

健择联合卡铂或顺铂治疗晚期非小细胞肺癌

赵 新,蔡晓虹,余 萍,蒲小燕,罗 群

Gemcitabine Plus Carboplatin or Cisplatin in Treatment with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHAO Xin, CAI Xiao-hong, YU Ping, PU Xiao-yan, LU Qun

Department of Medical Oncology, Sichuan Provincial Tumor Hospital, Chengdu 610041, China

Abstract :Objective To observe the effect and toxicity of gemcitabine plus carboplatin (GC) and gemcitabine plus cisplatin (GP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** One hundred and fifty seven patients with histological confirmed NSCLC were enrolled in the study randomly. Twenty-one day for a cycle. Each case was evaluated after two cycles. **Results** Sixty patients to GC and 50 patients to GP the objective response rate (CR + PR) was 53.3 % vs. 55.8 % in the GC and GP as first-line treatment. Twenty-one patients to GC and 24 patients to GP the objective response rate (CR + PR) was 26.3 % vs 29.6 % in the GC and GP as second-line treatment. The median time to progression was 6.4 months vs 7.0 months in the GC and GP as first-line treatment and was 4.8 months vs 5.1 months in the GC and GP as second-line treatment arm respectively. The median survival time was 8.9 months vs 9.3 months and 1-year survival was 29.3 % vs. 32.7 % in the GC and GP group respectively. No significant difference between arms was observed. The clinical benefit rate was 80.3 % vs 64.5 % in the GC and GP arm respectively. There was significantly difference between arms ($P < 0.05$). There was no difference between the arms with hematological toxicity. GP group had a remarkably higher incidence of grade 3 ~ 4 nausea/vomiting than GC group ($P < 0.005$). **Conclusion** GC and GP group provided high effectiveness and safe. However, GC group provided a better overall tolerability and better clinical benefit with GP arm.

Key words: Advanced non-small lung cancer; Gemcitabine; Carboplatin; Cisplatin; Clinical benefit; Drug therapy

摘要:目的 观察健择联合卡铂与健择联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和毒副反应。方法 157 例均经病理或细胞学确诊为晚期非小细胞肺癌患者,分为 GC 和 GP 两组接受治疗。21 天为 1 周期,每例完成 2 周期后评价疗效。结果 近期疗效 GC 组和 GP 组均无 1 例完全缓解,部分缓解初治分别为 53.3 %、55.8 %,复治分别为 26.3 %、29.2 % ($P > 0.05$)。中位疾病进展时间(MTTP)初治分别为 6.4、7.0 个月,复治分别为 4.8、5.1 个月 ($P > 0.05$),中位生存时间分别为 8.9、9.3 个月 ($P > 0.05$)。一年

收稿日期:2006-09-28;修回日期:2007-03-13

作者单位:610041 成都,四川省肿瘤医院内科

作者简介:赵新(1964-),女,本科,副主任医师,主要从事肿瘤内科治疗研究

生存率分别为 29.3 %、32.7 % ($P > 0.05$)。临床获益改善率为 80.3 %、64.5 % ($P < 0.05$)。毒副反应以骨髓抑制为主,白细胞、血小板 ~ 度毒

综上所述,CE、CAP 方案、CE-CAP 交替化疗是治疗 SCLC 的较好方案。尤其是 CE 方案对胃肠道副作用较轻,耐受性较好,且不需水化,能为病人以后的放疗及综合治疗提供条件,提高有效率。

参考文献:

- 易成,陈松. 小细胞肺癌化疗的几个问题[J]. 中国肺癌杂志, 2002, 5 (6): 497-480.
- 王秀问,张文东. 小细胞肺癌的处理[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30 (3): 222-227.
- 楼君,黄曙. EP 方案联合放疗治疗小细胞肺癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9 (6): 621-622.

杂志,2004,9(6):621-622.

- Mavroudis D, Veslemes M, Kourousis Ch, et al. Cisplatin-etoposide alternating with topotecan in patients with extensive stage small cell lung cancer (SCLC) [J]. A multicenter phase II study Lung cancer, 2002, 38 (1): 59-63.
- 张世雯,周清华. 联合化疗与交替化疗治疗小细胞肺癌[J]. 中国肺癌杂志, 2000, 3 (5): 365.
- Fukuda M, Soda H, Soejima Y, et al. A phase I trial of carboplatin and etoposide for elderly (> or = 75 year-old) patients with small-cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58 (5): 601-606.

