

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2005.03.16

• 临床研究 •

吉西他滨联合顺铂治疗晚期NSCLC 的疗效

张艳玲 胡绍毅 边志衡 梁后杰

【摘要】 背景与目的 目前临床上对绝大多数晚期非小细胞肺癌患者缺乏有效的治疗方法和药物,本研究应用吉西他滨和顺铂两药联合化疗,观察该方案的临床疗效和毒副作用。方法 对 60 例Ⅲ期及Ⅳ期的非小细胞肺癌患者给予吉西他滨 1 200 mg/m²,第 1、8 天静脉输注;顺铂 100 mg/m²,第 1 天静脉输注或 30 mg/m²,第 1、8 天静脉输注。28 天为一个周期,每例患者至少治疗 2 周期。结果 全组完全缓解 3 例,部分缓解 25 例,无变化 22 例,进展 10 例,总有效率为 46.67%。初治有效率为 57.14%,复治为 22.22%,差异有显著性($P < 0.05$)。毒性反应为白细胞减少和血小板减少,未影响到化疗的进行。结论 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效较高,毒性可耐受。

【关键词】 非小细胞肺癌 药物疗法 吉西他滨 顺铂

【中图分类号】 R734.2; R730.53

Efficacy of combined gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non small cell lung cancer ZHANG Yanling, HU Shaoyi, BIAN Zhiheng, LIANG Houjie. Department of Oncology, Southwest Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

Corresponding author: LIANG Houjie, E-mail: lianghoujie@sina.com.cn

【Abstract】 Background and objective No chemotherapeutic regimen and agent are effective for most patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). This study is designed to evaluate the efficacy and toxicity of the combination of gemcitabine and cisplatin in the treatment of NSCLC. **Methods** Sixty cases of NSCLC in stage III and IV were treated with gemcitabine 1 200 mg/m² by intravenous infusion on 1st and 8th days, and cisplatin 100 mg/m² by intravenous infusion on 1st day or 30 mg/m² by intravenous infusion on 1st and 8th days in a 28-day cycle. Each patient was treated at least for 2 cycles. **Results** An objective response was obtained in 46.67% of patients (3 complete and 25 partial responses), whereas 22 patients had no change and 10 patients were progressive. The response rate was 57.14% in patients without prior chemotherapy and 22.22% in patients with prior treatment. Significant difference existed between the two groups ($P < 0.05$). The main toxicities were leukopenia and thrombocytopenia, but didn't influence the chemotherapy. **Conclusion** The combination of gemcitabine and cisplatin is a feasible, well tolerated and effective scheme in the treatment of advanced NSCLC.

【Key words】 Non small cell lung cancer Chemotherapy Gemcitabine Cisplatin

目前临床上绝大多数晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者缺乏有效的治疗方法和药物,寻找有效的化疗药物和合理的化疗方案是一个重要的临床课题。吉西他滨是阿糖胞苷类似物,属细胞周期特异性代谢药,是目前治疗 NSCLC 较为有效的药物之一^[1,2],顺铂是细胞周期非特异性药物,是最常用于治疗 NSCLC 的一线化疗药。我科于 2001 年开始对 60 例晚期 NSCLC 患者采用吉西他滨联合顺铂方案化疗,观察临床近期疗效,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 60 例患者中男性 42 例,女性 18 例,年龄 32~68 岁,平均 54 岁。患者全部经病理或细胞学证实为晚期 NSCLC,近一个月未接受抗肿瘤治疗;有可测量的临床或 X 线观察指标;吉西他滨联合顺铂治疗 2 个以上周期;KPS 评分 70 分以上;预计生存期 3 个月以上;治疗前肝肾功、血象正常(表 1)。所有复治者病例以前均接受过一个或一个以上化疗方案治疗后复发或进展,化疗方案有 MVP、NP、TP 等,但均未接受过吉西他滨治疗。

1.2 治疗方法 吉西他滨 1 200 mg/m²,第 1、8 天静脉输注;顺铂 100 mg/m²,第 1 天静脉输注或 30 mg/m²,第 1、8 天静脉输注(年龄 ≥65 岁者)。4 周为 1 周期,患者至少治疗 2 周期。化疗期间给予止吐及水化

作者单位: 400038 重庆,第三军医大学附属西南医院肿瘤科(通讯作者 梁后杰 E-mail: lianghoujie@sina.com.cn)

表 1 患者临床病理特征(n= 60)

Tab 1 The clinicopathologic characteristics of patients

(n= 60)

