

本文引用: 王萃楠, 杨萌, 郭康, 等. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胰腺癌疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(1): 54-56.

【临床研究】

## 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胰腺癌疗效观察

王萃楠<sup>1</sup>, 杨萌<sup>2</sup>, 郭康<sup>3</sup>, 李小瑞<sup>1</sup>, 张清琴<sup>1</sup>, 李伟伟<sup>1</sup>

(1. 新乡医学院第一附属医院肿瘤科, 河南 卫辉 453100; 2. 新乡医学院第三附属医院心内科, 河南 新乡 453003; 3. 新乡医学院第三附属医院肿瘤科, 河南 新乡 453003)

**摘要:** 目的 评价奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的临床疗效。方法 选取 50 例晚期胰腺癌患者随机分为奥沙利铂联合替吉奥组(观察组)和吉西他滨单药组(对照组), 每组 25 例。观察组患者化学治疗方案为奥沙利铂 130 mg · m<sup>-2</sup> 静脉滴注, 第 1 天, 替吉奥 40 mg · m<sup>-2</sup> 口服, 每日 2 次, 第 1 天至第 14 天 21 d 为 1 个周期; 对照组患者化学治疗方案为吉西他滨 1 000 mg · m<sup>-2</sup> 静脉滴注, 第 1 天, 第 8 天 21 d 为 1 个周期。观察 2 组患者的无进展生存期、客观缓解率、总生存期及药物安全性。结果 观察组患者中位无进展生存期明显长于对照组(6.2 个月 vs 3.6 个月, RR = 0.64, P = 0.036); 观察组患者的客观缓解率为 28.0%, 高于对照组的 8.0% (P = 0.035); 观察组患者的中位总生存期长于对照组(13.0 个月 vs 8.5 个月, RR = 0.72, P = 0.104), 但差异无统计学意义(P > 0.05)。2 组患者 3/4 级不良反应相似。结论 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胰腺癌与吉西他滨单药相比, 疗效更优, 且不良反应相似, 联合用药未增加药物毒性, 值得进一步开展大规模的 III 期临床研究。

**关键词:** 奥沙利铂; 替吉奥; 吉西他滨; 胰腺癌

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2014)01-0054-03

### Clinical trial of oxaliplatin and tegafur gimeraci combination therapy on advanced pancreatic cancer

WANG Luo-nan<sup>1</sup>, YANG Meng<sup>2</sup>, GUO Kang<sup>3</sup>, LI Xiao-rui<sup>1</sup>, ZHANG Qing-qin<sup>1</sup>, LI Wei-wei<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 3. Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical efficacy of oxaliplatin and tegafur gimeraci (S-1) combination therapy on advanced pancreatic cancer. **Methods** Fifty cases with advanced pancreatic cancer were randomly divided into observation group and control group 25 cases in each group. The cases in observation group were given oxaliplatin 130 mg · m<sup>-2</sup> by intravenous drip on the first day and combining with 40 mg · m<sup>-2</sup> orally twice a day on days 1 - 14. Twenty-one days as a treatment cycle. The cases in control group were treated with gemcitabine alone( 1 000 mg · m<sup>-2</sup> gemcitabine by intravenous drip on the first day and the eighth day) and twenty-one days as a treatment cycle. Progression-free survival( PFS), objective response rate ( ORR), overall survival( OS) and safety of the two groups were observed. **Results** The PFS of observation group was longer than that in control group( 6.2 vs 3.6 months, RR = 0.64, P = 0.036). The ORR of observation group was 28.0%, it was higher than that in control group( 8.0%) ( P = 0.035). The OS of observation group was longer than that in control group( 13.0 vs 8.5 months, RR = 0.72, P = 0.104), but there was no significant difference between the two groups( P > 0.05). Overall grade 3 or 4 adverse reactions in observation group were similar with control group. **Conclusion** Comparing with the gemcitabine, the combination therapy of oxaliplatin and S-1 has better curative effect, and with the similar adverse reaction. It hasn't increased the drug toxicity, and it is worthy to make the III phase clinical.

