

吉非替尼联合卡培他滨治疗晚期肝细胞癌的疗效观察

王晓明 赵超尘 岑钧华 李 君

广州医学院第一附属医院肝胆外科, 广东广州 510120

[摘要] 目的 评价吉非替尼联合卡培他滨对晚期肝癌的有效性。方法 晚期肝细胞癌患者服用吉非替尼和卡培他滨, 计算患者生存时间。结果 总有效率为9%, 疾病控制率为52%, 中位无进展生存期和总生存期分别为2.7和5.9个月。结论 吉非替尼联合卡培他滨方案晚期肝癌有效。

[关键词] 吉非替尼; 卡培他滨; 肝细胞肝癌

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2012)10-0060-02

The study of gefitinib tablet plus capecitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma

WANG Xiaoming ZHAO Chaochen CEN Junhua LI Jun

The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

[Abstract] Objective To investigate the effect of gefitinib combined with capecitabine on advanced hepatocellular carcinoma.

Methods The advanced HCC patients by pathological diagnosis or clinically diagnosed received gefitinib and capecitabine, then the patients, survival time was evaluated. **Results** In all patients, the total effective rate (RECIST) was 9% and the disease control rate was 52%, median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 2.7 and 5.9 months.

Conclusion Gefitinib tablet plus capecitabine is proved to be valid to advanced hepatocellular carcinoma.

[key words] Gefitinib; Capecitabine; Hepatocellular carcinoma

具有抗血管形成的靶向药物目前认为对晚期肝癌(肝细胞癌)具有显著的临床疗效^[1]。原发性肝癌, 主要是肝细胞肝癌(HCC), 发病率在全球恶性肿瘤中排第5位, 预后很差, 与之相关的致死率排第3位^[2]。而且常规化疗方案几乎无效且耐受性差, 确诊后的晚期肝癌患者中位生存期只有2~4个月^[3]。索拉非尼目前对晚期肝癌的疗效是得到公认的, 与单纯的支持治疗相比可使生存率获益^[4-5], 但仍没有达到临床所需疗效。其主要机制是通过其抗血管生成、多种激酶抑制剂的作用, 阻断癌细胞的合成信号, 抑制肿瘤细胞增殖和血管生长, 从而达到控制肝癌的目地^[6]。吉非替尼也属于表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂类药物, 现已应用于非小细胞肺癌等上皮细胞源性恶性肿瘤^[7]。鉴于此, 我们通过晚期肝癌患者结合卡培他滨的使用, 观察其效果并探讨其对晚期肝癌治疗的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院自2007年9月~2010年12月收治晚期肝细胞癌患者, 要求病例条件: 年龄18~75岁; 病理或者临床诊断(典型的影像学表现及甲胎蛋白 ≥ 500 ng/mL)为肝细胞肝癌的患者; 临床TNM分期为IV期及以上且无法或拒绝接受手术或局部治疗者; 如接受TACE治疗或放疗后时间 ≥ 4 周, 接受系统化疗时间 ≥ 6 个月; 肝功能Child-plugh分级: A级; 至少有一可测量的肿瘤且直径 ≥ 1 cm; 主要器官无重大功能障碍; 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$; 血红蛋白 ≥ 90 g/L(14 d内未输血); 血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$; 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸

氨基转移酶(AST) ≤ 5 倍正常最高值; 或者胆红素 ≤ 1.5 倍正常最高值。淘汰标准: 混合细胞性肝癌; 以往或现在患有其他恶性肿瘤; 伴有中枢神经系统转移者; 有显著心肌缺血或心梗, 控制不良的心律失常患者; 受试者自行要求退出试验。

