

· 临床应用 ·

厄洛替尼在晚期胰腺癌综合治疗中的作用

100853 北京 解放军总医院肿瘤内科

隆艳艳, 王 飞, 石 燕, 陈 丽, 戴广海¹

【摘要】 目的 观察厄洛替尼在晚期胰腺癌综合治疗中的临床疗效。**方法** 回顾性分析 17 例经厄洛替尼初治(2 例)和复治(15 例)的晚期胰腺癌患者的临床资料,所有患者口服厄洛替尼(100mg/日或 150mg/日)至少 1 个周期。**结果** 无 1 例患者达 CR,获 PR 1 例,SD 8 例,PD 8 例,疾病控制率为 52.9% (9/17);中位无进展生存期为 1.4 个月(0.7~8.0 个月);中位生存期为 12.0 个月(6.0~21.0 个月)。主要不良反应为 1~2 级皮疹和 4 级以下血液学毒性,未发生治疗相关性死亡。**结论** 厄洛替尼在晚期胰腺癌的综合治疗中具有广泛的应用价值,可单药维持或与放疗、化疗等联合应用,是晚期胰腺癌患者的有效选择之一;积极的综合治疗能显著延长晚期胰腺癌患者的生存时间。

【关键词】 晚期胰腺癌; 厄洛替尼; 疗效

中图分类号:R735.9 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2011)12-1108-04

Efficacy analysis of erlotinib as a role in synthetic therapy on 17 patients with advanced pancreatic cancer

LONG Yan-yan, WANG Fei, SHI Yan, CHEN Li, DAI Guang-hai. Department of Medical Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: DAI Guang-hai, E-mail: daigh60@sohu.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of erlotinib as a role in synthetic therapy on patients with advanced pancreatic cancer. **Methods** To retrospectively analyze clinical data of 17 pancreatic cancer patients, who took erlotinib (100mg/d or 150mg/d) orally as initial treatment(2 cases) or re-treatment (15 cases) at least 1 cycle and efficacy could be evaluated as well. **Results** No patient achieved CR, with PR in 1 case, SD in 8 cases and PD in 8 cases, and disease control rate was 52.9% (9/17). The median progression free survival was 1.4 months (0.7-8.0 months). The median overall survival was 12.0 months (6.0-21.0 months). Grade 1-2 rashes and no more than grade 4 hematologic toxicity were the main adverse effects with no treatment related death. **Conclusion** Erlotinib can be widely used in patients with advanced pancreatic cancer, either by exclusive use or combined with other treatment, and it is a valid choice for patients with advanced pancreatic cancer. Furthermore, active synthetic therapy can greatly improve the overall survival of advanced pancreatic cancer.

【Key Words】 Advanced pancreatic cancer; Erlotinib; Efficacy

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤,根治性手术仍是目前唯一能给患者提供潜在可治愈机会的治疗手段^[1],但多数患者在确诊时已失去手术机会,而传统放、化疗疗效有限,甚至伴有更严重的毒副反应。随着对胰腺癌生物学行为的深入了解和分子靶向时代的到来,一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)——厄洛替尼已广泛应用于胰腺癌的临床治疗中。本文对我院收治的 17 例服用

厄洛替尼治疗的晚期胰腺癌患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨厄洛替尼在晚期胰腺癌综合治疗中的临床疗效,以期为临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 6 月至 2010 年 6 月解放军总医院肿瘤内科共收治口服厄洛替尼治疗至少 1 个周期(单药治疗以 28 天为 1 个周期,其他联合方案

* 基金项目:吴阶平医学基金会癌症靶向治疗研究基金资助项目(3206740.10016)

¹ 通讯作者, E-mail: daigh60@sohu.com

以相应规定为准)、且可评价疗效的晚期胰腺癌患者共 17 例,其中初治患者 2 例,复治患者 15 例;女性 4 例,男性 13 例;年龄 38 ~ 78 岁,中位年龄 63 岁。17 例患者中,经病理学检查确诊 14 例(均胰腺腺癌),经手术探查确诊 2 例,经临床确诊 1 例。