[编辑:周永红;校对:杨卉]

性发生率 GC 组较 GP 组稍高,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组均无出血发生。非血液学毒性主要是胃肠道反应,~度反应 GP 组多于 GC 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.005$)。结论 健择联合卡铂或顺铂治疗晚期 NSCLC 临床疗效均较高,毒副反应小,安全性高。尤其健择联合卡铂消化道反应轻,临床受益反应好,患者更易接受,对于老年或体质差的晚期 NSCLC 患者是较理想的治疗方案,临床应用更易推广。

关键词:健择;卡铂;顺铂;非小细胞肺癌;临床获益;药物治疗

中图分类号:R743.2 **文献标识码:**A

文章编号:1000-8578(2007)10-0787-03

0 引言

非小细胞肺癌(NSCLC)就诊时 70% 已为~期,失去了手术机会。而在可手术的患者中,术后复发、转移高达 50% 以上,因此全身化疗是治疗非小细胞肺癌病人的主要手段。近年健择联合铂类被认为是治疗晚期非小细胞肺癌疗效较高的方案之一,健择联合顺铂在临床已被广泛使用,但由于顺铂有较大的胃肠道反应和肾毒性,使其应用受到一定的限制,特别是老年或体质状态差的患者不能耐受其胃肠道反应。因此 2000 年 7 月~2005 年 8 月我们观察比较了健择联合卡铂与健择联合顺铂治疗 157 例晚期 NSCLC 的疗效及毒副反应,取得较好疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

157 例均经病理或细胞学证实为 NSCLC。健择联合卡铂组(GC 组)81 例,男 52 例,女 29 例;年龄 48~75 岁,中位年龄 65 岁;病理类型:鳞癌 26 例,腺癌 48 例,腺泡癌 4 例,大细胞癌 3 例;临床分期:a 14 例,b 31 例,期 36 例;初治 60 例,复治 21 例。肿瘤转移器官:双肺 12 例,肝 7 例,脑 3 例,骨 6 例,肾上腺 3 例,皮下组织 4 例。其中 6 例是有 2 个器官转移。健择联合顺铂组(GP 组)76 例,男 50 例,女 26 例;年龄 42~73 岁,中位年龄 61 岁;病理类型:鳞癌 21 例,腺癌 47 例,腺鳞癌 4 例,腺泡癌 2 例,大细胞癌 2 例;临床分期:a 16 例,b 27 例,期 33 例;初治 52 例,复治 24 例。肿瘤转移器官:双肺 9 例,肝 10 例,脑 4 例,骨 4 例,肾上腺 4 例,皮下组织 2 例。其中 7 例是有 2 个器官。转移入选标准:卡氏评分 60 分,有 X 线胸片或胸部 CT 片等客观临床疗效评价指标,血象及主要脏器功能基本正常,预计生存期在 3 个月以上。

1.2 化疗方法

GC 组:卡铂按 AUC 取 4~5 静脉滴注,第 1 天;4 h 后,健择 800~1000 mg/m² 静脉滴注、第 1~8 天。GP 组:健择 800~1000 mg/m² 静脉滴注,第 1、8 天;顺铂 30 mg/m² 静脉滴注,第 1~3 天。21 天为 1 周期,每例完成 2 周期后评价疗效,如病情进展需更换化疗方案;如病情缓解或稳定,则继续原方案 2 周期化疗后评价,最多 6 周期化疗。GC 组共用了 268 周期,GP 组共用了 260 周期。有脑转移的同时全脑放疗,骨转移者如骨骼破坏严重的部位行姑息放疗(两者均不归入化疗评价)。每例患者化疗前后均行 X 线胸片及胸部 CT 片,腹部 B 超、心电图、血常规、肝肾功能检查。

1.3 疗效和毒副作用

按 WHO 关于实体瘤疗效评价分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。CR+PR 占病例总数的百分比为有效率。中位生存期(MST)指开始治疗 50% 患者死亡的时间。临床受益反应(GBR)评估标准:止痛药物用量减少 50%,疼痛减轻 50%,体力状况改善(KPS)评分 20 分,体重增加 7%。上述指标有一项好转,并持续 4 周为有效;3 项全部稳定为稳定;其中任何 1 项无效即为无效。毒副反应按 WHO 抗癌药毒性分 0~度。

1.4 统计处理 均采用²检验。

2 结果

2.1 近期疗效

全组 157 例均可进行疗效评价。GC 组和 GP 组均无完全缓解,疗效两组相似,差异无显著性,见表 1。

表 1 GC 组和 GP 组近期疗效

组别	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	有效率 (%)
GC 组	总体	81	0	37	29	15
	初治	60	0	32	19	9
	复治	21	0	5	10	6
GP 组	总体	76	0	36	30	10
	初治	52	0	29	16	7
	复治	24	0	7	14	3

