

培美曲塞联合顺铂二线治疗晚期原发性肝癌疗效观察

Efficacy of Pemetrexed plus Cisplatin as Second-lined Chemotherapy for Patient with Advanced Hepatocellular Carcinoma

LIAO Xiao-li, HU Xiao-hua, LI Yong-qiang, et al.

廖小莉, 胡晓桦, 李永强, 刘志辉, 林 燕
(广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁 530021)

摘要: [目的] 评价培美曲塞联合顺铂二线治疗 FOLFOX4 或 XELOX 方案化疗失败后的晚期原发性肝癌的疗效。[方法] 原发性肝癌患者 15 例, 10 例既往一线接受 FOLFOX4 方案化疗, 5 例既往一线接受 XELOX 方案化疗。培美曲塞 500 mg/m^2 , d₁; 顺铂总量 75 mg/m^2 , 分 3d 静滴。全部患者均接受 2 个周期以上化疗。[结果] 全组有效率为 6.7% (1/15), 疾病控制率为 46.7% (7/15), 中位无进展生存期为 2 个月, 中位生存时间为 8.1 个月。[结论] 培美曲塞联合顺铂二线治疗晚期原发性肝癌具有较好的疗效, 不良反应可以耐受, 值得临床进一步研究。

关键词: 培美曲塞; 原发性肝癌; 化学疗法; 二线治疗

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)12-0947-04

原发性肝细胞癌(以下简称肝癌)是常见的消化系统恶性肿瘤, 在全世界范围内肝癌的发病率位居恶性肿瘤发病率的第 6 位。我国是肝癌的发病大国, 肝癌的发病率占世界发病率的 55%, 并且其发病率呈现上升的趋势^[1]。绝大多数肝癌患者发病隐匿, 早期诊断困难, 很多患者在确诊时已属局部晚期或发生远处转移, 手术切除率低, 治疗主要依赖非手术治疗。系统化疗在肝癌的非手术化疗中占有重要的地位^[2]。随着新一代细胞毒性药物, 如奥沙利铂、卡培他滨等的使用, 使消化道肿瘤的化疗疗效有了明显提高, 同时这些新药也推动了肝癌系统性全身化疗的研究^[3,4]。秦叔逵等^[4]研究发现 FOLFOX4 方案治疗晚期原发性肝癌效果确切, 安全性好。该研究是第一项在世界范围内获得阳性结果的晚期肝癌系统性化疗的 III 期临床研究, 但是对于奥沙利铂+5-Fu/CF(简称 FOLFOX4 方案)或者奥沙利铂+希罗达(简称 XELOX 方案)治疗失败的晚期原发性肝癌患者的化疗, 目前报道较少。我科自 2007 年 10 月至 2010 年 10 月采用培美曲塞联合顺铂治疗 FOLFOX4 或

XELOX 方案治疗失败后的晚期肝癌 15 例, 并取得一定的疗效, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我科 2007 年 10 月至 2010 年 10 月诊断为原发性肝细胞癌患者 15 例。末次随访时间为 2012 年 5 月 31 日。既往采用 FOLFOX4 方案或 XELOX 方案姑息一线化疗后失败的晚期/不可切除患者 (AJCC 2010 年第 6 版诊断标准), 其中 10 例曾用 FOLFOX4 方案化疗, 5 例用 XELOX 方案化疗。全部患者至少有一处可测量病灶 (普通 CT $\geq 2 \text{ cm}$, 螺旋 CT 或 MRI $\geq 1 \text{ cm}$), 未经手术之外的治疗或介入等局部治疗进展, 心、肺和骨髓功能正常, 肝功能 Child Pugh 分级为 A~B 级, ECOG 评分为 0~2 分。

1.2 治疗方法

培美曲塞 500 mg/m^2 加入生理盐水 100ml 中, d₁, 静脉滴注 15min, 并按要求给予补充叶酸、维生素 B₁₂ 及使用地塞米松; 顺铂总量 75 mg/m^2 , 分 3d 静滴。化疗过程中常规给予水化、利尿及预防性使用止吐

收稿日期: 2012-09-24

通讯作者: 胡晓桦, E-mail: hxhyh@yahoo.com.cn

药物。每21d为1个周期,若患者病情无进展,每例至少化疗2个周期。培美曲塞的应用注意事项:①应用培美曲塞前给予叶酸、维生素B₁₂及地塞米松预处理。②培美曲塞首剂应用前1周,每天口服金施尔康1片(补充叶酸400μg),持续至培美曲塞末次剂量给予后3周。首剂培美曲塞应用前1周肌肉注射维生素B₁₂,1 000μg,以后每9周肌注1次,直至治疗终止。用培美曲塞前1d开始口服地塞米松4mg,2次/d,连续服用3d。③化疗前予5-HT₃受体拮抗剂等预防呕吐及水化利尿治疗。

1.3 观察指标

每2个周期进行影像学复查及肿瘤病灶测量,获CR或PR的患者在4周后行临床及影像学检查测量肿瘤病灶,如仍达CR或PR,则该CR或PR疗效被确认。于化疗前及完成2个周期化疗后进行体能状态评分。生存期为从化疗开始至死亡或末次随访时间。在每周化疗前后检查血常规,肝、肾功能及心电图,化疗期间每3~5d复查血常规,并详细记录化疗的各种不良反应。

