

厄洛替尼辅助治疗对胰腺癌患者血管内皮生长因子水平及预后影响

况建荣, 刘铮, 余丽娟

(武汉市东西湖区人民医院 肿瘤科, 武汉 430040)

【摘要】 目的: 探讨厄洛替尼辅助治疗对胰腺癌患者血管内皮生长因子水平及预后的影响。**方法:** 选取2014年4月至2016年6月武汉市东西湖区人民医院收治的58例胰腺癌患者, 且未行手术及化疗, 随机分成两组, 每组29例。对照组予吉西他滨化疗, 研究组则在此基础上再予厄洛替尼口服。检测血清免疫球蛋白、血管内皮生长因子和金属基质蛋白酶9、相关肿瘤标志物水平, 动态检测记录不良反应事件发生及存活时间。比较治疗效果和生存率。**结果:** 与治疗前比较, 治疗后两组患者血清IgG、IgA、IgM水平升高($P<0.01$); 血清VEGF、MMP9水平降低($P<0.01$); 血清CA19-9、CA125、CA242水平降低($P<0.01$)。与对照组比较, 治疗后研究组IgG、IgA、IgM水平较高($P<0.01$); VEGF、MMP9水平较低($P<0.01$); CA19-9、CA125、CA242水平较低($P<0.01$); 疾病控制率较高($P<0.05$); 随访期生存率较高($P<0.05$); 不良反应率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 厄洛替尼辅助治疗能有效降低胰腺癌VEGF水平, 促进免疫功能恢复, 提高生存率, 值得推广。

【关键词】 胰腺癌; 厄洛替尼; VEGF; 生存率

【中图分类号】 R735.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0062-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.015

Effect of erlotinib adjuvant therapy in serum VEGF and prognosis in patients with pancreatic cancer

KUANG Jian-rong, LIU Zheng, YU Li-juan

(Department of Oncology, Wuhan East People's Hospital, Wuhan 430040, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of erlotinib adjuvant therapy in the treatment of pancreatic cancer in serum VEGF and prognosis. **Methods:** Fifty-eight patients with pancreatic cancer who were underwent surgery and chemotherapy from Wuhan East People's Hospital were selected, and randomly divided into 2 groups ($n=29$). The control group was treated with gemcitabine chemotherapy, and the experiment group was treated with erlotinib adjuvant therapy and gemcitabine chemotherapy. Levels of serum immunoglobulin, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9 were measured; the adverse events and the survival time were compared after the treatment. **Results:** The levels of serum IgG, IgA and IgM significantly increased in 2 groups ($P<0.01$) after treatment, while levels of serum VEGF, MMP9 were decreased ($P<0.01$), and CA19-9, CA125 and CA242 were decreased ($P<0.01$). Compared with the control group, the levels of serum IgG, IgA and IgM in the experiment group were higher ($P<0.01$), levels of VEGF and MMP9 were lower ($P<0.01$), CA19-9, CA125 and CA242 were lower ($P<0.01$), disease control rate was higher ($P<0.05$), survival rate in the follow-up period was higher ($P<0.05$), and no difference in adverse reaction rate ($P>0.05$) after treatment. **Conclusion:** The adjuvant therapy of erlotinib could effectively reduce the VEGF level of pancreatic cancer and promote the recovery of immune function.

【Key words】 pancreatic cancer; erlotinib; VEGF; survival rate

胰腺癌(pancreatic cancer)是临床常见的消化道恶性肿瘤, 具有起病隐匿、病程短、进展快等特点^[1], 中位生存期4~6个月左右。近年来发现, 糖尿病(DM)、慢性胰腺炎和相关遗传性人群胰腺癌的发病率远远高于普通人群^[2]。目前, 手术是惟

一根治胰腺癌的治疗手段, 但由于该病起病较隐匿, 造成早期诊断较困难, 仅15%~20%适合行手术根治性切除^[3]。因此, 姑息疗法是主要的治疗方法, 也是缓解临床症状、延长生存时间和提高生存质量的重要方法。随着近年深入研究, 靶向分子药

