

GS 方案一线化疗后序贯替吉奥治疗晚期胰腺癌的临床观察

叶万立, 王建芳, 吴东平, 孙彩萍(绍兴市人民医院, 浙江大学绍兴医院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 比较晚期胰腺癌一线 GS 方案化疗后疾病得到控制者序贯替吉奥(S-1)单药治疗的疗效和对生存期的影响。方法 32 例患者经一线 GS(吉西他滨+替吉奥)方案化疗 4 周期后, 获得疾病控制的晚期胰腺癌患者, 随机(1:1)分为序贯 S-1 组(S-1 组)和随访观察组(观察组)。每治疗 2 周期后评价疗效, 观察无进展生存时间(PFS)、总生存时间(OS)及不良反应。结果 32 例患者均可评价疗效。S-1 组共接受 93 周期单药 S-1 化疗, S-1 组和观察组中位 PFS 分别为 7.0 个月和 5.2 个月, 中位 OS 分别为 10.7 个月和 7.5 个月, 2 组 PFS 和 OS 比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。S-1 组不良反应大多数表现为 1~2 级, 3~4 级仅有 1 例粒细胞减少及 1 例腹泻, 2 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 晚期胰腺癌一线 GS 方案化疗后疾病得到控制者序贯 S-1 单药治疗安全有效, 能显著延长患者的 PFS 及 OS, 且不良反应轻。

关键词: 替吉奥; 吉西他滨; 胰腺癌; 序贯化疗

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2014)06-0756-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.030

Effects of Sequential Chemotherapy with S-1 Followed by First-line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer

YE Wanli, WANG Jianfang, WU Dongping, SUN Caiping(Department of Radiation Oncology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the efficacy and safety in patients with advanced pancreatic cancer sequential chemotherapy with single-agent S-1 following gemcitabine plus S-1 initial first-line therapy. **METHODS** Thirty-two patients of advanced pancreatic cancer who received first-line chemotherapy with gemcitabine plus S-1 for 4 cycles, after achieving disease stabilization were randomized(1:1 fashion) to receive single-agent S-1 sequential chemotherapy (80 mg·m⁻²·d⁻¹) for 14 days(S-1 group) or observation without treatment (observation group) until progression of disease, 21 days for a period of treatment. The outcomes of eligible randomized controlled trials included progression-free survival(PFS), overall survival(OS) and toxicities. **RESULTS** Thirty-two patients were evaluable for toxicity and survival in two groups. Median PFS and OS of S-1 group versus observation group were 7.0 months(95%CI, 6.6–7.4) vs 5.2 months(95%CI, 4.6–5.8) ($P<0.05$), and 10.7 months(95%CI, 9.9–11.5) vs 7.5 months(95%CI, 6.3–8.7) ($P<0.05$), respectively. The median PFS and OS showed significant difference between two groups. Toxicity including hematologic and non-hematologic toxicity in S-1 group was little higher than that in observation group($P>0.05$), only two patients developed toxicities of National Cancer Institute Common Toxicity Criteria(NCI CTC) Grade 3–4. **CONCLUSION** Single-agent S-1 sequential chemotherapy therapy following gemcitabine plus S-1 initial first-line therapy is feasible, and extended the PFS and OS, and showed a favorable toxicity profile.

KEY WORDS: S-1; gemcitabine; pancreatic cancer; sequential chemotherapy

胰腺癌恶性程度极高, 我国第 3 次死亡回顾性调查^[1]结果显示死亡率为 2.62/10 万, 为恶性肿瘤死因顺位第 7 位。胰腺癌预后很差, 多数患者诊断时已属晚期, 无法手术切除, 其中位生存期仅为 5~7 个月^[2]。目前以吉西他滨(gemcitabine, GEM)为基础的 4 周期化疗为晚期胰腺癌一线标准治疗, 荟萃分析表明, 与最佳支持治疗相比, 患者的生存质量及生存时间均获明显改善^[3-5]。但完成 4 周期化疗后疾病得到控制者[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+疾病稳定(SD)], 是否应给予序贯化