Item	No. of cases (%)
KPS	
90-100	12(20.0)
80	32(53.3)
70	16(26.7)
Histology	
Adenocarcinoma	36(60.0)
Squamous cell carcinoma	18(30.0)
Others*	6(10.0)
Clinical stage	
IIIB	50(83.3)
IV	10(16.7)
Tumor load	
≤2 sites	28(46.7)
≥3 sites	32(53.3)
Treatment history	
Without	42(70.0)
With	18(30.0)

* : included adenosquamous carcinoma and alveolar cell carcinoma

利尿治疗,如化疗后白细胞低于 $3.0 \times 10^9/L$ 则给予 G-CSF 治疗。

1.3 疗效评定标准及毒性反应评价 疗效指标除锁骨上淋巴结可直接测量外,均采用 CT 扫描检查测量,按照 WHO(1998) 统一评价标准,近期疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、无变化(no change, NC)和进展(progression disease, PD),以 CR+ PR 计算总有效率(response rate, RR)。

不良反应按 WHO 抗癌药物毒性分度(0~ IV) 标准进行评估。缓解期为自开始判定 CR 或 PR 起至肿瘤出现复发或进展时间;生存期为从化疗开始至死亡或末次随访时间。

1.4 统计学分析 使用 SPSS10.0 软件包,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效 全组获 CR 3 例, PR 25 例, NC 22 例, PD 10 例,总有效率为 46.67%,其中初治患者的有效率为 57.14% (24/42),复治患者为 22.22% (4/18),差异有显著性($P < 0.05$) (表 2)。全组中位生存期为 8.5 个月(范围 3~ 40 个月),1 年生存率为 32% (19/60)。

2.2 不良反应 60 例患者共完成 165 个周期化疗,中位周期数为 3 周期;其中完成 5 周期者 4 例,4 周期

6 例,3 周期 21 例,2 周期 29 例。60 例均可评价毒性反应。毒性反应中以血液学毒性反应最为明显,白细胞减少发生率达 53.94%,其中 III+ IV 度占 14.54%,血小板减少发生率为 39.39%,其中 III+ IV 度占 12.73%;消化道反应因使用止吐药物对症处理,恶心、呕吐不明显;个别患者出现皮疹及轻度肝功损害;全组无肾功能损害和化疗相关性死亡(表 3)。

表 2 化疗疗效与患者临床病理特征的关系(n= 60)

Tab 2 Relationship between response to chemotherapy and clinicopathologic characteristics of patients (n= 60)

Characteristic	No. of cases	CR+ PR (%)	SD+ PD
Sex			
Male	42	16(38.10)	26
Female	18	12(66.67)	6
Histology			
Adenocarcinoma	36	22(61.11)	14
Squamous cell carcinoma	18	2(11.11)	16
Others	6	4(66.67)	2
Clinical stage			
IIIB	50	26(52.00)	24
IV	10	2(20.00)	8
Treatment history			
Untreated	42	24(57.14)*	18
Retreated	18	4(22.22)	14
Tumor load			
≤2 sites	28	18(64.29)	10
≥3 sites	32	10(31.25)	22

* : $P < 0.05$

表 3 吉西他滨联合顺铂化疗的毒性反应(周期数)

Tab 3 Toxicities of the combination chemotherapy of gemcitabine and cisplatin (No. of cycles)

Toxicity	Toxicity grade				
	0	I	II	III	IV
Leukopenia	76	27	38	18	6
Thrombocytopenia	100	13	31	18	3
Anemia	128	28	7	2	0
Nausea/Emesis	95	59	7	4	0
Exanthem	150	13	2	0	0
Increased aminotransferase	132	22	7	4	0

3 讨论

肺癌是当今世界上最常见的恶性肿瘤之一, NSCLC 占肺癌发病率的 80%,而且约 50%的 NSCLC 在诊断时已属晚期,化疗效果差,未经治疗的转移性 NSCLC 患者仅能生存不到 4 个月,全部病例 5 年生存率亦仅为 10%^[3],因此缓解病情和延长生命是晚期 NSCLC 治疗的主要目的。由于目前尚未有疗效确切

