

吉西他滨联合奥沙利铂方案 治疗Ⅳ期原发性肝癌的临床对照研究

缪继东, 郭开峰, 陶勇, 钟秀波, 宋怡兵

自贡市第四人民医院肿瘤科, 四川 自贡 643000

【摘要】 目的 比较吉西他滨联合奥沙利铂方案与多柔比星单药方案治疗Ⅳ期原发性肝癌患者的疗效和安全性。方法 选取2014年10月至2017年4月在自贡市第四人民医院肿瘤科诊治, 肝功能Child-Pugh分级为A~B级, ECOG评分为0~2分的Ⅳ期35例肝癌患者纳入本研究。患者治疗前经随机数字法分为治疗组18例(吉西他滨1 000 mg/m², 第1天、第8天+奥沙利铂100 mg/m²第1天, 每3周重复)和对照组17例(多柔比星40 mg/m², 第1天, 每3周重复), 最多4周期治疗。主要观察指标为患者总生存期和无进展生存期, 次要观察指标为疾病控制率及治疗相关毒性。结果 治疗组和对照组患者的中位生存期分别为6.04个月(95% CI 5.10~6.99)和4.66个月(95% CI 4.05~5.27), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组和对照组患者的中位无进展生存期分别为3.29个月(95% CI 2.73~3.85)和2.85个月(95% CI 2.33~3.37), 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗组患者的疾病控制率为50.0%, 略高于对照组的35.3%, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗组患者发生Ⅲ~Ⅳ级血小板减少比率为55.6%, 神经学毒性发生率为11.8%, 均明显高于对照组的33.3%和0, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗中均无治疗相关死亡事件。结论 吉西他滨联合奥沙利铂方案与多柔比星方案相比, 对Ⅳ期肝癌患者有着更长的总生存期, 毒性在可接受范围内。

【关键词】 原发性肝癌; 化学治疗; 吉西他滨; 奥沙利铂**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)06-0689-04

Efficacy and safety of gemcitabine plus oxaliplatin in the treatment of patients with stage IV hepatocellular carcinoma: a randomized controlled clinical trial. MIAO Ji-dong, GUO Kai-feng, TAO Yong, ZHONG Xiu-bo, SONG Yi-bing. Department of Oncology, the Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong 643000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of gemcitabine plus oxaliplatin versus doxorubicin alone in the treatment of patients with stage IV hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** From October 2014 to April 2017, thirty-five patients with metastatic HCC (Child-Pugh classification A or B, Eastern Cooperative Oncology Group performance of 0 to 2) in the Fourth People's Hospital of Zigong were selected for this trial. Patients were randomly assigned to either a treatment group ($n=18$, gemcitabine 1 000 mg/m² on day 1 and day 8 plus oxaliplatin 100 mg/m² on day 1, every 3 weeks, for up to four cycles) or a control group ($n=17$, doxorubicin 40 mg/m² on day 1, every 3 weeks, for up to four cycles). The primary end points were overall survival and progression-free survival, and the secondary end points were disease control rate and treatment-related toxicity. **Results** The median overall survival was 6.04 months (95% CI 5.10-6.99) in the treatment group versus 4.66 months (95% CI 4.05-5.27) in the control group ($P < 0.05$). The median progression-free survival was 3.29 months (95% CI 2.73-3.85) in the treatment group versus 2.85 months (95% CI 2.33-3.37) in control group, with no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The disease control rate was 50.0% in the treatment group versus 35.3% in control group ($P > 0.05$). For treatment group, rates of grade III or IV thrombocytopenia was significantly higher (55.6% vs 33.3%, $P < 0.05$) and neurotoxicity was more common (11.8% vs 0, $P < 0.05$). No toxic deaths occurred in both groups. **Conclusion** Among patients with metastatic hepatocellular carcinoma, treatment with gemcitabine plus oxaliplatin, as compared with doxorubicin, results in longer overall survival and acceptable treatment-related toxicity.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Chemotherapy; Gemcitabine; Oxaliplatin

