GP 方案和吉非替尼单药一线治疗非小细胞肺癌疗效比较

梅　齐,李　睿,陈　元,于世英

Comparison of GP Regimen and Gefitinib in First Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

MEI Qi, LI Rui, CHEN Yuan, YU Shi-Ying

Department of Oncology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding Author: CHEN Yuan, E-mail: chenyuan008@163.com

Abstract: Objective　Analyze constrastively the clinical efficacy and toxicity of GP (Gemcitabine + Cisplatin) regimen and single agent Gefitinib in frist line treatment of ⅢB～Ⅳ stage non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods**　Sixty cases with stage ⅢB～Ⅳ NSCLC pathologically proved were enrolled in this study. Oral Gefitinib 250mg daily were given to twenty-six cases; the other thirty-four cases were treated with Gemcitabine (GEM, 1250 mg/m^2) on d 1 and d 8 and Cisplatin (DDP, 75 mg/m^2) on d1. Every three weeks (21days) as a cycle. The efficacy and adverse effects were evaluated after two cycles of treatment. **Results**　The overall response rate (ORR) of single agent Gefitinib group was 26.9 %(7/26), and that of combined GP group was 29.4 %(10/34); there is no statistically significant difference ($P > 0.05$). The clinical disease control rate of Gefitinib group was 76.9 %(20/26), and that of GP group was 50.0 %(17/34); the difference was significant ($P < 0.05$). The main toxicities included the alimentary tract reaction and bone marrow depression were exist in combine GP group; The Major toxicity in IRESSSA group is skin rash and diarrhea. **Conclusion**　Gefitinib and GP regimen for advanced NSCLC have similar response rate ($P > 0.05$). The former can get more clinical disease control rate, and has lower toxicity. Gefitinib may be accepted as first line in the treatment of patients with bad constitution who is untolerable for chemotherapy.

Key words: Gefitinib; Gemcitabine; Cisplatin; Non-small cell lung cancer (NSCLC); Chemotherapy

摘　要:目的　对比分析以铂类为基础的 GP(吉西他滨 + 顺铂)联合化疗和单药吉非替尼(IRESSA) 一线治疗 ⅢB-Ⅳ期非小细胞肺癌的近期疗效和毒副作用。**方法**　60 例 ⅢB～Ⅳ期从未接受过化疗的非小细胞肺癌患者中,单用吉非替尼治疗 26 例, GP 方案治疗 34 例。吉非替尼组为吉非替尼 250 mg/d; GP 组为吉西他滨1 250 mg/m^2,第 1,8 天,顺铂 75 mg/m^2,第 1 天。每三周为一周期,两周期后评价客观疗效及不良反应。**结果**　两组总有效率吉非替尼组26.9 %(7/26), GP 组29.4 %(10/34), $P > 0.05$;疾病控制率吉非替尼组76.9 %(20/26), GP 组50.0 %(17/34), $P < 0.05$。GP 组主要存在骨髓抑制和胃肠道反应毒性($P < 0.05$),吉非替尼组的毒性反应主要为皮疹和腹泻。**结论**　GP 方案和吉非替尼单药一线治疗非小细胞肺癌(NSCLC)可获得一致的客观有效率,但吉非替尼单药的疾病控制率显著高于 GP 组,且其毒副反应较 GP 组轻微,患者均可完全耐受。吉非替尼单药口服可考虑作为治疗晚期化疗难耐受的 NSCLC 患者的一线方案。

关键词:吉非替尼;吉西他滨;顺铂;非小细胞肺癌;化疗

中图分类号:R730.5　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-8578(2008)增刊-0018-03

0　引言

肺癌是目前最常见的癌症致死病因,在所有肺癌病例中,约有 80 %是非小细胞肺癌(NSCLC)。其早期缺乏症状,患者就诊时多为晚期,失去手术机会。目前吉西他滨联合顺铂是晚期 NSCLC 标准的一线治疗方案之一,但也存在联合化疗最常见的骨髓抑制等毒性,部分晚期患者难以耐受;吉非替尼作为肿瘤分子靶向治疗的代表药物,因其用药方便、特异性高、症状缓解迅速等优点,已被用于临床晚期 NSCLC 患者的二线或三线治疗。本文将 GP 方案

收稿日期:2007-02-01

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科

通讯作者:陈元, E-mail: chenyuan008@163.com

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

(吉西他滨 + 顺铂)联合化疗与吉非替尼单药一线治疗 IIIB～Ⅳ期 NSCLC 患者进行比较,讨论其近期疗效和不良反应。

1 对象和方法

1.1 研究对象 60 例患者均为 2006～2007 年在我科住院治疗的 IIIB-Ⅳ期 NSCLC 患者,预测生存期 > 3 个月,所有患者均经病理学或细胞学确诊,原发灶或转移灶均通过 X 线胸片、胸部 CT 或 MRI 资料评估,Karnofsky 评分均 ≥50 分,肝肾功能均正常,白细胞 ≥4.0 ×10^9/L;既往均未接受过抗肿瘤治疗。GP 组为知情同意化疗者,吉非替尼组为拒绝化疗或其他原因难耐受化疗者。两组病例临床特征见表 1,各指标间具有可比性。

