

伊立替康联合洛铂或卡铂二线治疗广泛期小细胞肺癌 94 例临床观察

邬麟, 蒲兴祥, 王倩之, 汪安兰, 曹军, 徐芳

(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院(湖南省肿瘤医院), 湖南 长沙 410013)

摘要: [目的] 比较伊立替康(CPT-11)联合洛铂(LBP)(IL 方案)或联合卡铂(CBP)(IC 方案)二线治疗广泛期小细胞肺癌(SCLC)的疗效、不良反应和总生存。[方法] 94 例一线化疗后进展的广泛期 SCLC 患者, 二线治疗随机接受 IL 方案和 IC 方案化疗。其中 IL 方案组 48 例患者, 采用 CPT-11 90mg/m², 静滴, d_{1,8}, LBP 30mg/m², 静滴, d₁; IC 方案组 46 例患者, CBP AUC=5, 静滴 d₁, CPT-11 用药同前。上述方案每 21d 重复, 至少接受 1 个周期化疗。[结果] IL 方案组和 IC 方案组患者的总有效率(RR)、疾病控制率(DCR)分别为 54.2%(26/48)、32.6%(15/46)和 70.8%(34/48)、60.9%(28/46), IL 方案组的 RR 高于 IC 方案组 ($P=0.040$), 两组的 DCR 无明显差异($P=0.385$); IL 和 IC 方案组的中位无进展生存期(PFS)分别为 3.3 个月和 2.8 个月, 差异无统计学意义($P=0.127$)。IL 和 IC 方案组的总生存期(OS)分别为 7.1 个月和 6.6 个月, 差异无统计学意义($P=0.203$)。两组常见的不良反应为血液学毒性、恶心、呕吐、腹泻及疲乏, IL 方案组的血液学毒性谱与 IC 方案组不同。[结论] CPT-11 联合 LBP 二线治疗广泛期 SCLC 近期疗效高于联合 CBP, 不良反应可耐受, 值得进一步研究。

关键词: 洛铂; 伊立替康; 卡铂; 小细胞肺癌; 药物治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)11-0872-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B010

Clinical Study of Irinotecan Combined with Lobaplatin or Carboplatin as Second-line Treatment for Ninety-four Cases with Advanced Small Cell Lung Cancer

WU Lin, PU Xin-xiang, WANG Qian-zhi, et al.

(Department of Medical Oncology, The Affiliated Tumor Hospital of Xiangya Medical School of Central South University (Hunan Province Tumor Hospital), Changsha 410013, China)

Abstract: [Purpose] To compare the efficacy, safety and overall survival of IL regimen consisted of irinotecan (CPT-11) combined with Lobaplatin (LBP) and IC regimen consisted of CPT-11 combined with carboplatin (CBP) as second-line chemotherapy for the patients with extensive small cell lung cancer (SCLC). [Methods] Ninety-four cases with cases of extensive SCLC who failed in the first-line chemotherapy were randomized received second-line chemotherapy with IL regimen or IC regimen respectively. In the IL regimen group, 48 patients were administrated intravenously with CPT-11 90 mg/m² on d₁ and d₈, LBP 30mg/m² on d₁, while in IC regimen group, 46 patients received CPT-11 at the same dose and CBP AUC=5. Each cycle was repeated every 21 days and the patient must receive at least 1 cycles for evaluation. [Results] The response rate (RR) and disease control rate (DCR) in IL regimen group and IC regimen group were 54.2%(26/48), 32.6%(15/46) and 70.8%(34/48), 60.9%(28/46) respectively. The RR in IL regimen group was higher than that in IC regimen group ($P=0.040$), and the DCR in two groups did not show significant difference ($P=0.385$). The progression free survival (PFS) was 3.3 months in IL regimen group and 2.8 months in IC regimen group, with no significant difference ($P=0.127$). The OS were 7.1 months in IL regimen group and 6.6 months in IC regimen group, with no significant difference ($P=0.203$). The major toxicities were hematologic toxicities, nausea and vomiting, diarrhea, fatigue and alopecia. There were different spectrum of hematologic toxicities in IL regimen group and IC regimen group. [Conclusion] CPT-11 combined with LBP was more effective than CPT-11 combined with CBP for the second-line chemotherapy of the patients with extensive SCLC. It was a well tolerated regimen and worth further study.

Subject words: lobaplatin; irinotecan; carboplatin; small cell lung cancer (SCLC); drug therapy

小细胞肺癌(SCLC)恶性程度高, 对化放疗高度

敏感, 早期易出现远处广泛转移。对于广泛期的 SCLC 而言, 化疗仍然是目前治疗的主要手段, 依托泊苷(Vp-16)联合顺铂(DDP)的 EP 方案是最常用的标准一线治疗方案^[1], 其有效率可达 60%~80%, 但

通讯作者: 邬麟, 主任, 副主任医师, 硕士; 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院(湖南省肿瘤医院)胸部内科, 湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 283 号(410013); E-mail: wulin-calf@yeah.net
收稿日期: 2013-08-23; **修回日期:** 2013-10-09

维持时间短,大部分患者会在短期内复发或病情进展,且复发后二线治疗往往出现耐药,目前尚无公认的二线化疗方案^[2]。因此,如何提高二线治疗的疗效成为目前的难题。自2010年1月至2013年1月我们分别采用伊立替康(CPT-11)联合洛铂(LBP)组成的IL方案以及联合卡铂(CBP)组成的IC方案二线治疗广泛期SCLC 94例,比较两组的疗效和不良反应,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

