

吉西他滨联合厄洛替尼治疗进展期胰腺癌的疗效观察

程月鹃¹, 白春梅¹, 张在军²

¹中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

²河北省涿州市东方公司第二医院内科, 河北涿州 072751

通信作者: 白春梅 电话: 010-88068315, 电子邮件: baichunmei1964@yahoo.com.cn

摘要: 目的 观察吉西他滨联合厄洛替尼方案治疗进展期胰腺癌的疗效、临床获益反应和毒性反应。方法 回顾性分析 20 例未接受过全身化疗的局部晚期和转移性胰腺癌患者的临床资料, 所有患者均至少接受 2 个周期的吉西他滨联合厄洛替尼方案 (第 1、8 天吉西他滨 $1\,000\text{ mg/m}^2$ 静脉滴注, 厄洛替尼口服 $100\sim150\text{ mg/d}$, 每 21 天重复) 化疗。结果 20 例患者中无达到完全缓解或部分缓解患者, 11 例 (55%) 病情稳定, 9 例 (45%) 病情进展, 疾病控制率 55%, 临床获益率 30%, 中位无进展生存期 4.0 个月, 中位生存期 8.0 个月。血液学毒性发生率为 70%, 其中 3~4 度白细胞下降的发生率为 20%, 3~4 度血小板下降发生率为 5%。皮疹发生率为 55%, 均为 1~2 度, 1 例出现 2 度腹泻, 5 例出现 1 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进展期胰腺癌, 总体临床耐受性好, 可以改善患者的生活质量, 主要的不良反应是血液学毒性和皮疹。

关键词: 进展期; 胰腺癌; 吉西他滨; 厄洛替尼; 疗效; 不良反应

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X (2010) 04-0421-03

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.04.013

Efficacy of Gemcitabine Combined with Erlotinib in Patients with Advanced Pancreatic Cancer

CHENG Yue-juan¹, BAI Chun-mei¹, ZHANG Zai-jun²

¹Department of Medical Oncology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

²Department of Internal Medicine, NO. 2 Hospital of Dongfang Company, Zhuozhou, Hebei 072751, China

Corresponding author: BAI Chun-mei Tel: 010-88068315, E-mail: baichunmei1964@yahoo.com.cn

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the efficacy, clinical benefits and toxicities of gemcitabine combined with erlotinib for advanced pancreatic cancer. **Method** Clinical data of 20 patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine $1\,000\text{ mg/m}^2$ on day 1 and day 8 (repeated every 21 days) plus erlotinib $100\sim150\text{ mg/d}$ at Peking Union Medical College Hospital was reviewed retrospectively. **Results** No patient achieved complete remission or partial remission, 11 patients (55%) had stable disease, and 9 patients (45%) experienced disease progression. The disease control rate was 55%, and clinical benefit rate was 30%. The median progression free survival was 4.0 months, and the median overall survival was 8 months. The total incidence of hematologic toxicity was 70%, including 15% of grade 3-4 leucopenia and 5% of grade 3-4 thrombocytopenia. Eleven patients (55%) had rash, which were all grade 1-2. One patient had grade 2 diarrhea and five had grade 1 transaminase elevation. No chemotherapy-related death occurred. **Conclusions** Gemcitabine combined with erlotinib is an effective regimen for pancreatic cancer with good clinical tolerance. The most common adverse events are hematologic toxicities and rash.

Key words: advanced; pancreatic cancer; gemcitabine; erlotinib; efficacy; toxicities

Acta Acad Med Sin 2010;32(4):421-423

胰腺癌是恶性程度高、预后差的一种恶性肿瘤,2002年全球胰腺癌患者约232 300人,因胰腺癌死亡患者约227 000^[1]。中国内地胰腺癌发病率逐年上升,近20年增长了4倍。手术切除是获得根治的唯一途径,但仅有15%~20%患者诊断胰腺癌后可接受手术治疗,其他均为局部晚期或转移性胰腺癌患者,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进展期胰腺癌,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^[3-4]。本研究回顾性分析北京协和医院肿瘤内科近5年收治的20例吉西他滨联合厄洛替尼治疗的进展期胰腺癌患者的临床资料,以观察其疗效。

对象和方法

对象 选取2005年8月至2009年12月北京协和医院肿瘤内科收治的局部晚期、转移性胰腺癌患者共20例,所有患者均经病理学(11例)或影像学(9例)确诊为胰腺癌,无法手术治疗,未接受过全身化疗、放疗,有可测量病灶及随访资料,卡氏评分 ≥ 60 分。其中男性12例、女性8例;年龄36~77岁,中位年龄65岁;胰头癌10例、体尾癌10例;转移性胰腺癌15例、局部晚期患者5例。

治疗方案 所有患者均接受至少2个周期吉西他滨联合厄洛替尼的治疗,具体剂量吉西他滨1 000 mg/m²静脉滴注,第1和8天,厄洛替尼口服100~150 mg/日(其中7例为100 mg/日),每21天为1个周期。每治疗2个周期后复查CT评价疗效。当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。

客观有效率 根据RECIST 1.0疗效评价标准分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和病情进展(progressive disease, PD),以达到的最佳疗效为最终疗效。