**Key words:** oxaliplatin; tegafur gimeraci; gemcitabine; pancreatic cancer

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 全身化学治疗是晚期胰腺癌患者主要的治疗方法。但是晚期胰腺癌有效的化学治疗药物不多, 为探讨一种有效的化

学治疗方案, 作者设计了一个随机、对照、单中心的临床研究, 评价奥沙利铂联合替吉奥对比单药吉西他滨治疗晚期胰腺癌的临床疗效, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2008 年 1 月至 2011 年 2 月在新乡医学院第一附属医院肿瘤科住院的晚期胰腺癌患者

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.01.016

收稿日期: 2013-07-08

作者简介: 王萃楠(1982-), 男, 河南卫辉人, 学士, 住院医师, 主要从事呼吸、消化系统肿瘤的内科药物治疗工作。

50例,所有患者随机分为观察组和对照组,每组25例。对照组男16例,女9例,中位年龄67岁,ECOG PS(eastern cooperative oncology group, performance status)评分0分14例,1分10例,2分1例;卡氏(karnofsky, KPS)评分60分1例,70分1例,80分2例,90分12例,100分9例;肿瘤部位:胰头15例,胰体7例,胰尾3例;局部晚期6例,远处转移19例;肝转移12例,肺转移3例,淋巴结转移10例;中位CA199为 $12.04 \times 10^5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。观察组男20例,女5例,中位年龄63岁;ECOG PS评分0分16例,1分9例;Karnofsky评分80分2例,90分10例,100分13例;肿瘤部位:胰头16例,胰体5例,胰尾4例;局部晚期7例,远处转移18例;肝转移12例,肺转移1例,淋巴结转移12例;中位CA199为 $8.22 \times 10^5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。本试验设计的主要研究终点为无进展生存时间(progression-free survival, PFS),次要研究终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)、总生存期(overall survival, OS)及安全性。

**1.2 入组标准** (1)经病理学证实或有典型的影像学表现;(2)局部晚期不能切除或远处转移;(3)初治患者;(4)ECOG PS评分0~2分;(4)年龄20~70岁;(5)能够口服药物;(6)预计生存时间大于12周;(7)血常规和血生物化学指标在以下范围内:白细胞总数 $\geq 2.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,中性粒细胞绝对计数 $\geq 2.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,血小板 $\geq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,血红蛋白 $\geq 100 \text{ g L}^{-1}$ ,血清肌酐 $< 110 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,总胆红素 $\leq 1.5$ 倍的正常值上限,谷氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶 $\leq$ 正常上限的5倍;(8)所有患者均至少有1个可测量的肿瘤病灶;(9)不允许同时应用其他抗肿瘤药物,包括中药、化学治疗药物及生物治疗。

**1.3 排除标准** (1)严重的心血管疾病(不易控制的高血压病、心肌梗死、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭),有活动性胃肠出血、明显凝血功能障碍;(2)需使用抗生素的全身性感染;(3)在临床研究中所包含的药物过敏;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

**1.4 治疗方法** 观察组患者接受的化学治疗方案为:奥沙利铂 $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第1天,替吉奥 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,口服,每日2次,第1天至第14天,21d为1个周期;对照组患者接受的化学治疗方案为吉西他滨 $1000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第1天,第8天,21d为1个周期。2组患者均给药至疾病进展、无法耐受毒副作用或者患者要求退出临床研究。

**1.5 疗效评价** 入组前2周内用CT记录基线状态,之后每2周(6周)复查1次CT,肿瘤的客观反应率按照实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST标准

1.0版<sup>[1]</sup>)进行评价。入组前1周行血清CA199检测,之后每周期化学治疗前1~2d复查血清CA199。OS的计算方法为从随机化入组开始至无论任何原因患者死亡的时间或最后随访的时间,PFS计算方法为从随机化分组开始到第1次出现疾病进展的时间或死亡的时间。所有的不良事件均用通用毒性标准(national cancer institute common toxicity criteria, NCI-CTC)3.0版标准评价。

