

# 奥沙利铂联合吉西他滨治疗晚期原发性肝癌疗效观察

杨 燕,王明喜,汪子书,王俊斌,郑荣生

**[摘要]** **目的:**评价奥沙利铂联合吉西他滨(GEMOX)方案治疗晚期原发性肝癌(PLC)的疗效与安全性。**方法:**30例接受GEMOX方案治疗的晚期PLC患者,分别以实体瘤疗效评定标准1.1版和美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准4.0版评价其疗效和不良反应。**结果:**30例患者均可评价近期疗效,其中获得部分缓解2例,疾病稳定22例,疾病进展6例;客观有效率为6.7%,疾病控制率为80.0%。患者的中位至肿瘤进展时间为3.9个月,中位生存时间为9.4个月。25例患者临床症状和Karnofsky功能状态评分均有一定程度改善。不良反应主要为骨髓抑制、脱发、轻中度消化道反应和轻度周围神经毒性,经治疗后均恢复正常。**结论:**GEMOX方案治疗晚期PLC具有较好的临床疗效,不良反应可以耐受。

**[关键词]** 肝肿瘤;奥沙利铂;吉西他滨

**[中图分类号]** R 735.7

**[文献标志码]** A

**DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.09.005

## Gemcitabine plus oxaliplatin for treatment of advanced primary liver cancer

YANG Yan, WANG Ming-xi, WANG Zi-shu, WANG Jun-bin, ZHENG Rong-sheng

(Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:**To analyze the efficacy and safety of oxaliplatin combined with gemcitabine(GEMOX) for treatment of patients with advanced primary liver cancer(PLC). **Methods:**Thirty patients with advanced PLC received the systemic chemotherapy of GEMOX regimen. The efficacy and toxicity were evaluated every 2 cycles by the criteria of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1 and the National cancer institute-common terminology criteria adverse events, version 4.0. **Results:**All the 30 patients were evaluable for short-term efficacy. Partial response was observed in 2 cases, stability in 22 cases and progression in 6 cases. The objective response rate was 6.7% and the disease control rate was 80.0%. The median time to progression and the overall survival time were 3.9 and 9.4 months, respectively. Clinical symptoms and Karnofsky scores were improved in 25 cases. The main adverse effects were hematologic toxicity, alopecia, mild to moderate gastrointestinal reaction and mild periphery neurotoxicity, which returned to normal after treatment. **Conclusions:**GEMOX regimen is effective for treatment of advanced PLC with tolerable adverse effects.

**[Key words]** hepatic neoplasms; oxaliplatin; gemcitabine

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是严重威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一。由于乙型肝炎患者众多,我国又是全球PLC第一大国,发病率和死亡率均较高。PLC发病隐匿,绝大部分患者就诊时已达中晚期,失去手术及介入等治疗机会,对于这类患者系统化疗成为重要的治疗手段之一。然而包括阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂等传统的细胞毒药物治疗肝癌均未发现具有生存获益。近年来的研究<sup>[1-3]</sup>表明,以奥沙利铂(OXA)为基础的联合化疗方案治疗晚期PLC疗效满意,安全性可预期。本研究回顾性分析OXA联合吉西他滨(GEM)组成的

GEMOX方案治疗晚期PLC的疗效及安全性,现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 将我科2012年7月至2014年11月收治的经细胞学或影像学证实的晚期PLC患者30例纳入本研究,其中男26例,女4例;年龄35~72岁(中位年龄57.0岁)。入组标准符合“中国肝癌临床诊断与分期标准”<sup>[4]</sup>;手术后复发转移;无手术、介入治疗指征;介入治疗失败;不愿接受介入治疗。化疗前常规检查血常规、肝肾功能,血清肿瘤标志物(甲种胎儿球蛋白等)、盆腹腔CT、心电图、胸片及全身骨扫描了解一般状况。所有病例均有影像学上可测量的肿瘤病灶(普通CT $\geq 2$  cm,螺旋CT或MRI $\geq 1$  cm)。治疗前Karnofsky评分 $\geq 70$ 分,预计生存时间 $\geq 3$ 个月,无化疗禁忌证。患者自愿接受化疗,签署知情同意书。

1.2 治疗方法 30例患者均接受GEMOX方案化

**[收稿日期]** 2014-12-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81402514);安徽省自然科学基金项目(1408085QH166);蚌埠医学院科技发展基金项目(Bykf13A12)

**[作者单位]** 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤内科,安徽 蚌埠 233004

**[作者简介]** 杨 燕(1984-),女,博士,主治医师,讲师。

**[通信作者]** 郑荣生,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: zhengrongsheng2011@163.com

疗:GEM(泽菲,江苏豪森药业股份有限公司)1 000 mg/m<sup>2</sup>,30 min 内静脉滴注,第 1、8 天;OXA(艾恒,江苏恒瑞医药股份有限公司产品)130 mg/m<sup>2</sup>,3 h 静脉滴注,第 1 天,21 d 为 1 周期。一般情况下每 2 周期评价化疗疗效和不良反应,特殊情况下视病情变化而决定。联合化疗持续至疾病进展、出现不能耐受的不良反应或患者拒绝治疗。化疗前常规给予 5-羟色胺 3 受体拮抗剂(如格拉司琼等)预防性止吐。化疗过程中,30 例患者均辅以常规保肝及支持治疗。