我国是原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发病大国, 其起病隐蔽, 大多数患者确诊时为晚期或已发生远处转移, 患者一旦出现远处转移, 中位生存时间一般为1~3个月^[1-3]。对晚期转移肝癌患者, 采用系统性化学治疗, 总生存时间优于支持治疗, 但目前缺乏标准的化疗方案。研究表明, 吉西他滨联合奥沙利铂(GE-MOX)方案治疗中晚期原发性肝癌可为患者带来生存获益。本研究采用前瞻性、随机对照研究方法, 对比GE-MOX方案与多柔比星方案治疗有远处转移的晚期原发性肝癌患者的疗效及毒副反应, 为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年10月至2017年4月自贡市第四人民医院肿瘤科诊治的35例Ⅳ期原发性肝癌患者为研究对象。所有患者肝癌诊断均符合《原发性肝癌诊治规范(2017年版)》诊断标准^[3]。入组标准: 年龄20~70岁, 患者身体状况良好(ECOG评分: 0~2分), 预计生存时间 ≥ 3 个月, Child-Pugh肝功能分级A或B级, 血细胞计数达标(中性粒细胞计数 $> 1.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $> 90 g/L$ 、血小板计数 $> 75 \times 10^9/L$), 肝功能达标(胆红素 $< 51 \mu mol/L$ 、谷草转氨酶或谷丙转氨酶 < 3 倍正常范

基金项目: 四川省卫生厅科研课题(编号: 120005)

通讯作者: 缪继东, E-mail: miaojidong@126.com

围上限),肾功能达标(肌酐<1.5倍正常范围上限),心功能达标(射血分数>55%、心电图、心肌酶谱和肌钙蛋白 I 正常)。所有患者均有影像学(增强 CT 或 MRI)确认的可测量病灶(直径 ≥ 1 cm)。排除标准:有吉西他滨或奥沙利铂或多柔比星治疗过敏史者;有器官移植史,或患有其他获得性、先天性免疫系统疾病;临床有未经控制的活动性感染者;有任何无法控制的临床问题(如严重的精神、神经、心血管、呼吸等系统疾病)。患者治疗前按照随机数表法分为治疗组 18 例和对照组 17 例。

1.2 治疗方法 所有患者化疗前行详细体格检查及胸部 CT、腹部增强 CT 或增强 MRI 做基线评估,完善心电图、血液分析、甲胎蛋白(AFP)、肝功能、肾功能、电解质、凝血常规、心肌酶谱、肌钙蛋白检查,行外周静脉置入中心静脉导管,签署化疗知情同意书。

1.2.1 化疗方案 治疗组:吉西他滨 1000 mg/m^2 加入生理盐水 100 mL ,静脉滴注 60 min ,第 1、8 天;奥沙利铂 100 mg/m^2 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL ,静脉滴注 120 min ,第 1 天;每 21 d 重复。对照组:多柔比星 40 mg/m^2 ,加入生理盐水 100 mL ,静脉滴注 30 min ,第 1 天;每 21 d 重复。所有患者在化疗两个周期后进行疗效评价,如疗效评价为完全缓解、部分缓解或稳定则根据患者身体状况继续行两个周期化疗至总疗程四周期。化疗期间乙型肝炎患者需口服核苷类抗病毒药物,常规给予保肝、抑酸、止吐等治疗,化疗后每周进行 1~2 次血液分析检查。

1.2.2 药物的剂量调整方案 治疗组中如出现 3 级血液系统毒性,下一周期吉西他滨剂量减少 25%;如出现 4 级血液系统毒性,下一周期吉西他滨和奥沙利铂剂量均减少 25%。对照组中出现 4 级血液系统毒性,下一周期多柔比星剂量减少 25%。

1.3 观察指标 主要观察指标为患者的总生存期和无进展生存期;次要观察指标为患者治疗有效率和治疗相关药物不良反应。

1.4 疗效评估 每两个周期化疗后,进行影像学检查,按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST) 1.1 版评价疗效。分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。总生存期(OS):指患者自化疗开始至死亡或末次随访的时间。无进展生存期(PFS):指患者从化疗开始至肿瘤进展或死亡时间。药物治疗不良反应采用美国国立癌症研究所通用毒性反应标准(NCI-CTC) 3.0 版标准进行,分 0~4 级。

1.5 统计学方法 应用 SPSS20.0 软件进行数据统计学分析,计数资料采用频数或百分率表示,采用 χ^2 检验,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存比较采用 Log-rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疾病特征比较 所有患者均有可评价病灶,入组后无患者中途退出治疗,治疗组平均完成 3.7 个周期化疗,对照组完成 3.6 个周期化疗。

两组患者的基线疾病特征见表 1。

表 1 两组患者的疾病特征比较[例(%)]

