

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.08.022

吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 的疗效及相关因素分析

王秋明*, 林英城, 林 雯, 王鸿彪, 林文照, 林穗玲

Curative Analysis of Gemcitabine Plus Cisplatin for First Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

WANG Qiu-ming*, LIN Ying-cheng, LIN Wen, WANG Hong-biao, LIN Wen-zhao, LIN Sui-ling

Department of Medical Oncology, Cancer Hospital of Shantou University, Shantou 515031, China

(* Present; Department of Medical Oncology, People Hospital of Meizhou, Meizhou 514031, China)

Corresponding Author: LIN Ying-cheng, E-mail: linyingcheng@medmail.com.cn

Abstract: Objective To evaluate the curative effect and toxicities of gemcitabine plus cisplatin to therapy patients with advanced non-small cell lung cancer and identify factors to predict prognosis. **Methods** 113 patients staged IIIB~IV NSCLC were received gemcitabine plus cisplatin as first line treatment. Response rates and toxicities were evaluated in patients who completed at least two cycles of chemotherapy. Progression free survival(PFS) and Overall survival(OS) were estimated using the Kaplan-Meier estimator. Cox regression analysis was used to identify potential prognosis factors. **Results** The overall response rate was 43.8%, and the baseline characteristics could not predict the efficacy. The median PFS and OS were 6.7 months and 16.7 months respectively. The predominant toxicities were grade 1 or 2 hematologic toxicities and gastrointestinal reaction. Multivariate analysis revealed that smoking status, numbers of metastasis, liver metastasis and chemotherapy cycles were independent prognosis factors. **Conclusion** Gemcitabine plus cisplatin showed significant efficacy with less toxicities as first line treatment for advanced NSCLC. Smoking, liver metastasis and more than one metastatic sites were poor prognostic factors. Four to six cycles of chemotherapy were the optimal selection.

Key words: Non-Small Cell Lung Carcinoma; Chemotherapy; Treatment outcome; Prognosis

摘要:目的 评价吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效,并探讨影响化疗疗效及预后的相关因素。**方法** 回顾性分析 113 例至少接受 2 周期吉西他滨联合顺铂方案(GP 方案)化疗的 III B~IV 期 NSCLC 患者,评价疗效及不良反应;Kaplan-Meier 法分析生存情况,Cox 回归法进行多因素预后分析。**结果** GP 方案的总有效率 43.8%,临床特点未能预测疗效;中位无进展生存时间 6.7 月,中位生存时间 16.7 月。主要不良反应为 1~2 级骨髓抑制和胃肠道反应;多因素分析示吸烟状况、远处器官转移数目、肝脏转移、化疗周期数是影响预后的独立因素。**结论** GP 方案治疗晚期 NSCLC 具有较高的疗效,不良反应低。吸烟、远处器官转移数目 1 个以上、肝脏转移是晚期 NSCLC 预后不良的因素;GP 方案化疗 4~6 个周期能明显改善预后。

关键词: 非小细胞肺癌;化疗;治疗结果;预后

中图分类号:R734.2;R730.53 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2011)08-0940-04

0 引言

吉西他滨联合顺铂是目前治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)非选择性人群的常用一线方案,虽然目

前研究显示 GP 方案与其他一线含铂方案之间疗效无明显差异,但 Meta 分析显示 GP 方案较其他方案可降低疾病进展风险,且对鳞癌及腺癌均有较显著疗效,但尚未发现明确的疗效预测因素^[1-2]。晚期 NSCLC 患者个体差异显著,明确药物疗效预测因素及预后因素,对指导制定合理的、个体化治疗方案具有重要意义。本研究回顾性分析汕头大学医学院附属肿瘤医院内科应用吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 的疗效及探讨预后因素。

收稿日期:2010-12-31;修回日期:2011-06-03

作者单位:515031 广东汕头,汕头大学医学院附属肿瘤医院内科(* 现工作单位:514031 广东梅州,梅州市人民医院肿瘤化疗科)