疗、最佳支持治疗或等待观察, 目前尚存争议。本研究旨在观察晚期胰腺癌一线化疗后疾病得到控制者序贯替吉奥(S-1)单药化疗的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

笔者所在医院 2010 年 1 月—2012 年 1 月收治的经一线 GS(GEM+S-1)方案化疗 4 周期后疾病得到控制(CR+PR+SD)的晚期胰腺癌患者 32 例, 男 19 例, 女 13 例, 年龄 31~70 岁, 中位年龄 52.5 岁, 其中获得病理 25 例(导管腺癌 21 例, 神经内

分泌癌 2 例,黏液癌 2 例);原发灶位于胰头部 17 例、胰体部 9 例、胰尾部 6 例。所有患者影像学检查至少有 1 个可测量病灶,其中有 19 例患者可测量 ≥ 2 个病灶; ECOG 体能状态评分 0~2 分,预计生存时间 ≥ 3 个月。血常规、凝血功能、肝、肾功能及心电图等正常。排除标准:伴有吞咽困难、完全或不完全消化道梗阻、消化道活动性出血、穿孔等致口服替吉奥有困难者;妊娠或哺乳;临床症状明显的心血管呼吸系统疾病等。所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均给予 4 周期 GS 方案化疗,第 1, 8 天静滴 GEM $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,第 1~14 天早晚分 2 次口服 S-1 胶囊 $80\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,21 d 为 1 个疗程。随机分成序贯 S-1 组($n=16$)和随访观察组($n=16$)。2 组患者的一般临床资料间无显著性差异,具有可比性,见表 1。S-1 组于 4 周期化疗结束后第 21 天开始治疗,采用 S-1 胶囊 $80\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 维持化疗,分早晚 2 次口服,第 1~14 天,21 d 为 1 个疗程,直到疾病进展或不能耐受不良反应。观察组:随访观察,必要时行止痛,缓解症状的治疗,不包括细胞毒药物化疗及放疗。2 组每周复查血常规及肝、肾功能,在每治疗 2 周期后评价疗效及不良反应情况。治疗过程中如出现不能耐受的不良反应、疾病进展或患者拒绝时治疗中止。序贯 S-1 组如果在 2 个连续周期出现 3 级不良反应或者出现 1 次 4 级不良反应, S-1 胶囊剂量降至 $60\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

表 1 晚期胰腺癌患者临床特征($n=32$)

Tab 1 Characteristics of patients($n=32$)

临床特征	S-1 组($n=16$)	观察组($n=16$)
性别		
男/例(%)	8(50.0)	11(68.8)
女/例(%)	8(50.0)	5(31.2)
中位年龄(范围)/岁	51.7(38~69)	54.2(31~70)
ECOG 评分		
0 分/例(%)	4(25.0)	3(18.7)
1 分/例(%)	9(56.3)	11(68.8)
2 分/例(%)	3(18.7)	2(12.5)
分期		
AJCC III 期/例(%)	11(68.8)	9(56.3)
AJCC IV 期/例(%)	5(31.2)	7(43.7)
组织学		
腺癌/例(%)	9(56.3)	12(75.0)
其他类型/例(%)	1(6.3)	3(18.7)
CA199/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	834.2 ± 498.5	767.8 ± 459.3

1.3 疗效和安全评价

以确诊之日作为观察起点,首次 GS 方案化疗

前影像学资料(CT 或者 MRI)作为基线,每 2 周期复查一次影像学检查。客观疗效评价根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行。不良反应按美国国立癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI-CTC) 3.0 进行评价。

1.4 统计学方法

统计学处理采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,用 Kaplan-Meier 法计算无进展生存时间和总生存时间,其显著性检验用 Log-rank 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。各组不良反应的比较应用 Fisher 精确概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

