

吉西他滨联合奥沙利铂对晚期胰腺癌合并肝转移的临床疗效观察

韩启明¹ 吴建华² 张勤仓² 张 龙² 蒋玉凤^{2△}

(1 新疆维吾尔自治区人民医院分院米东医院 新疆 乌鲁木齐 830000 ;

2 新疆维吾尔自治区人民医院临床药学研究所 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的 探讨吉西他滨联合奥沙利铂对晚期胰腺癌合并肝转移的临床疗效及其安全性。方法 :回顾性研究 84 例晚期胰腺癌伴有肝转移的患者,根据化疗方案分为实验组和对照组,每组 42 例,实验组给予吉西他滨联合奥沙利铂化疗(GEMOX 方案),对照组给予 5-FU 化疗,治疗 4 周后,比较两组临床受益率、治疗有效率、无疾病进展生存期、1 年生存率和不良反应的发生情况。结果 :当转移癌体积分小于肝体积 75%时,对照组的临床受益率为 6.06%,有效率为 12.12%,而实验组的临床受益率为 32.26%,有效率为 58.06%,与对照组的患者相比均显著升高($P<0.05$)。实验组中位无疾病进展生存期为 18 个周,21%的患者 2 年内达到无疾病进展,患者的平均生存期为 37 个周,在 1 年生存率为 35%;而对照组中,中位无疾病进展生存期为 9 个周,1 年生存率为 0,实验组 1 年生存率显著高于对照组者($P<0.05$)。两组不良反应发生情况无明显差别。结论 :吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期胰腺癌合并肝转移的疗效优于以 5-FU 为主的化疗,且二组相比不良反应无明显差别,值得临床进一步研究。

关键词 :吉西他滨;奥沙利铂;晚期胰腺癌;肝转移;临床疗效

中图分类号 :R735.9 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)26-5080-05

Clinical Observation on Therapeutic Effect of Gemcitabine Plus oxaliplatin on the Treatment of Advanced Pancreatic Carcinoma with Hepatic Metastasis

HAN Qi-ming¹, WU Jian-hua², ZHANG Qin-cang², ZHANG Long², JIANG Yu-feng^{2△}

(1 East Branch of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830000, China;

2 Institute of Clinical Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect and security of gemcitabine plus oxaliplatin on the treatment of advanced pancreatic carcinoma with hepatic metastasis. **Methods:** 84 cases of advanced pancreatic carcinoma with hepatic metastasis were selected and randomly divided into experimental group and control group 42 cases in each group. Patients in the experimental group were treated with gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX treatment), while patients in the control group were only treated with 5-FU. The clinical benefit rate, response rate, progression free survival, 1-year survival rate and incidence of adverse effects were compared after four weeks' treatment. **Results:** When the volume of metastatic carcinoma was less than 75% of liver, the clinical benefit rate and response rate in control group were respectively 6.06% and 12.12%, while those were respectively 32.26% and 58.06% in experimental group, both of which were significantly higher than that of control group ($P<0.05$). Progression free survival in the experimental group was 18 weeks, and 21% cases in experimental group reached progression free survival within two years. The average survival time was 37 weeks, and 1-year survival rate was 35% in experimental group. While in the control group, the progression free survival was 9 weeks, and 1-year survival rate was 0, which was significantly lower than that of experimental group ($P<0.05$). There is no difference in the incidence of adverse effects. **Conclusion:** The therapeutic effect of gemcitabine plus oxaliplatin on the treatment of advanced pancreatic carcinoma with hepatic metastasis was superior to that of 5-FU therapy, and the adverse reactions caused by the two therapy showed no obvious difference. Thus the gemcitabine plus oxaliplatin treatment deserves further clinical research.

Key words: Gemcitabine; Oxaliplatin; Advanced pancreatic carcinoma; Hepatic metastasis; Therapeutic effect

Chinese Library Classification(CLC): R735.9 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)26-5080-05

作者简介 韩启明(1971-) 男 副主任药师 主要研究方向 临床药学

△通讯作者 蒋玉凤(1963-) 女 主任药师 主要研究方向 临床药

学 电话 :13999956616 E-mail hqm9183@163.com

(收稿日期 2012-05-06 接受日期 2012-05-30)