项目	治疗组(n=18)	对照组(n=17)	χ^2 值	P 值
性别				
男	12 (66.7)	10 (58.8)	0.23	0.63
女	6 (33.3)	7 (41.2)	0.23	0.63
年龄(岁)				
<50	6 (33.3)	6 (35.3)	0.02	0.90
50~60	9 (50.0)	7 (41.2)	0.27	0.60
≥ 60	3 (16.7)	4 (23.5)	0.26	0.67
Child-Pugh 评分				
A	14 (77.8)	12 (70.6)	0.24	0.62
B	4 (22.2)	5 (29.4)	0.24	0.62
肝炎阳性状态				
乙型肝炎	18 (100.0)	17 (100.0)	0.01	1.00
丙型肝炎	0 (0)	0 (0)	0.01	1.00
肝硬化	15 (83.3)	13 (76.5)	0.26	0.61
ECOG 评分				
0	4 (22.2)	3 (17.6)	0.11	0.73
1	12 (66.7)	10 (58.8)	0.23	0.63
2	2 (11.1)	4 (23.5)	0.80	0.33

2.2 两组患者的生存期比较 随访截止时间为 2018 年 2 月 20 日,治疗组中位 OS 为 6.04 个月(95%CI 5.10~6.99),对照组为 4.66 个月(95%CI 4.05~5.27),治疗组优于对照组,两组比较差异有统计学意义(Log-rank 检验, $\chi^2=3.670$, $P=0.042$),见图 1。治疗组中位 PFS 为 3.29 个月(95%CI 2.73~3.85),对照组为 2.85 个月(95%CI 2.33~3.37),两组比较差异无统计学意义(Log-rank 检验, $\chi^2=0.696$, $P=0.404$),见图 2。

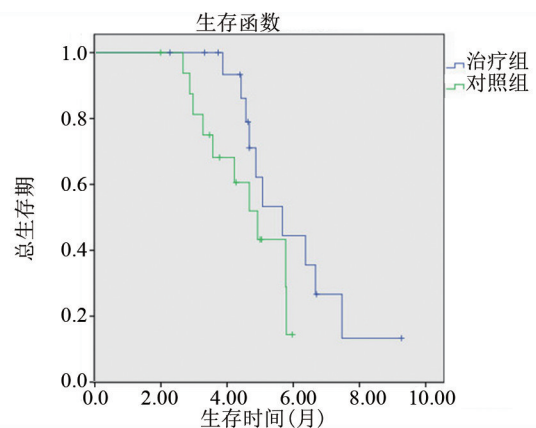


图 1 两组患者总生存期的 Kaplan-Meier 曲线

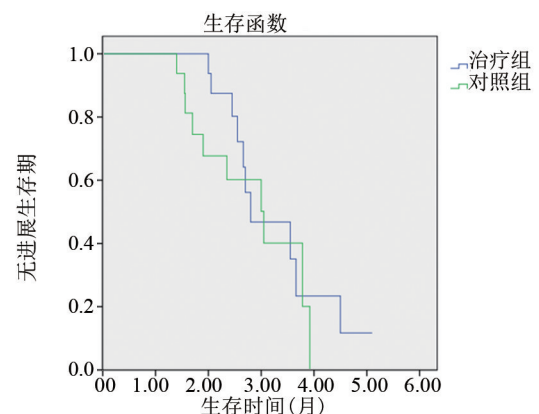


图 2 两组患者无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线

2.3 两组患者的临床疗效比较 在疾病控制率方面,两组患者均无CR病例。治疗组患者PR 4例,SD 5例,PD 9例,DCR 50.0%;对照组PR 2例,SD 4例,PD 11例,DCR 35.3%。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	疾病控制率(%)
治疗组	18	0	4	5	9	50.0
对照组	17	0	2	4	11	35.3
χ^2 值						0.77
P值						0.38

表3 两组患者治疗后3~4级不良反应比较[例(%)]

组别	例数	中性粒细胞减少	贫血	血小板下降	白细胞减少	粒细胞减少性发热	脱发(任何级别)	呕吐	乏力	肢端麻木(任何级别)
治疗组	18	6 (33.3)	3 (16.7)	10 (55.6)	5 (27.8)	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (11.1)	6 (33.3)
对照组	17	3 (17.6)	5 (29.4)	2 (11.8)	2 (11.8)	0 (0)	11 (64.7)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0)
χ^2 值		1.13	0.81	7.44	1.4	0.97	8.41	0.01	0.3	6.83
P值		0.29	0.37	0.006	0.23	0.32	0.004	0.97	0.61	0.007