**1.6 统计学处理** 应用SPSS 17.0统计软件进行分析。使用Kaplan-Meier方法评价时间相关事件的分布情况,主要研究终点PFS通过Fisher双侧精确检验进行比较。2组不良反应的比较使用Fisher精确法检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗及随访情况** 本组病例无失访及中途退出,所有患者均能够评价PFS、OS、ORR及安全性。观察组患者共化学治疗164个周期,对照组患者共化学治疗138个周期,中位随访时间为10个月,末次随访时间为2013年2月。

**2.2 2组患者ORR、PFS及OS的比较** 观察组患者的ORR为28.0%(95%CI:10.6%,31.4%),高于对照组患者的8.0%(95%CI:4.9%,20.3%)( $P = 0.035$ ),观察组患者疾病控制率为84.0%,明显高于对照组的56.0%( $P = 0.021$ )。观察组患者的中位PFS为6.2个月(95%CI:3.7,9.4个月),对照组患者的中位PFS为3.6个月(95%CI:2.0,5.1个月),观察组患者的中位PFS优于对照组( $RR = 0.64$ ,95%CI:0.42,0.97; $P = 0.036$ )。

观察组患者的中位OS为13.0个月(95%CI:7.8,16.3个月),对照组患者的中位OS为8.5个月(95%CI:7.0,10.6个月),2组患者中位OS比较,差异无统计学意义( $RR = 0.72$ ,95%CI:0.48,1.07个月; $P = 0.104$ );观察组患者的1a生存率为52.8%,高于对照组患者的1a生存率(30.2%)( $P = 0.036$ )。亚组分析显示,在KPS为100分的患者中,观察组患者的中位OS为15.5个月(95%CI:8.9,23.9个月),对照组患者的中位OS为9.0个月(95%CI:7.0,11.0个月),2组患者的中位OS比较差异有统计学意义( $P = 0.011$ )。但在KPS $< 100$ 分的患者中,观察组患者的中位OS为7.0个月(95%CI:3.7,15.4个月),对照组患者的中位OS为9.0个月(95%CI:5.0,11.3个月),2组患者的中位OS比较差异无统计学意义( $P = 0.997$ )。

**2.3 治疗相关的毒副作用** 结果见表1。3/4级不良事件的发生率在对照组为52.0%,在观察组为44.0%。2组患者最常见的3/4级毒副作用均为中

性粒细胞减少,无中性粒细胞减少伴发热的不良事件发生。非血液学性的3/4级毒副作用在2组患者中均较少见,胃部不适、皮疹、腹泻更多见于观察组。2组均无化学治疗相关性死亡事件的发生。

表1 2组患者治疗相关的毒副作用

Tab.1 Toxic and side effect related to the therapy of the patients in the 2 groups

毒副作用	对照组(n=25)		观察组(n=25)	
	总体不良事件	3/4级不良事件	总体不良事件	3/4级不良事件
<b>血液学毒性</b>				
中性粒细胞减少	12(48%)	8(32%)	14(56%)	8(32%)
发热性中性粒细胞减少	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
贫血	20(83%)	3(12%)	19(76%)	3(12%)
血小板减少	16(64%)	1(4%)	15(60%)	1(4%)
<b>非血液学毒性</b>				
乏力	12(48%)	1(4%)	10(40%)	1(4%)
纳差	13(25%)	2(8%)	16(64%)	1(4%)
恶心	9(36%)	0(0%)	9(36%)	1(4%)
呕吐	9(36%)	0(0%)	9(36%)	0(0%)
便秘	13(52%)	1(4%)	9(36%)	1(4%)
腹泻	3(12%)	0(0%)	4(16%)	1(4%)
口腔炎	2(8%)	0(0%)	5(20%)	1(4%)
皮疹	2(8%)	0(0%)	4(16%)	1(4%)
肺部感染	0(0%)	0(0%)	1(4%)	1(4%)
四肢水肿	0(0%)	0(0%)	1(4%)	0(0%)
皮肤瘙痒	0(0%)	0(0%)	1(4%)	0(0%)
胃肠道出血	0(0%)	0(0%)	1(4%)	1(4%)