通信作者:林英城, E-mail: linyingcheng@medmail.com.cn

作者简介:王秋明(1985-),男,硕士,住院医师,主要从事肿瘤内科工作

1 资料和方法

1.1 临床资料及基本情况

收集 2005 年 1 月—2008 年 12 月在汕头大学医学院附属肿瘤医院肿瘤内科经组织学或细胞学证实为非小细胞肺癌患者。临床分期为 III B~IV 期,既往未接受过治疗,按功能状况(ECOG)评为 0~2 分,至少接受吉西他滨联合顺铂一线化疗 2 个周期。共 113 例,临床特点见表 1。ECOG 评分:0 分有 40 例,1 分有 60 例,2 分有 13 例;腺癌 58 例,鳞癌 44 例,大细胞癌 2 例,其他类型 9 例。将组织学类型分为非鳞癌(腺癌和大细胞癌)和鳞癌。

表 1 患者基本资料及临床特点与 GP 方案疗效的关系

Table 1 Baseline characteristics of patients and overall response rate(ORR) assessment according to clinical characteristics

Variable	Patients(%)	ORR(%)	χ^2	P
All patients	113	43.8		
Gender				
Male	80(70.8)	44.6		
Female	33(29.2)	41.9	0.063	0.802
Age(median = 58 years)				
≤65	83(73.5)	40.5		
>65	30(26.5)	53.8	1.414	0.234
Smoking status				
Ever/former	71(62.8)	47.0		
Never	42(37.2)	38.5	0.721	0.396
ECOG				
0~1	100(88.5)	43.0		
2	13(11.5)	50.0	0.211	0.646
Histologic type				
Nonsquamous Ca*	60(53.1)	41.1		
Squamous Ca	44(38.9)	48.8	0.570	0.450
Brain metastasis				
Yes	11(9.7)	54.5		
No	102(90.3)	42.6	0.575	0.448
TNM stage				
Stage III B	43(38.1)	50.0		
Stage IV	70(61.9)	40.3	0.927	0.336

Note: * Ca: carcinoma

1.2 治疗方法

吉西他滨 1250 mg/m² d1,8 + 顺铂 25mg/m² d1~3,三周重复;化疗前常规给予 5-HT3 拮抗剂联合糖皮质激素预防呕吐及简单水化处理。一线治疗进展后,69 例患者(61.1%)接受了多西紫杉醇、培美曲塞单药、联合方案化疗,或吉非替尼、厄洛替尼为主的后续治疗。

1.3 疗效和不良反应评价

化疗期间每 2 周期结束后复查评价疗效一次,

化疗结束后每二月复查一次,按 WHO 抗癌药物疗效评价标准评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。总生存期(OS):是从首次入院确诊日期至死亡当天或者末次随访日期;无进展生存时间(PFS):是从治疗开始至首次发现肿瘤进展或死亡的时间。不良反应评价按 WHO 抗癌药物不良反应评价标准^[3]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,Kaplan-Meier 法进行生存分析,单因素分析采用 Log-rank 分析,Cox 回归法进行多因素预后分析, χ^2 检验比较不同临床特点的疗效差异,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

全组中位化疗周期数为 4(2~8),其中接受 7 周期和 8 周期化疗各 1 例。105 例明确评价疗效患者中,CR 0 例、PR 46 例(43.8%)、SD 37 例(35.2%)、PD 22 例(21.0%),有效率(ORR,CR + PR)为 43.8%,疾病控制率(DCR,CR + PR + SD)为 79.0%。进一步分析临床特点与 GP 方案疗效关系,发现临床特点不具疗效预测性,见表 1。

2.2 生存情况

随访截止日期为 2010 年 10 月 18 日,中位随访时间 15.4 月,失访 7 例,仍存活 13 例,死亡 93 例(82.3%),随访率为 93.8%。全组中位 PFS 和中位 OS 分别为 6.7 月和 16.7 月,1 年生存率为 63.1%,2 年生存率为 23.2%。

2.3 不良反应

治疗相关不良反应以血液系统不良反应多见。1~2 级白细胞下降发生率为 36.6%、3~4 级为 8.6%;1~2 级血小板下降发生率为 9.3%、3~4 级为 4.7%;1~2 级中性粒细胞下降发生率为 16.5%、3~4 级为 3.8%;1~2 级贫血发生率为 47.8%、3~4 级为 2.2%。1~2 级肝功能损害发生率为 19.4%;1~2 级肾功能发生率为 1.7%;1~2 级恶心、呕吐发生率为 31.8%,3~4 级为 3.1%。

