

# 厄洛替尼联合卡培他滨二线治疗胰腺癌的疗效观察

田宇<sup>①</sup> 张海峰<sup>①</sup> 闫春燕<sup>①</sup> 毛於安<sup>①</sup>

【摘要】目的:评价厄洛替尼联合卡培他滨二线治疗胰腺癌的疗效、临床获益和毒性反应。方法:回顾分析13例胰腺癌患者临床资料,所有患者均接受至少两周期化疗,卡培他滨1250 mg/(m<sup>2</sup>·d),口服,第1~14天。厄洛替尼片150 mg,口服,1次/d,每3周方案。结果:近期客观有效率为38%,中位TTP(2.6±1.2)个月,6个月、12个月生存率分别为46%(6/13)、7%(1/13),中位生存期为6.1个月,CA19-9显著降低,体力状态改善率54%。主要不良反应是胃肠道反应、皮疹、手足综合症、中性粒细胞减少。无腹泻、外周静脉炎、肝肾功能损害等,无化疗相关死亡。结论:卡培他滨联合厄洛替尼二线治疗胰腺癌患者有效,不良反应较少,可提高患者的生活质量。

【关键词】卡培他滨; 厄洛替尼; 胰腺癌; 二线治疗

Erlotinib Combined with Capecitabine as Second-line Treatment for Pancreatic Cancer Curative Effect Observation/TIAN Yu, ZHANG Hai-Feng, YAN Chun-yan, et al./Medical Innovation of China, 2012, 9(10): 023-024

【Abstract】objective: To evaluate capecitabine combined with erlotinib for second-line treatment of pancreatic carcinoma, clinical benefit response and toxicity. Methods: Retrospectived analysis of clinical data in 13 patients, all patients underwent at least two cycles of chemotherapy, capecitabine 1250 mg/(m<sup>2</sup>·d), oral, the 1~14 days, erlotinib 150 mg, oral, 1 time/d, 3 weekly scheme. Results: The short-term objective efficiency was 38%, in TTP (2.6±1.2) months, 6, 12 month survival rates were 46% (6/13), 7% (1/13), the median survival time was 6.1 months, CA19-9 decreased, physical state of improvement of 54%. Major adverse effects were gastrointestinal reaction, skin rash, hand-foot syndrome, neutropenia. Without diarrhea, peripheral phlebitis, liver and kidney dysfunction, without chemotherapy related death. Conclusion: The capecitabine combined with erlotinib in second-line treatment of patients with pancreatic cancer effectively, less adverse reactions, which can improve the patients' quality of life.

【Key words】Capecitabine; Erlotinib; Pancreatic cancer; Second-line treatment

First-author's address: The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China

doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2012.10.012

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一。外科切除是能手术的患者的惟一治愈机会,但胰腺癌恶性程度极高,发病时多已局部晚期或有远处转移,从而失去手术机会,化疗是控制患者病情重要的治疗方法。从20世纪90年代起,吉西他滨一直是胰腺癌一线化疗的标准治疗方案,对于一线化疗失败的患者来说,二线化疗的数据一直匮乏。卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶类药物,其一线单药治疗胰腺癌的有效率为24%<sup>[1]</sup>,故被NCCN 2008直接推荐用于吉西他滨治疗失败胰腺癌患者的二线治疗。近年来,随着生物靶向药物的出现,具有特异性的分子靶向治疗也成为了新的研究方向。本研究

回顾性分析本院近3年收治的13例卡培他滨联合厄洛替尼二线治疗的吉西他滨化疗失败的进展期胰腺癌患者,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 13例胰腺癌患者中,男8例,女5例,年龄48~64岁, KPS评分70~85分。均经手术或病理检查等证实为胰腺癌,CT检查有可测量病灶,病理类型为导管腺癌10例,黏液表皮样癌2例。血清糖链抗原CA19-9>900 U/ml 7例,其中腹痛患者9例,6例为Ⅲ级,3例Ⅱ级,合并腹水2例。

1.2 治疗方法 卡培他滨1250 mg/(m<sup>2</sup>·d),口服,第1~14天。厄洛替尼片150 mg,口服,1次/d。每3周方案。

1.3 观察指标 (1)近期客观疗效。根据2000年新的实体瘤疗效评价标准(RECIST),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、

①新疆医科大学第六附属医院 新疆 乌鲁木齐 830002  
通讯作者:毛於安

infections and mortality[J]. Surg Gynecol Obstet, 1990, 170(1): 32-38.

