显著优势。本文参考相关资料, 讨论索拉非尼在原发性肝癌治疗中的相关临床研究进展。

## 2. 索拉非尼的作用机制

癌症进展、生长和扩散所必须的条件是血管生成和血液供应, 破坏内皮细胞反应可以阻止肿瘤的生长。而 VEGFR 酪氨酸激酶信号通路促进血管内皮细胞增殖, 在肿瘤的发生、发展和转移过程中起到了至关重要的作用。索拉非尼通过靶向 RAF/MEK/ERK 途径和受体酪氨酸激酶来抑制肿瘤生长和血管生成[6]。这一作用机制已被很好的表证, 但刘刚等[7]研究表明索拉非尼也可通过 ATP-AMPK-mTOR-SREBP1 信号通路破坏 SCD1 介导的单不饱和脂肪酸的合成来杀死肝癌细胞。另外, 索拉非尼与中药冬凌草的核心生物活性成分奥利多宁联用也可以抑制 HCC 细胞, Xuguang Li 等[8]的基础研究证实奥利多宁联合索拉非尼可通过靶向 Akt 途径而非 NF- $\kappa$ B 或 MAPK 信号传导协同抑制增殖, 迁移, 侵袭和上皮间质转化并诱导凋亡。

Tim A.等[9]在多中心 II 期研究(SORAMIC)中前瞻性招募了晚期 HCC 患者。包括 74 名患者, 中位

OS 为 19.7 个月(95% CI 16.1~23.3)。患者接受索拉非尼治疗的中位时间为 51 周(IQR 27~62), 中位接受治疗的血液样本的中位时间为 25 周(IQR 10~42)。患者的平均谷浓度为 3217 ng/ml (IQR 2166~4526)和 360 ng/ml (IQR 190~593), 索拉非尼和 M2 的变异系数分别为 65%和 146%。经历严重的索拉非尼相关毒性反应的患者接受的平均每日剂量较低(551 vs 730 mg/天,  $p = 0.003$ ), 但索拉非尼(3298 vs. 2915 ng/ml,  $p = 0.442$ )或 M2 低谷水平(428 vs. 283 ng/ml,  $p = 0.159$ )无明显差异。即索拉非尼或 M2 的低谷水平与 OS 没有显著相关性。毒性调整剂量仍然是索拉非尼治疗的标准。

### 3. 索拉非尼的耐药性

原发性肝癌(HCC)是一种全球普遍存在的恶性肿瘤, 患者预后较差。索拉非尼用于治疗难以手术的晚期原发性肝癌确实有一定的疗效, 但它的耐药性也不容忽视。耐药可分为原发性(HCC 原本就对索拉非尼缺乏敏感性)和获得性(开始敏感, 治疗过程中出现耐药)两类, 其机制尚不清楚。HCC 对索拉非尼的耐药机制主要表现在肝癌细胞自身和肿瘤微环境两个方面: 前者包括细胞自噬、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、铁死亡(ferroptosis)受抑制和肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, TIC)等; 后者包括外泌体(exosome)和血管选定等[10]。

在唐小凤等[11]研究中, 使用逆转录定量 PCR 在具有不同索拉非尼敏感性的 HCC 细胞系中确定了 miR-223 的表达。将 miR-223 抑制剂, miR-223 模拟物以及包含 F-box 和 WD 重复域的 7 个(FBW7)短干扰 RNA (siRNA)转染到 HCC 细胞中, 以调节 miR-223 和 FBW7 的表达水平。使用乙炔基脱氧尿苷(EdU)掺入分析和 Cell Counting Kit-8 评估细胞增殖。使用蛋白质印迹观察到 FBW7 蛋白表达水平。在具有索拉非尼耐药的 HCC 细胞中, miR-223 表达增加。这表明 miR-223 可能是新的治疗靶点克服索拉非尼耐药性。

### 4. 索拉非尼的不良反应

刘国锟等[12]选取 61 例 Child-Pugh A 级或 B 级的晚期肝癌患者, 予以索拉非尼治疗, 周期为 6 个月。记录治疗前、治疗 2 个月后及治疗 6 个月后患者的一般资料、血常规、肝肾功能、AFP、腹水、CT 增强扫描及不良反应, 进行疗效及安全性判定。结果显示 43 例(70.5%)患者出现药物相关的不良反应, 主要不良反应为轻度的手足皮肤综合征 40 例(65.57%)、肢体乏力 27 例(44.26%)。全部患者疾病进展时间(TTP)的中位数为 3.9 个月(95% CI: 2.9~4.5)。不良反应及中位 TTP 在 Child-Pugh A, B 级组间无显著差异。虽然索拉非尼能有效提高晚期肝癌患者的生存质量, 但需要注意预防不良反应。