1.2 研究方案

入组的患者均接受口服给药, 吉非替尼(阿斯利康公司, 0.25 g/片, 批号: 07:H300028, H301173; 08:H302352, FF337/0807061; 09:FF337/0809048, FN956/0908047) 250 mg/d; 口服卡培他滨(上海罗氏, 0.15/0.5 g/片, 批号: 07:H0092, H0095, 08:H0104, H0114, 09:H0192, H0292)按 $0.7 \text{ g/m}^2 \text{ bid}(d1 \sim d14)$ 使用, 每3周一个疗程, 观察6个疗程, 对于有效或病情稳定者可在6个疗程后继续使用卡培他滨。吉非替尼的剂量治疗过程中不做调整, 在如下的情况下可中止或暂停吉非替尼: 胃肠道出血、严重的肝功能异常, 高血压危象及高血压3级以上, 反复的24 h尿蛋白 > 2 g; 卡培他滨的剂量在出现如下状况时需降低20%; 首次出现3级的血液毒性, 第二次出现2级非血液性毒性或者任何时候出现3级非血液性毒性。出现如下情况时需减量40%; 首次出现4级血液毒性, 第二次出现3级的血液毒性, 任何时候出现4级非血液性毒性, 第二次出现3级的非血液毒性, 或者第三次出现2级非血液性毒性。在出现如下情况时中止: 第二次出现4级血液性毒性, 第三次出现3级血液性毒性, 第四次出现2级非血液毒性, 第三次非血液毒性或者第二次4级非血液毒性。

1.3 观察及评价指标

观察患者总有效率(ORR)、疾病控制率、无疾病进展期

(PFS)以及总生存期(OS)。肿瘤的评价标准是 RESICT 1.1 标准,每隔 6 周评价一次。

1.4 统计学方法

应用 SPSS16.0 统计学软件将患者的生存时间检验假设 (H_0) 为总体有效率 $\leq 10\%$ 。假设 (H_1) $\geq 25\%$, 假设 α 误差率和 β 误差率, 分别为 0.05、0.20, 并以中期事件时间 95% 置信区间 (CIs) 来显示。

2 结果

在 2007 年 9 月~2010 年 12 月, 共有 45 例患者入组, 其中男女比例 8:1, 平均年龄 54 岁 (26~75 岁), 甲胎蛋白 ≥ 500 ng/mL 者 32 例, 合并肺转移者 21 例, 其他部位转移者 14 例, 既往接受过手术、TACE 或其他治疗者 11 例, 乙肝病毒感染 39 例, 丙肝病毒感染 8 例, 合并乙肝、丙肝病毒感染者 2 例。患者接受吉非替尼联合卡培他滨的治疗时间为 1~31 个月; 38 例 (87%) 完成了 3 个月, 21 例 (47%) 完成了 4 个月, 15 例 (33%) 完成了 6 个月, 其中有 7 例患者继续接受了 10~31 个月。有 1 例患者因为没有评估肿瘤情况, 而从试验中剔除; 因此对 44 例患者进行了评估。4 例患者达到 PR, 19 患者为 SD, ORR 值为 9%, 疾病控制率为 52% (95% CI: 36.7~67.5%)。平均随访时间为 19.6 个月, 中位 PFS 为 2.7 个月 (95% CI: 1.5~4.1 个月), 中位 OS 为 5.9 个月 (95% CI: 4.1~9.7 个月) (图 1)。1 年 PFS 比例为 20% (95% CI: 8%~32%), 1 年 OS 比例为 27% (95% CI: 14%~40%)。此外, 我们还发现 CLIP 评分 (Cancer of the Liver Italian Programme) 与预后有显著相关; CLIP 评分 ≤ 3 分的患者的中位 PFS 高于 4 分患者, 分别是 3.6 个月 (95% CI: 1.5~6.0 个月) 和 1.4 个月 (95% CI: 1.2~3.3 个月), 而中位 OS 分别为 8.2 个月 (95% CI: 5.0~11.3 个月) 和 3.3 个月 (95% CI: 2.5~5.2 个月)。

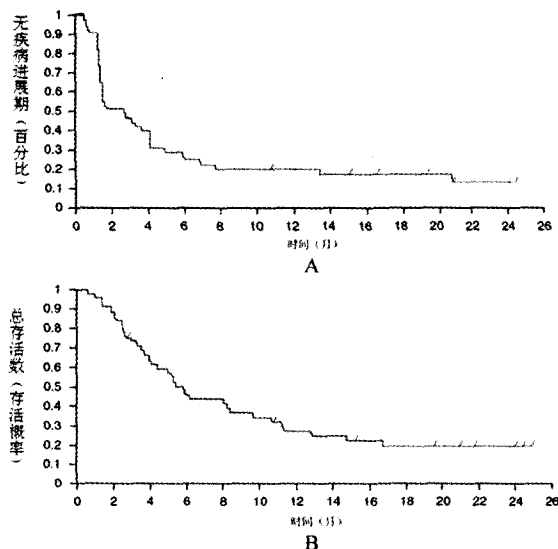


图 1 吉非替尼联合卡培他滨治疗肝细胞肝癌患者的无疾病进展时间 (A) 和总生存时间 (B)