3 讨论

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤,大多数患者发病隐匿,确诊时已中晚期,只能采取介入栓塞、靶向治疗、化疗等非手术治疗方法^[3-5]。索拉非尼是经过大型多中心、随机对照Ⅲ期临床试验证实可以延长进展期肝癌患者总生存期的分子靶向药物,用于肝癌的一线治疗^[6]。但其客观有效率、毒副作用较多并且价格昂贵,在我国的临床中应用受限。

化学治疗在肝癌的治疗中有重要的地位,对于晚期肝癌患者,如接受化学治疗其生存时间优于姑息治疗^[3]。多数传统的细胞毒性药物,包括多柔比星、表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶等都曾用于肝癌的治疗,但单药有效率比较低(10%~20%),在肝癌的应用中受到限制。近年来,国内外陆续开展了吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期肝癌的一系列基础及临床研究,取得了有效的数据,逐步肯定了此药物在晚期肝癌化疗中的地位^[7-11]。在基础研究方面,王斌等^[7]采用一定浓度梯度奥沙利铂和吉西他滨单独或者联合,与人肝癌细胞株HepG2孵育后,采用MTT法检测细胞生长变化,以相互作用系数来评价两药相互作用性质。结果发现在各时间点,联合组对HepG2的生长抑制率与相应浓度的单药组相比均显著增强,说明两药联用可增强互补,达到减毒增效的目的。临床应用方面,众多研究已证实吉西他滨联合奥沙利铂方案(GEMOX方案)在晚期原发性肝癌患者中治疗的安全性和有效性^[9-11]。其中样本量最大的研究为AGEO研究,接受GEMOX方案治疗的204例患者总有效率和疾病控制率分别为22%和66%,mPFS为4.5个月,mOS为11个月;治疗相关Ⅲ~Ⅳ级不良反应为血小板下降、中性粒细胞下降、腹泻和神经毒性^[11]。

上述研究提示GEMOX方案在原发性肝癌治疗上是一种疗效较好的方案,但目前有关GEMOX方案治

2.4 两组患者治疗后3~4级不良反应比较 治疗中没有患者因出现不能耐受不良反应导致死亡或中止治疗。两种方案治疗主要不良反应为血液学毒性反应,其中治疗组发生3、4级血小板下降比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而中性粒细胞减少和贫血的发生率方面,两组差异无统计学意义。主要的非血液学毒性为粒细胞减少性发热、呕吐、乏力、脱发、指端感觉异常等,其中治疗组肢端感觉异常比率高于对照组,对照组发生脱发的比率高于治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),其余不良反应两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

疗原发性肝癌的临床研究多为回顾性研究,未见有比较GEMOX方案对比多柔比星治疗晚期肝癌的随机对照研究。本研究选取的患者为有远处转移的Ⅳ期肝癌患者,采用GEMOX方案和多柔比星方案作为对比,比较两种方案的疗效和毒副作用,符合我国的临床实际情况。

本研究的结果初步显示,与多柔比星方案相比,GEMOX方案能延长Ⅳ期肝癌患者的总生存期(6.04个月 vs 4.66个月);两种化疗方案在无进展生存期方面及疾病控制率方面差异无统计学意义。本研究所采取两种化疗方案的患者的总生存时间及无进展生存时间上均低于国内外类似的治疗方案,可能与本研究患者均为Ⅳ期患者有关。在治疗不良反应方面,两组患者治疗最常见的毒副作用为血液学毒性。GEMOX方案引起血小板下降的发生率明显高于多柔比星方案,两组患者在中性粒细胞减少和贫血发生率无明显差异。非血液学毒性方面,两组的毒性各有不同,GEMOX方案外周神经毒性发生率高于多柔比星方案,这与奥沙利铂所的特有神经毒性副反应有关。而接受多柔比星治疗患者发生脱发的比例高于接受GEMOX治疗的患者。在研究中两组均无患者发生严重毒副作用而中止治疗或出现死亡,副反应尚可控。

综上所述,吉西他滨联合奥沙利铂方案治疗已有远处转移的原发性肝癌患者,可以延长患者的生存时间,毒性反应易于处理,患者耐受性良好,安全性高,可为不能接受靶向治疗患者提供治疗手段。但由于本研究纳入的病例数较少,还需要大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 王维琼. 2016年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2017, 4(19): 3604.
- [2] WU W, HE X, ANDAYANI D, et al. Pattern of distant extrahepatic metastases in primary liver cancer: a SEER based study [J]. J Cancer,

