

伊立替康或足叶乙甙联合顺铂方案一线治疗小细胞肺癌的临床随机对照研究

杨新杰 张 卉 农靖颖 王敬慧 李 曦 张 权 秦 娜 张树才

摘要 目的:本研究为比较伊立替康联合顺铂(irinotecan plus cisplatin, IP)方案与足叶乙甙联合顺铂(etoposide plus cisplatin, EP)方案一线治疗小细胞肺癌(SCLC)的近期疗效、远期生存及不良反应。**方法:**首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科从2008年3月至2010年3月收治的60例SCLC患者,随机分为两组,分别接受IP和EP方案的治疗。主要研究终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS),次要研究终点为总生存(overall survival, OS),客观反应率(response rate, RR)和不良反应。**结果:**60例患者中,59例可评价疗效,其中IP组RR 65.4%(19/29),中位PFS为9.6个月,中位OS为17.3个月;EP组RR 73.3%(22/30),中位PFS为9.7个月,中位OS为17.4个月,两组比较均无统计学差异($P=0.864$; $P=0.982$; $P=0.997$)。两组主要不良反应均为骨髓抑制和胃肠道反应,但Ⅲ+Ⅳ度不良反应均无统计学差异($P>0.05$),IP组腹泻发生率高于EP组(26.6% vs. 0),两组比较差异具有统计学意义($P=0.003$)。**结论:**IP方案一线治疗SCLC近期疗效及远期生存均与EP方案相当,且不良反应可耐受。

关键词 伊立替康 小细胞肺癌 临床研究 化疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.13.012

Randomized Trial Comparing Irinotecan plus Cisplatin with Etoposide plus Cisplatin as First-line Therapy for Small Cell Lung Cancer

Xinjie YANG, Hui ZHANG, Jingying NONG, Jinghui WANG, Xi LI, Quan ZHANG, Na QIN, Shucai ZHANG

Correspondence to: Shucai ZHANG; E-mail: zhangshucai6304@yahoo.com.cn

Department of Medical Oncology, Beijing Chest Hospital of Capital Medical University, Beijing 101149, China

Abstract Objective: To compare the efficacy and toxicity of irinotecan plus etoposide (IP) with those of etoposide plus cisplatin (EP) as first-line treatments for small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** A total of 60 patients were randomly assigned into the IP arm and the EP arm. The primary endpoint was progression-free survival (PFS). The secondary endpoints were overall survival (OS), response rate, and toxicity. **Results:** Of the 60 patients, 59 were eligible. The median PFS was 9.6 months in the IP arm and 9.7 months in the EP arm ($P = 0.982$). The median OS was 17.3 months for the IP arm and 17.4 months for the EP arm ($P = 0.997$). No significant difference was observed. The response rate was 65.4 % in the IP arm and 73.3 % in the EP arm. No significant difference in response rate was observed between the two arms ($P > 0.05$). The main common adverse reactions were myelosuppression and gastrointestinal response in both treatment arms. No significant difference in grade 3 and grade 4 toxicity was observed between the arms ($P > 0.05$). Diarrhea was significantly more frequent in the IP arm than in the EP arm ($P = 0.003$). **Conclusion:** The effects of IP and EP as first-line therapy for SCLC are comparable and equivalent and their adverse reactions can be tolerated.

Keywords Irinotecan; Small cell lung cancer; Clinical trial; Chemotherapy

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)目前标准的化疗方案为足叶乙甙联合顺铂(etoposide plus cisplatin, EP)方案,临床缓解率可达到65%~85%,但容易复发且耐药率高。临床上迫切需要疗效更好、不良反应更小、能够延长生存的药物。20世纪90年代以来,涌现出了一批新药,其中伊立替康(irinotecan, CPT-11)在SCLC治疗中的研究较为活跃。

为比较伊立替康(江苏恒瑞制药公司生产)联合顺铂(irinotecan plus cisplatin, IP)方案与EP方案一线治疗SCLC的疗效及不良反应,本科从2008年3月至2010年3月,对60例SCLC患者分别给予IP或EP方