前言

胰腺癌对放、化疗均不敏感,预后极差,目前惟一有可能治愈的方法仍是手术根治性切除^[1],但由于胰腺癌被发现时多数患者已失去手术切除的机会,手术仅能对局部肿瘤进行处理,而且手术的并发症多^[2-3]。目前对胰腺癌合并肝转移患者的治疗包括了外科切除、生物治疗、介入化疗和全身性的化疗。生物治疗效果不佳,对肿瘤扩散抑制作用不强,化疗栓塞可以减少胰腺肿瘤局部的体积,但对转移肿瘤的治疗无效,全身性的化疗对肿瘤的效果不一致,单独的化疗剂主要包括了吉西他滨、链脲菌素、氟尿嘧啶、多柔比星、达卡巴嗪,但是有效率较低,使得联合化疗在临床治疗胰腺癌合并肝转移中的地位越来越受到重视^[7-9]。美国国立癌症综合网站建议治疗主要采用吉西他滨或以吉西他滨为主的联合化疗方案^[4-5],但单用吉西他滨化疗的最高反应率仅为20%,而以吉西他滨为主的联合化疗方案有可能提高疗效。本研究回顾性研究接受吉西他滨和奥沙利铂联合化疗的84名晚期胰腺癌合并肝转移患者的疗效及其安全性,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2007年6月到2009年6月在我院因晚期胰腺癌肝转移就诊的患者84名,入选标准:(1)经过组织或者细胞学活检证实为胰腺肿瘤;(2)肿瘤经CT或者MRI检查,有肝或者合并有其它部位的转移,肝转移癌大小根据肿瘤占全肝容积(LM)大小分为<50%、50-75%、>75%。病例排除标准为:(1)出现有肝功能不全、肝昏迷者;(2)伴有血液系统、肝肾功能严重受损者;(3)有肝外转移者;(4)年龄较大,或者合并有严重的糖尿病、高血压,影响患者长期生存的疾病。根据随机数字法将患者分为实验组和对照组,每组42名。

1.2 化疗方法

实验组采用GEMOX方案,给药方法为GEM(吉西他滨)1000 mg/m²,静脉滴注30分钟,第1天,第8天,OXA(奥沙利

铂)100 mg/m²,静脉滴注2小时,第1天,第8天,每隔28天重复上述方案一次。对照组单独使用5-FU,1000mg/m²,持续5天,每隔28天重复化疗方案一次。化疗持续4个周期,平均治疗时间约3.9个月。在每个周期开始时测定患者的白细胞、血小板及相关生化指标。由于化疗药物对胰腺细胞有一定的损害,所以对治疗过程中出现高胆红素血症或者严重的糖尿病患者减少药物的剂量,GEM改为500 mg/m²。每隔8周对患者的情况进行重新评估,通过物理和影像学检查来判断肿瘤的大小、患者的一般情况和对药物的反应性,对部分患者进行肿瘤标志物、骨扫描检查。当出现疾病恶化、病人无法忍受或者有严重的毒副作用时停止化疗。

1.3 疗效评定标准

根据患者化疗开始和结束时CT和MRI的结果以及国际实体瘤的疗效评价标准,肿瘤大小为所有肿瘤的最大直径之和(基线)。肿瘤完全缓解(complete response,CR)定义为肝肿瘤全部消失,部分缓解(Partial response,PR)定义为肝肿瘤缩小30%,肿瘤进行性发展(Progressive disease,PD)为肿瘤增大20%以上,稳定状态(Stable disease,SD)为肿瘤大小无明显变化,介于PR和PD之间。CR持续时间为从有反应的记录时间起到肿瘤开始复发或者进展止,SD持续时间为从治疗开始到肿瘤复发或者恶化止。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为从治疗开始到患者肿瘤持续增大、复发、死亡。生存天数(overall survival, OS)为患者明确诊断到死亡的时间。

1.4 统计学分析

所有数据通过统计软件SPSS16.0进行分析,两组之间率的比较采用X²或者Fisher's检验,Kaplan和log-rank方法对患者死亡率进行比较,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料比较

两组组患者的年龄、化疗前体重、病史、Child-Pugh分级、meld指数、白细胞数、尿量、尿素氮和肌酐水平比较均无统计学意义(P>0.05),具有可比性,见表1。

表1 两组患者临床资料对比
Table 1 Comparison of clinical characteristics between two groups

	试验组(Test group 42例)	对照组(Control group 42例)	P值(Value)
性别(Sex)	男=36,女=6	男=32,女=10	0.24
年龄(Age)	44±10.2	49±19.6	0.52
体重(Body weight kg)	69±10.3	67±18.5	0.57
病史(Medical history years)	15±2.4	14±3.8	0.37
Child-Pugh 分级(Grade)	8±3.7	6±3.2	0.13
Meld 指数(Index)	12.80±3.9	7.8±3.2	0.43
白细胞(Leucocyte 10 ⁹ /L)	2.32±0.91	3.12±0.82	0.44
血小板(Blood platelets 10 ⁹ /L)	3.74±0.99	4.29±1.11	0.31
尿量(Urinary volume ml)	1287±321	1147±191	0.62
尿素氮(Urea nitrogen mmol/L)	5.27±2.19	7.43±4.31	0.33
肌酐(Creatinine umol/L)	102.41±30.94	88.90±23.71	0.19

