

培美曲塞联合吉西他滨与吉西他滨单药治疗胰腺癌患者的临床对照研究

翁向群¹, 庄聪文¹, 张霞², 涂传龙²

1. 南京军区福州总医院 侨宾科, 福建 福州 350025

2. 南京军区福州总医院 肿瘤科, 福建 福州 350025

摘要: **目的** 对比观察培美曲塞联合吉西他滨化疗与吉西他滨单药治疗胰腺癌的临床疗效, 进一步优化胰腺癌化疗方案。**方法** 将72例非手术治疗的胰腺癌患者随机分为两组: 联合化疗组35例, 静脉滴注培美曲塞600 mg/m²与吉西他滨1 000 mg/m²联合化疗。单药治疗组37例, 吉西他滨单药600 mg/m²化疗, 疗程均为4个周期(每个周期间隔21 d)。26周进行近期疗效及安全性分析, 随访2年观察患者生存期。**结果** (1) 疾病控制率(DCR): 联合治疗组为62.86%, 单药治疗组为51.35%, 两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.97$, $P=0.32$); 但早期患者联合治疗组DCR(85.71%)优于单药治疗组(56.52%), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.49$, $P=0.034$); (2) 生存时间: 联合治疗组中位生存时间为8.9个月, 单药治疗组为8.1个月, 两组比较无统计学差异。(3) 不良反应: 联合治疗组粒细胞、血小板减少和肝功能异常的发生率(60.2%、53.9%、54.2%)均高于单药组(32.1%、24.3%、27.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 培美曲塞与吉西他滨联合化疗可以提高早期胰腺癌患者的疗效, 同时也相应地增加对骨髓造血功能的抑制和肝损伤的风险。

关键词: 吉西他滨; 培美曲塞; 胰腺癌; 化学治疗; 疾病控制率; 生存期

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)05-0538-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.015

Controlled clinical study on effect of Pemetrexed combined with Gemcitabine contrasted with Gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma

WENG Xiang-qun¹, ZHUANG Cong-wen¹, ZHANG Xia², TU Chuan-long²

1. Overseas Chinese department, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China

2. Oncology department, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China

Abstract: **Objective** To observe the different effects of Pemetrexed combined with Gemcitabine vs Gemcitabine alone in treatment of pancreatic adenocarcinoma, and to optimize the chemotherapy further. **Methods** The pancreatic cancer patients (72 cases) with non-surgical treatment were divided into two groups. The 35 patients in combined group were administered with Pemetrexed 600 mg/m² combined with Gemcitabine 1 000 mg/m², and the 37 patients in monotherapy group accepted Gemcitabine single for 4 cycles (Q21days). The short-term efficacy and safety were observed and analysed at 26 weeks. The survival time of patients was followed up for 2 years. **Results** (1) The disease control rate (DCR) of two groups had no significant difference ($\chi^2 = 0.97$, $P = 0.32$), and that of combined group was 62.86%, monotherapy group was 51.35%. But the DCR of combined group was higher than that of the other group in the early stage patients (85.71% vs 56.52%), with significant difference ($\chi^2 = 4.49$, $P = 0.034$). (2) The medium survival time was 8.9 months in combined group and 8.1 months in monotherapy group. There was no difference between two groups. (3) The incidence rate of neutrophilic granulocytopenia, thrombocytopenia, and liver function damage in combined group (60.2%, 53.9%, and 54.2%) were higher than those in the other group (32.1%, 24.3%, and 27.0%). There was significant difference between two groups, but the incidence rate of the whole body and the digestive tract symptoms in two groups had no difference. **Conclusion** Pemetrexed combined with Gemcitabine chemotherapy could improve the curative effect of early pancreatic carcinoma vs Gemcitabine single chemotherapy, however, increased the inhibition of bone marrow hematopoietic function and live function damage meanwhile.