索拉非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 手足皮肤反应(hand-foot skin reaction HFSR)作为最常见的不良反应之一, 阻碍了其长期临床应用[13]。目前, 其发生机理尚未得到明确研究, 导致缺乏有效的干预手段。在不了解 HFSR 的机制的情况下, 索拉非尼诱导的 HFSR 临床治疗的最常见方法是剂量下调或中止治疗, 这会影响疗效甚至生存。王平等[14]研究者通过系统评价和荟萃分析, 审查了 1478 篇文章, 包括 1017 名参与者的 12 项队列研究。总体生存的合并风险比(HR)为 0.45 (95%置信区间(CI) 0.36, 0.55;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 35\%$ )。进展时间的合并 HR 为 0.41 (95%CI 0.28, 0.60;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 0\%$ )。患有 HFSR 的患者比没有 HFSR 的患者索拉非尼治疗的转归明显更好。结果表明 HFSR 是接受索拉非尼治疗的肝癌患者的有益指标。然而, HFSR 与 HCC 对索拉非尼的反应之间的关系仍不清楚。仍然存在解释索拉非尼诱导的 HCC 患者 HFSR 的分子机制的问题。

### 5. 索拉非尼联合免疫治疗

免疫检查点负性调节免疫系统导致机体形成免疫抑制性肿瘤微环境, 使得肿瘤细胞有机会逃避机体免疫监视及杀伤。程序性死亡 1 (PD-1)是一种细胞表面受体, 可作为 T 细胞检查点, 并在调节 T 细胞衰

竭中起核心作用。PD-1 与其配体, 程序性死亡配体 1 (PD-L1)的结合可激活下游信号通路并抑制 T 细胞活化。而且, 在肿瘤微环境中肿瘤细胞和抗原呈递细胞上异常高的 PD-L1 表达介导肿瘤免疫逃逸, 并且抗 PD-1/PD-L1 抗体的开发近来已成为癌症免疫治疗中的热门话题[15]。

Voutsadakis [16]的三项研究(两项针对尼古拉单抗, 一项针对派姆单抗)对 400 名患者进行了分析。总体回应率(RR)为 17.3% [95% 置信区间(CI): 13.2%~21.4%]。疾病控制率(DCR)为 56.6% (95%CI: 44.7%~68.5%)。无进展生存期(PFS)为 3.5 个月(95%CI: 2.8~4.2 个月)。总体生存期(OS)为 10.4 个月(95%CI: 3.5~17.2 个月)。不良反应发生率低, 并且与其他疾病部位的 PD-L1/PD-1 抑制剂的不良反应相一致。其有效性与可用于该疾病的其他全身疗法并无不同。对于无法接受索拉非尼/lenvatinib 治疗失败的晚期疾病患者, HCC 免疫疗法是相对安全的选择[17]。2017 年 9 月, 根据多队列 1/2 期临床试验 CheckMate-040 的数据, nivolumab 在 sarafenib 失败后被 FDA 批准用于肝癌的二线治疗[18]。段峰等[19]人评估尼古拉单抗抗 PD1 治疗晚期肝细胞癌(HCC)的疗效和安全性, 根据巴塞罗那临床肝癌分期, 从 2016 年 1 月至 2017 年 1 月, 对 11 例 HCC (平均年龄为 51.8 岁), B 期 4 例, C 期 7 例患者进行了 nivolumab 治疗。每个患者介于 4 到 18 个周期之间。Nivolumab 的疾病控制率为 81.8%, 客观反应为 63.6% (改良的实体瘤反应评估标准)。没有观察到与 nivolumab 有关的不良反应。结果表明 nivolumab 可以在 HCC 患者中获得可接受的结果, 并且可以作为可选治疗, 特别是对于无法从常规治疗中受益的患者。El-Khoueiry A.B.等[20]评估 nivolumab 在患有或不患有慢性病毒性肝炎的晚期肝细胞癌患者中的安全性和有效性。262 位患者中的 202 位(77%)已完成治疗, 并且正在进行随访。在剂量递增期间, nivolumab 显示出可控的安全性, 包括可接受的耐受性。持久的客观反应显示了 nivolumab 治疗晚期肝细胞癌的潜力。

