

·临床研究·

吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期胰腺癌患者的疗效

史艳侠^{1,2}, 徐瑞华^{1,2}, 姜文奇^{1,2}, 张 力^{1,2}, 林桐榆^{1,2}, 李宇红^{1,2},
夏忠军^{1,2}, 骆卉研^{1,2}, 韩 冰^{1,2}, 王 峰^{1,2}, 何友兼^{1,2}, 管忠震^{1,2}

Efficacy of Gemcitabine Combined Oxaliplatin on Advanced Pancreatic Cancer

SHI Yan-Xia^{1,2}, XU Rui-Hua^{1,2}, JIANG Wen-Qi^{1,2}, ZHANG Li^{1,2}, LIN Tong-Yu^{1,2},
LI Yu-Hong^{1,2}, XIA Zhong-Jun^{1,2}, LUO Hui-Yan^{1,2}, HAN Bing^{1,2}, WANG Feng^{1,2},
HE You-Jian^{1,2}, GUAN Zhong-Zhen^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心内科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Department of Medical Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:徐瑞华

Correspondence to:XU Rui-Hua

Tel:86-20-87343468

Fax:86-20-87343468

E-mail:xurh@mail.sysu.edu.cn

收稿日期:2006-12-31

修回日期:2007-04-29

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Gemcitabine (GEM) is efficient in treating advanced pancreatic cancer. Preliminary clinical studies showed that the efficacy of gemcitabine combined oxaliplatin (GEMOX regimen) is better than that of gemcitabine alone. But in China, the use of GEMOX regimen for advance pancreatic cancer has seldom been reported. This study was to analyze the efficacy of GEMOX regimen on advanced pancreatic cancer, and observe the adverse events. **METHODS:** Clinical data of 32 chemonaive patients with stage III-IV pancreatic cancer, treated with GEMOX regimen [intravenous injection of gemcitabine (1 000 mg/m²) at Day 1 and Day 8, and intravenous injection of oxaliplatin (85-130 mg/m²) at Day 1; repeated every 21 days] at Cancer Center of Sun Yat-sen University from Feb. 2001 to Jun. 2006, were reviewed. **RESULTS:** Of the 32 patients, 8 achieved partial remission (PR), 8 had stable disease (SD), and 12 had progressive disease (PD); the objective responses were not assessable (NA) in 4 patients. The response rate was 25.0%, and the clinical benefit response (CBR) rate was 46.9% (15 patients). The progression-free survival (PFS) was 4.7 months; the median overall survival was 8.6 months; the 1-year survival rate was 32.6%. The total occurrence rate of myelosuppression was 70.9%; the occurrence rate of grade III-IV myelosuppression was 32.3%; 12.9% for anemia, 19.4% for neutropenia, and 22.6% for thrombocytopenia. The occurrence rate of gastrointestinal adverse events was 56.2%; only 2 patients had grade III vomiting. Liver function damage (grade I-II) occurred in 8 (25.0%) patients; peripheral neurotoxicity (grade I) occurred in 14 (43.8%) patients. No chemotherapy-related death occurred. **CONCLUSIONS:** GEMOX is an effective regimen for pancreatic carcinoma with good clinical tolerance. The main adverse event is myelosuppression. **KEYWORDS:** Pancreatic neoplasm/chemotherapy; Gemcitabine; Oxaliplatin; Efficacy

【摘 要】 背景与目的:吉西他滨是目前治疗晚期胰腺癌的最有效的药物之一,初步的研究显示,与奥沙利铂联合(GEMOX)的疗效优于吉西他滨单药,但国内使用GEMOX方案治疗胰腺癌的研究报道并不多。本研究目的是观察GEMOX方案治疗晚期胰腺癌患者的有效率、生存期和毒副反应,为临床治疗提供指导。方法:本研究为单中心、回顾性临床分析。选择32例未接受过化疗的初治III~IV期胰腺癌患者,所有患者均至少接受2个周期的GEMOX方案(吉西他滨1000 mg/m²,静脉滴入,d₁,d₈;奥沙利铂85~130 mg/m²,静脉滴入,d₁;每21 d重复)化疗。结果:28例患者可评价疗效,8例部分缓解(partial remission,PR),8例病情稳定(stable disease,SD),12例病情进展(progressive disease,PD),4例不能评估(not assessable,

NA),总有效率为 25.0%,临床获益率 46.9%(15 例),中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 4.7 个月,中位生存期 8.6 个月,1 年生存率为 32.6%。骨髓抑制的总发生率为 70.9%,其中Ⅲ、Ⅳ度的发生率为 32.3%(白细胞下降的发生率为 19.4%,血红蛋白下降的发生率为 12.9%,血小板下降的发生率为 22.6%)。恶心、呕吐和腹泻的发生率为 56.2%,其中Ⅲ度呕吐 2 例。肝功能异常的总发生率为 25.0%,全部为Ⅰ、Ⅱ度。外周神经毒性发生率为 43.8%,全部为Ⅰ度。无化疗相关的死亡。结论:GEMOX 方案是治疗晚期胰腺癌的有效方案,总体临床耐受性良好,其主要的不良反应为骨髓抑制。