2.4 预后分析

将可能影响预后的性别、年龄、吸烟状况、ECOG 评分等 12 个因素进行单因素分析。吸烟状况、TNM 分期、肝脏转移、远处器官转移数目、化疗周期数是影响长期生存的预后因素。进一步行 Cox 回归多因素分析结果显示:吸烟状况($RR = 1.859$, 95%CI, 1.177~2.936; $P = 0.008$)、远处器官转移数目($RR = 1.998$, 95%CI, 1.138~3.508; $P = 0.$

016)、肝脏转移($RR = 2.156, 95\% CI, 1.008 \sim 4.611; P = 0.048$)、化疗周期数($RR = 0.427, 95\% CI, 0.274 \sim 0.667; P = 0.000$)是影响晚期 NSCLC 预后的独立因素,见表 2。

表 2 单因素预后分析结果表

Table 2 Outcome of univariate analysis for all patients

Variables	n	MST* (months)	P
Gender			
Male	80	14.5	
Female	33	17.8	0.112
Age(year)			
≤ 65	83	16.2	
> 65	30	16.9	0.723
ECOG			
0~1	100	16.7	
2	13	17.2	0.598
Histologic type			
Nonsquamous	60	16.7	
Squamous	44	18.0	0.773
Smoking status			
Never	42	19.5	
Ever/former	71	13.9	0.025
Weight loss			
$< 5\%$	92	16.8	
$\geq 5\%$	21	14.5	0.864
TNM stage			
III B	43	17.8	
IV	70	15.6	0.022
Brain metastasis			
No	102	16.7	
Yes	11	17.2	0.290
Liver metastasis			
No	104	16.9	
Yes	9	5.1	0.002
Adrenal metastasis			
No	106	16.8	
Yes	7	7.6	0.086
NO. of metastasis			
< 2	91	17.3	
≥ 2	22	8.1	0.009
Chemotherapy Cycles			
< 4	32	11.7	
≥ 4	81	18.0	0.004

Note: * MST: median survival time

3 讨论

本研究结果显示 GP 方案一线治疗本地区晚期 NSCLC 患者获得了与国内外研究相似的近期有效率及 PFS^[4,5],但中位 OS 突破了一年,达 16.7 月。生存期延长可能与有 61.1% 的患者接受了后续治疗,88.5% 的患者 ECOG 评为 0~1 分、38.1% 的患者为 III B 期及本组全为亚裔人群有关。文献报道一

线化疗进展后接受二线化疗或靶向治疗较支持治疗可延长生存期^[6],而体能状况好、TNM 分期早及亚裔人群是预后良好的指标^[7-8]。

本研究疗效分析发现 GP 方案化疗疗效与临床特点没有明显相关性,Syrigos 等^[2]回顾性分析也发现除腺癌可预测培美曲塞疗效外,性别、种族、TNM 分期、吸烟状况、ECOG 评分、组织学类型均不能预测 GP 方案的疗效。目前研究尚未发现临床特点具有明确的疗效预测价值,使得寻找疗效预测分子标志物成为研究热点。现发现 RRM1 (Ribonucleotide reductase M1) 和 ERCC1 (Excision repair cross-complementing group 1) 可分别预测吉西他滨和铂类的疗效。Reynolds 等^[9]根据 RRM1 和 ERCC1 mRNA 表达水平选择化疗方案的 III 期临床研究,53 例晚期 NSCLC 患者,RRM1 和 ERCC1 mRNA 低表达予吉西他滨+卡铂化疗、两者均高表达予多西紫杉醇+长春瑞滨、RRM1 低表达和 ERCC1 高表达予吉西他滨+多西紫杉醇、RRM1 高表达和 ERCC1 低表达予多西紫杉醇+卡铂。结果显示有效率 44%,中位 PFS 和 OS 分别为 6.6 月和 13.3 月,疗效明显优于目前常规化疗,提示根据分子标志物表达水平选择化疗药物具有一定可行性,但仍缺乏 III 期随机研究证实。

