

替吉奥并吉西他滨治疗晚期胰腺癌的临床效果

张树彬 吕海涛 段佳悦 闫长青 刘建华

(河北医科大学第二医院肝胆外科,河北 石家庄 050000)

[摘要] **目的** 探讨替吉奥并吉西他滨治疗晚期胰腺癌的临床效果。**方法** 以 2013 年 1 月—2016 年 1 月于我院住院的晚期胰腺癌病人 94 例作为研究对象,随机分为对照组和研究组,其中对照组 47 例,采用吉西他滨治疗,研究组 47 例,采用替吉奥并吉西他滨治疗。比较两组病人的治疗效果、临床受益反应(CBR)、不良反应以及病人生存情况。**结果** 研究组治疗总有效率和 CBR 明显高于对照组($\chi^2=4.41, 6.13, P<0.05$)。两组病人不良反应发生率比较,差异无显著性($P>0.05$)。两组病人 5 个月生存率比较差异无显著性($P>0.05$);研究组 9、12 个月生存率明显高于对照组($\chi^2=10.36, 8.24, P<0.05$)。**结论** 替吉奥并吉西他滨可提高晚期胰腺癌病人治疗效果,明显延长病人生存周期,但不良反应无明显增加,值得在临床推广应用。

[关键词] 胰腺肿瘤;吉西他滨;替吉奥;药物疗法;联合;治疗结果

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

CLINICAL EFFICACY OF S-1 PLUS GEMCITABINE IN TREATMENT OF ADVANCED PANCREATIC CARCINOMA ZHANG

Shubin, LYU Haitao, DUAN Jiayue, YAN Changqing, LIU Jianhua (Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical efficacy of S-1 plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic carcinoma. **Methods** A total of 94 patients with advanced pancreatic carcinoma who were hospitalized in our hospital from January 2013 to January 2016 were randomly divided into control group and study group. The 47 from the control group were treated with gemcitabine, while the other 47 from the study group were treated with S-1 plus gemcitabine. Treatment outcome, clinical benefit response (CBR), adverse events, and patient survival were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the study group showed significantly higher overall response rate and CBR ($\chi^2=4.41, 6.13, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in 5-month survival rate between the two groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the study group had significantly higher 9-month and 12-month survival rates ($\chi^2=10.36, 8.24, P<0.05$). **Conclusion** S-1 plus gemcitabine can improve the treatment outcome of patients with advanced pancreatic carcinoma and significantly prolong their survival, but without significantly increasing adverse events, so it holds promise for clinical application.

[KEY WORDS] Pancreatic neoplasms; Gemcitabine; S-1; Drug therapy, combination; Treatment outcome

胰腺癌属于消化道恶性肿瘤,发病率较高,死亡率极高,严重影响病人生命安全。目前胰腺癌的发病机制尚未完全明确,研究认为可能与遗传、环境等因素密切相关^[1-2]。由于胰腺癌早期缺乏典型的临床症状,影像学检查不明显,因此多数病人检查出胰腺癌时已至晚期,错过最佳治疗时间^[3]。吉西他滨是目前治疗胰腺癌的一线药物,但单纯治疗效果并不理想。因此如何联合用药提高胰腺癌的治疗效果一直是人们关注的重点。本研究旨在探讨吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌病人的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2016 年 1 月我院收治的晚

期胰腺癌病人 94 例。纳入标准:①经手术病理检查符合晚期胰腺癌的诊断标准^[4];②年龄 18~80 岁;③卡氏评分(KPS)超过 80 分;④自愿参加本研究;⑤既往未进行相关放化疗治疗。排除标准:①对本研究药物过敏;②有放化疗史;③预计生存期不足 3 个月;④合并其他的恶性肿瘤。病人分为对照组和研究组,其中对照组 47 例,研究组 47 例。对照组男 26 例,女 21 例;年龄 34~78 岁,平均(51.2±4.6)岁;研究组男 25 例,女 22 例;年龄 32~76 岁,平均(51.6±4.5)岁。两组病人性别、年龄比较差异均无显著性($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组病人静脉滴注吉西他滨(Lilly France S. A.S.礼来公司,健择,规格为每只 1 000 mg,批号为 H20100301),每次 30 min,剂量 1 000 mg/m²,第 1、8 天各治疗 1 次。研究组在注射吉西他滨基础上口服替吉奥(山东新时代药业有限公司,维康达,国

药准字 H20080802)每天 2 次,连用 2 周。剂量:体表面积<1.25 m²,80 mg/d;1.25 m²≤体表面积<1.50 m²,100 mg/d;体表面积≥1.50 m²,120 mg/d。