**1.3 评价标准** 采用实体瘤疗效评定标准 1.1 版评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。以 CR + PR 计算客观有效率(ORR),以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。至疾病进展时间(TTP)定义为从化疗开始至影像学检查发现肿瘤进展的时间。生存时间(OS)是指从化疗开始至因任何原因引起死亡的时间。随访采取来院复查或电话询问方式,随访至患者死亡或 2014 年 11 月 30 日。不良反应:按美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准 4.0 版评价,分 1~5 共 5 个级别。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 30 例患者均完成 2 个周期及以上的系统化疗,其中 2 个周期 6 例,3 个周期 3 例,4 个周期 8 例,5 个周期 4 例,6 个周期及以上 9 例。随访至 2014 年 11 月 30 日,30 例均可评价近期疗效,原发病灶无 CR 病例,获得 PR 2 例,SD 22 例,PD 6 例;ORR 为 6.7%,DCR 为 80.0%。23 例可评价远期疗效,TTP 为 1.7~12.6 个月,中位 TTP 为 3.9 个月,TTP 曲线见图 1;OS 为 1.9~22.5 个月,中位 OS 为 9.4 个月,OS 曲线见图 2。25 例患者化疗后症状、体征均有一定程度改善。8 例患者甲胎蛋白有不同程度的下降。

**2.2 不良反应** 30 例均可评价不良反应,主要不良反应为骨髓抑制、脱发、胃肠道反应和周围神经毒性。骨髓抑制以中性粒细胞减少最多见(23 例),其中 3、4 级发生率分别为 20.0%(6/30)和 6.7%(2/30);血小板下降 18 例,其中 3、4 级发生率分别为 13.3%(4/30)和 6.7%(2/30);白细胞减少主要为 1~2 级,3 级 3 例,无 4 级白细胞减少发生;骨髓抑制现象经粒细胞集落刺激因子、促血小板生成素及对症治疗均好转。脱发发生率 56.7%(17/30),主要为 1~2 级,3 级 2 例。胃肠道反应主要为恶

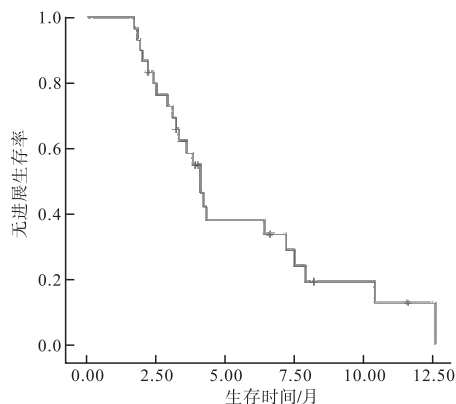


图1 化疗患者的TTP曲线

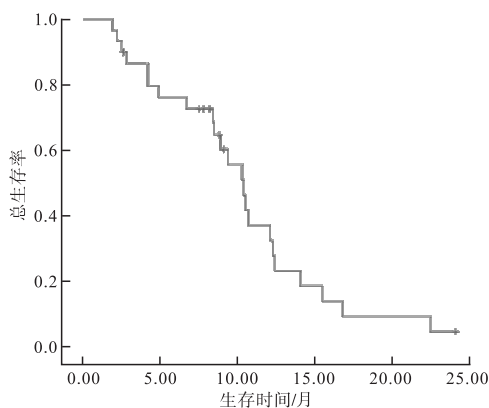


图2 化疗患者的OS曲线

心、呕吐和腹泻,其中恶心、呕吐的发生率为 46.7%(14/30),均为 1~2 级;腹泻的发生率为 13.3%(4/30),给予止泻药物治疗后症状较快得到缓解。14 例患者出现神经毒性,发生率 46.7%(14/30),均为 1~2 级,表现为遇冷刺激加重的四肢末梢麻木和感觉异常,给予营养神经药物及停药后可逆转。全组患者均未出现 5 级不良反应(死亡),未观察到乙型肝炎病毒再激活,亦无一例因无法耐受不良反应而停止化疗。具体不良反应见表 1。

## 3 讨论

PLC 恶性程度高,难以早期发现,且预后极差,对于无法手术切除的局部晚期和转移性肝癌的治疗一直是临床亟待解决的难题。系统化疗是晚期 PLC 主要的姑息治疗手段,对于减轻患者症状、提高生活质量和可能延长生存时间具有重要的作用。然而 PLC 癌细胞普遍存在着多药耐药性,长期以来药物治疗的效果不尽如人意,且不良反应重。随着新一代抗肿瘤药物的问世,肿瘤患者面临着更多的选择,尤其是新近由我国学者秦叔逵等<sup>[3]</sup>牵头的大型 III 期临床试验 EACH 研究,首次证实了系统化疗(含 OXA 方案)能为晚期肝癌患者带来局部控制和生存