〔收稿日期〕2017-07-07

〔作者简介〕况建荣, 男, 副主任医师; 研究方向: 肿瘤预防与治疗方面工作; Tel: 13871137299; E-mail: klay5182@sina.com

物具有特异性、高效杀伤肿瘤细胞而被认为是治疗胰腺癌的有效方案。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是恶性肿瘤血管新生过程重要的始动因素, 而胰腺癌的发生发展与 VEGF 信号通路密切相关^[4]。因此, 本文采用厄洛替尼靶向辅助治疗胰腺癌, 探讨其对血清 VEGF 水平及预后的影响, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2014 年 4 月至 2016 年 6 月武汉市东西湖区人民医院收治的 58 例胰腺癌患者, 且未接受过手术及化疗。纳入标准: ①符合临床胰腺癌诊断标准; ②年龄 45~70 岁, 预计生存期 >3 个月, KPS \geq 60 分; ③有可测量目标病灶, 且直径 <6 cm; ④经本院医学伦理委员会批准, 本人或家属签署知情同意书, 自愿参与研究。排除标准: ①存在严重并发症或发生转移, 符合手术指征; ②伴其他恶性肿瘤或造血、分泌等系统疾病; ③心、肝、肾等重要脏器功能障碍; ④入选前接受过相关化疗治疗; ⑤怀孕哺乳期妇女; ⑥血钙 > 正常值, 不宜化疗; ⑦依从性差, 病例资料不全, 不能参与随访。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 依据随机数表法将纳入患者随机分为对照组和研究组。

1.2.2 治疗方法 对照组予吉西他滨 (健择, Eli Lilly and Company, 批准文号 H20110535) 1 000 mg·m⁻² 静脉滴注, 持续 30 min 以上, 第 1、8、15 天给药, 21d 为 1 个疗程; 研究组在上述基础上再予盐酸厄洛替尼 (Schwarz Pharma Manufacturing Inc, 批准文号 J20090116) 100~150 mg, 每日 1 次, 第 1、8 天口服, 21d 为 1 个疗程。两组均每 2 个周期后复查 CT, 病情进展时停药, 稳定或有效继续维持原方案至 6 个疗程。

1.2.3 观察指标 ①血清 Ig 水平: 采集治疗前后晨起空腹静脉血 5 mL, 抗凝后以 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离上层血清于 EP 管中, 置于在 -20℃ 冰箱保存。血清 Ig、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM), 上述指标均采用 ELISA 法检测, 试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司生产。②血清 VEGF、MMP9 水平: 血清血管内皮生长因子 (VEGF) 和金属基质蛋

白酶 -9(MMP9) 水平均采用 ELISA 法检测, 试剂盒均由深圳晶美生物工程有限公司提供。③肿瘤标志物: 采用英国朗道实验诊断有限公司出品的 Evidence investigator 生物芯片检测仪检测血清肿瘤标志物 (CA19-9、CA125、CA242) 水平, 并由专业人员在说明书指导下严格操作。④不良反应: 给药期间, 并定期予心电图、血常规、肝肾功能等检查, CT、B 超检查胰腺和肝脏情况, 酌情予对症处理。⑤生存率: 治疗结束后至 2017 年 6 月 30 日动态检测所有患者生存状况, 以电话或门诊方式随访, 并详细记录患者存活时间。

1.2.4 判定标准 参照 RECIST 实体瘤^[5] 评价标准: 完全缓解 (CR), 目标病灶均消失, 维持 >4 周; 部分缓解 (PR), 目标病灶缩小 >30%, 维持 >4 周; 稳定 (SD), 介于 PR 与 PD 之间; 进展 (PD), 目标病灶增加 >20% 或出现新病灶。疾病控制率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 \times 100%。

1.2.5 统计方法 使用 spss17.0 软件行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料以 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 治疗效果等级资料以 (%) 表示, 采用秩和检验, 生存率采用 Kaplan-Meier 法, 两两比较采用 Log-Rank 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