1.3 观察指标

观察两组病人治疗效果、临床受益反应(CBR)、不良反应以及两组病人生存情况。根据实体瘤疗效标准^[5]判定疗效,分为完全缓解(CR):治疗后肿瘤消失,肿瘤标志物水平正常,维持 4 周以上;部分缓解(PR):治疗后目标病灶长径减少超过 30%,维持 4 周以上;稳定(SD):治疗以后目标病灶变化介于 PR、进展(PD)之间;PD:治疗后目标病灶长径增加超过 20%。CBR 为至少下列一项指标好转持续 4 周或以上,且无一指标恶化:①镇痛药用量减少≥50%;②疼痛强度减轻≥50%;③体力状况(KPS 评分)改善≥20 分;④体质量增加≥7% 且无液体潴留。参照美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)标准行不良反应评估^[6]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计处理,计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组病人治疗效果和 CBR

研究组治疗后的总有效率以及 CBR 明显高于对照组,差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 4.41、6.13, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组病人不良反应和生存情况比较

两组病人不良反应发生率比较,差异无显著意义($P > 0.05$)。所有病人给予相应针对性处理后并发病消失。见表 2。研究组 9、12 个月生存率明显高于对照组($\chi^2 = 10.36、8.24, P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组病人治疗效果和 CBR 比较

组别	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	总有效情况 (例(χ/%))	CBR (例(χ/%))
对照组	4	10	25	8	14(29.79)	18(38.30)
研究组	9	15	20	3	24(51.06)	30(63.83)

表 2 两组病人不良反应情况比较(例(χ/%))

组别	不良反应等级	白细胞下降	血小板下降	贫血	恶心呕吐	肝功能损伤	皮疹
对照组	I ~ II 级	14(29.79)	8(17.02)	9(19.15)	23(48.94)	6(12.77)	11(23.40)
	III ~ IV 级	0(0)	1(2.13)	0(0)	1(2.13)	0(0)	0(0)
研究组	I ~ II 级	16(34.04)	11(23.40)	13(27.66)	25(53.19)	8(17.02)	15(31.91)
	III ~ IV 级	1(2.13)	1(2.13)	0(0)	2(4.26)	0(0)	0(0)

表 3 两组病人生存情况比较(例(χ/%))

组别	5 个月	9 个月	12 个月	18 个月
对照组	41(87.23)	13(27.66)	4(8.50)	0(0)
研究组	43(91.49)	26(55.32)	17(36.17)	3(6.38)

3 讨 论

胰腺癌是消化道恶性肿瘤之一,其恶性程度高,预后差,死亡率高,严重威胁病人生命安全。临床早期检出率极低,多数病人检出后已为胰腺癌晚期,化疗药物为临床治疗晚期胰腺癌的首选方案^[7-8]。吉西他滨是一种细胞周期特异性抗代谢类药物,可作用于细胞的 S 周期,在一定条件下阻止 G₁ 期细胞向 S 期发展^[9]。目前研究发现吉西他滨对胰腺癌细胞具有较好的治疗效果,相对于氟尿嘧啶更能延长病人生存周期,获得更大临床收益^[10-11]。虽然吉西他滨在临床上被认为是治疗晚期胰腺癌的一线药物,但吉西他滨单一用药治疗效果并不理想,病人生存率较低^[12]。

吉西他滨联合其他药物治疗胰腺癌的研究结果显示,联合用药的临床效果更佳,可以提高病人生存率^[13]。如吉西他滨联合奥沙利铂可有效提高治疗有效率,进一步延长病人生存率,效果优于单独使用吉西他滨^[14]。但是否会增加化疗的毒副作用也一直是临床争议的焦点^[15-16]。替吉奥是氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂,主要由吉美嘧啶、奥替拉西以及替加氟三种成分组成,具有良好的生物利用度,可在机体内转化为 5-氟尿嘧啶,从而达到治疗效果^[17-18]。本研究组采用吉西他滨并替吉奥治疗后总有效率和 CBR 明显高于对照组,提示联合用药进一步提高了化疗药物的有效率,对肿瘤杀伤力更强。不良反应方面,两组病人恶心呕吐发生频率较高,其次为白细胞计数降低以及皮疹,且两组不良反应发生率无差异,对照组 2 例出现 III ~ IV 级不良反应,研究组也仅 4 例出现 III ~ IV 级不良反应。而多数不良反应仅为白细胞减少、血小板减少以及皮疹、恶心呕吐等,并未出现感染及出血等严重并发症,给予相应处理后病人恢复正常,并发症消失。可见联合治疗并不会

引起严重的不良反应,治疗安全有效。随访发现两组病人 5 个月生存率无差异,研究组病人 9、12 个月生存率明显高于对照组,提示联合用药病人远期生存率也有一定提高,与目前研究结果相符。

综上所述,替吉奥并吉西他滨对晚期胰腺癌病人治疗效果较好,可明显提高治疗效果,不良反应无明显增加,可明显延长病人生存周期,值得在临床应用及推广。

[参考文献]

