

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.10.021

文章编号: 1005-8982(2017)10-0103-04

## 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

徐子舒, 吴欣爱

(郑州大学第一附属医院 肿瘤内科, 河南 郑州 450052)

**摘要:目的** 对比吉西他滨联合替吉奥与吉西他滨联合顺铂治疗晚期胰腺癌的临床疗效与安全性。**方法** 45 例晚期胰腺癌患者, 随机分为吉西他滨联合替吉奥组(GS 组, 23 例)与吉西他滨联合顺铂组(GP 组, 22 例)。GS 组: 吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 和 8 天静脉滴注, 替吉奥胶囊 75 mg/(m<sup>2</sup>·d), 第 1~14 天餐后 30 min 口服, 2 次/d, 21 d 为一周期; GP 组: 吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 和 8 天静脉滴注, 顺铂 25 mg/(m<sup>2</sup>·d), 第 2~4 天静脉滴注, 21 d 为一周期。**结果** GS 组与 GP 组疾病控制率(CR+PR+SD)分别为 78.3%和 72.7%, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。GS 组与 GP 组中位无疾病进展时间分别为 5.75 个月和 4.50 个月( $P<0.05$ ), 中位总生存时间分别为 9 个月和 8 个月( $P>0.05$ )。两组主要毒副反应为血液学毒性及消化道反应, GP 组恶心、呕吐发生率高于 GS 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 吉西他滨联合替吉奥与联合顺铂治疗晚期胰腺癌安全有效, 前者较后者毒副发生率低且可耐受, 在延长生存期方面有一定优势, 但差异无统计学意义。

**关键词:** 胰腺癌; 吉西他滨; 替吉奥; 顺铂

**中图分类号:** R735.9

**文献标识码:** A

## Comparison of clinical efficacy of Gemcitabine plus S-1 with Gemcitabine plus Cisplatin in treatment of advanced pancreatic cancer

Zi-shu Xu, Xin-ai Wu

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University,  
Zhengzhou, Henan 450052, China)

**Abstract: Objective** To compare the clinical efficacy and safety of Gemcitabine plus S-1 with Gemcitabine plus Cisplatin in the treatment of advanced pancreatic cancer. **Methods** Forty-five patients with advanced pancreatic cancer were randomly divided into Gemcitabine plus S-1 (GS) group (23 cases) and Gemcitabine plus Cisplatin (GP) group (22 cases). The patients in the GS group were treated with Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> intravenous drip on days 1 and 8, and S-1 capsules 75 mg/(m<sup>2</sup>·d), twice a day on days 1-14, repeated every 21 days. The patients in the GP group received Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> intravenous drip on days 1 and 8, and Cisplatin 25 mg/(m<sup>2</sup>·d) intravenous drip on days 2-4, repeated every 21 days. **Results** The disease control rate was 78.3% in the GS group and 72.7% in the GP group, there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). In the GS group and the GP group, the median progression-free survival (PFS) was 5.75 months and 4.5 months respectively ( $P < 0.05$ ), and the median overall survival was 9 months and 8 months respectively ( $P > 0.05$ ). The main adverse reactions were hematology toxicity and gastrointestinal reactions in both groups. The incidences of nausea and vomiting in the GP group were significantly higher than those in the GS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Both regimens are effective and safe for the treatment of advanced pancreatic cancer. Compared to the GP regimen, GS regimen has lower incidences of adverse reactions and excellent tolerance, it also shows superiority in prolonging survival time though without statistical difference.

**Keywords:** pancreatic cancer; Gemcitabine; S-1; Cisplatin

收稿日期: 2016-10-16

[通信作者] 吴欣爱, E-mail: wxahello@163.com; Tel: 86-0371-66295552

胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率呈逐年上升的趋势,其死亡率居恶性肿瘤的第 4 位<sup>[1]</sup>。由于胰腺癌早期发现率极低且恶性程度很高,待临床确诊时多数已处于晚期,失去根治性手术切除机会,中位生存期仅为 6~9 个月<sup>[2]</sup>,因此化疗成为晚期胰腺癌极其重要的治疗手段<sup>[3]</sup>。目前吉西他滨单药已成为晚期胰腺癌的一线标准治疗方案<sup>[4]</sup>,但疗效及中位生存时间仍不能达到满意。本研究分别采用吉西他滨联合替吉奥与联合顺铂治疗晚期胰腺癌,对比其临床疗效与安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2014 年 2 月至 2015 年 4 月郑州大学第一附属医院肿瘤科 45 例晚期胰腺癌患者,随机分为吉西他滨联合替吉奥组 23 例(GS 组)与吉西他滨联合顺铂组 22 例(GP 组)。GS 组中,男 13 例,女 10 例;年龄 32~78 岁,平均年龄( $55.391 \pm 12.691$ )岁;病理类型:导管细胞癌者 15 例,腺泡细胞癌者 8 例;肿瘤部位:胰头癌 16 例,胰体尾癌 7 例;临床分期:Ⅲ期者 9 例,Ⅳ期者 14 例。GP 组,男 12 例,女 10 例;年龄 35~76 岁,平均年龄( $53.364 \pm 12.545$ )岁;病理类型:导管细胞癌者 13 例,腺泡细胞癌者 9 例;肿瘤部位:胰头癌 14 例,胰体尾癌 8 例;临床分期:Ⅲ期者 8 例,Ⅳ期者 14 例。两组间性别、年龄、肿瘤病理类型、肿瘤部位及肿瘤分期等差异无统计学意义,具有可比性。纳入标准:①细胞学或组织病理学证实为胰腺癌;②局部晚期或已发生远处转移,无手术指征;③既往未接受过任何放疗化疗;④ECOG 0~2 分;⑤有影像学检查显示的可测量病灶;⑥预计生存期 >3 个月;⑦化疗前查血常规、肝肾功能及心电图等均正常,均无化疗禁忌。