1.4 疗效及不良反应评价标准

疗效评价按RECIST标准评定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以CR+PR为有效(RR),CR+PR+SD为疾病控制。化疗不良反应参照CTCAE3.0的毒性标准进行评价。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行分析,采用Kaplan-meier法进行生存分析。

2 结 果

2.1 疗 效

所有患者均完成2个周期以上的化疗,均可评价疗效。全组PR 1例(6.7%,1/15),SD 6例(40%,6/15),PD 8例(53.3%,8/15),有效率(CR+PR)为6.7%(1/15),疾病控制率(CR+PR+SD)为46.7%(7/15),中位无进展生存期(PFS)为2个月,中位生存期为8.1个月。

2.2 不良反应

全组患者均未出现过敏反应,主要的不良反应为骨髓抑制、恶心呕吐及皮疹。见表1。白细胞减少

表1 培美曲塞联合顺铂治疗15例晚期肝癌患者的不良反应

不良反应	0	I度	II度	III度	IV度	发生率(%)
白细胞减少	2	3	6	4	0	86.7
血红蛋白减少	6	6	3	0	0	60.0
血小板减少	7	6	2	0	0	53.3
恶心、呕吐	5	6	4	0	0	66.7
皮疹	11	4	0	0	0	26.7
口腔黏膜炎	12	3	0	0	0	20.0
肝功能损害	12	3	0	0	0	20.0
肾功能损害	14	1	0	0	0	6.7
腹泻	14	1	0	0	0	6.7

发生率为86.7%,多为I~II度,经应用粒细胞集落刺激因子后均可恢复。4例出现轻度皮疹,经对症处理后缓解。本组无治疗相关性死亡。

3 讨 论

化疗在肝癌的非手术治疗中占有重要的地位,早在20世纪50年代,系统性化疗就用于治疗肝癌。虽然肝癌不属于化疗敏感的恶性肿瘤,但是由于化疗途径及化疗方案的改进,肝癌化疗的疗效有了明显的提高,成为肝癌综合治疗中的重要手段^[2]。

但是,一直以来众多学者认为肝癌患者肝癌细胞表达有较高的多药耐药基因,致使肝癌对化疗敏感度不高^[5]。至今为止,临床上用于肝癌化疗的有效药物主要有氟尿嘧啶及其衍生物、顺铂及其衍生物、阿霉素及新一代细胞毒性药物如吉西他滨、希罗达、奥沙利铂等。特别是近年来奥沙利铂与氟尿嘧啶或其衍生物(希罗达)的使用极大地推动了肝癌系统性化疗的研究,并有了令人振奋的结果^[3,4]。目前亚太地区学者们公认的晚期肝癌一线化疗方案为奥沙利铂与氟尿嘧啶或其衍生物(如希罗达),但是经过上述方案治疗失败后或对耐受性差的患者,需要更改化疗方案时,没有更好的疗效确切的方案可选择,临床治疗十分棘手。在本研究中,我们使用培美曲塞联合顺铂治疗FOLFOX4或XELOX方案治疗失败后的晚期肝癌患者。

培美曲塞是一种多靶点叶酸拮抗剂,其作用机制主要是通过抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase,TS)、二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase,DHFR)和甘氨酸核糖核苷甲酰基转移酶(glycinamide ribonucleotide formyltransferase,GARFr),从

而阻断嘌呤和嘧啶合成,使细胞分裂停止于S期,抑制肿瘤细胞的生长。2004年2月和10月培美曲塞被美国FDA相继批准用于恶性胸膜间皮瘤一线治疗和晚期非小细胞肺癌的二线治疗^[6]。随后有多个Ⅱ~Ⅲ期临床试验证明了培美曲塞对其它晚期肿瘤也有很好的疗效,如胃肠道肿瘤、乳腺癌、头颈部肿瘤及膀胱癌等^[7]。本研究采用培美曲塞联合方案是基于以下几点考虑:①培美曲塞为抗代谢类药物,其已经被证实对体外的肝癌细胞株有抗癌活性^[8],同时它是一个全合成的多靶点叶酸拮抗剂,导致嘌呤和嘧啶合成障碍来发挥抗肿瘤作用^[9],而且培美曲塞在临床应用的相关化疗不良反应是可控可防的。②顺铂药物单用或与其它化疗药物联用治疗肝癌的临床性研究较多,同时具有一定的疗效^[10-13]。③临床前期研究证实培美曲塞与顺铂联合有协同增效作用^[14]。④两者联合骨髓及肝功能毒性均较低,晚期肝癌患者由于本身病情发展,患者骨髓造血功能,特别是凝血功能受到影响,而且绝大多数肝癌患者合并有肝炎、肝硬化等疾病,肝脏储备功能差、药物代谢受到影响。由于绝大多数一线化疗后进展的原发性肝癌患者一般状况差、生存期短,化疗的主要作用是缓解症状,提高生活质量,患者的耐受性影响二线方案的选择。而顺铂主要的不良反应为胃肠道反应,而骨髓毒性相对较低,其与培美曲塞联合发生骨髓及肝功能抑制的可能性小或者程度轻,对疗效的影响相对较小。