1.2 治疗方法 治疗期间口服厄洛替尼治疗(100mg/日或 150mg/日)。2 例初治患者均采用吉西他滨联合厄洛替尼治疗,余 15 例为其他方案(包括手术、放疗、超声聚焦、介入或化疗)治疗后的复治患者。17 例患者中,厄洛替尼联合吉西他滨治疗 7 例,联合吉西他滨加奥沙利铂治疗 1 例,联合吉西他滨加卡倍他滨治疗 1 例,联合放射治疗 2 例,单药维持治疗 6 例(周期按相应用药方案计算,本研究中各方案周期均为 4 周)。

1.3 疗效及不良反应评价 近期疗效按照 RECIST 1.0 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。服用厄洛替尼 1 周期后评价疗效。不良反应评价按照 NCI CTC 3.0 标准分为 0 ~ 4 级。随访全组患者自服用厄洛替尼开始的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),随访截止时间为 2011 年 3 月 31 日。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计学软件,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,计数资料采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 17 例患者无 1 例获 CR,其中 PR 1 例,SD 8 例,PD 8 例,DCR 为 52.9% (9/17)。性别、年龄、厄洛替尼治疗时状态(初治或复治)及用法、用药前是否手术与疗效无明显相关性($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 远期疗效 17 例患者均获 PFS 随访,其中 1 例患者经 1 周期治疗达 SD 后因出现 2 级皮疹要求更换方案,至随访截止时间未进展,全组患者的中位 PFS 为 1.4 个月(0.7 ~ 8.0 个月)。单因素分析显示,性别、年龄、治疗状态(初治或复治)、厄洛替尼用法、用药前是否行根治手术均不影响 PFS($P > 0.05$)。剔除 2 例失访病例,其余 15 例均获 OS 随访。截至 2011 年 3 月 31 日随访结束时,已死亡 14 例,中位 OS 12.0 个月(6.0 ~ 21.0 个月)。见表 2、图 1、图 2。

2.3 不良反应 17 例胰腺癌患者的主要不良反应为 1 ~ 2 级皮疹和 4 级以下血液学毒性,其次为腹泻

表 1 17 例胰腺癌患者的临床病理特征与厄洛替尼疗效的关系[例(%)]

临床病理参数	PR + SD	PD	P
性别			1.000
男	6(54.5)	5(45.5)	
女	3(50.0)	3(50.0)	
年龄(岁)			1.000
<65	7(62.5)	6(62.5)	
≥65	2(50.0)	2(50.0)	
治疗状态			1.000
初治	1(50.0)	1(50.0)	
复治	8(53.3)	7(46.7)	
厄洛替尼用法			0.430
单药	4(66.7)	2(33.3)	
联合化疗	5(55.6)	4(44.4)	
联合放疗	0(0)	2(100.0)	
根治术情况			0.294
有	8(61.5)	5(38.5)	
无	1(25.0)	3(75.0)	

表 2 17 例胰腺癌患者临床病理特征与 PFS 的关系

临床病理参数	n	中位 PFS(月)	P
性别			0.702
男	13	1.4	
女	4	1.2	
年龄(岁)			0.699
<65	11	1.4	
≥65	6	1.2	
治疗状态			0.924
初治	2	1.0	
复治	15	1.4	
厄洛替尼用法			0.322
单药	6	1.4	
联合化疗	9	1.4	
联合放疗	2	1.0	
根治术情况			0.130
有	13	1.0	
无	4	1.4	