- [1] 李小明,胡爱虹,张帆,等. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期转移性胰腺癌的临床疗效和安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015,31(4):261-263.
- [2] 彭小波,颜芳,王斌,等. 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[J]. 中国癌症杂志, 2015,25(1):63-66.
- [3] HUBNER R A, WORSNOP F, CUNNINGHAM D, et al. Gemcitabine plus capecitabine in unselected patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2013,42(3):511-515.
- [4] 陈菊香,周红轩,马兰,等. 吉西他滨联合奥沙利铂或替吉奥对比吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌临床观察[J]. 安徽医药, 2015,19(2):359-362.
- [5] 周丽娜,王李强,徐海源,等. 替吉奥单药及其联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的临床观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2015,27(5):328-331.
- [6] 柯庆华,蔡新宇,杜伟,等. 替吉奥+吉西他滨诱导化疗后序贯替吉奥联合放疗治疗中晚期胰腺癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2015,23(23):3467-3470.
- [7] 周志鹏,谭向龙,王维君,等. 胰头十二指肠切除术后替吉奥辅助化疗对老年胰腺癌患者预后及免疫功能影响分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016,8(6):172-175.

- [8] 赵亚楠,吴欣爱. 替吉奥单药对比吉西他滨单药一线治疗老年晚期胰腺癌的疗效分析[J]. 中国实用医刊, 2016,(2):48-50.
- [9] 徐子舒,吴欣爱. 吉西他滨联合替吉奥与联合顺铂治疗晚期胰腺癌的疗效比较[J]. 中国现代医学杂志, 2017,27(10):103-106.
- [10] 李斌. 晚期胰腺癌患者应用吉西他滨联合替吉奥治疗的临床效果评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2016,15(8):771-773.
- [11] 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.
- [12] 李明君,王文刚,秦艳茹,等. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的临床观察[J]. 中国继续医学教育, 2016,8(20):153-155.
- [13] 周学军,吴方红. 吉西他滨联合替吉奥对进展期胰腺癌的临床疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015,20(1):45-46.
- [14] 程月鹃,孟长婷,邵亚娟,等. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017,39(4):562-567.
- [15] CILIBERTO D, BOTTA C, CORREALE P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials[J]. *Eur J Cancer*, 2013,49(3):593-603.
- [16] 王文辉,刘武,彭振宇,等. 单药口服替吉奥与单药吉西他滨对中晚期胰腺癌的综合疗效比较[J]. 实用癌症杂志, 2016,31(4):632-634.
- [17] TUDINI M, PALLUZZI E, CANNITA K, et al. Modulation of GemOx chemotherapy according to CIRS in elderly patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012,27(2):423-432.
- [18] 程月鹃,孟长婷,邵亚娟,等. 吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017,39(4):562-567.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 41 页)

- [18] ZHAO S, MEI Y, WANG J, et al. Different levels of CEA, CA153 and CA125 in milk and benign and malignant nipple discharge[J]. *PLoS One*, 2016,11(6):e0157639.
- [19] 孙科,吴永梅. 异常糖链糖蛋白在食管、胃、大肠癌前病变中的相关研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015,26(3):508-510.
- [20] LAN F, ZHU M, QI Q, et al. Prognostic value of serum tumor abnormal protein in gastric cancer patients[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016,5(1):216-220.
- [21] 徐阳,孙英刚,孙力勇,等. 异常糖链糖蛋白检测对恶性肿瘤患者临床意义的研究现状[J]. 中国医药生物技术, 2017,12(5):445-448.
- [22] 包自阳,朱彩凤,李建秋,等. 缬沙坦对 IgA 肾病大鼠血清 IgA1 异常糖基化的影响[J]. 中国现代应用药学, 2014,31(3):274-278.
- [23] WANG L, HUANG X E, JI Z Q, et al. Safety and efficacy of a mouth-rinse with granulocyte colony stimulating factor in patients with chemotherapy-induced oral mucositis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016,17(1):413-418.

- [24] ZHANG L, GUO X, MIN Y, et al. Tumor abnormal protein (TAP) examination contributes to primary diagnosis of bladder cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(10):18528-18532.
- [25] 金韩,展红光,崔熙. 肿瘤异常蛋白检测系统对消化系统肿瘤检测效力的评价[J]. 现代医学, 2006,34(4):270-271.
- [26] 成琳,杨良根,许凌云,等. 乳腺癌患者肿瘤异常蛋白表达的影响因素研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018,28(26):60-62.
- [27] 史英,柳志宝,赵瑾,等. 肿瘤异常蛋白在乳腺癌患者中的表达及其与化疗效果相关性[J]. 现代仪器与医疗, 2016,22(6):97-99.
- [28] 王速捷,韩有溪,木妮热·木沙江. TAP1、TAP2 在乳腺癌中的表达及临床价值的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016,32(16):2761-2763.
- [29] 黄俊勇. 肿瘤异常蛋白在乳腺癌患者中的表达及其与化疗效果相关性[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018,5(8):37.
- [30] 邴振,卢愿,孙立荣,等. 异常糖链糖蛋白在肿瘤发生发展中的作用及检测进展[J]. 齐鲁医学杂志, 2015,30(2):245-246, 252.

(本文编辑 耿波 厉建强)