

吉西他滨联合厄洛替尼治疗晚期胰腺癌12例临床观察

李慧艳¹, 黄秋华², 谢贤和^{1*}(海南省人民医院肿瘤内科¹, 急诊科², 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 观察吉西他滨联合厄洛替尼治疗晚期或进展期胰腺癌的临床疗效、获益反应和不良反应。方法 回顾性分析12例接受吉西他滨联合厄洛替尼治疗的局部晚期或转移性胰腺癌患者的临床资料。所有患者均接受至少两个周期吉西他滨联合厄洛替尼的治疗。吉西他滨于第1天和第8天800~1 000 mg/m² 静脉滴注, 每21 d为一个周期;厄洛替尼口服150 mg/d。治疗两个周期后复查CT评价疗效。结果 1例因腹泻严重退出。11例患者中无达到完全缓解者, 1例(9.09%)获得部分缓解, 6例(54.5%)病情稳定, 4例(36.4%)病情进展, 疾病控制率为63.6%, 临床获益率为72.7%, 中位无进展生存期为4.5个月, 中位生存期8.4个月。血液学毒性发生率为75.0%, 其中Ⅲ~Ⅳ度白细胞下降的发生率为25.0%, Ⅲ~Ⅳ度血小板下降发生率为8.3%。皮疹发生率为41.7%, 均为Ⅰ~Ⅱ度, 1例出现Ⅲ度腹泻退出, 4例出现Ⅰ度转氨酶升高。无化疗相关的死亡。结论 吉西他滨联合厄洛替尼治疗晚期胰腺癌, 可以延长生存时间, 提高生活质量, 总体临床耐受性好。

【关键词】 晚期胰腺癌; 吉西他滨; 厄洛替尼; 疗效; 不良反应

【中图分类号】 R735.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003—6350(2011)06—009—03

Gemcitabine combined with erlotinib in the treatment of advanced pancreatic cancer. LI Hui-yan¹, HUANG Qiu-hua, XIE Xian-he. ¹Department of Oncology, the People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy, clinical beneficial response, and toxicity of gemcitabine combined with erlotinib in advanced pancreatic adenocarcinoma. Methods Clinical data of 12 patients with advanced pancreatic cancer was reviewed retrospectively. Gemcitabine was administered as 1 000 mg/m² weekly for 3 weeks, while erlotinib was administered orally 150 mg/day. Therapeutic effects were evaluated after 2 treatment cycles. Results 1 patient exited because of Ⅲ°Diarrhea. There were 11 of the 12 patients might be evaluated for the objective response. No patient achieved complete remission. The disease control rate was 63.6%, including 1 PR and 6 SD patients, and clinical benefit rate was 72.7%. The median progression free survival was 4.5 months, and the median overall survival was 8.4 months. The total incidence of hematologic toxicity was 72%, including 25.0% of grade 3~4 leucopenia and 8.3% of grade 3~4 thrombocytopenia. The other side effects were rash, diarrhea, inflammation of oral cavity, gastrointestinal tract response and slight liver function damage. No chemotherapy-related death occurred. Conclusion Gemcitabine combined with erlotinib is an effective regimen for pancreatic cancer with good clinical tolerance.

【Key words】 Advanced pancreatic cancer; Gemcitabine; erlotinib; Efficacy; Toxicities

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一。近年来,无论是发达国家还是发展中国家,胰腺癌的发病和死亡均呈上升趋势。胰腺癌起病隐袭,其特异性症状和体征均较少,确诊时仅少数患者有手术切除的机会,术后复发率及转移率极高。胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤,早期即可侵犯血管与淋巴管,播散到肝脏、腹膜、肺和局部淋巴结。由于诊断困难,病变进展迅速及缺乏有效的根治手段,诊断后仅1%~4%的患者能够活到5年(2005 UICC)。手术切除仍是本病最有效、最可能根治的手段,术后辅以化疗或放化疗。但

仅有15%~20%的患者明确诊断后有机会接受手术治疗,其他均为局部晚期或转移性胰腺癌患者,后者5年生存率小于1%^[1]。目前,吉西他滨单药是治疗进展期胰腺癌的标准方案,患者中位生存期为5~7个月,1年生存率约20%^[2]。为了改善疗效,多种化疗药物和分子靶向药物被用来与吉西他滨联合治疗晚期胰腺癌,但在Ⅲ期临床试验中,只有吉西他滨联合厄洛替尼和吉西他滨联合卡培他滨较吉西他滨单药显示出微弱的优势^[3-5]。本研究回顾性分析本院肿瘤内科近5年收治的12例吉西他滨联合厄洛替尼治疗的晚期