和呕吐。患者总体耐受良好,无治疗相关性死亡发生。

3 讨论

胰腺癌是人类最常见的恶性实体瘤之一,多数患者在确诊时已失去手术机会,仅 10% ~ 20% 的患者能获得根治性切除^[2],加上其恶性的生物学特

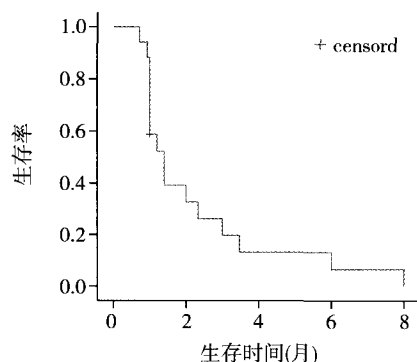


图 1 17 例胰腺癌患者的 PFS 曲线

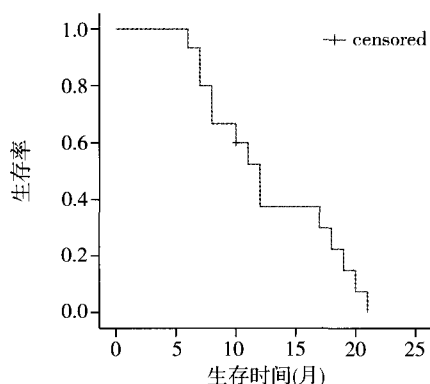


图 2 15 例胰腺癌患者的 OS 曲线

性,传统放、化疗疗效有限。1997 年至今,基于一项对 126 例晚期胰腺癌患者的Ⅲ期临床试验结果^[3],吉西他滨一直作为晚期胰腺癌的标准治疗方案。过去 10 年,又有许多研究致力于发展以吉西他滨为基础的联合用药策略,例如吉西他滨联合氟尿嘧啶、卡培他滨、顺铂、多西他赛、伊立替康、奥沙利铂、培美曲塞等^[4],但是与单药吉西他滨相比并没有明显的生存获益,反而出现更严重的毒副反应。尽管 2010 年 ASCO 大会上报道的一项Ⅲ期临床研究表明^[5],FOLFIRIOX 方案在 OS、PFS 及有效率等方面均显著优于单药吉西他滨,且毒副反应可控,但这是对欧美人群的研究,国人能否耐受此方案还有待进一步研究,特别是胰腺癌患者本身体质较弱。

随着对胰腺癌生物学行为的深入了解,分子靶向治疗给胰腺癌的治疗开辟了新的天空。大量研究表明,胰腺癌细胞存在多种生长因子及其受体过表达,特别是 EGF 及其受体 EGFR 家族的共表达在胰腺癌的发生、发展中起重要作用^[6-7],因此,以 EGFR 为靶点的酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼在胰腺癌的治

疗中有重要的应用价值。Moore 等^[8]的临床研究也进一步证实了该观点。569 例晚期胰腺癌患者按 1:1 随机接受吉西他滨联合厄洛替尼或吉西他滨联合安慰剂治疗,结果显示,吉西他滨联合厄洛替尼较单药吉西他滨在提高 OS (6.2 个月 *vs.* 5.9 个月; HR:0.82, $P = 0.038$) 和 1 年生存率 (23% *vs.* 17%, $P = 0.023$) 上差异有统计学意义,该联合方案也因此被美国 FDA 批准用于晚期胰腺癌的一线治疗,而厄洛替尼也因此广泛应用于胰腺癌的临床治疗。虽然目前厄洛替尼在胰腺癌患者辅助与新辅助治疗、二线与三线等治疗中的地位尚未确定,而且不少学者并不主张在一线联合吉西他滨治疗外给予厄洛替尼治疗,但实际工作中,受胰腺癌本身治疗方法及疗效的限制,患者及家属的意愿等各种因素的影响,很多患者在晚期常规治疗无效时才选用厄洛替尼治疗,且治疗方案包括单药和联合多种形式。因此研究厄洛替尼在晚期胰腺癌综合治疗中的疗效显得更具实际意义,目前国内相关报道较少。本文旨在观察厄洛替尼在晚期胰腺癌综合治疗中的疗效,以期临床治疗提供证据。

本研究厄洛替尼治疗晚期胰腺癌的 DCR 为 52.9%,中位 PFS 和 OS 分别为 1.4 个月和 12.0 个月。程月鹏等^[9]报道厄洛替尼联合吉西他滨一线治疗进展期胰腺癌的 DCR 为 55%,中位 PFS 为 4.0 个月,OS 为 8.0 个月。顾艳宏等^[10]报道吉西他滨联合厄洛替尼治疗 12 例晚期胰腺癌,2 周期后 11 例疗效可评价,CR 1 例,PR 3 例,SD 3 例,PD 4 例,总有效率为 36.4%,DCR 为 63.6%。同样,Malcolm 等^[11]进行的临床试验中 DCR 为 57.5%,中位 PFS 和 OS 为分别 3.75 个月和 6.24 个月。另外,日本的一项Ⅱ期临床试验报道^[12]显示,107 例进展期胰腺癌患者的 DCR 为 50%,中位 PFS 和 OS 分别为 3.48 个月和 9.23 个月。不难看出,本研究中 DCR 与上述研究相似,但是中位 PFS 和中位 OS 差异较大,中位 PFS 明显低于上述报道,可能因为本组绝大多数 (88.2%, 15/17) 患者为复治患者,初始已行其他各种治疗,如化疗 (大多是以吉西他滨为基础的方案)、放疗、手术、介入等,使得厄洛替尼的使用方法与上述研究 (一线用药) 不同;另外,上述研究是厄洛替尼口服 2 周期后行疗效评价,而本研究是服用 1 个周期的疗效评价,中位 PFS 自然会短于前几个研究。本研究之所以采取 1 个周期评价方法,是因为在实际临床工作中,由于该靶向药物费用等