临床获益反应 对疼痛、体力状况及体重改变

的综合评估标准:(1)镇痛药物用量减少 $\geq 50\%$,疼痛强度减轻 $\geq 50\%$,卡氏评分增加 ≥ 20 分,以上至少1项指标好转至少 ≥ 4 周,并且无任一指标的恶化;(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。

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。

结 果

有效率 20例患者中无CR、PR病例,SD 11例、PD 9例,疾病控制率为55%。

临床获益反应 共6例患者达到了临床获益的标准,均表现为疼痛强度评分下降及镇痛药物用量减少 $\geq 50\%$,总临床获益反应率为30%。

无进展生存期和总生存期 患者截止随访时间为2010年2月28日,中位随访时间7个月,中位无进展生存期为4个月,中位总生存期为8个月。

不良反应 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70%(14例),血红蛋白、白细胞、血小板下降均有出现。其中1~2度白细胞下降发生率为40%(8例)、3~4度白细胞下降15%(3例)、1~2度血小板下降20%(4例)、3~4度血小板下降5%(1例)。皮疹发生率为55%(11例),均为1~2度皮疹,1例出现2度腹泻,5例出现1度转氨酶升高。

讨 论

许多胰腺肿瘤中有I型人表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的过度表达^[5-6],并且和疾病进展和预后不佳相关^[7-8]。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^[9],增加吉西他滨的疗效^[10]。Malcolm等^[1]进行的Ⅲ期临床试验对比了吉西他滨联合厄洛替尼与吉西他滨联合安慰剂治疗进展期胰腺癌的疗效,结果显示两组有效率、1年生存率、中位无进展生存期和中位总生存期分别为8.6%和8.0%,23%和17%($P=0.023$),3.75和3.55个月($P=0.004$),6.24和5.91个月($P=0.038$)。

本研究吉西他滨与厄洛替尼联合治疗进展期胰腺癌, 未出现达 CR、PR 的患者, 但疾病控制率为 55%, 中位无进展生存期和总生存期分别为 4.0 和 8.0 个月, 与 Malcolm 等^[4]进行的临床试验中疾病控制率为 57.5%, 中位无进展生存期和总生存期分别为 3.75 和 6.24 个月的结果接近。分析原因可能与胰腺癌病灶准确测量困难, 治疗后由于瘤灶的炎症反应或纤维化, 难以用普通 CT 发现所有有效病例等因素有关。另外, 本研究即使未出现按照 RECIST 1.0 疗效评价标准定义的 CR 或 PR 病例, 仍然有 30% 的患者达到临床获益, 表明未达到有效标准的患者仍能从治疗中获益, 生活质量得以改善。

Malcolm 等^[4]进行的临床试验中, 多数患者(261 例)服用厄洛替尼剂量为 100 mg/日, 结果证实该剂量是安全有效的。仅 23 例初始服用 150 mg/日的剂量, 但其中 11 例由于毒性反应减低了剂量。由于所能获得的药物剂型限制, 所以本研究多数患者服用厄洛替尼的剂量为 150 mg/日。主要毒性反应为血液学毒性和皮疹, 其中 3~4 度血液学毒性发生率达 30%, 但无患者因此而减量。皮疹均为 1~2 度, 亦无因皮疹而减量的患者。

在出现皮疹的 11 例患者中, 8 例疗效为 SD, 比例高于总体人群。Malcolm 等^[4]进行的研究中, 出现皮疹的患者疗效优于无皮疹的患者。这种现象也出现在其他一些应用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗恶性肿瘤的临床研究中^[1-43]。这不能用有效的患者用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗的时间长, 因此发生皮疹概率大来解释, 事实上, 与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂相关的皮疹通常在治疗早期出现, 这可能与药物的吸收与代谢的个体差异有关。

综上, 吉西他滨联合厄洛替尼治疗进展期胰腺癌, 毒性反应可以耐受, 可以改善患者的生活质量。但本研究的病例数较少, 该方案的疗效尚需在今后工作中进一步扩大病例数来证实。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferley J, *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2):74-108.
- [2] Li D, Xie K, Wolff R, *et al.* Pancreatic cancer. *Lancet*, 2004, 363(9414):1049-1057.
- [3] David C, Ian C. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with

advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33):5513-5518.

- [4] 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 Clin Oncol*, 2007, 25(15):1960-1966.
- [5] Fjallskog MLH, Lejonklou MH, Oberg KE, *et al.* Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(4):1469-1473.
- [6] Tobita K, Kijima H, Dowaki S, *et al.* Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: significance for liver metastasis. *Int J Mol Med*, 2003, 11(3):305-309.
- [7] Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 54(suppl 1):S69-S77.
- [8] 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. *Pancreas*, 2004, 29(1):E1-E8.
- [9] 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. *Cancer Res*, 2000, 60(11):2926-2935.
- [10] 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. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(10):777-783.
- [11] Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Oncol*, 2005, 23(22):5235-5246.
- [12] Saltz L, Kies M, Abbruzzese L, *et al.* The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22(abstr 817):204.
- [13] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(4):337-345.

(收稿日期: 2010-03-23)