的治疗晚期 NSCLC 的化疗药, 故包括新药(如吉西他滨、诺维本、紫杉醇等)在内的联合化疗正日益受到关注。

国外近年来开展的多中心研究表明, 吉西他滨作为阿糖胞苷类似物, 主要作用于 DNA 合成期及 G₁ 期^[4], 对 NSCLC 的单药有效率高达 20%~24%^[5], 且毒性反应较轻, 这主要是吉西他滨独特的化学结构和作用机制决定的。吉西他滨以其固有的抑制 DNA 复制或修复的特性, 适于与破坏 DNA 的药物联合。体内和体外试验的结果均证实, 吉西他滨与顺铂之间有相互协同和相加作用^[6]。美国临床肿瘤协会临床实践指南指出, 以铂类为基础的化疗方案, 对于体力状况良好的、有选择的晚期 NSCLC 患者是恰当的^[7]。美国东部肿瘤协作组 (ECOG)^[8] 的临床研究结果显示吉西他滨联合顺铂的疗效和耐受性是最好的。另有文献报道, 吉西他滨联合顺铂治疗晚期 NSCLC 有效率为 35%~53%, 中位生存期 8~13 个月^[4]。本组有效率为 46.67%, 全组中位生存期 8.5 个月(范围 3~40 个月), 1 年生存率为 32%, 与国外报道相近, 其中初治者有效率为 57.14%, 复治者为 22.22%, 初治者疗效显著高于复治者。说明吉西他滨联合顺铂治疗晚期 NSCLC, 无论是初治或复治, 均有较高的有效率, 但以初治为佳。

本组吉西他滨联合顺铂最常见的毒副反应为骨髓抑制和消化道反应, 大多表现为 I~III 度白细胞和血小板减少; 本组方案中白细胞减少率为 53.94%, 其中 III+IV 度占 14.54%, 有 26 例患者使用 G-CSF 75~150 μg/d; 血小板减少发生率为 39.39%, 其中 III+IV 度占 12.73%, 比国内部分报道的结果低^[9], 与侯梅等^[10] 报道的结果相似, 血小板 IV 度下降的患者发生时间为化疗的第 12 天, 输注血小板 1 次及肌注白细胞介素 11, 第 15 天上升到 $60 \times 10^9/L$ 以上, 无严重感染及出血; 消化道反应因使用止吐药物对症处理, 恶心、呕吐不明显; 个别患者出现轻度肝功损害和皮疹, 头、颈、胸部皮肤发红, 但持续时间较短, 这一现象在文献中报道尚少^[11]; 全组无肾功能损害和因化疗相关性死亡。

有人曾对晚期 NSCLC 的化疗持否定态度, 但近年来研究表明化疗能缓解症状, 改善生活质量, 延长生存期。为了提高疗效, 有作者报道在吉西他滨联合顺铂基础上再加第三种抗癌药, 或吉西他滨加非铂类抗癌药治疗初治或复治的晚期 NSCLC, 均取得较好的疗效^[12,13]。结合本研究结果, 笔者认为吉西他滨联合顺铂治疗晚期 NSCLC 有较好疗效, 毒副作用小, 患者可

耐受, 是治疗晚期 NSCLC 比较理想的化疗方案。

参 考 文 献

- 1 Le Chevalier T. Single agent activity of gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1996, 23(5 Suppl 10): 36-42.
- 2 Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 1994, 12(8): 1535-1540.
- 3 Anderson H, Lund B, Bach F, et al. Single agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 1994, 12(9): 1821-1826.
- 4 Luo Y, Zhang XR. The activity of gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Chin Oncol*, 2001, 11(1): 74-77. [罗扬, 张湘茹. 吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的现状. *中国癌症杂志*, 2001, 11(1): 74-77.]
- 5 Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Lung Cancer*, 2000, 27(2): 75-80.
- 6 Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, et al. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol*, 1991, 9(3): 491-498.
- 7 Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 1997, 15(8): 2996-3018.
- 8 Schiller JH, Harrington D, Sandler C, et al. A randomized trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000, 19: 2a.
- 9 Guan ZZ, Chen RQ, Xu GC, et al. Gemcitabine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer*, 1999, 18(3): 241-245. [管忠震, 陈茹琴, 徐光川, 等. Gemcitabine 治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究. *癌症*, 1999, 18(3): 241-245.]
- 10 Hou M, Li H, Qiu M, et al. A clinical study on the combination of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2001, 4(3): 191-193. [侯梅, 李慧, 邱萌, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床研究. *中国肺癌杂志*, 2001, 4(3): 191-193.]
- 11 Soto Parra H, Cavina R, Antonelli G, et al. Superiority of three week vs four week schedule of cisplatin (CDDP) and gemcitabine (GEM): Results of a randomized phase II study. *Lung Cancer*, 2000, 29(Suppl): 48-52.
- 12 Androulakis N, Kouroussis C, Kakolyris S, et al. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after cisplatin or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II study. *Ann Oncol*, 1998, 9(10): 1127-1130.
- 14 Iaffaioli RV, Tortoriello A, Gravina A, et al. Phase I-II study of gemcitabine and paclitaxel in pretreated patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2000, 30(3): 203-210.

(收稿: 2004-08-18 修回: 2004-11-25)

(本文编辑 张世雯)