入选的 58 例胰腺癌患者中, 对照组和研究组各 29 例。对照组男 17 例, 女 12 例。年龄 46 ~ 69 岁, 平均年龄 (64.59 ± 7.86) 岁。类型: 导管腺癌 26 例, 腺泡细胞癌 3 例。TNM 分期: I 期 8 例, II 期 15 例, III 期 6 例, 平均病程 (7.82 ± 8.23) 月; 研究组男 19 例, 女 10 例。年龄 45~70 岁, 平均年龄 (65.09 ± 7.96) 岁。类型: 导管腺癌 24 例, 腺泡细胞癌 5 例。TNM 分期: I 期 5 例, II 期 15 例, III 期 9 例, 平均病程 (8.32 ± 7.54) 月。两组基线特征比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 治疗前后两组患者血清 Ig 水平

与治疗前比较, 两组患者血清 IgG、IgA、IgM 水平均显著升高 ($P < 0.01$); 与治疗对照组比较, 研究组 IgG、IgA、IgM 水平均显著较高 ($P < 0.01$), 见表 1。

表1 治疗前后两组患者血清 Ig 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, g·L⁻¹)

组别	时间点	IgG	IgA	IgM
对照组	治疗前	12.27 ± 1.44	2.12 ± 0.24	1.02 ± 0.12
	治疗后	14.86 ± 1.83*	2.57 ± 0.30*	1.28 ± 0.17*
研究组	治疗前	12.22 ± 1.51	2.14 ± 0.22	1.01 ± 0.11
	治疗后	17.69 ± 2.13* [△]	3.06 ± 0.42* [△]	1.59 ± 0.20* [△]

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, [△] $P < 0.01$

2.3 治疗前后两组患者血清 VEGF、MMP9 水平

与治疗前比较, 两组患者血清 VEGF、MMP9 水平均显著降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 与对照组比较, 研究组 VEGF、MMP9 水平均显著较低 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.4 治疗前后两组患者血清肿瘤标志物

与治疗前比较, 两组患者血清 CA19-9、CA125、CA242 水平均显著降低 ($P < 0.01$); 与治疗后对照组比较, 研究组 CA19-9、CA125、CA242 水平均显著较低 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.5 临床疗效

经治疗后, 对照组 CR 1 例, PR 8 例, SD 9 例, PD 11 例, 疾病控制率 62.07% (18/29); 研究组 CR 4 例, PR 13 例, SD 7 例, PD 5 例, 疾病控制率 71.43% (24/29), 差异有统计学意义 ($Z = -2.307$, $P < 0.05$)。

表2 治疗前后两组患者血清 VEGF、MMP9 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF (pg·mL ⁻¹)				MMP9 (ng·L ⁻¹)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	284.63 ± 34.67	229.28 ± 27.58	6.728	0.000	161.43 ± 18.49	87.41 ± 12.27	17.963	0.000
研究组	287.42 ± 35.24	191.44 ± 22.49	12.364	0.000	162.08 ± 19.28	74.68 ± 10.23	21.564	0.000
<i>t</i> 值	0.304	5.726			0.131	4.291		
<i>P</i> 值	0.762	0.000			0.896	0.000		

表3 治疗前后两组患者血清肿瘤标志物水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, U·mL⁻¹)

组别	时间点	CA19-9	CA125	CA242
对照组	治疗前	303.19 ± 36.84	60.69 ± 7.29	40.59 ± 4.47
	治疗后	272.63 ± 31.12*	42.81 ± 5.48*	27.62 ± 3.14*
研究组	治疗前	304.39 ± 38.12	61.08 ± 7.72	40.86 ± 4.91
	治疗后	246.35 ± 27.17* [△]	34.72 ± 4.34* [△]	22.39 ± 2.69* [△]