[13] Casey L C, Balk R A, Bone R C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome[J]. Ann Intern Med, 1993, 119(2): 771-778.

[14] Hill G A, Anderson J L, Lyden E R. Ketamine inhibits the proinflammatory cytokine-induced reduction of cardiac intracellular cAMP accumulation[J]. Anesth Analg, 1998, 87(2): 1015-1019.

[15] Ying S, Robinson D S, Varney V, et al. TNFα mRNA expression in allergic inflammation[J]. Clin Exp Allergy, 1991, 21(2): 745-750.

[16] Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy[J]. Br Heart J, 1994, 72(2): 561-566.

[17] Feghali C A, Wright T M. Cytokines in acute and chronic inflammation[J]. Front Biosci, 1997, 2(1): 12-26.

(收稿日期:2012-03-12) (本文编辑:连胜利)

稳定(SD)和进展(PD)。每化疗2个周期评价疗效1次,CR、PR、SD为有效。(2)疾病进展时间(TTP)。为化疗开始至肿瘤病灶出现进展的时间。(3)生存期。为化疗开始至死亡或失访的时间。(4)临床受益反应(CBR)。符合下列任何一项指标(持续4周以上),且任何一项无恶化者定义为临床受益。①疼痛缓解,镇痛药用量减少 $\geq 50\%$ 或疼痛强度减轻 $\geq 50\%$ 。②体力状态,按KPS评分标准,改善 $\geq 20$ 分。(5)毒副反应。按WHO制定的抗癌药急性与亚急性毒性表现与分级标准,分为0~IV度。

## 2 结果

2.1 近期客观疗效 13例患者均完成至少2周期化疗,无CR、PR病例,SD 5例,PD 8例。近期客观有效率为38%,中位TTP( $2.6 \pm 1.2$ )个月,6个月、12个月生存率分别为46%(6/13)、7%(1/13),中位生存期为6.1个月。

2.2 CBR 本组疼痛消失3例,减轻5例,KPS评分提高7例,体力状态改善率54%。

2.3 CA-199 CA19-9降低 $>50\%$  6例。

2.4 毒副反应 主要是骨髓抑制、胃肠道反应、皮疹、手足综合症,均为I~II度。无腹泻、外周静脉炎、肝肾功能损害等,无化疗相关死亡。

## 3 讨论

胰腺癌已居因癌症导致患者死亡原因的第四位。据统计,2009年美国新增胰腺癌患者42,470例,其中有83%的患者于1年内死亡<sup>[2]</sup>,由于胰腺癌患者生存期较短,因此,关于胰腺癌的研究主要集中在一线治疗中。随着每年体检观念的普及,现在胰腺癌的早诊率逐步提高,二线治疗的研究逐渐增多。化疗方案中吉西他滨为美国FDA批准的胰腺癌标准一线用药,常用二线化疗方案包括卡培他滨或5-FU(36%)、XE-LOX或FOLFOX(23%)、生物靶向药物以及其他化疗药物。与仅给予最佳支持治疗的患者相比,二线化疗可显著改善胰腺癌患者的总存活率( $P < 0.0001$ )<sup>[3]</sup>。