多因素预后分析显示吸烟、远处器官转移数目、肝脏转移、化疗周期数是影响预后的独立因素。与国外研究结果相似,Janjigian 等^[10]前瞻性研究 2010 例晚期 NSCLC 患者的预后与吸烟关系,随访结果显示吸烟是患者预后不良的独立因素。Hoang 等^[11]回顾性分析 1 436 例晚期 NSCLC 患者,发现肝脏转移、远处器官转移数目是独立的预后因素。本研究发现化疗 4~6 周期患者比 2~3 周期预后好,与目前推荐一线化疗有效以 4~6 周期为佳一致,继续延长化疗并无生存获益^[12],提示晚期 NSCLC 经过适当化疗可延长生存期,但也应该避免过度化疗及治疗不足。

综上所述,GP 方案对本地区晚期 NSCLC 患者具有较好的疗效,且不良反应低。吸烟、远处器官转移数目、肝脏转移是影响晚期 NSCLC 患者预后的独立因素。但本研究仅为回顾性分析、样本量偏少,仍需前瞻性临床研究验证。

参考文献:

[1] Grossi F, Aita M, Defferrari C, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach [J]. *Oncologist*, 2009, 14(5):497-510.
 [2] Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, et al. Prognostic and pre-

- dictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(3):556-561.
- [3] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:29.
- [4] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3543-3551.
- [5] 宋海平,王颂平,孙翠萍,等. 多西他赛及吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌随机对照临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(7):531-534.
- [6] Ou SH, Ziegler A, Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking status[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9):1083-1093.
- [7] Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(5): 620-630.
- [8] Favaretto AG, Pasello G, Magro C. Second and third line treatment in advanced non-small cell lung cancer[J]. Discov Med, 2009, 8(43):204-209.
- [9] Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5808-5815.
- [10] Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV non small cell lung cancer[J]. Cancer, 2010, 116(3): 670- 675.
- [11] Hoang T, Xu R, Schiller JH, et al. Clinical model to predict survival in chemo-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(1): 175-183.
- [12] Soon YY, Stockler MR, Askie LM, et al. Duration of chemotherapy for advanced non-small- cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(20):3277-3283.

[编辑:刘红武;校对:周永红]

• 简讯 •

《肿瘤防治研究》杂志征订征稿启事

《肿瘤防治研究》杂志创刊于 1973 年,是我国第一本独立的全国性肿瘤专业高级学术刊物。中华人民共和国卫生部主管,中国抗癌协会、湖北省肿瘤医院主办。杂志是中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)、湖北省优秀医学期刊、中国抗癌协会系列刊物。被美国 CA、CSA、Ulrich PD、波兰 IC、英国 CABI、Global Health、日本 JST 及国内所有大型数据库收录。

主要栏目有:专家论坛、基础研究、临床研究、临床诊断、临床应用、流行病学、研究简报、技术交流、论著摘要、综述、短篇个案、简讯等。它是我国肿瘤防治研究领域一面镜子和窗口。

随着独立网站的建成和开通以及 DOI 中文注册工作的开展,《肿瘤防治研究》杂志的网络化水平、传播手段和传播效率踏上了一个新台阶,为广大关心本刊发展的作者、读者朋友和审稿专家服务的手段及能力又有了新的提高。

希望广大朋友们能一如既往地给予本刊以热忱的关注:将优秀稿件投往《肿瘤防治研究》以支持我国学术期刊的发展,订阅《肿瘤防治研究》以关注我国肿瘤防治研究事业取得的进步。同时,编辑部将进一步加强自身的建设,努力提升自己的办刊能力,紧紧围绕内容为王、快速反应的要旨,竭尽全力打造精品期刊,以回报朋友们的支持与厚爱。

邮发代号:38-70;国外代号:MO6482;订价:15.00 元/册;出版周期:月刊

中国标准连续出版物号:ISSN 1000-8578 CN 42-1241/R

投稿网站: <http://www.zlfzyj.com> E-mail: zlfzyj@263.net.cn

电话/传真:0086-27-87670126

通信地址:武汉市武昌卓刀泉南路 116 号 《肿瘤防治研究》编辑部 邮政编码:430079