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, [△] $P < 0.01$

2.6 不良反应

主要不良反应为非血液学毒性, 无药物毒性相关性死亡。对照组厌食 2 例, 乏力 2 例, 腹泻 1 例, 皮疹 2 例, 不良反应率 24.14% (7/29); 研究组恶心 1 例, 乏力 1 例, 腹泻 2 例, 不良反应率 13.79% (4/29), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.010$, $P > 0.05$)。

2.7 生存率

截至 2017 年 6 月 30 日, 未有失访者, 随访结果如下: 对照组死亡 19 (65.52%) 例, 存活 10 (34.48%) 例, 生存时间均数为 8.92 个月, 95%CI: 7.748~10.094; 研究组死亡 13 (44.83%) 例, 存活 16 (55.17%) 例, 生存时间均数为 10.68 个月, 95%CI: 9.690~11.662。经 Log-Rank 检验差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.901$, $P < 0.05$), 两组生存率曲线, 见图 1。

3 讨论

胰腺癌是消化道恶性程度极高的恶性肿瘤, 临床具有 5 年生存率低、死亡率高的特点^[6]。近年用于其他恶性肿瘤靶向药物的成功, 为本病靶向治疗的可能性提供了一定的临床资料和依据。EGFR 是目前研究较多的分子信号通路之一, 参与控制细胞的存活、增殖等生物学行为。厄洛替尼作为一种

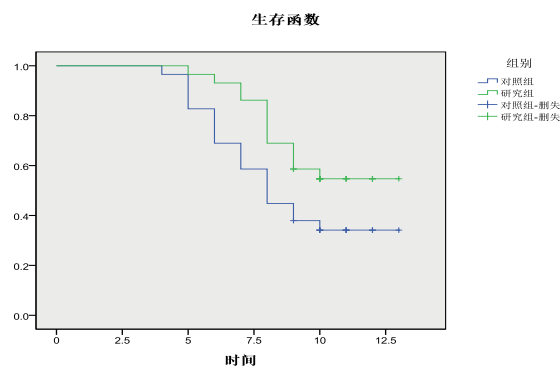


图1 截至随访时间两组患者生存率

特异性 EGFR 小分子抑制药，是目前唯一被列入 NCCN 指南及《胰腺癌综合诊治中国专家共识》的口靶药物^[7]。具体抗癌机制：与三磷酸腺苷竞争结合至 EGFR 胞内酪氨酸激酶功能域，抑制受体自磷酸化而阻止下游信号传导^[8]，进而抑制细胞周期进程，加速细胞凋亡。NF- κ B 是一种重要细胞内信号因子，调节多种与细胞生长和分化相关的基因表达。厄洛替尼能抑制 EGF 介导的 NF- κ B 的活化，从而抑制胰腺癌细胞增殖和侵袭^[9]。对此，本研究通过给予患者厄洛替尼治疗，发现研究组疾病控制率高于对照组 ($P<0.05$)，提示厄洛替尼治疗胰腺癌效果满意，与田宏等^[10]人报道结果基本一致。

胰腺癌 TME 存在大量巨噬细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞以及 B 淋巴细胞等免疫细胞，与其肿瘤的发展、转移和化疗不敏感性密切相关，且随着胰腺癌的发生发展不断增加。然而胰腺癌 TME 免疫细胞处于数量和功能的失衡^[11]，表现为 CD4⁺、CD8⁺ 以及 NK 等抗肿瘤细胞数量减少，且呈不成熟无功能表型；MDSCs、TAMs 等免疫抑制细胞大量存在，抑制免疫细胞活化，形成胰腺癌免疫抑制微环境。血清 Ig 可真实反映胰腺癌机体免疫功能，治疗后研究组 IgG、IgA、IgM 水平均显著高于对照组 ($P<0.01$)，表明厄洛替尼能显著提高胰腺癌机体免疫能力。血清肿瘤标志物与胰腺癌的发生存在相关性，能够临床应用于胰腺癌的诊治。CA19-9 是唾液酸衍生物，是检测胰腺癌最敏感指标^[12]，其含量水平的升高无明显特异性。CA125 是上皮性卵巢癌细胞膜上的糖蛋白，被认为是特异度较高的上皮癌标志物，而在消化道系统恶性肿瘤中也有升高。CA242 是常存于胰腺和结肠恶性肿瘤，与 CA19-9 相关但结构不同，检测时其特异度高于 CA19-9。因此，CA19-9、CA242 是胰腺癌的独立预后因素，联合检测有助于评估预后。MMP9 是 MMP 家族成员之一，能够降低肿瘤细胞表面 ECM 的 IV 型胶原和明胶^[13]，促进其黏附能力，加快肿瘤内血管向细胞间质中浸润生长，促进癌细胞发展、侵袭和转移。在胰腺癌发展过程中，VEGF 诱导内皮细胞产生 MMPs 或调控其抑制物的平衡，从而激活基质降解的一系列反应，使癌症细胞穿透性增强，更加促进其浸润、转移。就患者的生存情况而言，研究组的总体生存时间均数为 10.68 个月，95%CI：9.690~11.662 月，明显高于对照组中的总