关键词:胰腺肿瘤/化学疗法;吉西他滨/治疗应用;奥沙利铂/治疗应用;疗效

中图分类号:R735.9;R730.53 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2007)12-1381-04

胰腺癌发病率低,死亡率在西方国家占有所有癌症死亡比例的第 4 位,在我国占第 5 位,因此是预后最差的恶性肿瘤之一。胰腺癌的预后与分期密切相关,可切除胰腺癌的中位生存期(median survival time, MST)为 15~19 个月,局部晚期胰腺癌患者的 MST 为 6~10 个月,而转移性胰腺癌患者的 MST 仅 3~6 个月^[1-3]。胰腺癌对化疗非常不敏感,单药治疗有效的药物有氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、吉西他滨、紫杉醇和奥沙利铂、卡培他滨、顺铂等,其中吉西他滨是治疗胰腺癌最有效的药物之一,直至目前仍被认为是治疗胰腺癌的标准方案。近年来的研究发现,吉西他滨与奥沙利铂或 5-FU、希罗达等组成的联合方案的疗效优于吉西他滨单药,但是目前国内关于 GEMOX 用于胰腺癌治疗的报道并不多见^[4]。本文拟对中山大学肿瘤防治中心内科近 5 年来收治的、采用 GEMOX 方案化疗的胰腺癌患者临床资料进行回顾性分析,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例一般资料及入选标准

收集 2001 年 2 月至 2006 年 6 月中山市肿瘤防治中心内科收治的局部晚期、转移性胰腺癌患者共 32 例。所有患者均经组织病理学或细胞学确诊,且病理类型均为腺癌;有可测量病灶以及随访资料;未接受过全身化疗、放疗、介入治疗及生物治疗等其他任何治疗;PS 状态 0~2 分;无糖尿病、心血管病等合并症和重要脏器的功能异常。其中男性 18 例,女性 14 例;年龄 28~79 岁,中位年龄 57 岁;局部晚期 11 例,转移性 21 例,其中有肝转移者 16 例;胰头癌 17 例,胰体尾癌 15 例。

1.2 治疗方案

所有患者均接受至少 2 个疗程 GEMOX 方案的全身化疗,具体剂量为:吉西他滨 1000 mg/m² d₁、d₈,用生理盐水 100 ml 稀释后静脉滴入,20 例患者采用 30 min 静滴,12 例采用固定剂量率(fixed dose rate, FDR)方法以 10 mg·(m²·min)⁻¹ 静脉滴入^[4];奥沙利铂 85~130 mg/m² d₁,用 5%葡萄糖溶液稀释后静脉滴注 2~3 h,每 21 天为一个周期。本组所有患者均预防性应用 5-HT₃ 受体阻断剂止吐。

每治疗 2 个疗程后复查 CT 评价疗效。当出现病情进展(progressive disease, PD)时停止用药,对于病情稳定(stable disease, SD)及有效的病例继续应用原方案至 6 个疗程。

1.3 评价指标及毒副反应评价

1.3.1 客观有效率 根据 WHO 疗效评价标准将其分为 4 级:完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、SD 和 PD。以达到的最大疗效为最终疗效。

1.3.2 临床受益反应(clinical benefit response, CBR) 对疼痛、体力状况及体重改变的综合评估标准如下^[5]:①至少有下列一项指标好转≥4 周,并且无任一指标的恶化(镇痛药物用量减少≥50%,疼痛强度减轻≥50%,KPS 评分增加≥20 分);②镇痛药物剂量、疼痛强度及体力状况稳定,非体液滞留的体重增加≥7%,并持续 4 周以上。

1.3.3 不良反应评价 按照 NIH CTC 3.0(common toxicity criteria)的毒性指标及分级标准进行评价。

1.4 统计学方法

使用 SPSS13.0 软件进行数据描述分析统计,两组之间有效率的比较采用精确概率法。

2 结果

2.1 有效率

所有患者的疗效均被重新评价,其中 4 例化疗前后使用不同的影像学手段评价疗效的患者被定义为不能评估(not assessable, NA)。全组无 CR 病例,8 例 PR,8 例 SD,12 例 PD,总有效率为 25.0%。12 例采用 FDR 方法化疗的患者中,4 例 PR,3 例 SD,5 例 PD,总有效率为 33.3%;20 例采用吉西他滨 30 min 化疗的患者中,4 例 PR,5 例 SD,7 例 PD,4 例 NA,总有效率为 20.0%,16 例可评价疗效患者的总效率为 25.0%,但是两组在总有效率和可评价患者的有效率之间均未显示出明显的统计学意义(Fisher 检验, *P* 值分别为 0.43 和 0.69)。