本组使用培美曲塞联合顺铂治疗FOLFOX4或XELOX方案化疗失败后的晚期肝癌患者,有效率为6.7%,疾病控制率为46.7%,近期疗效与Lee等^[12]用卡培他滨联合顺铂一线治疗转移性肝癌的总有效率(6.3%)、疾病控制率(34.4%)相当。秦叔逵等^[4]通过对亚洲271例晚期的原发性肝癌患者随机给予FOLFOX4和多柔比星一线方案治疗,FOLFOX4组(184例)和多柔比星组(187例)患者的中位OS分别为6.4个月和4.9个月($P=0.0859$),中位PFS分别为2.9个月和1.8个月($P<0.01$),有效率分别为8.2%和2.7%($P=0.0233$),疾病控制率分别为52.2%和31.6%($P<0.01$)。本方案使用培美曲塞联合顺铂治疗组中位PFS为2个月,中位OS为8.1个月,与秦叔逵等报道的中位PFS及中位OS相当,但是有效率和疾病控制率较之稍低,这可能与本组患者为

二线治疗相关。因为绝大多数一线化疗后进展的原发性肝癌患者一般状况差,肝癌细胞表达有较高的多药耐药基因等影响患者的有效率。

本方案的不良反应主要有骨髓抑制、恶心呕吐及皮疹。骨髓抑制是培美曲塞的主要剂量限制性毒性,主要表现为白细胞减少,本组白细胞下降发生率为86.7%,但多为Ⅰ~Ⅱ度,一般在用药后8~10d发生,15~21d恢复。应用G-CSF支持治疗后,血象均能恢复正常。恶心呕吐考虑主要为高致吐性药物顺铂的反应,经过5-HT₃受体阻滞剂和地西洋处理后均能缓解;皮疹是培美曲塞较严重的不良反应,在本研究中由于培美曲塞用药前均经口服叶酸、地塞米松及肌注维生素B₁₂等预处理,效果满意,仅有4例病例出现轻度皮疹,经对症处理后缓解。该方案无严重不良反应以及治疗相关性死亡病例,化疗反应总体较轻,患者均可耐受。

综上,培美曲塞联合顺铂治疗FOLFOX4或XELOX方案化疗失败后的晚期肝癌患者,疗效较好,不良反应可耐受,值得扩大病例进行进一步研究。

参考文献:

- [1] Yeung P, Wong DK, Lai CL. Association of hepatitis B virus pre-S deletions with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis, 2011, 2003(5):646-654.
- [2] Dizon DS, Kemeny NE. Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy clinical results[J]. Semin Oncol, 2002, 29(2): 126-135.
- [3] Boige V, Raoul JL, Pignon JP, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin(XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial [J]. Br J Cancer, 2007, 97(7): 862-867.
- [4] Qin S, Bai Y, Ye Y, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15s):4008.
- [5] Ng IO, Liu CL, Fan ST, et al. Expression of p-glyco-protein in hepatocellular carcinoma: a determinant of chemotherapy response[J]. Am J Clin Pathol, 2000, 113(3):355-363.
- [6] Cohen MH, Johnson JR, Wang YC, et al. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Oncologist,

- 2005, 10(6):363-368.
- [7] Meriggi F, Di Biasi B, Calio C, et al. The potential role of pemetrexed in gastrointestinal cancer [J]. *Chemotherapy*, 2008, 54(1):1-8.
- [8] Britten CD, Izbicka E, Hilsenbeck S, et al. Activity of the multitargeted antifolate LY231514 in the human tumor cloning assay [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 44(2):105-110.
- [9] Hanauske AR, Chen V, Paoletti P, et al. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors [J]. *Oncologist*, 2001, 6(4):363-373.
- [10] Jiang W, Lu Z, He Y, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in hepatocellular carcinoma: implication in 5-fluorouracil-based chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(3):395-399.
- [11] Shim JH, Park JW, Nam BH, et al. Efficacy of combination chemotherapy with capecitabine plus cisplatin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(3):459-467.
- [12] Lee JO, Lee KW, Oh DY, et al. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin for patients with metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8):1402-1407.
- [13] Park SH, Lee Y, Han SH, et al. Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6:3.
- [14] Schuhz RM, Patel VF, Worzalla JF, et al. Role of thymidylate synthase in the antitumor activity of the multitargeted antifolate LY231514 [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(1A):437-443.

《中国肿瘤》杂志、《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-100。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。办刊 20 余年,紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目。已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。中国科技核心期刊

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生厅主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。中国科技核心期刊

读者可在当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。

地址:浙江省杭州市半山桥广济路 38 号(310022)

咨询电话和传真: 0571-88122280

《中国肿瘤》杂志编辑部 E-mail: zgzl@mail.hz.zj.cn zgzl_09@126.com

《肿瘤学杂志》编辑部 E-mail: zlxzz04@126.com