Key words: Pemetrexed; Gemcitabine; pancreatic cancer; chemotherapy; disease control rate; survival time

胰腺癌是恶性程度较高的肿瘤之一, 生存时间短, 预后差。由于其早期症状不典型, 发现困难,

手术切除率低, 术后复发率高, 5年生存率仅为6%^[1]。化学药物治疗是目前临床治疗胰腺癌的主要

收稿日期: 2015-08-01

作者简介: 翁向群, 女, 副主任医师, 研究方向为消化系统肿瘤临床。Tel: 13705071638 E-mail: 495212549@qq.com

手段。吉西他滨(Gemcitabine)是对胰腺癌相对有效的一线化疗药物,但其疗效远不能令人满意,晚期患者总体预后较差^[2-4]。因此开发新的治疗药物和探索更加有效的化疗方案已成为目前提高胰腺癌治疗效果的研究热点之一。笔者探索性开展了吉西他滨联合培美曲塞(GP)方案与吉西他滨单药治疗胰腺癌患者临床对照研究,为进一步优化胰腺癌化疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入了2008年1月至2012年12月,在南京军区福州总医院肿瘤科首次就诊的年龄 ≤ 80 岁、卡氏评分(KPS) > 70 分的未接受手术治疗的腺癌患者72例。诊断依据和分期参照2007年中华医学会儿科学分会制订的胰腺癌诊治指南^[5],诊断方法采取影像学[上腹部核磁(MR)、全身代谢显像(PET-CT)]联合肿瘤标志物糖链抗原CA19-9诊断。将72例患者随机分为2组,培美曲塞联合吉西他滨化疗组35例,其中男性23例、女性12例,平均年龄(51.8 ± 8.3)岁,I/II期的患者21例、III/IV期的患者为14例;吉西他滨单药治疗组37例,其中男性22例、女性15例,平均年龄(53.3 ± 11.5)岁,I/II期的患者23例、III/IV期的患者14例。基线水平两组患者年龄、性别、KPS、肿瘤分期方面无明显差异,均知情同意并签署知情同意书。

纳入标准:胰腺癌诊断明确,年龄 < 80 岁;KPS > 70 分,血细胞、肝肾功能正常,能够耐受化疗,并愿意接受治疗的患者。

排除标准:年龄 ≥ 80 岁;KPS < 70 分的患者,血细胞严重减少、肝肾功能差无法耐受化疗或对化疗药物有严重过敏反应和不愿意接受化疗的患者。

1.2 治疗方法

联合治疗组静脉滴注培美曲塞与吉西他滨,第1天给予培美曲塞(山东齐鲁制药厂产品,规格0.2 g/支,产品批号9050253DV、1060142TA)600 mg/m²,第2天和第8天静脉滴注吉西他滨(Lilly France公司产品,200 mg/瓶,产品批号H20100300)1 000 mg/m²,末次给药21 d后开始下1个周期。用药前7 d给予患者口服维生素B₁₂、叶酸预防神经系统毒性,并且分别于给药前1 d、当天、用药后1 d口服地塞米松片0.75 mg。单药治疗组除了不给予培美曲塞,其余均与联合用药组相同。两组均化疗4个周期,每个周期21 d。

1.3 观察与随访

化疗过程中观察患者血常规及生物化学指标(晨起空腹采血检测)的变化,胃肠道反应,全身症状。化疗4个周期结束后复查上腹部MR或CT扫描,评价肿瘤大小,每4周随访1次,准确记录患者的生存时间。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

以螺旋CT扫描观察肿瘤大小变化,依照实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST)来判定两种治疗方案的近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),26周进行总疗效评估,统计疾病控制率(DCR)和治疗期间患者的主要不良反应;随访观察2年,计算患者的中位生存时间(OS)。

$$DCR = (CR + PR + SD) / \text{总例数}$$

1.5 统计学方法

SPSS 17.0 统计软件,计量资料用 t 检验,构成比用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验,生存率按Kaplan-Meier法,Logrank检验。

2 结果

2.1 疾病控制率

治疗结束后26周评估,联合组DCR为62.86%,单药组DCR为51.35%;两组在疾病控制率方面比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.97$, $P=0.32$),见表1。

表1 联合化疗与单药化疗在胰腺癌中疾病控制率的比较

Table 1 Comparison on disease control rate between combined chemotherapy and monotherapy in pancreatic cancer

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	DCR/%
单药	37	0	5	14	51.35
联合	35	0	4	18	62.86

进一步根据治疗前临床分期分层分析发现:早期的胰腺癌患者(I/II期),联合治疗组DCR为85.71%,单药组为56.52%,两组比较具有统计学意义($\chi^2=4.49$, $P=0.034$);对于局部晚期或晚期患者(III/IV期),联合组的DCR为11.4%,单药组的为16.2%,两种方案比较无统计学差异($\chi^2=0.62$, $P=0.43$),见表2。