*:与 GP 组间相应的有效率相比, $P > 0.05$

2.2 临床获益程度

GC 组和 GP 组临床获益反应评估有效者分别为 65、49 例,占 80.3%、64.5%。其中症状减轻 50% 者分别为 45、47 例,体力状态上升 20 分以上者分别为 41、28 例,体重增加 7% 者分别为 43、29 例。

2.3 生存情况

GC 组和 GP 组中位疾病进展时间(MTTP)初

治分别为 6.4、7.0 个月;复治分别为 4.8、5.1 个月。中位生存时间分别为 8.9、9.3 个月。一年生存率分别为 29.3%、32.7%。两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 毒副作用

两组方案均以骨髓抑制为主,白细胞、血小板 ~ 度毒性发生率 GC 组较 GP 组稍高,但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),两组均无出血发生。非血液学毒性主要是胃肠道反应, ~ 度反应 GP 组多于 GC 组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.005$)。少数患者出现皮疹、肌肉神经痛, 度肝肾功能损害,见表 2。

表 2 GC 组和 GP 组毒副反应比较

毒副反应	GC 组 $n=81$ (例)		GP 组 $n=76$ (例)		~ 度(%)							
	0	0	GG 组	GP 组								
白细胞减少	8	13	42	16	2	4	24	30	13	0	22.2	17.1
血红蛋白减少	10	31	27	5	0	8	13	46	9	0	6.2	11.0
血小板减少	16	28	19	12	2	20	16	31	8	0	14.8	10.5
恶心呕吐	8	40	31	0	0	0	41	20	15	0	0	19.7
神经肌肉痛	67	5	0	0	0	57	10	0	0	0	0	0
肾功能损害	81	0	0	0	0	72	4	0	0	0	0	0
肝功能损害	80	0	0	0	0	74	2	0	0	0	0	0

3 讨论

健择是新一代阿糖胞苷类药物,属抗代谢类抗癌药,主要作用于 DNR 合成期,可将细胞增殖阻断至 S 期和 G1 期,具有广谱抗肿瘤作用。临床研究证明对于 NSCLC 患者,其单药有效率达 20% ~ 25%,联合顺铂的疗效优于既往的以顺铂为基础的第一、二代方案,有效率 35% ~ 54%^[1-3]。但由于顺铂的胃肠道反应及肾毒性较大,使部分病人,尤其是老年或体力状况较差的患者不能耐受。卡铂为第二代铂类抗癌药,其抗癌疗效与顺铂相似,而胃肠道反应较顺铂小。本研究结果显示,健择联合卡铂与联合顺铂治疗晚期 NSCLC 总体有效率分别为 45.7%、47.4%;中位生存时间 8.9、9.3 个月,一年生存率分别为 29.3%、32.7%,与文献报道相似^[4-6]。

两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但是 GP 组似乎有更好的生存趋势。白细胞、血小板 ~ 度毒性发生率 GC 组较 GP 组稍高,但两组差异无显著性,经用 G-CSF,GM-CSF 治疗后可很快恢复正常。而 GC 组 ~ 度胃肠道反应明显低于 GP 组,差异有显著性。本组中显示出 GC 组治疗晚期 NSCLC 临床受益率较 GP 组高,患者生活质量明显提高 ($P < 0.05$)。综上研究,我们认为健择联合卡铂与联合顺铂治疗晚期 NSCLC 疗效均较好,毒副反应较小,安全性高。健择联合顺铂似乎有更好的生存趋势,适用于青壮年、体力状态好的晚期 NSCLC 患者;而健择联合卡铂胃肠道反应低,临床受益高,对于老年或体力差的晚期 NSCLC 患者是较理想的治疗方案,临床应用更易推广。

参考文献:

- [1] Manegold C, Bergmann, Chemaissani A, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin+etoposide: early results of a randomized phase 2 study in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 1997, 8(6): 525-529.
- [2] 罗扬, 张湘汝. 吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的现状[J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(1): 74-77.
- [3] Kim J H, Kim S Y, Jung K H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: Korean Cancer Study Group experience[J]. Lung Cancer, 2006, 52(1): 75-81.
- [4] Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi M L, et al. Randomized, multicenter, Phase III study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2003, 41(1): 81-89.
- [5] Petr Z, Lubos P E, Milada Z, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial[J]. Lung cancer, 2003, 41(3): 321-331.
- [6] Chevalier TL, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum-containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes[J]. Lung Cancer, 2005, 47(1): 69-80.

[编辑:贺文;校对:杨卉]