

白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性观察

刘艳杰, 陆翰杰

作者单位: 471000 洛阳, 郑州大学附属洛阳中心医院药物 I 期临床试验研究室(刘艳杰), 肿瘤内科(陆翰杰)

作者简介: 刘艳杰(1991-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 药物临床试验。E-mail: liuyanjie123liu@163.com

[摘要] **目的** 观察白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性。**方法** 收集 2015-06~2018-01 该院收治的 60 例接受治疗的晚期胰腺癌患者的临床资料。按照随机数字表法分为观察组和对照组。观察组 31 例采用白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥治疗, 对照组 29 例采用吉西他滨联合替吉奥治疗, 治疗 2~6 个周期, 观察两组的临床效果及不良反应。**结果** 观察组的客观有效率(ORR) 高于对照组(41.9% vs 20.7%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组的疾病控制率(DCR) 高于对照组(80.6% vs 55.2%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的中位总生存期分别为 9.9 个月和 8.9 个月, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胰腺癌具有良好的有效性和安全性。

[关键词] 白蛋白结合紫杉醇; 替吉奥; 胰腺癌

[中图分类号] R 735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)09-0997-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.17

Clinical efficacy and safety of nab-paclitaxel combined with S-1 in treatment of advanced pancreatic cancer

LIU Yan-jie, LU Han-jie. Phase I Clinical Drug Trial Laboratory, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of nab-paclitaxel combined with S-1 (tegafur, gimeracil and oteracil) in treatment of advanced pancreatic cancer. **Methods** The clinical data of 60 patients receiving treatment for advanced pancreatic cancer in our hospital during June 2015 and January 2018 were retrospectively analyzed. The patients were divided into observation group and control group according to the method of random number table. The observation group ($n = 31$) received nab-paclitaxel combined with S-1 and the control group ($n = 29$) was treated with gemcitabine and S-1 for 2 to 6 cycles. The clinical effects and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** The objective response rate(ORR) of the observation group was higher than that of the control group(41.9% vs 20.7%), without a significant difference between the two groups($P > 0.05$). The disease control rate(DCR) of the observation group was higher than that of the control group(80.6% vs 55.2%), with a significant difference between the two groups($P < 0.05$). The median overall survival time was 9.9 months in the observation group and 8.9 months in the control group, with a significant difference between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of nab-paclitaxel and S-1 has good efficacy and safety in the treatment of advanced pancreatic cancer.

[Key words] Nab-paclitaxel; Tegafur, gimeracil and oteracil; Pancreatic cancer

胰腺癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤, 发病率逐年升高。2015 年中国国家癌症中心统计数据显示, 胰腺癌位列中国城市男性恶性肿瘤发病率第 8 位^[1], 居大城市人群恶性肿瘤死亡率第 5 位^[2]。其早期诊断较为困难, 多数患者一经确诊即为晚期, 失去手术机会。临床上治疗晚期胰腺癌以吉西他滨为主。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会制订的 2018 版胰腺癌综合诊治指南建议晚期胰腺癌可选的化疗方

案为吉西他滨单药或联合替吉奥方案^[3], 但临床疗效不理想; 推荐的 FOLFIRINOX 方案毒性较大, 患者难以耐受。2013 年, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准白蛋白结合紫杉醇用于治疗晚期胰腺癌的适应证^[4]。替吉奥是由替加氟、奥提拉西甲、吉美嘧啶按一定比例混合而成的 5-Fu 衍生物, 消化道反应较轻^[5]。本研究旨在研究白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥一线治疗晚期胰腺

癌的临床效果及不良反应,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院 2015-06 ~ 2018-01 收治的晚期胰腺癌患者 60 例。纳入标准:(1)均经病理组织学确诊胰腺癌;(2)局部晚期或已经发生远处转移;(3)存在 1 个及以上可测量病灶;(4)既往未接受过放疗;(5)预期生存期 ≥ 3 个月;(6) ECOG

评分为 0 ~ 1 分;(7)至少完成 2 个周期的化疗。按照随机数字表法将患者分为两组。观察组 31 例,男 18 例,女 13 例;平均年龄(65.3 ± 3.7)岁。对照组 29 例,男 16 例,女 13 例;平均年龄(63.5 ± 4.2)岁。两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组基线资料比较(n)