2.2 两组患者的疗效比较

当转移癌体积小于肝体积 75% 时, 对照组患者中仅 2 例部分缓解, 2 例病情稳定, 29 例病情恶化, 临床受益率为 6.06%, 有效率为 12.12%; 而实验组患者中 4 例完全缓解, 6 例部分缓解, 8 例病情处于稳定状态, 13 例持续恶化, 其中 4 名患者在化疗后可以行肝转移癌手术切除, 临床受益率为 32.26%, 有效率为 58.06%。从图 1 可见, 单发的胰腺癌肝转移患者经 GEMOX

方案化疗后肿瘤体积明显缩小, 与对照组的患者相比, 其临床受益率和治疗有效率均显著升高 ($P < 0.05$)。

当转移癌体积大于肝体积 75% 时, 对照组患者中仅 2 例病情稳定, 7 例病情恶化, 临床受益率为 0, 有效率为 22.22%; 而实验组患者中 1 例部分缓解, 2 例病情稳定, 8 例持续恶化, 临床受益率为 9.09%, 有效率为 27.27%, 与对照组相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组患者的疗效比较

Table 2 Response to Chemotherapy between 2 groups

	LM<75%		P 值	LM>75%		P 值(Value)
	实验组(Test team (31 例))	对照组(Control team(33 例))		实验组(Test team (11 例))	对照组 Control team(9 例)	
CR	4	0	0.035	0	0	0.453
PR	6	2	0.033	1	0	0.586
SD	8	2	0.025	2	2	0.393
PD	13	29	0.016	8	7	0.321

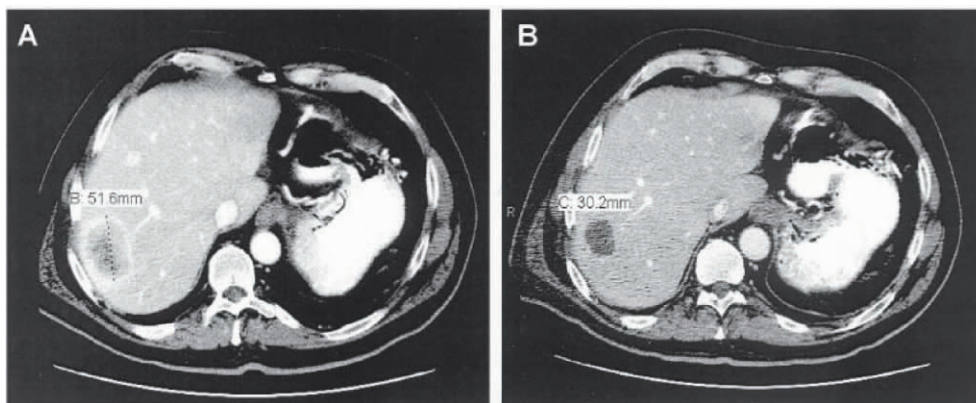


图 1 A: 单发的胰腺癌肝转移。B 经过 GEMOX 方案治疗三个疗程后, 肿瘤逐渐缩小

Fig.1 Patients with liver metastases who responded dramatically to chemotherapy. with (A) single hepatic metastasis, had (B) partial response (PR) after 3 cycles of GEMOX

2.3 药物的毒性反应

在 84 例患者中, 7 例因为肾功能不全和糖尿病, 在第一次化疗中减少剂量。在继续进行的化疗的过程中, 8 例患者因为化疗带来的毒副作用(恶心、全血细胞减少)减少剂量。二组化疗方案毒性反应差别不显著 ($P > 0.05$) (表 3)。

2.4 两组患者的生存情况比较

实验组中, 中位无疾病进展生存期(PFS)为 18 个周, 2 年内达到 PFS 的患者为 21%, 患者的平均生存期为 37 个周, 在 1 年(48 周)时, 患者的生存率为 35% (图 2); 而对照组中, 中位 PFS 为 9 个周, 1 年生存率为 0, 与实验组相比显著降低 ($P < 0.05$)。

3 讨论

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 随着人们生活水平的提高, 其发病率也逐年上升, 近年来其死亡率已占恶性肿瘤的第 5 位。由于胰腺癌起病隐匿, 症状不典型, 确诊时常