作者简介:李慧艳(1973—),女,海南省海口市人,主治医师,硕士。

*通讯作者:谢贤和。E-mail: xiexianhe_2006@yahoo.com.cn

胰腺癌患者的临床资料,以观察其疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 入组条件 经病理组织学证实或影像学确诊的晚期胰腺癌患者,影像学至少有一个可测量病灶作为目标病灶;体力状况评分(ECOG) 0~2分;外周血各项指标正常;血清胆红素在正常值的1.5倍以内,转氨酶在正常值的2.5倍以内;无活动性出血;心、肾功能无严重障碍;既往无化疗史;签署书面的知情同意书。

1.1.2 临床资料 筛选2006年9月到2010年8月本院肿瘤内科收治的局部晚期、转移性胰腺癌患者共12例为观察对象。其中男性9例、女性3例;年龄40~79岁,中位年龄65岁;胰头癌7例、体尾癌5例;转移性胰腺癌9例、局部晚期患者3例。

1.2 方法 所有患者均接受至少两个周期吉西他滨联合厄洛替尼的治疗。吉西他滨于第1天和第8天800~1 000 mg/m²静脉滴注,每21 d为一个周期;厄洛替尼口服150 mg/d。治疗两个周期后复查CT评价疗效。出现病情进展时停止用药,对于病情稳定及有效的病例继续应用原方案至6个疗程。

1.3 客观有效率 以RECIST 1.0为疗效评价标准。分为完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶最大径之和至少减少30%;病情稳定(SD):基线病灶最大径之和有减少但未达部分缓解或有增加但未达进展;病情进展(PD):基线病灶最大径之和至少增加20%或出现新病灶。以达到的最佳疗效为最终疗效。

1.4 临床获益反应 对疼痛、体力状况及体重改变综合评估标准:(1)镇痛药物用量减少 $\geq 50\%$,疼痛强度减轻 $\geq 50\%$,ECOG评分降低1分或以上,以上至少一项指标好转 ≥ 4 周,并且无任何一项指标的恶化;(2)镇痛药物剂量、疼痛强度及体力状态稳定,非体液潴留的体重增加 $\geq 7\%$,并持续4周以上。

1.5 不良反应评价 按照NCI CTC 3.0的毒性指标及分级标准进行评价。

2 结果

2.1 治疗完成情况 12例患者中11例完成两个周期或以上的治疗,参与疗效评价及临床受益评价,1例在第一个治疗周期中因消化道反应严重退出。所有病例均可评价不良反应。

2.2 疗效评价 没有达到CR的11例患者中,1例PR,6例SD,4例PD,疾病控制率达63.6%(7/11)。

2.3 临床获益评价 11例患者中有8例临床受

益,表现为一般状况改善,疼痛降级,需用的止痛药物减量,但仅有4例患者达到临床获益标准。没有患者在体重方面达到临床获益标准。

2.4 无进展生存期和总生存期 患者截止随访时间为2010年8月28日,中位随访时间9个月,中位无进展生存期为4.5个月,中位总生存期为8.4个月。

2.5 不良反应评价 常见不良反应为血液学毒性和皮疹。总血液学毒性发生率为75.0%(9例),主要表现为白细胞和血小板下降,其中I~II度白细胞下降发生率为41.7%(5例)、III~IV度白细胞下降25.0%(3例);I~II度血小板下降25.0%(3例)、III~IV度血小板下降8.3%(1例)。皮疹发生率为41.7%(5例),均为I~II度皮疹,6例出现I~II度恶心、呕吐;1例出现IV度呕吐,退出;1例出现III度腹泻,4例出现I度转氨酶升高。

3 讨论

有数据显示,胰腺癌是基因突变或过度表达的连续积累所致。许多胰腺肿瘤中有I型人表皮生长因子受体(EGFR)的过度表达^[4-5],并且与疾病进展和预后不佳相关^[6-7]。在临床前试验中,阻断EGFR酪氨酸激酶的信号传导可以抑制胰腺肿瘤组织的生长和发生远处转移^[8],增加吉西他滨的疗效^[9]。厄洛替尼是一种小分子的酪氨酸激酶抑制剂,通过在细胞内与三磷酸腺苷竞争结合受体酪氨酸激酶的胞内区催化部分,抑制磷酸化反应,从而阻滞向下游增殖信号传导,抑制肿瘤细胞配体依赖或配体外依赖的HER1/EGFR的活性,达到抑制肿瘤细胞增殖^[10-11],从而有效起到抗肿瘤作用。

