

白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗 吉西他滨治疗失败进展期胰腺癌的 临床观察

彭小波, 颜芳, 王斌, 傅强

第二军医大学附属长海医院肿瘤科, 上海 200433

[摘要] **背景与目的:** 化疗是晚期胰腺癌患者的主要治疗手段, 但目前尚没有二线治疗晚期胰腺癌的标准方案。本研究旨在评估白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥二线治疗吉西他滨治疗失败进展期胰腺癌的近期疗效和安全性。**方法:** 19例接受吉西他滨一线治疗失败的晚期胰腺癌患者, 应用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥二线治疗。白蛋白结合型紫杉醇用药剂量 125 mg/m^2 , 静脉滴注30 min, 第1、8天给药; 替吉奥胶囊40 mg, 口服, 每日2次, 第1~14天; 每3周重复。**结果:** 所有患者均可评价疗效, 其中完全缓解(complete response, CR)1例, 部分缓解(partial response, PR)4例, 疾病稳定(stable disease, SD)9例, 客观有效率(objective response rate, ORR)为26.3%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为73.7%, 中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为5.2个月。主要不良反应包括血液学毒性、肌肉关节酸痛、消化道反应、感觉神经病变、疲乏和脱发等。**结论:** 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案二线治疗既往吉西他滨治疗失败进展期胰腺癌疗效确切, 且不良反应可以耐受。

[关键词] 胰腺肿瘤; 白蛋白结合紫杉醇; 替吉奥; 吉西他滨

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.01.011

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)01-0063-04

Clinical observation of albumin-bound paclitaxel plus S-1 in patients with advanced pancreatic cancer after the failure of gemcitabine PENG Xiaobo, YAN Fang, WANG Bin, FU Qiang (Department of Oncology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: PENG Xiaobo E-mail: fumaye71@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Pancreatic cancer is often diagnosed at advanced stage, therefore, chemotherapy remains the cornerstone of treatment for advanced pancreatic cancer. However, no standard regimen has been established as second-line therapy for advanced pancreatic cancer. The purpose of the study was to evaluate the efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel plus S-1 for the treatment of advanced pancreatic cancer patients in second-line setting after the failure of gemcitabine treatment. **Methods:** Clinical outcomes of 19 patients with advanced pancreatic cancer were analyzed. These patients received albumin-bound paclitaxel plus S-1 as second-line therapy after the failure of gemcitabine treatment. Albumin-bound paclitaxel was administered at a dose of 125 mg/m^2 over 30 minutes on day 1 and 8 of a 21-day cycle. From d1-14, all patients received oral S-1 40 mg/m^2 , twice daily. **Results:** All patients were available for evaluation. Of the 19 patients, 1 case got complete response (CR), 4 cases had partial response (PR) and 9 cases had stable disease (SD). The objective response rate (ORR) was 26.3%, the disease control rate (DCR) was 73.7% and the median progression free survival (PFS) was 5.2 months. The main toxicities include hematological toxicity, myodynia, gastrointestinal reactions, sensory neuropathy, fatigue and alopecia. **Conclusion:** The combination of albumin-bound paclitaxel and S-1 is effective and tolerated in the treatment of advanced pancreatic cancer patients who resistant to gemcitabine.

[Key words] Pancreatic cancer; Albumin-bound paclitaxel; S-1; Gemcitabine

胰腺癌是恶性程度极高的肿瘤之一, 居癌症死因的第4位^[1-2]。美国国家癌症研究所报道, 2012年美国有3.739万名患者死于胰腺癌, 晚期胰腺癌5年生存率低于5%^[3]。目前, 吉西他滨(GEM)单药化疗是转移性胰腺癌的一线标准治疗, 其中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为2~4个月, 中位总生存期(overall survival, OS)为4.9~8.2个月。对于一线化疗失败晚期胰腺癌患者的化疗药物及治疗方案, 目前国内、外还没有标准的治疗方案。因此, 迫切需要寻找疗效好、不良反应低的二线化疗药物。2013年9月6日, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准白蛋白结合型紫杉醇用于治疗晚期转移性胰腺癌的新适应证。替吉奥是一种新型复方口服氟尿嘧啶类化疗药, 在胰腺癌的治疗中取得较好的疗效^[4-5]。关于中国晚期转移性胰腺癌患者对白蛋白结合型紫杉醇的疗效及耐受性国内鲜有报道。本研究回顾性分析了第二军医大学附属长海医院肿瘤科19例使用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案治疗吉西他滨治疗失败的进展期胰腺癌的近期疗效和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集第二军医大学附属长海医院肿瘤科2012年6月—2014年4月应用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案治疗既往吉西他滨治疗失败的19例进展期胰腺癌患者资料。其中男性14例, 女性5例; 年龄36~69岁, 中位年龄59岁; PS评分: 0分7例, 1分12例; CA199>37 U/mL 12例, 正常7例; 原发肿瘤位于胰头部5例, 胰体尾肿瘤14例; 术后复发转移10例, 发现时已经远处转移9例。纳入标准: ①患者均经病理组织学或细胞病理学确诊; ②存在1个以上可评估测量转移病灶; ③PS评分为0~1分; ④所有患者既往一线化疗方案均含吉西他滨; ⑤预计生存期 \geq 3个月; ⑥治疗前血常规、肝功能在正常范围。