表1 GEMOX 方案治疗晚期 PLC 的不良反应

不良反应	无	毒性分级(n)					发生率/%
		1级	2级	3级	4级	5级	
白细胞减少	12	10	5	3	0	0	60.0
中性粒细胞减少	7	9	6	6	2	0	76.7
血小板减少	12	7	5	4	2	0	60.0
恶心呕吐	16	8	6	0	0	0	46.7
腹泻	26	2	1	1	0	0	13.3
脱发	13	9	6	2	0	0	56.7
肝功能损害	25	3	2	0	0	0	16.7
肾功能损害	28	2	0	0	0	0	6.7
皮疹	21	6	3	0	0	0	30.0
发热	25	5	0	0	0	0	16.7
周围神经毒性	16	10	4	0	0	0	46.7

获益,改写了我国肝癌治疗的诊疗规范。目前,OXA已成为全球首个获批用于PLC系统化疗的药物,为晚期PLC的治疗带来新希望。

OXA是具有广谱抗癌作用的第3代水溶性铂类化合物,以DNA为靶点,形成链内交链、链间交链及蛋白质交链,从而阻断其复制和转录。与DNA结合速率及牢固性较顺铂更快更强,与2代铂没有交叉耐药性,具有更好的稳定性和安全性,骨髓抑制和胃肠反应轻微,耳、肾毒性小,常规量不需水化;而其突出的不良反应是外周神经毒性病变,随累积剂量增加而加重,但一般为可逆性,停药后多可恢复。OXA的这些特性奠定了其用于治疗PLC的基础和依据。然而对于PLC这类化疗相对不敏感的肿瘤,单一药物化疗效果较差,长期缓解更是罕见,联合用药有望提高有效率<sup>[5]</sup>。

GEM是一种脱氧胞苷类似物,属嘧啶类抗代谢药物,作用于细胞周期的S期和G<sub>1</sub>期,抑制细胞DNA合成。理论上,GEM干扰DNA合成,与OXA联合具有协同作用,可克服肿瘤耐药现象的发生,且抗癌作用更强大。如在体外研究<sup>[6]</sup>中可观察到OXA与GEM联合应用的协同细胞毒作用。国内外多个临床试验及小样本疗效观察<sup>[2,7-10]</sup>结果也一致表明,GEMOX方案治疗晚期PLC具有较好的临床疗效,不良反应较轻,值得临床试用。我科自2012年即尝试以GEMOX方案治疗30例PLC患者,并取得了令人欣慰的效果。本研究回顾性分析并报道治疗结果,旨在积累以OXA为基础的联合化疗方案治疗PLC的经验和证据,以供临床治疗参考。

从本组治疗情况来看,ORR为6.7%,DCR则高达80.0%;患者中位TTP为3.9个月,中位OS为

9.4个月。83.3%患者化疗后临床症状及体征均有不同程度的改善,Karnofsky评分增高。化疗不良反应主要为骨髓抑制、脱发、消化道反应和周围神经毒性,多为轻中度,4级不良反应只出现在血液学毒性上,包括中心粒细胞及血小板减少各2例,经对症治疗后短期内均可恢复,无一例患者因不良反应停止化疗或出现毒性相关性死亡。Louafi等<sup>[7]</sup>早于2007年报道了GEMOX方案治疗34例晚期PLC的Ⅱ期临床研究结果,ORR为18%,DCR为76%,中位无进展生存时间为6.3个月,中位OS为11.5个月。3/4级药物不良反应主要为血小板减少(27%)和中性粒细胞减少(24%)。田思源等<sup>[9]</sup>采用GEMOX方案治疗晚期PLC 24例,结果获得SD 15例,PD 9例,中位TTP 7.4个月,中位OS为10.9个月。常见的不良反应为血液学毒性,其中3/4级白细胞和血小板减少发生率分别为12.5%和20.8%,未发生相关性死亡。李海涛等<sup>[10]</sup>同样使用GEMOX方案治疗晚期PLC并观察疗效,结果试验组30例患者的DCR为63.3%,血液学毒性也是其主要的不良反应,表现为血小板与中性粒细胞减少。本研究结果与这些文献报道较为一致。我们认为GEMOX方案是治疗晚期PLC行之有效的方案,疗效确切,不良反应能够耐受,能有效改善患者临床症状,提高患者的生存质量,值得临床推广应用。但由于本研究样本量少及回顾性分析的偏倚性,尚待长期、大规模、多中心、随机对照的前瞻性临床试验验证。

#### [参考文献]

- [1] Boige V, Raoul JL, Pignon JP, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCO 03 - 03 trial [J]. Br J Cancer, 2007, 97(7): 862 - 867.
- [2] Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, et al. Gemcitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with hepatocellular carcinoma pre-treated with sorafenib [J]. Med Oncol, 2012, 29(4): 2793 - 2799.
- [3] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501 - 3508.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929 - 946.
- [5] Lin CL, Kao JH. Optimal management of hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(8): 1336 - 1338.
- [6] 王斌, 于志坚, 霍旭东. 奥沙利铂联合吉西他滨对肝癌细胞株 HEPG-2 生长抑制作用的研究 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2010, 30(4): 260 - 262.