32 例患者均可评价疗效,中位随访时间为 8.7 个月(5.3~14.0 个月)。4 周期 GS 方案化疗结束后,序贯 S-1 组共接受 93 周期单药 S-1 化疗,中位无进展生存时间(PFS)为 7.0 个月(95%CI, 6.6~7.4 个月),观察组中位 PFS 为 5.2 个月(95%CI, 4.6~5.8 个月),Log-rank 检验显示 2 组无进展生存率曲线差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1;而 2 组中位总生存时间(OS)分别为 10.7 个月(95%CI, 9.9~11.5 个月)及 7.5 个月(95%CI, 6.3~8.7 个月),Log-rank 检验显示总生存率曲线差异同样有统计学意义($P<0.05$),结果见图 2。

2.2 不良反应

所有患者全部进行不良反应的观察,最常见的不良反应为:骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、乏力、厌食及肝功能损伤,不良反应可耐受。2 组不良反应发生率相近($P>0.05$),大多为 1~2 级不良反应,见表 2。2 组均无因不良反应中止治疗,无治疗相关性死亡。

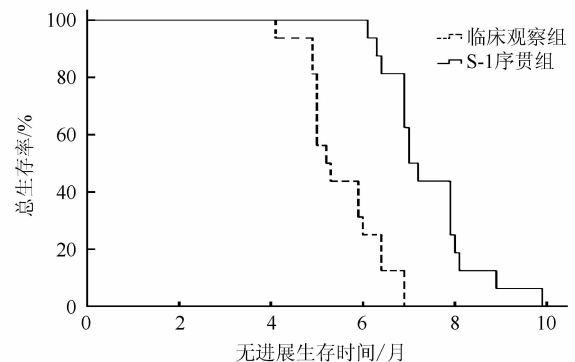


图 1 2 组无进展生存率曲线

Fig 1 The Kaplan-Meier survival analysis for progression-free survival

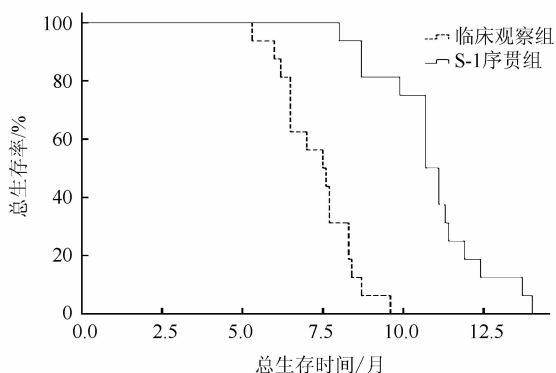


图2 2组总生存率曲线

Fig 2 The Kaplan-Meier survival analysis for overall survival

表2 2组不良反应比较

Tab 2 Adverse reactions in two groups

不良反应	1~2级/例(%)		3~4级/例(%)	
	S-1组	观察组	S-1组	观察组
血液学不良反应				
中性粒细胞减少	9(56.3)	5(31.3)	1(6.3)	0
血小板减少	3(18.8)	1(6.3)	0	0
贫血	10(62.5)	9(56.3)	0	0
非血液学不良反应				
恶心呕吐	4(25.0)	5(31.3)	0	0
腹泻	4(25.0)	1(6.3)	1(6.3)	0
乏力	3(18.8)	9(56.3)	0	0
厌食	7(43.8)	5(31.3)	0	0
肝功能损伤	6(37.5)	1(6.3)	0	0

3 讨论

对于晚期胰腺癌，目前治疗是以化疗为主的综合治疗，虽然近年来在化疗方面取得了一些进展，但其标准一线化疗方案的疗效已达到平台，中位生存期仍未突破1年。GEM仍然是晚期胰腺癌患者一线化疗的金标准，是新联合方案的基础药物。S-1和GEM具有协同抗肿瘤活性，且二者不存在毒性交叉。日本的GEST研究^[6]结果显示，S-1单药治疗的OS不劣于吉西他滨(S-1 vs GEM: 9.7个月 vs 8.8个月; HR=0.96, 95%CI: 0.78~1.18, $P<0.001$), 而S-1组患者的缓解率高于GEM组(S-1 vs GEM: 21% vs 13.3%); GS联合化疗显著提高PFS(GS vs GEM: 5.7个月 vs 4.1个月; HR=0.66, 95%CI: 0.54~0.81, $P<0.001$), 但未显著改善OS(GS vs GEM: 10.1个月 vs 8.8个月; HR=0.88, 95%CI: 0.7~1.08, $P=0.15$), 不过GS联合化疗在改善生活质量方面有明显的优势($P=0.003$)。而另一项有关S-1联合GEM化疗的III期多中心、开放、随机对照GEMSAP研究^[7]也得出类似结论,GS组和GEM