1.2 治疗方法

白蛋白结合型紫杉醇冻干粉使用0.9%氯化钠注射液100 mL按说明书要求溶解后, 静脉滴注30 min, 第1、8天给药; 替吉奥胶囊40 mg, 口服, 每日2次, 第1~14天。每21 d为1个周期。白蛋白结合型紫杉醇使用2~8个周期不等, 治疗4~8个周期后疗效稳定以上患者行替吉奥单药(40 mg, 口服, 每日2次, 第1~14天, 每3周重复)维持治疗。白蛋白结合型紫杉醇用药前1 d未予抗过敏预处理, 常规给予5-HT₃受体拮抗剂预防呕吐。化疗前行血常规、生化、心电图检查, 出现IV度不良反应者下个疗程的化疗药物剂量减少15%~25%。

1.3 疗效评价

所有患者每2个周期行影像学检查, 对肿瘤病灶进行评估, 根据美国癌症研究所制定的实体肿瘤RECIST评估标准^[6], 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression disease, PD), CR+PR为客观有效率(objective response rate, ORR), CR+PR+SD为疾病控制率(disease control disease, DCR)。PFS定义为从接受治疗开始至疾病出现进展或不能耐受情况的时间。SD以上患者继续使用原方案, 直至PD或出现不能耐受不良反应或患者拒绝再使用。不良反应按照NCI-CTC 3.0标准判断。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计分析, 生存时间采用Kaplan-Meier生存曲线分析。

2 结果

2.1 近期疗效

19例患者接受白蛋白结合型紫杉醇治疗至少2个周期, 最多8个周期, 平均4.5个周期。在19例患者中, CR 1例、PR 4例、SD 9例、PD 5例, ORR为26.3%, DCR为73.7%, 中位PFS为5.2个月。

2.2 不同亚组患者的疗效分析

PS评分为0分、原发于胰体尾肿瘤、CA19-9水平正常、仅一处脏器转移及术后复发转移的晚期胰腺癌患者PFS较长且ORR较高,因患者数较少,未进行统计学分析(表1)。

2.3 不良反应

在本研究中,患者常见的不良反应包括骨髓抑制、肌肉关节酸痛、感觉神经异常、脱

发及消化道反应;严重不良反应主要为骨髓抑制、脱发及感觉神经异常。其中III~IV度血液学毒性包括白细胞减少、血小板减少和贫血,发生率分别为31.6%、15.8%和10.5%。III~IV度非血液学毒性主要为脱发和感觉神经毒性,发生率均为10.5%。未出现因不良反应停止治疗及相关死亡患者(表2)。

表1 临床特征与患者疗效

Tab. 1 Clinical characteristics and efficacy

| Clinical characteristics | Patients | PFS/month | Response | | |
|--------------------------|----------|-----------|----------|----|----|
| | | | CR | PR | SD |
| Site of tumor | | | | | |
| Head | 5 | 4.9 | 0 | 1 | 3 |
| Body or tail | 14 | 5.6 | 1 | 3 | 6 |
| Performance status | | | | | |
| 0 | 7 | 5.9 | 1 | 2 | 2 |
| 1 | 12 | 4.5 | 0 | 2 | 7 |
| CA19-9 level | | | | | |
| Normal | 7 | 5.8 | 1 | 2 | 3 |
| Abnormal | 12 | 4.8 | 0 | 2 | 6 |
| Site of metastasis | | | | | |
| One region | 5 | 5.9 | 1 | 2 | 1 |
| More than one region | 14 | 4.7 | 0 | 2 | 8 |
| Operation | | | | | |
| Yes | 10 | 6.0 | 1 | 3 | 4 |
| No | 9 | 4.2 | 0 | 1 | 5 |

表2 白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥治疗的不良反应

Tab. 2 Adverse reaction of albumin-bound paclitaxel combined with S-1

| Adverse reactions | Grade | | | | | n(%) |
|-----------------------|---------|----------|---------|---------|---------|------|
| | I | II | III | IV | III+IV | |
| Leukopenia | 6(31.6) | 4(21.1) | 4(21.1) | 2(10.5) | 6(31.6) | |
| Anemia | 4(21.1) | 2(10.5) | 2(10.5) | 0(0.0) | 2(10.5) | |
| Thrombocytopenia | 6(31.6) | 3(15.8) | 3(15.8) | 0(0.0) | 3(15.8) | |
| Alopecia | 6(31.6) | 10(52.6) | 2(10.5) | 0(0.0) | 2(10.5) | |
| Sensory neuropathy | 4(21.1) | 2(10.5) | 2(10.5) | 0(0.0) | 2(10.5) | |
| Myodynia | 7(36.8) | 2(10.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | |
| Nausea/vomiting | 3(15.8) | 2(10.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | |
| Diarrhea | 2(10.5) | 2(10.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | |
| Fatigue | 3(15.8) | 2(10.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | |
| Liver function damage | 2(10.5) | 2(10.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | |

3 讨论

多年来,晚期胰腺癌只有吉西他滨单药化疗的标准治疗,但是由于其疗效有限,多数患者接受吉西他滨化疗后不久便出现PD。目前对于晚期胰腺癌二线化疗还没有标准治疗方案。因此,迫切需要寻找疗效好,不良反应低的二

线化疗药物。

白蛋白结合型紫杉醇是紫杉醇和白蛋白结合形成的纳米颗粒,主要利用细胞膜上“白蛋白受体(gp60)-细胞膜窖蛋白(caveolar)-肿瘤组织中富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)”的独特靶向转运机制,使白蛋白结合型紫杉醇直接分布于肿瘤细胞,增加肿瘤间质中的紫杉醇浓

度, 提高抗肿瘤活性。该药物仅需30 min输注, 缩短药物滴注时间, 提高用药剂量并显示出更高的疗效, 因其去除了助溶剂, 减轻了因助溶剂而引起的严重过敏反应, 用药前不需要预防过敏反应的预处理治疗, 毒性更低、安全性更好^[7-9]。替吉奥是新一代氟尿嘧啶衍生物口服抗癌药, 由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾按照1:0.4:1的比例组成。美国临床肿瘤学会研究的最新数据表明, 替吉奥单药或联合治疗晚期胰腺癌的疗效不低于吉西他滨^[4-5]。

Hosein等^[10]报道了应用白蛋白结合型紫杉醇二线治疗晚期胰腺癌的II期研究, 在该研究中, 患者PS评分为0~2分, 一线接受吉西他滨治疗失败后, 应用白蛋白结合型紫杉醇治疗(100 mg/m², 第1、8、15天, 每4周重复治疗), 在19例患者中, PR 1例, SD 6例, 半年生存率为58%, 中位PFS为1.7个月, 中位OS为7.3个月。非血液学毒性主要是I或II度恶心、厌食、呕吐, III、IV度粒细胞减少、粒细胞减少性发热和贫血分别为32%、11%和11%。

关于中国晚期转移性胰腺癌患者对白蛋白结合型紫杉醇的二线治疗的疗效及耐受性国内鲜有报道。本研究将白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥二线治疗既往接受吉西他滨治疗失败的进展期胰腺癌患者, ORR为26.3%, DCR为73.7%, 中位PFS为5.2个月。进一步对不同亚组患者进行PFS及近期疗效分析, 发现对于PS评分为0、原发于胰体尾肿瘤、CA19-9正常、仅一处脏器转移及术后复发转移的晚期胰腺癌患者PFS较长且ORR较高。近期有效率(ORR、DCR及中位PFS)均优于Hosein等^[10]的研究, 这可能与我们的研究中患者PS评分均为0~1分、患者接受白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗及在我们研究中有10例患者既往接受过手术治疗相关。主要III~IV度血液学毒性包括白细胞减少、血小板减少和贫血, 发生率分别为31.6%、15.8%和10.5%。III~IV度非血液学毒性主要为脱发和感觉神经毒性, 发生率均为10.5%。未出现因不良反应停止治疗及相关死亡患者, 药物

的安全性和患者的耐受性良好。

综上所述, 对局部复发或转移的晚期胰腺癌患者, 采用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗吉西他滨治疗失败的进展期胰腺癌具有较好的疗效, 并且不良反应可以耐受, 安全性较好, 为晚期胰腺癌的二线化疗提供了潜在的选择。但由于本研究样本量较少, 且为回顾性总结, 仍有待国内通过进一步前瞻性随机对照研究进行观察分析。

[参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60: 277-300.
- [2] MALVEZZI M, BERTUCCIO P, LEVI F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24: 792-800.
- [3] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62: 10-29.
- [4] UENO H, LOKA T, IKEDA M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study [J]. J Clin Oncol, 2012, 31: 1640-1648.
- [5] NAKAI Y, ISAYAMA H, SASAKI T, et al. A multicenter randomised phase II trial of gemcitabine alone versus gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study [J]. Br J Cancer, 2012, 106: 1934-1939.
- [6] TSUCHIDA Y, THERASSE P. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) [J]: new guidelines [J]. Med Pediatr Oncol, 2001, 37(1): 1-3.
- [7] GRADISHAR W J. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane [J]. Expert Opin Pharmacother, 2006, 7: 1041-1053.
- [8] WATKINS G, DOUGLAS-JONES A, BRYCE R, et al. Increased levels of SPARC(osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid, 2005, 72: 267-272.
- [9] MICHA J P, GOLDSTEIN B H, BIRK C L, et al. Abraxane in the treatment of ovarian cancer: The absence of hypersensitivity reactions [J]. Gynecol Oncol, 2006, 100: 437-438.
- [10] HOSEIN P J, DE LIMA LOPES G JR, PASTORINI V H, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(2): 151-156.

(收稿日期: 2014-09-18 修回日期: 2014-12-20)