3 讨论

具有抗肿瘤血管作用的分子靶向治疗已经成为晚期肝

细胞癌的综合治疗的主要手段之一。针对酪氨酸激酶的靶向治疗目前是治疗肝癌的研究热点, 首个获得 FDA 批准的该类药物是索拉非尼。吉非替尼是一种小分子量的苯胺基喹唑啉类化合物, 是 EGFR 酪氨酸激酶的抑制剂, 作用于 EGFR 胞内酪氨酸激酶活性结构域, 抑制 ATP 与酪氨酸激酶受体的结合抑制酪氨酸激酶活性及自身磷酸化, 从而阻止 EGFR 信号传导。研究表明吉非替尼可抑制肿瘤细胞增殖和血管生成, 诱导肿瘤细胞的凋亡^[8]。前期的研究已表明吉非替尼能诱导肝癌细胞凋亡^[9]。

肝细胞肝癌具有很强的血管再生能力, 包括有很高的 EGFR 浓度及微血管密度^[10], 因此, EGFR 信号通路是治疗的主要依据和靶点。所以对于晚期肝癌中, 吉非替尼在无法切除的肝细胞肝癌患者中的作用有待于进一步研究。

卡培他滨是一种口服的氟嘧啶药物, 具有很好的安全性, 在多种实体恶性肿瘤中有着广泛的应用, 尤其对于肝功能异常者具有优势。有报告称轻至中度的肝功能异常, 卡培他滨的药代动力学指数及其代谢无明显影响^[11]。研究报道卡培他滨单药治疗晚期肝细胞癌的有效率为 11%^[12]。

在既往的研究中表明, 吉非替尼和卡培他滨两者单独用于治疗晚期肝细胞肝癌均为有效, 但既往没有两者联合作为治疗方案的研究。本研究就是针对吉非替尼联合卡培他滨治疗晚期肝细胞肝癌的临床研究。

虽然我们的研究结果表明吉非替尼联合卡培他滨的治疗效果还不足够理想, 原因可能为入组病例包括了大量的预后较差的患者。同时我们发现, 吉非替尼联合卡培他滨在本组实验肝细胞肝癌患者中的耐受性非常好, 没有发现 3 级以上的血液学毒性反应。治疗方案的毒性反应之所以较其他的治疗肝细胞肝癌的联合方案小, 主要是因为卡培他滨的用量较小, 并且对基线水平的中性粒细胞、血小板采用了严格的人选标准。

由于观察时间、病例条件的限制, 还不能够判定吉非替尼在加入卡培他滨前后治疗晚期肝细胞肝癌的有效性的区别。

总之, 吉非替尼联合卡培他滨在治疗晚期或者转移性肝细胞肝癌中有较好抗肿瘤作用, 并且有较好的耐受性。下一步计划的研究方向是明确吉非替尼在治疗肝细胞肝癌的最佳治疗剂量和更有效的联合方案, 并利用随机试验明确吉非替尼的联合方案是否比单用吉非替尼更有效。

[参考文献]

- [1] Scharf JG, Brault T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis[J]. Horm Metab Res, 2003, 35(11-12): 685-693.
- [2] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [3] Hsu C, Shen YC, Cheng CC, et al. Geographic difference in survival outcome for advanced hepatocellular carcinoma: implications on future clinical trial design[J]. Contemp Clin Trials, 2010, 31(1): 55-61.
- [4] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.