2.2 生存时间

在改善患者生存时间方面,培美曲塞联合吉西他滨化疗与吉西他滨单药化疗相比,联合组中位OS为8.9个月,单药组的为8.1个月,两组比较无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 安全性

联合治疗组不良反应相对增多, 粒细胞、血小板减少和肝功能异常的发生率 (60.2%、53.9%、

54.2%) 均高于单药组 (32.1%、24.3%、27.0%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。全身及消化道症状方面两组比较无明显差异, 见表 3。

表 2 联合与单药化疗在早期和局部晚期/晚期胰腺癌中的治疗作用比较

Table 2 Comparison on therapeutic effect between combined chemotherapy and monotherapy in early and locally advanced /advanced pancreatic carcinoma

组别	I/II 期					III/IV 期				
	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	DCR/%	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	DCR/%
单药	23	0	2	11	56.52	14	0	3	3	16.2
联合	21	0	3	15	85.71	14	0	1	3	11.4

表 3 两种治疗方案在胰腺癌中的毒副作用比较

Table 3 Comparison on toxicity of two treatments in pancreatic cancer

组别	n/例	分期	不良反应发生率/%			
			乏力纳差	血小板下降	粒细胞下降	肝功能异常
单药	37	I	17.0	7.1	9.3	8.1
		II	24.3	6.4	9.1	5.6
		III	13.5	5.7	5.5	8.1
		IV	18.1	5.1	8.2	5.2
		合计	69.9	24.3	32.1	27.0
联合	35	I	18.6	13.4 [#]	18.6 [#]	15.7 [#]
		II	17.2	14.4 [#]	13.6 [#]	17.1 [#]
		III	21.0	15.5 [#]	17.3 [#]	12.5 [#]
		IV	17.6	10.6 [#]	10.7	9.9 [#]
		合计	74.4	53.9	60.2	54.2

与单药治疗组同期比较: [#] $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs Gemcitabine alone treatment group at the same time

3 讨论

根据《2013 年中国肿瘤登记年报》胰腺癌位列我国男性恶性肿瘤的发病率的第 8 位, 人群恶性肿瘤死亡率的第 7 位, 在美国占恶性肿瘤死亡的第 4 位^[7-8]。手术虽然是早期胰腺癌有效的根治性治疗手段, 但确诊时不到 20% 的患者有手术机会。尽管如此可切除胰腺癌患者中位生存期也仅为 15~19 个月, 5 年总生存率小于 20%^[9]。术后辅助放疗能改善 II/III 期胰腺癌患者的生存期^[9]。但由于常规放疗治疗精度不高、剂量不足, 肿瘤往往难以得到有效控制并且毒副反应较大。

化疗在胰腺癌中的作用也越来越得到关注。吉西他滨是目前常用的首选化疗药, 虽然其治疗晚期胰腺癌的 1 年生存率显著高于传统的 5-氟尿嘧啶方案, 但是中位生存期也仅为 5.65 个月^[10]。如何进一步提高晚期胰腺癌的化疗效果是目前面临的一大难题。培美曲塞是一种新型抗叶酸、抗代谢药物。

作用靶点包括嘧啶和嘌呤合成中的多种酶, 故又名多靶点抗叶酸剂 (MTA), 是 2004 年美国食品与药品管理局批准应用于临床多靶点叶酸拮抗剂, 也是近 50 年来继甲氨蝶呤之后美国首次批准用于临床肿瘤治疗的多靶点叶酸拮抗剂, 主要用于恶性间皮瘤的治疗^[12]。其能够明显抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸核苷甲酰基转移酶的活性, 通过对这些关键酶活性进行多靶点抑制, 使得嘌呤和胸腺嘧啶核苷生物合成减少, 从而影响肿瘤细胞 DNA 合成, 抑制细胞增殖^[13]。

近年来, 培美曲塞在胰腺癌中的应用越来越得到重视, 且因疗效与吉西他滨相似, 毒副作用相对小而得到进一步应用。在一项培美曲塞单药用于胰腺癌的 II 期临床试验中, 42 例患者给药剂量为 600 mg/m², 每 21 d 给药 1 次, 直到疾病进展或患者不能耐受的毒性出现。显示出与吉西他滨相似的作用效果, 疾病控制率为 5.7%, 中期生存期 6.5 月, 1