单药组的中位PFS分别为5.4个月和3.6个月($P=0.036$); 中位OS分别为13.5个月和8.8个月($P=0.104$)。结果显示,GS联合化疗显著延长PFS,并能够提高1年生存率,但对OS的改善无统计学意义。II期随机JACCRO PC-01研究^[8]结果显示,GS联合化疗对比GEM单药,不仅提高了客观缓解率(ORR, 28.3% vs 6.8%, $P=0.005$)和疾病控制率(DCR, 64.2% vs 44.1%), PFS(6.15个月 vs 3.78个月, $P=0.0007$)和OS(13.7个月 vs 8.0个月, $P=0.035$)也得到显著提高。

S-1胶囊是替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾的复方制剂,组成摩尔比为1:0.4:1,替加氟为5-FU的衍生物,能在体内转化为5-FU;吉美嘧啶和奥替拉西钾是2种生化调节剂,吉美嘧啶可抑制5-FU的分解,使5-FU在血浆和肿瘤组织中更长时间地保持稳定的血药浓度,从而增强抗肿瘤活性;奥替拉西钾可降低5-FU胃肠道的毒性及不良反应。这2种生化调节剂可使患者体内能够保持较高的5-FU血药浓度,提高抗癌活性同时降低了药物的消化道毒性。S-1应用方便,可以起到5-FU持续泵注的治疗效果。2005年日本的一项早期II期临床研究^[9]表明,转移性胰腺癌患者对替吉奥的应答率达21%,随后同年S-1被批准用于转移性胰腺癌。后期进行的2项II期试验^[10-11]表明,S-1对于初治的晚期胰腺癌患者是有效且耐受性良好的。2013年ASCO年会上日本学者Katsuhiko教授报告的随机III期临床研究JASPAC-01^[12]中期分析结果显示,S-1单药用于胰腺癌术后辅助化疗OS不劣于、甚至优于吉西他滨组(HR=0.56, 95%CI: 0.42~0.74; 非劣效性差异 $P<0.0001$, 优效性差异 $P<0.0001$), S-1组和吉西他滨组的2年OS分别为70%(95%CI: 63~76)和53%(95%CI: 46~60), 2年无复发生存(RFS)分别为49%和29%,中位RFS分别为23.2个月和11.2个月,且治疗的耐受性和安全性较好。基于上述研究,S-1单药治疗不仅在晚期胰腺癌治疗上,而且在胰腺癌术后辅助治疗上均有获益且耐受性良好。

对于晚期胰腺癌标准一线化疗后疾病得到控制的患者,待复发后再使用二线治疗,对于一般状况良好的患者可能导致一线治疗的无疾病进展时间短,而出现进展后的二线化疗疗效更为有限,治疗窗短。另外,一线治疗有效的患者心理上也希望治疗能持续。但是国内外尚无晚期胰腺癌患

者一线化疗疾病得到控制后应用序贯化疗的临床随机对照研究。因此,笔者对GS方案化疗后取得疾病控制的晚期胰腺癌患者采用序贯S-1单药化疗,结果显示,中位PFS(7.0个月 vs 5.2个月, $P<0.05$)和OS(10.7个月 vs 7.5个月, $P<0.05$)均优于观察组,获得较好的疗效。在安全性方面,序贯S-1单药化疗患者耐受性良好,大多数表现为1~2级不良反应,3~4级不良反应仅有1例粒细胞减少及1例腹泻,2组之间无明显统计学差异。序贯S-1治疗在临床上广泛应用还需要更多的循证医学证据,期待未来的试验结果能进一步确认其疗效和安全性。