案治疗,现将结果总结如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

入组标准:经细胞学和/或组织学确诊NSCLC的患者,既往未经过放化治疗,有符合RECIST标准的可测量病灶,年龄18岁以上,PS 0~2分,预计生存期>3个月,肝肾功能、心电图及血常规均未见明显异常,无症状的脑转移患者,依从性好。排除标准:妊娠期或哺乳期妇女,脑转移有症状,无法控制的胸腔积液,存在其他肿瘤病史。以年龄、性别、PS评分为分层因素,采用随机分组软件开放式入组,预计入组

例数每组不少于30例。其中IP组30例,其中男性24例,女性6例,年龄42~75岁,中位年龄60.2岁;局限期10例,广泛期20例;PS 0~1分25例,PS 2分5例;EP组30例:男性23例,女性7例;年龄44~75岁,中位年龄63.0岁;局限期13例,广泛期17例;PS 0~1分26例,PS 2分4例。两组患者之间临床资料差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 两组患者临床基本资料

Table 1 Clinical data of patients in the two groups

项目	IP		EP		P
	n	%	n	%	
性别					0.754
男	24	80.0	23	76.7	
女	6	20.0	7	23.3	
年龄/岁					—
中位年龄	60.2		63		
范围	42~75		44~75		
临床分期					0.426
局限期	10	33.3	13	43.3	
广泛期	20	66.7	17	56.7	
PS评分					1.000
0~1	45	90.0	44	88.0	
2	5	10.0	6	12.0	

1.2 治疗方案

IP组:CPT-11 80 mg/m², d1、d8, 静脉滴注; DDP 75 mg/m², d1、d2分两天静脉滴注, 21 d一个周期; EP组: Vp-16 100 mg/m², d1~3, DDP 75 mg/m², d1、d2分两天静脉滴注, 21 d一个周期; 化疗前常规给予格拉司琼3 mg 静注止吐治疗, 出现2度以上的血液毒性给予升血治疗。每两个周期评价疗效及不良反应, 观察疗效直至病情进展。局限期患者完成2~4个周期化疗后进入序贯放疗。

1.3 评价标准

主要研究终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS), 次要研究终点为总生存(overall survival, OS), 客观反应率(response rate, RR)和不良反应。近期疗效按照RECIST实体瘤疗效标准, 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD)和进展(PD), CR+PR为有效(RR)。无进展生存期(PFS)指从化疗开始至疾病进展时间, 总生存时间(OS)指从化疗开始至死亡或末次随访时间。末次随访日期2011年5月, 中位随访时间为28个月。毒副反应按NCI-CTC3.0抗肿瘤药物毒性反应分级标准分为I~V级。

1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件进行分析。相关性以 χ^2 检验和Fisher's精确检验进行分析。生存资料分析采用Kaplan-Meier法, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 近期疗效

IP组入组30例, 29例可评价疗效, 其中CR 10.3% (3/29), PR 55.1% (16/29), RR 65.4% (19/29); EP组入组30例, 均可评价疗效, 其中CR 10.0% (3/30), PR 63.3% (19/30), RR 73.3% (22/30), 两组客观反应率比较无统计学差异($P=0.864$, 表2)。

表2 IP组与EP组疗效比较

Table 2 Comparison of response to treatment and survival between IP arm and EP arm

项目	IP/% (n=29)	EP/% (n=30)	P
近期疗效例(%)			0.864
CR	3(10.3)	3(10.0)	
PR	16(55.1)	19(63.3)	
SD	5(17.2)	3(10.0)	
PD	5(17.2)	5(16.7)	
CR+PR	19(65.4)	22(73.3)	
远期生存			
PFS(月)	9.60	9.70	0.982
OS(月)	17.3	17.4	0.997
1年生存率(%)	57.0	68.0	0.943

2.2 不良反应

两组主要不良反应均为骨髓抑制和胃肠道反应。但两组III+IV度毒性反应均无统计学差异($P>0.05$)。其中IP组腹泻发生率高于EP组(26.6% vs. 0), 两组比较具有统计学差异($P=0.003$)。两组均无治疗相关性死亡(表3)。