组别	例数	性别		年龄(岁)		肿瘤位置		远处转移		CA19-9 水平		ECOG 评分	
		男	女	<60	≥60	胰头颈	胰体尾	单器官	多器官	正常	异常	0	1
观察组	31	18	13	19	12	24	17	14	17	9	22	17	14
对照组	29	16	13	17	12	19	10	11	18	4	25	17	12
χ^2	-	0.051		0.044		0.349		0.323		2.050		0.087	
P	-	0.821		0.833		0.555		0.570		0.152		0.768	

1.2 治疗方法 观察组予以白蛋白结合紫杉醇(石药集团,100 mg,国药准字 H20183318)联合替吉奥(恒瑞医药,20 mg,国药准字 H20113281)治疗:白蛋白结合紫杉醇 125 mg/m²,静脉滴注 30 min,第 1、8 天给药;替吉奥 40 ~ 60 mg(体表面积 < 1.25 m² 时 40 mg,1.25 ~ 1.5 m² 时 50 mg, > 1.5 m² 时 60 mg),2 次/d,连服 14 d,停 7 d。每 21 d 为 1 个周期。对照组予以吉西他滨(正大天晴,0.2 g,国药准字 H20093404)联合替吉奥治疗,吉西他滨 1 000 mg/m²,第 1、8 天静脉滴注,替吉奥服药方法同观察组。

1.3 观察指标 主要指标为无进展生存期和总生存期,次要指标为客观有效率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)。每组至少接受 2 个周期化疗,至多接受 6 个周期化疗,当患者出现不可耐受不良反应或疾病进展后终止化疗。肿瘤疗效评价标准参考 RECIST1.1 标准^[6],分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。ORR = CR + PR, DCR = CR + PR + SD。将患者接受治疗之日起至第 1 次发生肿瘤进展,或任何原因死亡的时间定义为无进展生存时间(progression free survival, PFS);患者接受治疗之日起至因任何原因引起死亡的时间定义为总生存时间(overall survival, OS)。不良反应评价标准根据美国国家癌症中心制订的不良反应分级标准(CTCAE3.0),进行评价毒副反应,分为 I ~ IV 级。每周期化疗前均行血、尿、粪便常规、肝功能、肾功能及心电图检查,每 2 个周期化疗后行影像学评估。

1.4 统计学方法 应用 SPSS22 统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比

较采用秩和检验,采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 两组至少完成 2 个周期化疗,最多完成 6 个周期化疗后随访。观察组的 ORR(41.9%)较对照组(20.7%)高,但差异无统计学意义($\chi^2 = 3.126, P = 0.077$);DCR(80.6%)较对照组(55.2%)高,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.493, P = 0.034$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	31	2	11	12	6	13(41.9)	25(80.6)
对照组	29	0	6	10	13	6(20.7)	16(55.2)

注:经秩和检验, $Z = 2.336, P = 0.020$

2.2 两组生存时间比较 所有患者随访至死亡,最长生存期为 11.2 个月。两组患者的中位 PFS 分别为 4.81 个月和 4.72 个月,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。两组患者的中位 OS 分别为 9.9 个月和 8.9 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