加拿大国立癌症研究所完成的III期随机双盲临床研究(NCIC PA.3)^[3]将369例晚期胰腺癌患者随机分为吉西他滨联合厄洛替尼组及吉西他滨加安慰剂组,两组比较1年生存率及中位生存时间均有改善,分别为23% vs 17%和6.4个月 vs 5.9个月,且差异有统计学意义;但两组的客观缓解率差异无统计学意义。这是目前为止所有靶向药物研究中可以使胰腺癌患者获益的一项研究。厄洛替尼也成为唯一被美国FDA批准用于胰腺癌的靶向药物。

本文应用吉西他滨联合厄洛替尼治疗晚期或进展期胰腺癌患者,在疗效分析中没有出现病情缓解达CR者,仅有1例达到了PR,有效患者中多数表现为SD,总的疾病控制率达到了63.6%,高于NCIC PA.3研究中的57.5%;中位无进展生存期为4.5个月,中位总生存期为8.4个月,均长于NCIC PA.3研究(分别为3.75个月及6.4个月)。结果出现这种差异可能与本研

究病例较少,存在的各种偏倚比较大有关;还有可能因为NCIC PA.3研究中入组病例多数为欧美人群,与本研究人群的基因突变也存在差异,导致疗效并不完全吻合;以及胰腺癌病灶位置较深,在CT或MRI上准确测量较困难,重复性较差等都是影响结果判定的因素。

虽然多数有效患者均是稳定,但是在研究观察中,有4例患者(36.4%)达到了临床获益标准,有高达72.7%(8/11)的患者一般状况改善,部分患者应用的止痛药物需减量。本研究结果说明,尽管本组研究有效率非常有限,但是多数患者在吉西他滨治疗中加入厄洛替尼,可以明显提高生活质量,这在当前胰腺癌治疗中也是非常有意义的。

该方案的不良反应主要是血液学毒性和皮疹。I~II度不良反应经过对症处理均可恢复。III~IV度血液学毒性经应用粒细胞集落刺激因子和/或白介素11也可得到纠正。皮疹主要为I~II度,没有因为皮疹而需要停药的案例,经过分析,出现皮疹的患者疗效优于没有皮疹的患者,这种结果与NCIC PA.3研究是一致的,这可能与药物吸收代谢的个体差异有关。

综上所述,在吉西他滨治疗胰腺癌中加入厄洛替尼是一种有效方案,可以改善患者生存,提高生活质量,而且不良反应可以耐受。但受益者仅有部分,说明在胰腺癌发展过程中不仅有EGFR的突变,还涉及其他基因的改变。不仅如此,EGFR本身序列的改变也会影响厄洛替尼的治疗反应^[12],对于胰腺癌的治疗仍然任重而道远。

参考文献

- [1] Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet, 2004, 363 (9414): 1049-1057.
- [2] David C, Ian C. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pan-

creatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5513-5518.

- [3] Malcolm M, David G, John H, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the national cancer institute of Canada Clinical Trials Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(15): 1960-1966.
- [4] Fjallskog MLH, Lejonklou MH, Oberg KE, et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(4): 1469-1473.
- [5] Tobita K, Kijima H, Dowaki S, et al. Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: significance for liver metastasis [J]. Int J Mol Med, 2003, 11(3): 305-309.
- [6] Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2004, 54 (suppl 1): 69-77.
- [7] Ueda S, Ogata S, Tsuda H, et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Pancreas, 2004, 29(1): 1-8.
- [8] Bruns CJ, Solorzano CC, Harbison MT, et al. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma [J]. Cancer Res, 2000, 60(11): 2926-2935.
- [9] Ng SSW, Tsao MS, Nicklee T, et al. Effects of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774, Tarceva, on downstream signaling pathways and apoptosis in human pancreatic adenocarcinoma [J]. Mol Cancer Ther, 2002, 1(10): 777-783.
- [10] De Jager J, Stebbing J. Erlotinib or capecitabine with gemcitabine in pancreatic cancer [J]. Future Oncol, 2006, 2(2): 161-163.
- [11] Lynch T Jr, Kim E. Optimizing chemotherapy and targeted agent combinations in NSCLC [J]. Lung Cancer, 2005, 50 (Suppl 12): 25-32.
- [12] Tzeng CW, Frolov A, Frolova N, et al. Pancreatic cancer epidermal growth factor receptor (EGFR) intron 1 polymorphism influences post-operative patient survival and in vitro erlotinib response [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(7): 2150-2158.

(收稿日期: 2011-01-12)