不同剂量阿托伐他汀对急性心梗患者基质金属蛋白酶及左室重构的影响

王宏伟¹, 李洪玉², 康明丽³

1.上海市第六人民医院南院心内科,上海 201400;

2.上海市第六人民医院南院肾内科,上海 201400;

3.大同大学医学院,山西 大同 037009

【摘要】 目的 探究不同剂量阿托伐他汀对急性心梗患者基质金属蛋白酶(MMP)及左室重构的影响。方法 选取上海市第六人民医院2016年3月至2017年3月收治的急性心肌梗死(AMI)患者180例,按照随机数表法分为大剂量组和常规剂量组,每组90例,常规剂量组患者阿托伐他汀治疗剂量为20 mg/d,大剂量组治疗剂量为40 mg/d,每组至少治疗4周。比较两组患者治疗前后的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,并检测比较两组治疗前后左心室舒张末容量(LVEDV)、左心室舒张末期容积(LVESV)、左心射血分数(LVEF)、左室舒张末期压(LVEDP)。

结果 治疗后大剂量组TC和LDL-C分别为(4.89±0.92) mmol/L、(2.23±0.85) mmol/L,明显低于常规剂量组的(5.99±0.97) mmol/L、(3.57±0.82) mmol/L,HDL-C为(1.38±0.26) mmol/L,明显高于常规剂量组的(1.18±0.25) mmol/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,大剂量组患者的hs-CRP和MMP-9分别为(6.14±1.43) mg/L、(26.56±4.86) ng/L,明显低于常规剂量组的(11.36±2.05) mg/L、(38.05±5.46) ng/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);大剂量组患者的LVEF为(56.37±7.72)%,明显高于常规剂量组的(48.97±7.02)%,LVESV、LVEDV及LVEDP分别为(36.43±5.76) mL/m²、(68.43±8.46) mL/m²、(12.54±2.64) mmHg,明显低于常规剂量组的(42.34±5.61) mL/m²、(73.84±8.58) mL/m²、(17.24±3.24) mmHg,差异均有统计学意义($P<0.05$);大剂量组患者的不良反应率为5.55%,略高于常规组的2.22%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 大剂量应用阿托伐他汀可更有效减少急性心梗患者左心室重构的发生,可能与其可更有效控制MMP-9水平有关。

【关键词】 急性心肌梗死;阿托伐他汀;基质金属蛋白酶;左心室重构;不同剂量

【中图分类号】 R542.2² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)06-0692-04

Effects of different doses of Atorvastatin on matrix metalloproteinase and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. WANG Hong-wei¹, LI Hong-yu², KANG Ming-li³. 1. Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai 201400, CHINA; 2. Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai 201400, CHINA; 3. School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong 037009, Shanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of different doses of Atorvastatin on matrix metalloproteinase (MMP) and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. **Methods** A total of 180 patients

通讯作者:康明丽,E-mail:13835289243@163.com

2017, 8(12): 2312-2318.

[3] 赵文江, 张晓磷, 赵苗. 原发性肝癌肺转移的治疗进展[J]. 海南医学, 2018, 29(1): 87-90.

[4] 张大为, 何津, 吴会静, 等. 高强度聚焦超声联合 125I 粒子植入治疗中晚期原发性肝癌临床观察[J]. 海南医学, 2017, 28(1): 37-40.

[5] 刘杰, 邱广平, 涂朝勇. 经动脉导管介入治疗中晚期肝癌患者的近期疗效分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1509-1511, 1538.

[6] ABOU-ALFA GK, AMADORI D, SANTORO A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis [J]. Gastrointestinal Cancer Research Ger, 2011, 4(2): 40.

[7] 王斌, 于志坚, 瞿旭东. 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.

[8] 杨颖, 贾春丽, 李志鹏, 等. 薏苡仁注射液联合吉西他滨对人肝癌细胞株 Bel-7402 增殖及凋亡的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1826-1829, 1855.

[9] 吕行, 赵强, 宁鹏. 奥沙利铂和吉西他滨栓塞化疗联合三维适形放疗治疗晚期原发性肝癌疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(22): 3307-3309.

[10] LIU Y, YUE H, XU S, et al. First-line gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) plus sorafenib, followed by sorafenib as maintenance therapy, for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a preliminary study [J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(5): 952-959.

[11] ZANAN A, WILLIET N, HEBBAR M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEOS study [J]. Journal of Hepatology, 2013, 58(1): 81-88.

(收稿日期:2018-11-06)