REFERENCES

- [1] KONG L Z, ZHAO P. Report of Cancer Mortality in China—The National Third Review on Cause of Death(中国肿瘤死亡报告—全国第三次死因回顾性调查) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 132-143.
- [2] BURRIS H A. Recent updates on the role of chemotherapy in pancreatic cancer [J]. Semin Oncol, 2005, 32(4 Suppl 6): S1-S3.
- [3] NI Q X, FU D L. Combined therapy based on biological characteristics of pancreatic cancer [J]. J Surg Concept Pract(外科理论与实践), 2006, 11(6): 471-474.
- [4] BANU E, BANU A, FODOR A, et al. Meta-analysis is pfrandomized trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer [J]. Drugs Aging, 2007, 24(10): 867-879.
- [5] BURRIS H, 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.
- [6] UENO H, IOKA 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, 2013, 31(13): 1640-1648.
- [7] NAKAI Y, ISAYAMA H, SASAKI T, et al. Multicentre randomized phase II study trail of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study [J]. Br J Cancer, 2012, 106(12): 1934-1939.
- [8] OZAKA M, MATSUMURA Y, ISHII H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer(Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study) [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(5): 1197-1204.
- [9] UENO H, OKUSAKA T, IKEDA M, et al. An eaely phase II study of S-1 in patients with metastatic cancer [J]. Oncology, 2005, 68(2/3): 171-178.
- [10] STRUMBERG D, BERGMANN L, GRAEVEN U, et al. First-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer: results of a Phase II trial with S-1(CESAR-Study group) [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48(7): 470-472.
- [11] SCHULTHEIS B, STRUMBERG D, BERGMANN L, et al. Results of a phase II trial of S-1 as first-line treatment of metastatic pancreatic cancer (CESAR-study group) [J]. Invest New Drugs, 2012, 30(3): 1184-1192.
- [12] AKIRA F, KATSUHIKO U, NARIKAZU B, et al. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2013(31): 244s; supplement, abstract 4008.

收稿日期: 2013-12-22

辛伐他汀对冠心病患者 hs-CRP、MMP-9 和 TGF- β 1 的作用

徐翌, 柳茵, 励伟芬(杭州师范大学附属医院, 杭州 310015)

摘要: 目的 探讨辛伐他汀对冠心病患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、人基质金属蛋白酶-9(MMP-9)以及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的影响。方法 选取 60 例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者, 随机分为观察组和对照组各 30 例。2 组患者均给予常规二级预防药物治疗, 观察组加用辛伐他汀 40 mg·d⁻¹ 口服, 对照组加用辛伐他汀 20 mg·d⁻¹ 口服, 治疗 6 个月后, 对比 2 组患者 hs-CRP、MMP-9、TGF- β 1 以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。结果 经过治疗后, 2 组患者 LDL-C、MMP-9 以及 hs-CRP 浓度均显著下降($P<0.05$), 而治疗前后 TGF- β 1 水平比较, 差异没有统计学意义($P>0.05$); 观察组治疗后, LDL-C、MMP-9 以及 hs-CRP 浓度显著低于对照组($P<0.05$), 2 组患者治疗后的 TGF- β 1 水平比较, 差异没有统计学意义($P>0.05$)。观察组 LDL-C 的达标率及强化达标率为 93.33%, 66.67%, 均显著高于对照组(73.33%, 33.33%, $P<0.05$)。结论 服用辛伐他汀 6 个月能够降低血脂和炎症因子水平, 且强化降脂治疗方案的疗效更佳。

关键词: 辛伐他汀; 冠心病; 超敏 C 反应蛋白; 人基质金属蛋白酶-9; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)06-0759-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.031

作者简介: 徐翌, 男, 副主任医师 Tel: (0571)88303590 E-mail: xuzhao888@126.com