### 1.2 治疗方法

GS 组:吉西他滨(泽菲)1 000 mg/m<sup>2</sup>,第 1 和 8 天静脉滴注,替吉奥(苏立)胶囊 75 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1~14 天餐后 30 min 口服,2 次/d,21 d 为一周期;GP 组:吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>,第 1 和 8 天静脉滴注,顺铂 25 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 2~4 天静脉滴注,21 d 为一周期。化疗前后及化疗间歇监测血常规、肝肾功能及电解质变化,有效者化疗 4 周期以上。

### 1.3 疗效与安全性评价

化疗 2 周期后复查影像学检查(CT 或 MRI),评价疗效,疗效评价根据实体瘤疗效评价标准(RE-

CIST)<sup>[5]</sup>,分为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、稳定(Stabilization,SD)和进展(Progression,PD),以 CR+PR+SD 为疾病控制率。随访时间为 1 年。疾病无进展生存期(progression-free-survival,PFS)是从接受化疗开始,直到出现疾病进展或死亡;总生存期(overall survival,OS)是从接受化疗开始,直到因任何原因引起的死亡。毒副反应按 WHO 抗癌药急性与亚急性毒性表现与分级标准<sup>[6]</sup>进行评价。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用 *t* 检验,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 检验组间生存差别, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 客观疗效评价结果

GS 组 23 例中,CR1 例,PR8 例,SD9 例,PD5 例,疾病控制率为 78.3%;GP 组 22 例中,CR0 例,PR8 例,SD8 例,PD6 例,疾病控制率为 72.7%。两组疾病控制率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.186, P=0.666$ )。

### 2.2 生存情况

GS 与 GP 组中位 PFS 分别为 5.75 个月(95%CI:4.585~6.915)和 4.50 个月(95%CI:3.546~5.454 个月),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,见图 1);GS 与 GP 组中位 OS 为 9 个月(95%CI:8.271~9.729 个月)和 8 个月(95%CI:7.136~8.864 个月),差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见图 2)。

### 2.3 不良反应

两组主要毒副反应为血液学毒性及消化道反应,毒副反应发生率 GS 组 < GP 组。两组毒副反应主要为 I、II 度,III、IV 度不良反应主要为骨髓抑制,GS 组与 GP 组 III、IV 度白细胞减少发生率分别为 17.4%和 27.3%,III、IV 度血小板减少发生率分别为 8.7%和 18.2%,差异无统计学意义。GS 组出现恶心、呕吐消化道反应均为 I、II 度,GP 组出现 III、IV 度,发生率为 13.6%,GS 组与 GP 组恶心、呕吐总发生率分别为 34.8%和 68.2%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其他毒副反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者均未出现化疗相关性死亡,且均未出现因严重不良反应而终止治疗的病例。见附表。