体生存时间均数 8.92 个月，95%CI：7.748~10.094 月，经对比差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。说明接受厄洛替尼治疗的患者的总体生存情况明显好于单独接受吉西他滨治疗的患者，使患者的存活时间得到一定程度的延长，改善患者预后，提高患者的生存质量。本研究由于样本量较少，研究结果具有局限性，结论仍需进一步开展大样本、多中心的研究证实。

综上，经 58 例胰腺癌临床治疗，发现厄洛替尼辅助化疗能显著提高机体免疫功能，抑制肿瘤细胞增殖、生长，有效降低血清相关肿瘤标志物，明显延长生存时间，治疗效果较满意，且临床用药安全可靠，与其显著降低血清 VEGF 和 MMP9 水平密切相关，值得推广应用。

【参考文献】

- [1] 彭秋生,王浩斌,肖渝清.106 例胰腺癌患者临床特点分析[J].西部医学,2014,26(7):869-871.
- [2] 田明,白仲添,张辉,等.胰腺癌发生发展诱因及相关机制的研究进展[J].基础医学与临床,2015,35(8):1122-1125.
- [3] 曹蓉,李燕雏.晚期不可手术切除胰腺癌治疗新进展[J].华西医学,2015,30(8):1577-1580.
- [4] 杨小秋,谈顺.血管内皮生长因子研究进展及其与胰腺癌的相关研究[J].海南医学,2014,25(8):1157-1160.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.胰腺癌诊治指南(2014 版)[J].中华消化外科杂志,2014,13(11):831-837.
- [6] 王虎明,周丁华,丁姗姗.中晚期胰腺癌高强度聚焦超声消融止痛效果的影响因素和临床特征分析[J].中国综合临床,2013,29(2):179-182.
- [7] 尹文珍,马力文.靶向药物在进展期胰腺癌中的研究进展[J].癌症进展,2015,13(6):604-608.
- [8] 于锦萍,石国刚,张秀艳,等.厄洛替尼对胰腺癌细胞侵袭力的影响及机制[J].山东医药,2014,54(33):28-29.
- [9] 王林,张秀艳,石国刚,等.厄洛替尼抑制核转录因子 κ B 表达及其对胰腺癌细胞侵袭力的影响[J].中国老年学,2014,34(20):5819-5820.
- [10] 田宏,郭晓钟,金铿,等.厄洛替尼联合卡培他滨一线治疗胰腺癌的疗效观察[J].中华胰腺病杂志,2015,15(1):26-28.
- [11] 王雪飞,张新宁,许勇,等.胰腺癌微环境及其免疫抑制作用的研究进展[J].现代生物医学进展,2015,15(28):5563-5566.
- [12] 李学彦,郭晓钟,李宏宇,等.肿瘤标志物检测在胰腺癌诊断和预后评估中的价值研究[J].中国实用内科杂志,2014,34(5):499-503.
- [13] 张小博,李艳会,李开良,等.VEGF、MMP-2、MMP-9 在胰腺癌中的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2014,34(2):327-329.