年存活率为28%^[13]。在吉西他滨化疗失败的胰腺癌患者中,用培美曲塞作为二线化疗药物,共有54例患者参加,每3周用药1次,每次剂量为培美曲塞500 mg/m²,每个周期增加剂量100 mg/m²,最大剂量可以用到900 mg/m²。结果75%的患者存活超过3个月,中期总生存时间分别为20周和58周,疾病进展时间为7周。因此得出二线培美曲塞治疗吉西他滨化疗失败的胰腺癌患者能延长生存期,改善患者预后^[14]。

在一项评估胰腺癌患者对以吉西他滨为基础的联合化疗疗效的Meta分析中,吉西他滨联合培美曲塞与单用吉西他滨除能提高反应率外,其他生存指标无影响^[15]。本研究对我院近年来收治的失去手术机会的中晚期胰腺癌分别采用培美曲塞联合吉西他滨和吉西他滨单药化疗,对比分析两组的疗效和安全性。结果发现两种治疗方案在各期胰腺癌患者中疾病控制率无差异。但分层分析显示早期患者用GP方案化疗,疗效优于吉西他滨单药化疗,但晚期患者两药联合并未显示出优势,似乎单药吉西他滨在疾病控制方面稍具优势,可能由于晚期患者大多一般状况差,合并症多,如果再接受两药联合,免疫力打击更大,进展更快。结果与以往报道相似^[16]。长期疗效方面,两种方案在改善患者生存方面无差别,OS未见明显改善。联合治疗组不良反应相对增多,与单药治疗组相比粒细胞、血小板减少和肝功能异常的发生率均高于单药组。其他毒副作用两种方案都有较好的耐受性。这就提示临床上遇到无手术机会或因年龄等因素不愿意手术的胰腺癌患者,可以尝试GP联合化疗或吉西他滨单药化疗,具体应根据患者的年龄、体质、基础疾病、血液学耐受情况综合考虑,制定个体化的治疗方案。由于本次研究入选的患者例数偏少,联合治疗组并没有显示出更加理想的治疗效果,需要进一步扩大样本量,采取随机、双盲对照试验来进一步验证上述治疗方案。

参考文献

- [1] Oettle H. Progress in the knowledge and treatment of advanced pancreatic cancer: from benchside to bedside [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(9): 1039-1047.
- [2] Ge F, Xu N, Bai Y, et al. S-1 as monotherapy or in combination with leucovorin as second-line treatment in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomized, open-label, multicenter, phase II study [J]. *Oncologist*, 2014, 19(11): 1133-1134.
- [3] Soares H P, Bayraktar S, Blaya M, et al. A phase II study of capecitabine plus docetaxel in gemcitabine-pretreated metastatic pancreatic cancer patients [J]. *CapTere Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4): 839-845.
- [4] Kurihara T, Kogo M, Ishii M, et al. Practical prognostic index for survival in patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine or S-1 [J]. *Hepato-Gastroenterology*, 2015, 62(138): 478-484.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南 [J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(19): 1297-1299.
- [6] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [7] Ilegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63: 11-30.
- [8] Chen W Q, Zeng H M, Zheng R S, et al. Cancer incidence and mortality in China [J]. *Chin J Cancer Res*, 2007, 24: 1-8.
- [9] Bilimoria K Y, Bentrem D J, Ko C Y, et al. Validation of the 6th edition JCC Pancreatic Cancer Staging System: port from the National Cancer Database [J]. *Cancer*, 2007, 110(4): 738-744.
- [10] Alamo J M, Marin L M, Suarez G, et al. Improving outcomes in pancreatic cancer: key points in perioperative management [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14237-14245.
- [11] Bun'is H A 3rd, Moore M J, 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.
- [12] Chattopadhyay S, Zhao R, Krupenko S A, et al. The inverse relationship between reduced folate carrier function and pemetrexed activity in a human colon cancer cell line [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(2): 438-449.
- [13] Adjei A A. Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitargeted antineoplastic agent [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(12): 4276-4280.
- [14] Miller K D, Picus J, Blanke C, et al. Phase II study of the multi-targeted anti-folate LY231514 (ALIMTA, MTA, pemetrexed disodium) in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(1): 101-103.
- [15] Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8(82): 1-11.
- [16] Boeck S, Weigang-Khler K, Fuchs M, et al. Second-line chemotherapy with pemetrexed after gemcitabine failure in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(4): 745-751.