因素,往往在服用 1 个周期后会根据疗效拟定下一步的治疗计划,甚至有几例患者在用药几天后根据自觉状况而要求停药,用药的依从性较差,所以纳入标准为用药至少 1 个周期。本研究中位 OS 高达 12.0 个月,明显高于上述报道,且 Moore 等^[8]的临床研究报道不管厄洛替尼联合吉西他滨还是吉西他滨单药的标准化疗方案,其 OS 也仅为 6 个月左右。此外,对本院 2005 年至 2008 年的 113 例胰腺癌病例的回顾性分析也发现,中位 OS 为 7.77 个月(结果未给出)。分析原因可能是 OS 受患者整个治疗过程的影响更大,本研究几乎所有患者在诊疗过程中都非常积极,至少涵盖 3 种治疗手段。这也说明,积极地结合手术、放疗、化疗、介入、靶向在内的多种治疗手段能显著改善患者生存。可见,在胰腺癌治疗手段及疗效有限的今天,厄洛替尼无疑是晚期患者的一种有效选择。

本研究也进一步经单因素分析探讨影响 PFS 的可能因素,但结果提示性别、年龄、厄洛替尼治疗时状态(初治或复治)及用法、用药前是否手术均不影响 PFS($P > 0.05$)。不过值得指出的是,本研究样本较小,上述因素分层后样本分配不均衡,所以还有待更大样本的分析才能得出肯定的结论。

由于厄洛替尼是口服给药,患者多数时间在家中服药,可能会影响不良反应的准确记录,结果中也仅简单提及,因而尚不能探究皮疹与厄洛替尼疗效间的关系,但已有不少研究报道,出现皮疹提示 EGFR-TKIs 的疗效更好^[9,11,13]。另外值得注意的是,本研究中血液学毒性、腹泻等的发生亦可能与联合应用其他治疗方法(如化疗、放疗)有关,这方面的不足有待今后更全面的随访记录体系和患者及家属的理解与配合。

综上所述,厄洛替尼在晚期胰腺癌的综合治疗中具有广泛的应用价值,可单药维持或与放疗、化疗等联合应用,是晚期胰腺癌患者的有效选择之一;另外,积极的综合治疗能显著提高晚期胰腺癌患者的总生存。

参考文献

[1] Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, et al. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(6): 1626-1641.

- [2] Cress RD, Yin D, Clarke L, et al. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States) [J]. *Cancer Causes Control*, 2006, 17(4): 403-409.
- [3] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6): 2403-2413.
- [4] Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 163-172.
- [5] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Pre-planned interim analysis results of PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 Suppl): a4010.
- [6] Dong M, Nio Y, Guo KJ, et al. Epidermal growth factor and its receptor as prognostic indicators in Chinese patients with pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(6B): 4613-4619.
- [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] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, 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.
- [9] 程月鹏, 白春梅, 张在军. 吉西他滨联合厄洛替尼治疗进展期胰腺癌的疗效观察 [J]. *中国医学科学院学报*, 2010, 32(4): 421-423.
- [10] 顾艳宏, 束永前, 黄普文, 等. 吉西他滨联合厄洛替尼治疗晚期胰腺癌的观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(7): 515-517.
- [11] 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.
- [12] Okusaka T, Furuse J, Funakashi A, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(2): 425-431.
- [13] Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Target Oncol*, 2009, 4(2): 107-119.

收稿日期: 2011-04-29; 修回日期: 2011-09-28