(下转第 63 页)

表 1 观察组和对照组治疗效果比较

组别	n	住院时间(d)	治愈[n(%)]	β-HCG($\bar{x}\pm s$, U/L)		盆腔包块($\bar{x}\pm s$, cm ³)	
				治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	22.50±4.24	37(92.25)	4112.5±509.84	730.43±16.14	3.53±1.13	2.13±0.43
观察组	40	17.35±5.68	29(72.25)	4253.5±499.28	521.76±13.81	3.63±1.25	1.49±0.42
χ^2		4.595	2.45	1.12	5.67	0.375	6.73
P		0.005 7	0.04	0.445	0.001 2	0.70	0.002 3

组间不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

表 2 两组不良反应比较

	n	胃肠道 反应	口腔溃疡	骨髓抑制	转氨酶 升高	不良反应 发生率(%)	P
对照组	40	2	2	1	1	0.15	0.14
观察组	40	2	1	0	1	0.10	

3 讨论

输卵管妊娠是由于受精卵从输卵管进入宫腔受阻或延迟,受精卵种植于输卵管黏膜,继续发育成胚胎,导致输卵管壁破裂腹腔内大出血,危及患者的生命安全。近年,输卵管妊娠患病率逐渐升高,传统的手术治疗方式切除患者输卵管,创伤大并易造成术后粘连且影响患者的生育能力,无法满足患者的生育要求^[2,3]。

近年来,应用药物保守治疗输卵管妊娠取得很大进展,最常用的治疗药物为甲氨蝶呤和米非司酮,两者治疗输卵管妊娠均有良好的疗效,已有研究显示,两者联合应用疗效更好^[4,5]。甲氨蝶呤是一种化疗药物,对滋养细胞高度敏感。甲氨蝶呤对滋养细胞的毒性作用机制为干扰二氢叶酸还原为四氢叶酸,从而使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的生物合成过程中一碳基团的转移作用受阻,导致 DNA 的生物合成受到抑制。抑制胚胎滋养细胞增殖,破坏绒毛,从而导致胚胎死亡。甲氨蝶呤毒性大,副作用严重,限制了其临床的广泛应用。米非司酮是人工合成类固醇药物,为孕酮受体拮抗药,属新型抗孕激素,无孕激素、雌激素、雄激素和抗雌激素活性^[6]。能与孕酮受体

及糖皮质激素受体结合,对子宫内膜孕酮受体的亲和力比黄体酮强 5 倍,从而产生较强的抗孕酮作用,使妊娠的绒毛组织及蜕膜组织变性,内源性的前列腺素释放,促使黄体生成素(LH)下降,黄体溶解,从而使依赖黄体发育的胚囊坏死导致流产。

本次研究中,甲氨蝶呤联合米非司酮治愈率为 92.25%,显著高于对照组的 72.25%($P < 0.05$);治疗后观察组 β-HCG 显著低于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组盆腔包块小于显著对照组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。结果表明,甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠,疗效优于单有甲氨蝶呤,同时结果显示联合用药不会增加副反应的发生率。特别适合于有要求生育的妇女,值得推广运用。

【参考文献】

[1] 张淑贤. 不同剂量米非司酮治疗异位妊娠的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(4): 210-212.

[2] 马秀芹. 氨甲蝶呤和米非司酮片治疗未破裂输卵管妊娠的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(7): 1004.

[3] 郑秋秋, 张宝霞, 黄秀茹. 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗异位妊娠 84 例疗效观察[J]. 西部医学, 2011, 23(5): 884-885.

[4] 张丽, 吴芳. 甲氨蝶呤联合米非司酮治疗输卵管妊娠 78 例疗效观察[J]. 中国基层医药, 2010, 17(4): 511.

[5] 陈浮, 邓霁辉. MTX 联合米非司酮保守治疗异位妊娠的临床疗效观察[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(12): 36-37.

[6] 刘芹. 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠疗效分析[J]. 医学综述, 2009, 17(6): 153-154.

[7] 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 25-34.

[8] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64(19): 7099-7109.

[9] Herbst RS, Fukuoka M, Baselga J. Gefitinib—a novel targeted approach to treating cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(12): 956-965.

[10] Ghassan K, About Alfa, Lawrence Schwartz, et al. Phase II Study of sorafenib in patients with advanced Hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(26): 493.

[11] 何怡, 王东, 张沁宏, 等. EGFR 抑制剂吉非替尼对肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(2): 125-128.

[12] Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 1998, 28(1): 68-67.

[13] Twelves C, Glynn-Jones R, Cassidy J, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(7): 1696-1702.

[14] Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. (2004) Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinomas[J]. Cancer, 2004, 101(3): 578-586.

(收稿日期: 2012-01-11)

(收稿日期: 2012-01-06)

(上接第 61 页)