卡培他滨是新一代口服氟尿嘧啶类药物,作用机制是通过三级酶链反应最后在肿瘤组织中具有活性的酶的作用下转化,独特的酶激活作用机制,使其具有了高度的靶向性,从而增强了疗效,减少了不良反应。厄洛替尼是一种小分子的酪氨酸激酶抑制剂,通过在细胞内与三磷酸腺苷竞争结合受体酪氨酸激酶的胞内区催化部分,抑制磷酸化反应,从而达到抑制肿瘤细胞增殖作用<sup>[4]</sup>。相关研究提示,卡培他滨和厄洛替尼一线治疗胰腺癌有效,可以组成有效治疗方案。一项由Kulke等<sup>[5]</sup>应用厄洛替尼联合卡培他滨二线治疗胰腺癌的研究显示,30例患者入组,客观有效率为10%,无进展生存期为3.4个月,中位生存期为6.5个月,主要III~IV度副作用为腹泻、手足综合征、皮疹及口腔炎。

本文应用卡培他滨联合厄洛替尼二线治疗胰腺癌,在疗效分析中没有出现病情缓解达CR、PR者,有效患者表现为SD,总的疾病控制率达到了38%,高于Kulke等的研究中的10%;中位无进展生存期为( $2.6 \pm 1.2$ )个月,中位生存期为6.1个月,均短于Kulke等的研究(分别为3.4个月及6.5个月)。

结果疾病总控制率高于Kulke等的研究可能与本研究病例较少,纳入了部分分期较早但术后辅助化疗失败的患者,存在的各种偏倚比较大有关;还有可能因为胰腺癌中EGFR突变较多,Kulke等的研究中入组病例多数为欧美人群,与本研究汉族人群的基因突变也存在差异,导致疗效并不完全吻合;以及胰腺癌病灶位置较深,在CT或MRI上准确测量较困难,重复性较差等都是影响结果判定的因素。本研究中中位无进展生存期和中位生存期均短于Kulke等的研究,但结果差距并不明显,由于本研究例数较少,存在较大偏倚,下一步在大样本量的基础上可以进行各种分层分析及EGFR突变及厄洛替尼疗效关系的分析,或者选择在样本量均质性基础上继续研究。

虽然本研究中有效患者均表现为稳定,但是在研究观察中,有4例患者(30.7%)达到了临床获益标准,有高达53.8%(7/13)的患者一般状况改善,大部分患者应用的止痛药物需减量88.9%(8/9)。上述结果说明,尽管本研究生存期改善有限,但是多数患者应用卡培他滨联合厄洛替尼治疗后可以明显提高生活质量,这对于胰腺癌患者中也是非常有益的。

该方案的不良反应主要是血液学毒性和皮疹。I~II度不良反应经过对症处理均可恢复,无需停药或者减量。没有出现III~IV度化疗毒副作用。皮疹主要表现为I~II度,没有因为皮疹而需要停药的案例,经过分析,出现皮疹的患者疗效优于没有皮疹的患者,这种结果与Kulke等的是一致的,并且与国际、国内相关靶向药物的研究结果一致,可能与药物吸收代谢的个体差异有关。

综上所述,卡培他滨联合厄洛替尼二线治疗胰腺癌是一种有效方案,可以改善患者生存状况,提高生活质量,而且不良反应可以耐受。但受益者仅有部分,说明在胰腺癌发展过程中不仅有EGFR的突变,还涉及其他基因的改变。不仅如此,EGFR本身序列的改变也会影响厄洛替尼的治疗反应,对于胰腺癌的二线治疗研究仍然任重道远。

## 参考文献

- [1] Cartwright T H, Cohn A, Varkey J A, et al. Phase III study of oral capecitabine in Patients with advanced or metastatic pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(2): 160.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. Ca Cancer J Clin, 2007, 57(3): 43-66.
- [3] Hoang S N, Hoverman J R, Turnwald B, et al. Second-line pancreatic cancer therapy: Patterns of care and survival[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15): 6131.
- [4] 陆嘉德. 晚期胰腺癌的分子靶向治疗[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(8): 590-596.
- [5] Kulke M H, Blaszkowsky L S, Ryan D P, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(3): 47-87.

(收稿日期: 2012-02-03) (本文编辑: 连胜利)