2.3 远期生存

IP组中位PFS为9.6个月, 中位OS为17.3个月, 1年生存率为57%; EP组中位PFS为9.7个月, 中位OS为17.4个月, 1年生存率为68%(表2)。两组PFS(图1A)及OS(图1B)比较均无统计学差异($P=0.982$, $P=0.997$)。

3 讨论

SCLC目前约占肺癌总数的15%, 主要分为局限期和广泛期, 具有进展快, 容易复发和转移的生物学特性^[1], 目前化疗是主要的治疗手段。SCLC对一线化疗的敏感性高, 可达到70%~90%, 但是多数患者很快就出现了疾病进展, 导致总体生存时间不长。因此临床迫切需要探索新的化疗药物。伊立替康属

于喜树碱类药物,在体内被羧酸酯酶转化为有活性的代谢产物7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38),与拓扑异构酶I-DNA复合物结合,干扰DNA复制和细胞分裂,引起细胞死亡。近年来伊立替康在小细胞肺癌治疗中越来越受到关注。

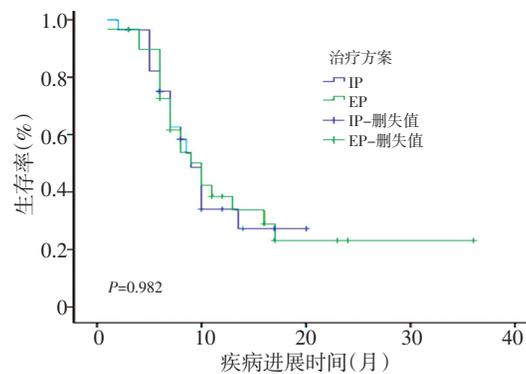
表3 IP组与EP组治疗不良反应比较 例(%)

Table 3 Comparison of toxic effects between IP arm and EP arm

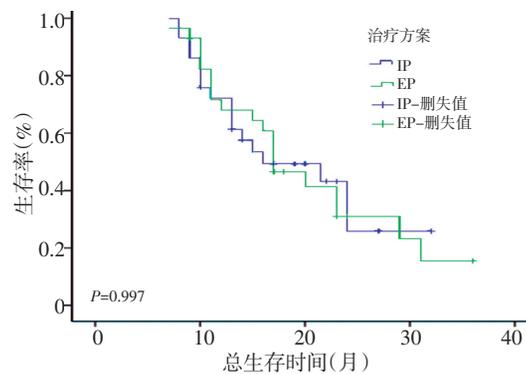
项目	IP (n=30)/%	EP (n=30)/%	P
血液学毒性			
贫血			0.266
I ~ II	17(56.7)	16(53.3)	
III ~ IV	3(10.0)	5(16.7)	
白细胞减少			0.266
I ~ II	22(73.3)	16(53.3)	
III ~ IV	7(23.3)	10(33.3)	
血小板减少			0.586
I ~ II	13(43.3)	10(33.3)	
III ~ IV	4(13.3)	3(10.0)	
非血液学毒性			
恶心呕吐			0.366
I ~ II	21(70.0)	20(66.7)	
III ~ IV	6(20.0)	4(13.3)	
腹泻			0.003
I ~ II	7(23.3)	0	
III ~ IV	1(3.3)	0	
腹痛			0.368
I ~ II	1(3.3)	1(3.3)	
III ~ IV	1(3.3)	0	
便秘			1.000
I ~ II	5(16.7)	4(13.3)	
III ~ IV	0	0	
黏膜炎			1.000
I ~ II	1(3.3)	1(3.3)	
III ~ IV	0	0	
红斑			0.492
I ~ II	0	2(6.7)	
III ~ IV	0	0	
脱发			0.492
I ~ II	6(20.0)	4(13.3)	
III ~ IV	0	1(3.3)	
肝功能异常			1.000
I ~ II	2(6.7)	2(6.7)	
III ~ IV	0	0	
肾功能异常			0.313
I ~ II	0	1(3.3)	
III ~ IV	0	0	