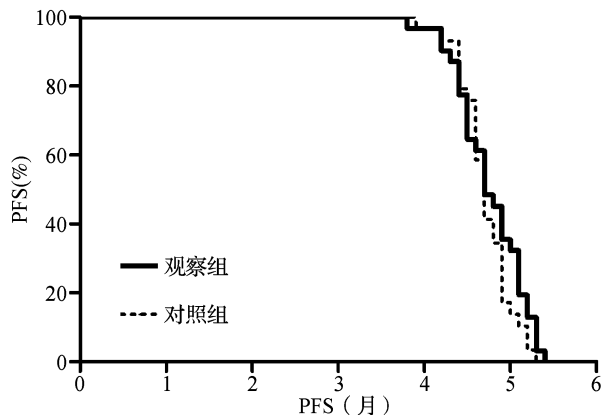


图 1 两组胰腺癌患者的无进展生存期曲线图

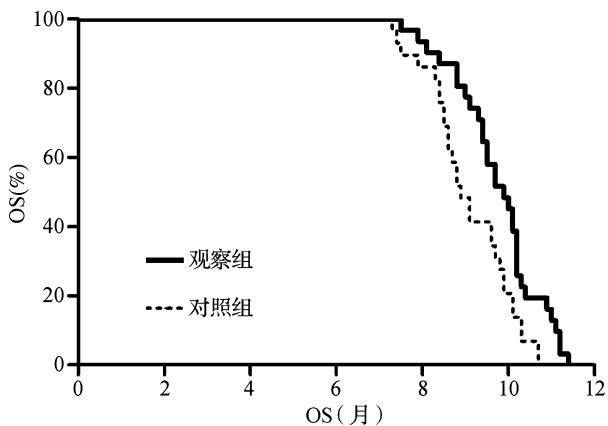


图2 两组胰腺癌患者的总生存期曲线图

2.3 两组不良反应发生率比较 两组患者的药物毒副反应均能耐受,无化疗相关性死亡患者。毒副反应主要为骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能异常和神经毒性。两组中 I~II 级白细胞减少发生情况分别为 25 例(80.6%)和 18 例(62.1%), I~II 级肝肾功能损伤发生情况分别为 8 例(25.8%)和 3 例(10.3%), I~II 级神经毒性发生情况分别为 13 例(41.9%)和 4 例(13.8%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 胰腺癌发病隐匿,临床症状不典型,多数患者就诊时就已经是晚期,丧失手术机会^[7]。吉西他滨是晚期胰腺癌的一线治疗方案^[8],单药治疗中位生存期在 5 个月以内,疗效欠佳。目前临床上常使用联合化疗,包括联合替吉奥和奥沙利铂,但其客观缓解率低,中位生存期有限。2016 年 Imaoka 牵头的 GEST 研究表明吉西他滨联合替吉奥、吉西他滨单药、替吉奥单药三种方案的 OS 和 ORR 差异无统计学意义($P > 0.05$)^[9]。

3.2 白蛋白结合紫杉醇是一种新型的紫杉醇制剂,应用纳米技术将紫杉醇颗粒与人血清白蛋白结合^[10],通过血管内皮细胞表面的糖蛋白介导药物跨膜转运,从而使紫杉醇累积于肿瘤组织,提高局部紫杉醇浓度^[11]。多项研究表明其疗效和安全性高于溶剂型紫杉醇。Chiorean 和 Von Hoff^[12]报道 MPACT 的研究显示,白蛋白结合紫杉醇联合吉西他滨治疗显著提高晚期胰腺癌患者中位 OS(8.5 个月 vs 6.7 个月)。但 MPACT 纳入人群无亚裔患者。国内应用白蛋白结合紫杉醇多位小样本研究。姬时宇等^[13]研究显示白蛋白结合紫杉醇组 PFS 和 OS 均较吉西他滨组显著延长。彭小波等^[14]分析了 19 例采用白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥方案治疗吉西他滨治疗失败进展的晚期胰腺癌患者,其 ORR 为 26.3%,DCR 为

73.7%,mPFS 为 5.2 个月。韩倩倩等^[15]纳入了 40 例采用白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥方案一线治疗晚期胰腺癌患者,其中位 PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 9.5 个月。

3.3 本研究中白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥较吉西他滨联合替吉奥方案,ORR 与 DCR 均有所提高,其中 ORR 无统计学意义,分析数据可发现疗效评价为 SD 的人群占多数,也正因此,疾病控制较对照组有显著性差异。两组患者中位 PFS 分别为 4.81 个月和 4.72 个月,差异无统计学意义($P > 0.05$),但最终转化为生存优势,中位 OS 分别为 9.9 个月和 8.9 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两种药联合确实增加了化疗的毒性反应,主要体现在骨髓抑制、肝肾功能受损和神经毒性,但通过积极的对症支持治疗均能缓解,无化疗相关性死亡患者。