2.2 临床获益反应

所有患者均能评价临床获益反应。共 15 例患者达到了临床获益的标准,其中 12 例患者治疗后镇痛药物用量减少 $\geq 50\%$,疼痛强度 VAS 评分下降了 50%以上;9 例患者 PS 状态明显好转;5 例患者体重增加 $\geq 7\%$,并持续 4 周以上。总 CBR 为 46.9%。

2.3 无进展生存期和总生存期

本组截止随访时间为 2007 年 3 月 31 日。全组中位无进展生存期为 4.7 个月,中位总生存期为 8.6 个月。1 年生存率为 32.6%。

2.4 不良反应

仅 1 例患者因预防性使用 G-CSF 而不能评价骨髓毒性,其余患者均能评价其他不良反应。有 10 例患者因出现不同级别不良反应而需要减量,其中因骨髓抑制减量的 8 例,2 例患者因肝脏毒性中断治疗。

总的骨髓抑制率为 70.9%(22/31),Ⅲ+Ⅳ度骨髓抑制的发生率为 32.3%。血红蛋白、白细胞、血小板下降的发生率均较高,有 2 例患者发生中性粒细胞减少性发热,经抗感染治疗后控制;2 例患者需要输注血小板,但无出血发生。FDR 组和 30 min 组在骨髓抑制发生率方面的差异无统计学意义,而

在Ⅲ、Ⅳ度白细胞和血小板下降方面差异有统计学意义,FDR 组的发生率明显高于 30 min 组。肝功能损害的总发生率为 25.0%,血清谷丙转氨酶(serum alanine aminotransferase,ALT)升高 6 例,其中Ⅰ度为 2 例,Ⅱ度为 4 例。胆红素(total bilirubin,TBIL)升高者 2 例,1 例为Ⅰ度,1 例为Ⅱ度。无肾功能损害发生。消化道反应的总发生率为 56.2%,仅 2 例为Ⅲ度呕吐。外周神经毒性的发生率为 46.9%,且均为Ⅰ度。见表 1。

3 讨 论

根据文献报道,吉西他滨单药治疗进展期胰腺癌的客观缓解率为 5.4%~19.0%,CBR 为 23%~40%,中位生存期约 3.9~6.3 个月^[1-4,6]。本研究结果显示,GEMOX 一线治疗晚期胰腺癌患者的总有效率为 25.0%,CBR 高达 46.9%。虽然本研究没有对 GEMOX 方案和吉西他滨单药进行直接的对比,但在有效率和 CBR 方面均有高于吉西他滨单药的文献报道。

国内外报道 GEMOX 方案治疗的有效率在 20%~32%之间^[4,7-10],而在本研究中,其总的有效率为 25.0%,与 Louvet 等^[4]的结果接近,亦与其他文献报道^[7-10]一致。虽然根据文献报道,吉西他滨采用

表 1 GEMOX 方案化疗后的不良反应发生率

Table 1 Adverse events occurred in the pancreatic cancer patients after treatment of GEMOX regimen

Adverse event	Group	Grade I (cases)	Grade II (cases)	Grade III (cases)	Grade IV (cases)	Grade III-IV [cases(%)]	Grade I-IV [cases(%)]
Anemia	Total	2	4	4	0	4(12.9)	10(32.3)
	FDR group	1	2	2	0	2(16.7) ^a	5(41.7) ^b
	30-minute group	1	2	2	0	2(10.5)	5(26.3)
Neutropenia	Total	5	4	2	0	6(19.4)	15(48.4)
	FDR group	1	2	2	0	5(41.7) ^c	8(66.7) ^d
	30-minute group	4	2	0	4	1(5.3)	7(36.8)
Thrombocytopenia	Total	3	8	4	3	7(22.6)	18(58.1)
	FDR group	1	1	3	1	5(41.7) ^e	7(58.3) ^f
	30-minute group	2	7	1	3	2(10.5)	11(57.9)
Febrile		2	0	0	2	0(0)	2(6.3)
ALT ↑		2	6	0	1	0(0)	8(25.0)
BIL ↑		1	1	0	0	0(0)	2(6.3)
BUN ↑		0	0	0	0	0(0)	0(0)
Cr ↑		0	0	0	0	0(0)	0(0)
Gastrointestinal toxicity		8	8	2	0	2(6.3)	18(56.2)
Nausea		8	6	2	0	2(6.3)	16(50.0)
Vomiting		5	3	2	0	2(6.3)	10(31.3)
Diarrhea		2	0	0	0	0(0)	2(6.3)
Neurotoxicity		15	0	0	0	0(0)	15(46.9)

FDR, fixed dose rate; ALT, alanine aminotransferase; BIL, bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine. ^aP=0.012, ^bP=0.045, vs. FDR group by Chi-square test.