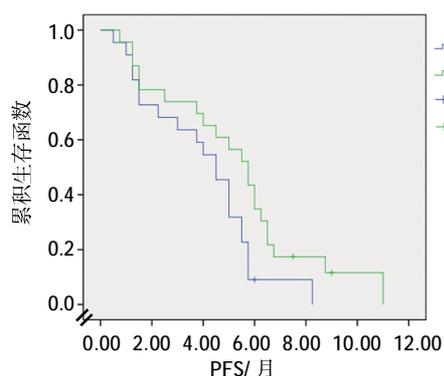


图 1 两组 PFS 比较

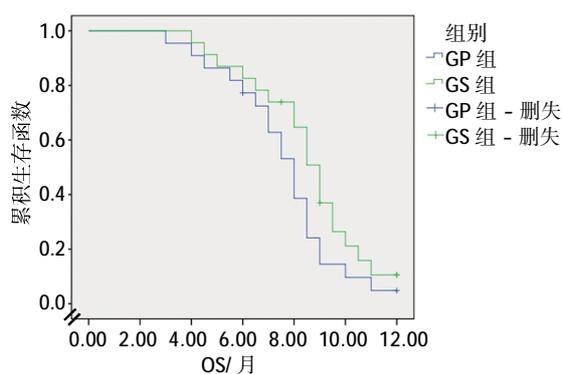


图 2 两组 OS 比较

附表 两组药物不良反应比较

组别	白细胞减少	血小板减少	恶心、呕吐	肝肾功能损伤	腹泻
I、II度 例(%)					
GS 组	9(39.1)	6(26.1)	8(34.8)	1(4.3)	3(13.0)
GP 组	11(50.0)	8(36.4)	12(54.5)	4(18.2)	5(22.7)
$\chi^2$ 值	0.538	0.554	1.779	-	-
P 值	0.463	0.457	0.182	0.187	0.459
III、IV度 例(%)					
GS 组	4(17.4)	2(8.7)	0	0	0
GP 组	6(27.3)	4(18.2)	3(13.6)	0	0
$\chi^2$ 值	0.192	-	-	-	-
P 值	0.661	0.414	-	-	-
总发生率 /%					
GS 组	56.5	34.8	34.8	4.3	13.0
GP 组	77.3	54.5	68.2	18.2	22.7
$\chi^2$ 值	2.179	1.779	5.020	-	-
P 值	0.140	0.182	0.025	0.187	0.459

### 3 讨论

胰腺癌是恶性程度极高的消化道肿瘤,起病隐匿,待确诊时多数已发生远处转移或为局部晚期,已无手术机会,化疗是晚期胰腺癌主要治疗方法。鉴于 BURRIS 等<sup>[7]</sup>进行了一项关于 GEM 对比氟尿嘧啶治疗晚期胰腺癌的 III 期临床研究,吉西他滨成为晚期胰腺癌的一线标准治疗方案,但疗效及中位生存时间仍不能达到满意。2015 版美国 NCCN 胰腺癌临床实践指南推荐了达成 I 级共识的 4 个含吉西他滨联合化疗方案作为一般情况较好的转移性胰腺癌患者的标准治疗<sup>[8]</sup>。曾有临床研究显示,GS 方案较吉西他滨单药在疾病控制率、中位总生存期与中位无进展生存时间方面均有明显优势<sup>[9-10]</sup>。III 期临床研究 GEST 试验<sup>[11]</sup>中,GS 方案 PFS 差异有统计学意义(5.7 vs 4.1 个月),而 OS 差异无统计学意义(10.1

vs 8.8 个月)。但目前关于吉西他滨联合替吉奥对比联合顺铂治疗晚期胰腺癌的临床研究较少。

本研究比较了吉西他滨联合替吉奥及联合顺铂 2 种治疗方案治疗晚期胰腺癌的临床疗效和安全性。GS 组与 GP 组疾病控制率及中位总生存时间差异无统计学意义。中位 PFS 分别为 5.75 个月和 4.5 个月,差异有统计学意义。在安全性方面,毒副反应发生率 GS 组 < GP 组。GP 组出现 III、IV 度恶心、呕吐消化道反应,而 GS 组出现恶心、呕吐消化道反应均为 I、II 度,GS 组与 GP 组恶心、呕吐总发生率分别为 34.8% 和 68.2%,差异有统计学意义。因此,吉西他滨联合替吉奥与联合顺铂在疾病控制率及延长生存期方面差异无统计学意义,而联合替吉奥在延长 PFS 及降低消化道反应等毒副反应发生率上可能效果更佳。另外,相比顺铂,替吉奥胶囊(S-1)是口服

抗肿瘤药,应用更方便。总之,相比联合顺铂,吉西他滨联合替吉奥治疗晚期胰腺癌在某些方面可能优势更大,值得进一步研究。

由于本研究实验对象相对较少,观察时间不长,需进一步扩大样本量,进一步证实研究结果。

#### 参 考 文 献:

- [1] SIEGEL L R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] WITKOWSKI E R, SMITH J K, TSENG J F. Outcomes following resection of pancreatic cancer[J]. J Surg Oncol, 2013, 107(1): 97-103.
- [3] 赵亚东, 杨金坤, 赵爱光. 晚期胰腺癌内科治疗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(25): 2370-2376.
- [4] DE LA CRUZ M S, YOUNG A P, RUFFIN M T. Diagnosis and management of pancreatic cancer[J]. Am Fam Physician, 2014, 89(8): 626-632.
- [5] DUFFAUD F, THERASSE P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87: 881-886.
- [6] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. 癌症, 1992, 11(3): 254.
- [7] BURRIS 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's randomized trial[J]. J Clin Oncol, 1997, 15: 2403-2413.
- [8] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 6 版, 北京: 人民卫生出版社, 2014: 438-446.
- [9] NAKAI Y, ISAYAMA H, SASAKI T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEM-SAP study[J]. Br J Cancer, 2012, 106: 1934-1939.
- [10] 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: 1197-1204.
- [11] IOKA T, IKEDA M, OHKAWA S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study[J]. 2011 ASCO Annual Meeting, 2011 June 3-7, Chicago, Illinois, 2011: abstr 4007.

(张蕾 编辑)