### 3 讨论

本项临床研究结果显示奥沙利铂联合替吉奥组的PFS及1a生存率优于对照组,且差异有统计学意义,但2组的毒副作用相似。观察组患者的中位OS较对照组提高了4.7个月,但差异无统计学意义。

目前吉西他滨为治疗晚期胰腺癌的标准化学治疗方案,为了进一步提高其疗效,国际上进行了多项以吉西他滨为基础的联合化学治疗方案,其中3项评价吉西他滨联合顺铂的方案相对于吉西他滨单药方案治疗晚期胰腺癌的Ⅲ期临床研究,未能显示联合方案相对于单药方案有显著的生存获益<sup>[2-4]</sup>。同样一项评价吉西他滨联合奥沙利铂相对于吉西他滨单药治疗该类患者的临床研究也未能观察到生存获益<sup>[5]</sup>。因此临床实践中需找到一种较吉西他滨单药疗效更高且毒性反应较低的化学治疗方案。

替吉奥是一种口服氟尿嘧啶类药物,是由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成的复方制剂,按1.0:0.4:1.0(摩尔比值)组成,给药便利,消化道反应轻,且该药具有强力二氢嘧啶脱氢酶抑制作用,研究显示胰腺癌肿瘤中二氢嘧啶脱氢酶高表达的比例显著高于其他类型的肿瘤。因此从2000年开始,日本的研究者不断开展了替吉奥单药用于胰腺癌化学治疗的研究取得了可喜的结果<sup>[6]</sup>。且有研究显示无论替吉奥单药给药还是联合吉西他滨给药治疗转

移性胰腺癌的化疗时不良反应均可良好耐受<sup>[7]</sup>。

奥沙利铂为第3代铂类衍生物,与顺铂一样,奥沙利铂通过产生烷化结合物作用于DNA,形成链内和链间交联,从而抑制DNA的合成及复制,奥沙利铂增加了环己二胺环,它的抗肿瘤作用比顺铂更快更强,与氟尿嘧啶等多种药物联合使用可以协同增效。本研究结果显示,观察组患者中位PFS达6.2个月,ORR达28.0%,中位OS为13.0个月,均明显优于对照组,结果令人满意。

本临床研究也同样有不足,该临床研究的样本量较小。虽然本次临床研究中达到了主要研究终点,PFS的延长获得了统计学差异,并且将中位患者OS提高了4.5个月,但是2组患者OS比较差异无统计学意义。总之,本研究中,观察组晚期胰腺癌患者的PFS和1a生存率明显优于对照组,差异有统计学意义。KPS=100分的患者中,观察组患者的OS明显优于对照组,差异有统计学意义。奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期胰腺癌与吉西他滨单药相比,疗效更优,且不良反应相似,联合用药并未增加药物毒性,因此,值得开展更大规模随机、对照的临床研究进一步证实生存获益,但是应注意选择可能从联合治疗中获益的患者,例如KPS评分较好的患者。

### 参考文献:

- [1] Rustin G J, Quinn M, Thigpen T *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(6): 487-488.
- [2] Colucci G, Giuliani F, Gebbia V *et al.* Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale [J]. *Cancer* 2002, 94(4): 902-910.
- [3] Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F *et al.* Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1645-1651.
- [4] Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F *et al.* Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3946-3952.
- [5] 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.
- [6] Nakai Y, Isayama H, Sasaki T *et al.* Impact of S-1 on the survival of patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2010, 39(7): 989-993.
- [7] 刘宝军, 周建华, 包金英. 替吉奥用于转移性胰腺癌治疗的研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(1): 68-72.

( 本文编辑: 杨 博 英文编辑: 杨 博 )