FDR用法比 30 min 静滴方法的有效率高^[11],本组中采用 FDR 的患者总有效率为 33.3%, 似乎较吉西他滨 30 min 组(可评价患者)的有效率(25.0%)相比有一定的优势,但两组在总有效率和可评价患者的有效率之间均无显著性差异,其原因可能是因为例数太少所致。

在本研究中,中位无进展生存期和总生存期分别为 4.7 个月和 8.6 个月,1 年生存率为 32.6%。而 Louvet 等^[4]报道的迄今为止最大宗的临床研究结果显示,其中位无进展生存期为 5.8 个月,总生存期为 9.0 个月,局部晚期胰腺癌患者的预后明显优于转移性患者,其无进展生存期分别为 6.7 个月和 4.6 个月,总生存期分别为 10.3 个月和 7.4 个月。由于本研究例数太少,未能将局部晚期和转移性胰腺癌患者分开进行分析,但总体结果与其他的国外文献报道的结果是一致的。

虽然胰腺癌对化疗不敏感,有效率也不高,但仍有相当一部分患者可以达到临床获益。在本研究中其 CBR 为 46.9%, 表明接近一半的患者在治疗后获得了明显的生活质量改善,这与其他文献报道的结果^[4,7-10]基本一致,也提示在晚期胰腺癌中,使用 GEMOX 全身化疗有接近 20.0% 的患者即使未能达到明显缩小肿瘤,但也达到了明显改善生活质量的目的。

本研究显示,GEMOX 方案的毒性反应主要表现为骨髓抑制。其总发生率达 70.9%,严重的(Ⅲ、Ⅳ度)骨髓抑制的发生率亦高达 35.5%,其中合并感染性发热的有 2 例,需要输注血小板的有 2 例。有 8 例患者因为骨髓抑制而需要减量,其中 7 例为采用 FDR 方法化疗的患者。本研究发现采用 FDR 方法化疗的患者骨髓抑制发生率明显增高,特别是Ⅲ、Ⅳ度白细胞和血小板下降的比例明显增加,与 30 min 组相比有统计学意义(但总的抑制率无统计学意义,可能与例数较少有关),因此使用 FDR 用法时应该适当下调剂量。根据我们的经验,采用 800 mg/m² 吉西他滨 FDR 用法合并奥沙利铂 100~130 mg/m² 的剂量是安全、有效的。本组患者的神经毒性并不明显,主要表现为Ⅰ度的外周感觉神经毒性,但无一例因神经毒性而需要减量,其总的发生率较低的原因可能与化疗周期数较少、累积剂量较低有关。本组中肝功能损害的发生率相对较高,且有 2 例患者因肝功能异常而中断治疗,这可能与本组中 50.0% 的患者有肝转移有关。从总体来说,本研究的骨髓抑制、消化道反应、外周神经毒性与

Louvet 等^[4]报道的结果相比差异无统计学意义,严重的毒性并不多见,无一例发生与治疗相关的死亡,因此其毒性仍然是可以接受的。

综上所述,GEMOX 方案是治疗胰腺癌患者的有效方案,其不良反应主要为骨髓抑制,尤其是白细胞和血小板下降,但总体临床耐受性良好,值得在临床上推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] 郭双双,王 羽,杨 琼,等. 吉西他滨联合 5-FU 或卡培他滨与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌对比的 meta 分析 [J]. 循证医学, 2006,6(1):42-47.
- [2] Hermann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(16):2212-2217.
- [3] Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin with gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2006,24(24):3946-3952.
- [4] Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15):3509-3516.
- [5] Rothenberg M L. New developments in chemotherapy for patient's with advanced pancreatic cancer [J]. Oncology (Huntingt), 1996,10(9 Suppl):S18-S22.
- [6] 周经兴,洪国斌,许凌云,等. 选择性动脉插管持续灌注化疗治疗晚期胰腺癌的疗效分析 [J]. 癌症, 2004,23(12):1677-1680.
- [7] 梁汉霖,王 羽,谢德荣. 关于晚期胰腺癌的 Meta 分析:吉西他滨联合化疗与吉西他滨单药 [J]. 循证医学, 2005,5(3):156-165.
- [8] Alberts S R, Townley P M, Goldberg R M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: a north central cancer treatment group phase II study [J]. Ann Oncol, 2003,14(4):580-585.
- [9] Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study [J]. J Clin Oncol, 2002,20(16):1512-1518.
- [10] Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer: a phase II study [J]. Br J Cancer, 2006, 94(4):481-485.
- [11] Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2003,21(18):3402-3408.

[编辑:张 菊;校对:夏宁静]