表 1 GP 组和吉非替尼组临床资料

特征	*n*	GP 组	吉非替尼组
性别	60	34	26
男	37	24	13
女	23	10	13
年龄	60	34	26
≤50	27	19	8
> 50	33	15	18
病理类型	60	34	26
腺癌	40	23	17
鳞癌	20	11	9
临床分期	60	34	26
IIIb 期	21	10	11
Ⅳ期	39	24	15

1.2 治疗方法 GP 组方案中,吉西他滨(GEM) 1 250 mg/m^2,静脉滴入半小时,d1、d8,顺铂(DDP) 75 mg/m^2,第 1 天静脉滴入,同时给予常规水化、利尿、止吐治疗,该方案 21 天为 1 疗程,2 个疗程后评价疗效及毒副反应。吉非替尼组中,吉非替尼单药口服,250 mg/d,21 天为 1 疗程,2 个疗程后评价疗效及毒副反应。

1.3 疗效评价 按照 WHO 抗肿瘤药物近期客观疗效标准评价:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)。以 CR + PR 为总有效率(ORR),疾病控制率为 CR + PR + SD。化疗 2 周期后开始进行疗效评定。

1.4 毒副反应评价 不良反应评价也按照 WHO 抗肿瘤药物近期毒副反应标准评价,分为 Ⅰ～Ⅳ级。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验和 *t* 检验。

2 结果

2.1 治疗效果 见表 2。

2.2 临床症状缓解评定 部分患者经治疗后症状明显改善,吉非替尼组较 GP 组临床症状缓解出现时间更早,症状改善更明显。χ^2 检验和 *t* 检验,见表 3。

表 2 GP 组和吉非替尼组治疗效果比较

组别	样本数	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)	疾病控制率(%)
GP 组	34	2	8	7	17	29.4	50.0
吉非替尼组	26	1	6	13	6	26.9	76.9
P						> 0.05	< 0.05

表 3 GP 组和吉非替尼组临床症状缓解比较

症状	临床症状缓解率		*P*	疗效出现中位时间(天)		*P*
	GP 组	吉非替尼组		GP 组	吉非替尼组	
咳嗽	10/34	20/26	< 0.05	14	8	< 0.05
胸腔积液	13/27	15/26	< 0.05	31	12	< 0.05
呼吸困难	10/30	8/18	> 0.05	10	5	< 0.05
胸痛	8/22	13/19	> 0.05	23	10	< 0.05
上腔静脉压迫综合征	0/0	1/4	—	—	15	—

2.3 不良反应 二组共 60 例患者均可评价不良反应。GP 组主要为骨髓抑制和消化道反应;吉非替尼组主要为皮疹和腹泻。两组均未见因血小板下降而引起皮肤黏膜出血甚至消化道出血的病例。两组均无治疗相关性死亡患者。χ^2 检验,部分采用 Fisher 检验,见表 4。

表 4 GP 组和吉非替尼组临床不良反应比较

不良反应	GP 组 II～Ⅳ度(%)	吉非替尼组 II～Ⅳ度(%)	*P*
中性粒细胞减少	8(23.5 %)	0(0.0 %)	< 0.05
贫血	12(35.2 %)	0(0.0 %)	< 0.05
血小板减少	11(32.3 %)	0(0.0 %)	< 0.05
转氨酶升高	4(11.8 %)	6(23.1 %)	> 0.05
口腔溃疡	2(5.9 %)	0(0.0 %)	> 0.05
皮疹	0(0.0 %)	14(53.8 %)	< 0.05
恶心呕吐	15(44.1 %)	4(15.4 %)	< 0.05
腹泻	0(0.0 %)	11(42.3 %)	< 0.05

3 讨论

吉非替尼(IRESSA)是一种有效的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的选择性抑制剂,可竞争性与表皮生长因子受体酪氨酸激酶 M9-ATP 结合位点结合,阻断肿瘤细胞信号传导,从而抑制肿瘤细胞的增殖与转移,促进凋亡[1,2]。Ⅱ期的两个关键的多中心随机试验 Ideal-1 和 Ideal-2 试验显示吉非替尼对晚期或转移性的 NSCLC 经铂类化疗失败后患者的有效率达到 18.4 %,疾病控制率可达 54.4 %,症状改善者为40.3 %,而中位生存期达7.6 个月,且以东方人、不吸烟者、女性及腺癌这类 NSCLC 患者疗效高;这两个实验均证实了吉非替尼治疗 NSCLC 的疗效并显示其不良反应较轻,最常见的不良反应为腹泻和皮疹,且多为 Ⅰ～Ⅱ级,仅有 1 %～2 %的患者出现间质性肺炎,基本无骨髓的毒性[3,4]。Ⅰ、Ⅱ期的临床试验均证实吉非替尼有