## 6. 展望

延长患者生存期, 让患者在即将到来的生命终点能够比较高质量地生活是晚期肝癌治疗的基本目的。临床上需结合患者的实际情况选择合适的治疗方案, 免疫治疗和分子靶向治疗的联合为晚期肝癌的治疗开辟了新天地, 为临床医生提供了更多的选择, 但还需要大样本多中心的临床试验来证实获益率, 从而为临床治疗提供指导。期待在未来的研究中看到免疫治疗的更多潜力。

## 参考文献

- [1] Khemlina, G., Ikeda, S. and Kurzrock, R. (2017) The Biology of Hepatocellular Carcinoma: Implications for Genomic and Immune Therapies. *Molecular Cancer*, **16**, 149. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0712-x>
- [2] Arrese, M., Hernandez, A., Astete, L., Estrada, L., Cabello-Verrugio, C. and Cabrera, D. (2018) TGF- $\beta$  and Hepatocellular Carcinoma: When a Friend Becomes an Enemy. *Current Protein & Peptide Science*, **19**, 1172-1179. <https://doi.org/10.2174/1389203718666171117112619>
- [3] 夏锋, 李雪松. 肝细胞癌癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 514-518.
- [4] Boland, P. and Wu, J. (2018) Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Beyond Sorafenib. *Chinese Clinical Oncology*, **7**, 50. <https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.10>
- [5] Li, Z., Gao, J., Zheng, S.M., et al. (2020) The Efficacy of Sorafenib in Preventing Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, **112**, 201-210. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6458/2019>
- [6] Abdelgalil, A.A., Alkahtani, H.M. and Al-Jenoobi, F.I. (2019) Sorafenib. *Purchase Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, **44**, 239-266. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2018.11.003>
- [7] Liu, G., Kuang, S., Cao, R., Wang, J., Peng, Q. and Sun, C. (2019) Sorafenib Kills Liver Cancer Cells by Disrupting SCD1-Mediated Synthesis of Monounsaturated Fatty Acids via the ATP-AMPK-mTOR-SREBP1 Signaling Pathway. *The FASEB Journal*, **33**, 10089-10103. <https://doi.org/10.1096/fj.201802619RR>
- [8] Li, X.G., Chen, W.R., Liu, K.H., et al. (2020) Oridonin Sensitizes Hepatocellular Carcinoma to the Anticancer Effect of Sorafenib by Targeting the Akt Pathway. *SJPD117913229757*, 2020 (Default), 8081-8091.

- <https://doi.org/10.2147/CMAR.S257482>
- [9] Labeur, T.A., Hofsink, Q., Takkenberg, R.B., *et al.* (2020) The Value of Sorafenib Trough Levels in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma—A Sub-Study of the SORAMIC Trial. *Acta Oncologica*, **59**, 1028-1035. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1759826>
- [10] 胡倍源, 覃伟, 董琼珠, 钦伦秀. 肝细胞癌(HCC)对索拉非尼耐药相关机制的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(6): 884-888.
- [11] Tang, X., Yang, W., Shu, Z., *et al.* (2019) MicroRNA-223 Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Resistance to Sorafenib by Targeting FBW7. *Oncology Reports*, **41**, 1231-1237. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6908>
- [12] 刘国锟, 郭艳霞. 索拉非尼治疗晚期肝癌患者的临床疗效和安全性分析[J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 77-78.
- [13] Ai, L., Xu, Z., Yang, B., He, Q. and Luo, P. (2019) Sorafenib-Associated Hand-Foot Skin Reaction: Practical Advice on Diagnosis, Mechanism, Prevention, and Management. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **12**, 1121-1127. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1689122>
- [14] Wang, P., Tan, G., Zhu, M., Li, W., Zhai, B. and Sun, X. (2018) Hand-Foot Skin Reaction Is a Beneficial Indicator of Sorafenib Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 1-8. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1373018>
- [15] Jiang, Y., Chen, M., Nie, H. and Yuan, Y. (2019) PD-1 and PD-L1 in Cancer Immunotherapy: Clinical Implications and Future Considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **15**, 1111-1122. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- [16] Voutsadakis, I.A. (2019) PD-1 Inhibitors Monotherapy in Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis and Systematic Review. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **18**, 505-510. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.09.007>
- [17] Ghavimi, S., Apfel, T., Azimi, H., Persaud, A. and Pysopoulos, N.T. (2020) Management and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Immunotherapy: A Review of Current and Future Options. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **8**, 168-176. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00001>
- [18] Finkelmeier, F., Waidmann, O. and Trojan, J. (2018) Nivolumab for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **18**, 1169-1175. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1535315>
- [19] Feng, D., *et al.* (2017) Initial Experience of Anti-PD1 Therapy with Nivolumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 96649-96655. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20029>
- [20] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, **389**, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)