综上所述,晚期胰腺癌患者应用白蛋白结合紫杉醇联合替吉奥方案,相较于吉西他滨联合替吉奥方案,疗效确切,不良反应可耐受,可作为临床治疗的新选择。

参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- 2 Yang L, Zheng R, Wang N, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(3): 291-298.
- 3 李浩,张师蓉,刘亮.胰腺癌综合诊治指南(2018版)解读[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19(2): 81-84.
- 4 Hoy SM. Albumin-bound paclitaxel: a review of its use for the first-line combination treatment of metastatic pancreatic cancer[J]. *Drugs*, 2014, 74(15): 1757-1768.
- 5 廖小莉,廖思娜,李永强,等.替吉奥单药治疗老年转移性胰腺癌的疗效观察[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(2): 234-237.
- 6 Litiere S, Collettes, De Vries EG, et al. RECIST-learning from the past to build the future[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(3): 187-192.
- 7 Moyer MT, Gaffney RR. Pancreatic adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2140-2152.
- 8 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.
- 9 Imaoka H, Kou T, Tanaka M, et al. Clinical outcome of elderly patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone: Subgroup analysis of a randomised phase III trial, GEST study[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 96-103.
- 10 吴娜,张留,张志平.紫杉醇纳米制剂的研发进展[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(8): 563-567.
- 11 Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery[J].

- J Control Release, 2013, 170(3): 365-372.
- 12 Chiorean EG, Von Hoff DD. Taxanes: impact on pancreatic cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(5): 584-592.
- 13 姬时宇,秦博宇,胡毅. 白蛋白结合型紫杉醇一线治疗晚期胰腺癌的疗效与安全性[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(18): 2923-2926.
- 14 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.
- 15 韩倩倩, 鲁培, 秦艳茹, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗老年晚期胰腺癌的效果及安全性观察[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(9): 1561-1563.
- [收稿日期 2018-08-28][本文编辑 韦颖 韦所苏]

博硕论坛·论著

眼结膜黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤 临床病理分析

温宗华, 周秀坚, 张小红, 张绍阳

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院病理科(温宗华, 周秀坚, 张小红), 眼科(张绍阳)

作者简介: 温宗华(1982-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 淋巴造血系统、骨和软组织病变病理诊断。E-mail: wenzonghua@126.com

[摘要] **目的** 探讨眼结膜黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤临床病理特征、诊断、治疗及预后。**方法** 回顾性分析了11例原发性眼结膜黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤患者的临床、病理资料并进行了随访。**结果** 11例患者中男4例, 女7例, 发病年龄23~74岁, 平均年龄为45岁。累及单侧结膜10例, 双侧结膜1例, 其他部位及系统未见淋巴瘤。病理形态: 结膜固有层内弥漫性小-中等大小的淋巴样细胞及单核样细胞浸润, 核形轻度不规则。免疫表型: 弥漫性浸润细胞CD20(+)/CD3(-)/CD5(-)/CD10(-)/CD23(-)/CyclinD1(-), 5例异常表达CD43, ki67增殖指数为1%~10%。5例行Ig基因克隆性分析, 均呈单克隆。6例单纯肿物完整切除, 2例肿物完整切除加局部放疗, 1例肿物部分切除加局部放疗, 1例单纯活检, 1例活检后局部注射化疗, 肿物未消退, 随后行肿物完整切除加局部放疗。随访时间3~122个月, 截止随访日期, 除2例失访, 其他患者生存。其中行肿物单纯活检的患者长期带瘤生存, 余8例未见复发。**结论** 眼结膜黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤好发于中年女性, 结膜见粉红色肿物为临床特征, 镜下为小-中等大小的淋巴样细胞及单核样细胞弥漫性浸润, 肿瘤细胞表达B淋巴细胞表型, 增殖指数低, 部分病例异常表达CD43, Ig基因克隆性分析有助于诊断, 单纯肿物完整切除或术后辅以局部放疗均有较好的疗效, 预后良好。

[关键词] 黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤; 淋巴瘤; 结膜

[中图分类号] R 739.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)09-1000-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.18

Clinical and pathological features of conjunctiva mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma WEN Zong-hua, ZHOU Xiu-jian, ZHANG Xiao-hong, et al. Department of Pathology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical and pathological features, diagnosis, treatment and prognosis of conjunctiva mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma). **Methods** The clinical and pathological data of 11 cases of conjunctiva MALToma were retrospectively analyzed and the patients were followed up. **Results** Of the 11 cases, 4 cases were males, 7 females, with age ranging from 23 to 74 years (mean age 45 years). Locations: 10 cases were unilateral, and 1 case was bilateral, and no lymphomas were found in other sites or systems. The pathological morphology showed a large number of dense small to medium sized lymphoid cells and monocytoid B cells were diffusely infiltrated in the mucosal lamina propria, and their nuclei were mildly irregular. The immunophenotyping analysis showed that the infiltrating cells expressed CD20, and did not express CD3, CD5, CD10, CD23