2002年JCOG的一项Ⅲ期随机临床研究结果(JCOG J9511)^[2]首次显示出IP方案治疗广泛期SCLC的疗效优于经典的EP方案,在该项研究中共纳入154例患者,随机接受IP和EP方案的治疗,IP组的OS

和1年生存率分别为12.8个月和58.5%,均好于EP组,并具有统计学差异。但后续报道的几项Ⅲ期临床试验^[3-6]均未能重复这一研究结果。基于这些国外临床研究结果,本项研究将IP方案和EP方案国内一线治疗SCLC情况进行了比较。本研究中IP组的PFS、OS及1年生存率分别为9.6个月、17.3个月和57%,较之EP组的9.7个月、17.4个月和68%,差异无统计学意义。65.4%的RR也与国内潘登等^[7]报道的结果相似。这一结果虽未能重复JCOG J9511研究所得出的IP方案一线治疗SCLC疗效及生存结果优于EP方案的研究结论,但两组PFS、OS、RR和1年生存率均高于之前报道的Hanna等^[4]和SWOG S0214^[5]的研究结果,分析其中原因可能与本项临床研究病例数较少,且纳入了部分局限期SCLC有关。



A: PFS



B: OS

图1 IP组和EP组PFS和OS比较

Figure 1 Comparison of PFS and OS between IP arm and EP arm

在所有以高加索人群为研究对象的临床试验中,仅有Scandinavian研究^[3]的结果中IP组OS长于EP组(8.5个月 vs 7.1个月)且具有统计学差异。与最近报道的一项德国多中心Ⅲ期临床研究比较^[8],两项研究的研究对象均为一线广泛期SCLC,入组例数接近,但后一项临床研究却无阳性结果,可能原因为Scandinavian研究中伊立替康用法为175 mg/m², d1, 21天一周期,而Schmittel研究中^[8]伊立替康用法为

50 mg/m², d1、d8、d15, 21天一周期, 前者较高的剂量强度可能是导致生存获益的影响因素。本项研究考虑临床实际情况, 未完全采用JCOG J9511研究中的伊立替康用法用量, 而是选用了伊立替康80 mg/m², d1、d8, 21天一周期的用法, 研究结果表明疗效与EP方案相当, 且并未出现不能耐受的毒副反应。

在之前已有报道的多项以高加索人群为研究对象的临床研究中^[2-9], 均显示出腹泻为伊立替康主要的非血液学毒性, 且为剂量限制性。本研究结果也同样发现IP组腹泻发生率高于EP组(26.6% vs. 0), 两组比较具有统计学差异($P=0.003$)。但其中除1例患者因出现肠梗阻而终止治疗外, 其余均为I度和II度腹泻, 给予对症治疗后均可控制, 未出现化疗相关性死亡及剂量限制性毒性, 考虑原因可能与亚洲人群和高加索人群中UGT1A1活性不同导致伊立替康在体内的药代动力学不同有关^[10]。

从本项临床研究中可初步看出不论是局限期还是广泛期SCLC, IP方案一线治疗其整体疗效与目前标准的EP方案相当, 且未增加血液学毒性, 肠毒性反应可控制, 是目前一线治疗SCLC的可选方案。但本项临床研究中病例数相对较少, 仍需进一步扩大病例数对局限期和广泛期SCLC进行独立研究, 因为对于局限期SCLC同时或序贯放疗也是必不可少的, 这也将是我们继续研究的目标。

参考文献

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- 2 Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus Cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 85-91.
- 3 Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(26): 4261-4267.
- 4 Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13): 2038-2043.
- 5 Lara PN, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15): 2530-2535.
- 6 Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease[J]. Ann Oncol, 2010, 21(9): 1810-1816.
- 7 潘登, 侯梅, 李慧, 等. 伊立替康联合顺铂方案与足叶己甙联合顺铂方案治疗小细胞肺癌的随机对照临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(5): 443-445.
- 8 Schmittl A, Sebastian M, Fischer L, et al. A German multicenter,

randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1798-1804.

- 9 Schmittl A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extensive disease small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2006, 17(4): 663-667.
- 10 Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, et al. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15): 2457-2465.

(2012-01-09收稿)

(2012-04-30修回)

(本文编辑: 郑莉)