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

确切的临床抗肿瘤作用,作为已接受过含铂类化疗的晚期肺癌患者的二、三线治疗可在完全耐受的情况下迅速缓解患者临床症状,提高生活质量,延长生存期。

对于晚期非小细胞肺癌(NSCLC),目前推荐的一线化疗方案是以铂类为基础的联合化疗,其中位生存期为 8～11 个月,1 年生存率约 35 %[5];但存在骨髓抑制和胃肠道反应等毒性作用,对患者基础体质要求较高。非小细胞肺癌在最初诊断时,约有 65 %的患者已属晚期[6],伴有胸腔积液,心包积液及远处转移等晚期表现,且这类病人同时伴有疲乏、体重下降、呼吸困难、咳嗽、胸疼等症状,咯血和焦虑很常见;其体质和心理往往难以耐受或不愿接受标准化疗。对这类晚期患者而言,症状的控制和生活质量的改善是其治疗的主要目的[7]。吉非替尼则以其症状改善迅速,毒副作用轻微而成为临床治疗的新选择,完全有可能用于一般情况差和老年的患者[8],有学者认为可把它从第三线治疗推向第二线,甚至第一线的治疗[9]。

本研究使用吉非替尼单药方案和吉西他滨-顺铂(GP)联合方案一线治疗 IIIb～Ⅳ期非小细胞肺癌 60 例,两组客观有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),单用吉非替尼组获得更高的疾病控制率($P < 0.05$);GP 组有更严重的骨髓抑制毒性和胃肠道反应毒性($P < 0.05$),吉非替尼组毒副反应主要表现为皮疹和腹泻($P < 0.05$)。

我们的研究结果显示,单用吉非替尼一线治疗 IIIb～Ⅳ期非小细胞肺癌与 GP 联合化疗相比,客观有效率差异无统计学意义,疗效相似;而且单用吉非替尼组患者疾病控制率更高,临床症状缓解更快,毒性反应可耐受。吉非替尼组症状改善率可达 76.9 %,症状改善时间快,均在服药 1 个月内,以第 1～2 周为主;26 例病人中一半以上有皮疹、腹泻和大便次数增多;肝功能异常 6 例,主要为转氨酶升高,无消化道症状;少数服药后出现乏力,胃纳减退。这些反应均无需临床干预,病人能够耐受而继续服药。GP 组症状改善率约为48.1 %,症状改善时间慢,在用药 1～2 周期后;34 例病人中 III～Ⅳ度粒细胞和血小板减少的比例高达41.2 %(14/34),III～Ⅳ度恶心呕吐达29.4 %(10/34)。吉非替尼组在迅速缓解原发病症状、改善体能状态、提高患者生活质量上显著高于 GP 组。我们认为吉非替尼的优势主要源于其轻微的胃肠道反应,使患者在治疗期间能保持正常的饮食,而且避免了 GP 组中顺铂产生的较重的乏力症状,使体能状态评分较高。

来自总例数达12 419例的 10 项研究结果显示,患者的一般状况(PS)是化疗最重要的影响因子,PS > 2 的患者很少能从化疗中获得生存的益处,甚至也不能得到症状的改善[10]。多数 IIIb～Ⅳ期的 NSCLC 患者体质较差,心、肺、骨髓等重要脏器对化疗药物耐受性降低。化疗的毒性作用影响病人的生活质量,是造成病人不愿接受化疗的原因之一。提高治疗耐受性,选择毒性反应较轻的治疗方案,对提高晚期 NSCLC 患者生活质量有较大帮助。根据研究数据结合相关文献[11],我们的结论是在晚期 NSCLC 患者,联合化疗可因严重不良反应而导致生活质量下降,而单药吉非替尼不仅疗效较好,而且大多数病人能够接受持续治疗,有效地提高了病人的生存质量及用药安全性,可以考虑做为拒绝接受化疗的 IIIb～Ⅳ期非小细胞肺癌患者的一线治疗。但因本研究为回顾性研究,样本量较小及随访时间短,因此,仍需通过大量多中心的随机研究以进一步证实。

参考文献:

[1] Schmidt M, Maurer-Gebhard M, Groner B, et al. Suppression of metastasis formation by a recombinant single chain antibody-toxin targeted to full-length and oncogenic variant EGF receptors[J]. Oncogene, 1999, 18: 1711-1721.

[2] Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(5): 1459-1465.

[3] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246.

[4] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer [J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158.

[5] Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (IRESSA) in non-small-cell lung cancer[J]. Oncologist, 2002, 7(Suppl 4): 9-15.

[6] Bunn PA, JR. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with two-drug combinations[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(17): 3565-3567.

[7] Crino L, Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Semin Oncol, 2002, 29: 9-16.

[8] Stahel R, Rossi A, Petruzelka L, et al. Lessons from the "Iressa" Expanded Access Programme: gefitinib in special non-small-cell lung cancer patient populations[J]. Br J Cancer, 2003, 89 (Suppl 2): S19-S23.

[9] Argiris A, Mittal N. Gefitinib as first-line, compassionate use therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2004, 43 (3): 317-322.

[10] 吴一龙,蒋国　,陆舜,等. 中国抗癌协会肺癌专业委员会 2007 中国肺癌临床指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007. 73-74.

[11] 林金容,张为民,谢波,等. 吉非替尼治疗晚期难治性非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(5): 455.

[编辑校对:贺　文]

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net