已达晚期, 预后极差, 中位生存时间约 3.5 个月, 90% 的患者 1 年内死亡^[10]。采用化疗和放疗的疗效均不佳^[3]。因此, 积极探索新的治疗方案具有十分重要的临床意义。

吉西他滨(Gemcitabine, GEM)是一种抗代谢类药物, 其作用机理为在细胞内转化为磷酸化合物, 抑制核糖核苷酸还原酶, 使合成 DNA 所需的 dCTP 产生受抑制从而发挥细胞毒作用。体外抗肝癌活性的研究发现癌细胞对其敏感性为 36%, 高于 5-FU 等传统化疗药物^[11]。Graziadei 等^[12]的临床研究证实 GEM 对于体外培养的人肝癌细胞具有抑制作用, 对原发性肝癌的姑息化疗, GEM 可能是较理想的药物之一。奥沙利铂(Oxaliplatin, OX) 是第 3 代铂类药物, 可以破坏肿瘤细胞的 DNA 功能且选择干扰 DNA 的合成。当二者联合应用时不仅具有协同作用, 同时可以克服肿瘤的耐药性、减少毒副作用。通过对胰腺癌肝转移患者的研究, 我们发现当肝转移癌的体积小于 75% 肝体积时, 32.26% 的胰腺癌患者对 GEMOX 方案化疗有反

表 3 2 组患者药物毒性作用比较
Table 3 Toxic Reaction to chemotherapy between 2 groups

Item	试验组 (Test team 42 例)	对照组 (Control team 42 例)
Gastrointestinal		
Nausea or vomiting	1	2
Diarrhea	3	1
Mucositis	4	2
Hematologic		
Leukopenia or neutropenia	9	8
Thrombocytopenia	1	0
Anemia	0	0
Hemorrhage	0	1
Pulmonary	1	0
Cardiac	2	1
Peripheral neuropathy	1	2
Pain	1	0
Vasculitis or phlebitis	1	0
Renal insufficiency	4	1
Skin erythema	0	1
Fever	2	1
Headache	1	0
Increased blood glucose	1	1

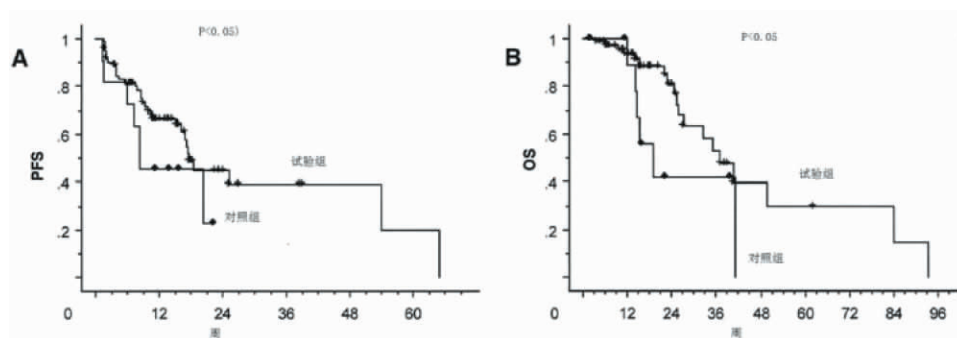


图 2 两组患者生存情况的比较

Fig.2 Comparison of cumulative survival between two groups

应,平均持续时间为 18 个周,与先前的研究是一致的,而对照组中仅有 12.12% 的患者对化疗有效果,说明 GEMOX 方案对胰腺癌肝转移癌的疗效明显优于传统的以 5-FU 为主的方案^[13]。从第一次采用 GEM 化疗开始到肿瘤有反应的时间一般为 3.9 个月,说明胰腺癌对化疗的是慢反应过程,因此对胰腺癌肝转移肿瘤反应不敏感的患者,至少需要进行四个疗程的化疗,化疗应持续到出现肿瘤出现恶化为止,这也是部分肿瘤患者治疗失败的原因。当转移性肝癌的体积大于肝体积 75% 时,患者的 PFS 和 OS 明显下降,同时两种化疗方案的临床受益率也无明显差别,说明肝转移癌的体积对化疗的疗效有明显的影响。此外,肝转移癌的体积与患者的预后也密切相关,Solorzan 等人

发现^[14],当转移癌超过肝脏体积 50% 时,患者生存时间明显缩短,Yu 等^[15]也发现弥漫性转移癌患者要比单个肝转移癌生存期减少 5~10 个月。而本研究的结果表明 GEM 对胰腺癌肝转移的疗效明显优于传统化疗,在 GEM 基础上加用 OX 可以延长患者的无进展生存期和总生存期,为部分患者提供再次手术的机会,为晚期胰腺癌肝转移的治疗提供了新选择。肿瘤对化疗产生反应性的中位时间约为 4 个月,因此,早期(6~8 周)对化疗方案反应性不佳但没有明显恶化的患者,应继续 4 个以上的疗程。

总之,本研究的结果表明,吉西他滨联合奥沙利铂对晚期胰腺癌合并肝转移的临床疗效优于传统的以 5-Fu 为主的化

疗,同时可明显改善患者的预后,而其具体作用机制仍有待于进一步的研究证实。

参考文献(References)

- [1] Bidoli P, Stani SC, Mariani L, et al. Phase I study of escalating doses of oxaliplatin in combination with fixed dose gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2004, 43(2):203-208
- [2] Franciosi V, Barbieri R, Aitini E, et al. Gemcitabine and axaliplatin: a safe and active regimen in poor prognosis advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Lung Cancer, 2003, 41(1): 101-106
- [3] Ulrichpur H, Kornek GV, Fiebigler W, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with biweekly high dose gemcitabine[J]. Onco-logy, 2001, 60 (4):313-351
- [4] Alexandre J, Tiguaud JM, Gross-Goupil M, et al. Combination of topotecan and oxaliplatin in inoperable hepatocellular cancer patients[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 2(2):198-203
- [5] 秦叔逵, 曹梦苒, 钱军, 等. 奥沙利铂为主的 FOLFOX 方案治疗晚期原发性肝癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(1):58-60
Qin Shu-kui, Cao Meng-ran, Qian Jun, et al. Clinical study of FOLFOX regimen for the patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Clinical Oncology, 2005, 10(1):58-60
- [6] Furukawa, Hiroyoshi. Diagnostic clues for early pancreatic cancer[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2002, 32(10): 391-340
- [7] 陈玉泉, 王志伟, 沈洪薰, 等. PGGT, PGGT 单克隆抗体和 GGTmRNA 表达在胰头癌诊断中的价值[J]. 肝胆胰外科杂志, 2002, 14(1): 20-25
Chen Yu-quan, Wang Zhi-wei, Shen Hong-xun, et al. The diagnostic value of the expression of PGGT, PGGT Mab, GGT mRNA in pancreatic head cancer [J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2002, 14(1): 20-25
- [8] Motohiro Koji, Mitsuko, et al. Matrix Metalloproteinase-2 in pancreatic juice for diagnosis of pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2002, 24(4): 344-347
- [9] David V, David E, Ying ZL, et al. New MUC 1 serum immunoassay differentiates pancreatic cancer from pancreatitis[J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(2):252-258
- [10] Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review [J]. Cancer Res 1989, 49: 4682-4689
- [11] Marchese P, Muleti BS, Pasqualetti P, et al. Low correspondence between K-ras mutations in pancreatic cancer tissue and detection of K-ras mutations in circulating DNA[J]. Pancreas, 2006, 32(2) : 171-175
- [12] Graziadei I, Kelly T, Schirmer M, et al. Antitumor effect of the nucleoside analogs 2-chlorodeoxyadenosine and 2',2'-difluorodeoxycytidine on human hepatoma HepG2 cells[J]. J Hepatol, 1998, 28(3):504-509
- [13] 王春友. 胰腺癌实验研究的热点及展望 [J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(1):11-14
Wang Chun-you. The hotspot and future in the pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2006, 23(1):11-14
- [14] Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: Survival results in a contemporary series of 163 patients[J]. Surgery, 2001, 130:1078-1085
- [15] Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome[J]. J Clin Oncol, 1999, 17:615-630
- [16] (上接第 5087 页)
- [15] Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention[J]. Circulation, 2008, 118(14):1497-1518
- [16] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use[J]. Eur Heart J, 1996, 17(3):354-381
- [17] Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure [J]. Cardiol J, 2008, 15(4): 313-323
- [18] Kataoka M, Ito C, Sasaki H, et al. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2004, 64(1):51-58
- [19] Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, et al. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes[J]. Clin Auton Res, 2006, 16(3):228-234
- [20] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. Eur Heart J, 2006, 27 (17): 2099-2140
- [21] Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: Characteristics and prognostic value[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(4): 1009-1014
- [22] Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: Relation to disease severity and prognosis[J]. Heart, 1997, 77(2): 108-114
- [23] Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: Results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)[J]. Circulation, 1998, 98(15): 1510-1516