自2010年1月至2013年1月,94例广泛期SCLC患者经一线化疗失败后进入二线治疗,按照数字随机法分为IL方案组和IC方案组,其中48例接受IL方案治疗,46例患者接受IC方案化疗。两组患者均经病理组织学检查确诊,按照美国退伍军人肺癌协会SCLC分期为广泛期,均有可测量病灶,一线方案均采用EP方案化疗,肿瘤累及中枢神经系统及合并其它恶性肿瘤者除外;ECOG评分0~2分,预计生存期 ≥ 3 个月;治疗前血象、肝肾功能、心功能正常,无重要器官病变。所有患者均无化疗禁忌,两组患者基线水平均衡可比($P < 0.05$)(Table 1)。

1.2 治疗方法

IL方案组:CPT-11 90mg/m²,静滴,d_{1,8},LBP 30mg/m²,静滴,d₁;IC方案组:CBP AUC=5,静滴,d₁,

Table 1 Comparison of general data between IL and IC regimen group

Clinical variables	IL regimen group (n=48)	IC regimen group (n=46)
Gender		
Male	46	45
Female	2	1
Median age(years)	57.3 (41~71)	58.6(45~70)
Smoking status		
Smoking	47	44
None-smoking	1	2
PS score		
0	5	7
1	35	32
2	8	7
Time to last chemotherapy		
<3 months	21	19
3~6 months	23	24
≥ 6 months	4	3

CPT-11 用药同前。上述方案每21d为1周期,至少使用1个周期,所有患者用药至不良反应不可耐受或出现病情进展或患者拒绝。

辅助治疗:所有患者化疗前常规应用5-HT₃受体拮抗剂止吐,白细胞低于 $3 \times 10^9/L$ 时给予重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)防止延迟治疗,出现血小板低于 $30 \times 10^9/L$ 时予输注血小板,出现延迟性腹泻时给予洛哌丁胺处理。

1.3 评定标准

客观疗效按照WHO实体肿瘤近期客观疗效评定标准RECIST1.0进行,在治疗中每1~2个周期按标准评定疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以CR+PR计算总有效率(RR),以CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。不良反应评价标准按照美国国立癌症研究所(NCI)制定的不良反应评价标准(CTCAE第3版)分0~4级评定,完成1个周期即可进行不良反应评价。无进展生存期(PFS)自首次治疗开始至疾病进展或末次随访,总生存期(OS)为患者开始治疗至死亡或随访截止时间。

1.4 随访

全组患者随访至2013年4月,中位随访时间为7.5个月,有3例失访,随访率为96.8%。

1.5 统计学处理

所有数据用SPSS 19.0软件处理,计数资料用卡方检验,采用Fisher精确检验法,PFS和OS采用Kaplan-Meier法计算,显著性检验采用Log-Rank法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

所有患者均至少完成1个周期化疗,均可评价疗效,总化疗周期数为292,两组均未出现CR病例,IL方案组PR 26例、SD 8例、PD 14例,IC方案组PR 15例、SD 13例、PD 18例,总有效率(RR)和疾病控制率(DCR)分别为54.2%(26/48)、32.6%(15/46)和70.8%(34/48)、60.9%(28/46)。两组近期总有效率(RR)比较差异有显著性($\chi^2=4.439$, $P=0.040$),两组DCR率比较差异无显著性($\chi^2=1.038$, $P=0.385$)。亚组分析显示,在IL方案组和IC方案组中,距一线末次化疗进展 < 3 个月患者的RR分别为47.6%(10/21)和15.8%

(3/19),差异有显著性($\chi^2=4.607,P=0.046$),距一线末次化疗进展 ≥ 3 个月者RR分别为59.3%(16/27)和44.4%(12/27),差异无显著性($\chi^2=1.187,P=0.414$)。

2.2 两组患者 PFS 及 OS 情况

两组患者随访至截止日期,中位随访时间为7.5个月,结果显示IL方案组和IC方案组的PFS分别为3.3个月和2.8个月,两组比较差异无显著性(Log-Rank $\chi^2=2.324,P=0.127$)(Figure 1);两组OS比较显示,IL方案组和IC方案组的OS分别为7.1个月和6.7个月,差异无显著性(Log-Rank $\chi^2=1.589,P=0.203$)(Figure 2)。

2.3 不良反应

两组患者共完成292个周期化疗,均可评价不良反应。IL方案组患者完成151个周期化疗,IC方案组患者完成141个周期化疗。最常见的不良反应包括骨髓抑制、消化道反应、疲乏和脱发等,两组腹泻的发生不常见,且多表现为轻度,所有不良反应多以1~2级为主,其他毒性少见,两组均未发现听力下降。在血液学毒性中,IL组白细胞减少的发生率42.4%(64/151),低于IC组的54.6%(77/141),但经对症处理后均缓解,患者能耐受;而血小板减少的发生率在IL组为23.8%(36/151),高于IC组的12.8%(18/141),但主要以1~2度为主,未出现威胁生命的大出血,一般给予白介素-11及促血小板生成素或输注血小板后可恢复正常(Table 2)。

两组均有患者出现化疗延迟(定义为因毒性导致两周期化疗时间间隔延长5d及以上),IL方案组151个周期化疗中出现延迟为18个周期,化疗延迟率为11.9%(18/151),IC方案组141个周期化疗中延迟为17个周期,化疗延迟率为12.1%(17/141),两组差异无显著性($\chi^2=0.001,P=0.971$)。IL方案组因出现3~4级不良反应导致化疗药物减量为6个周期,而IC方案组为4个周期,差异无显著性($\chi^2=0.285,P=0.751$);因化疗引起白细胞

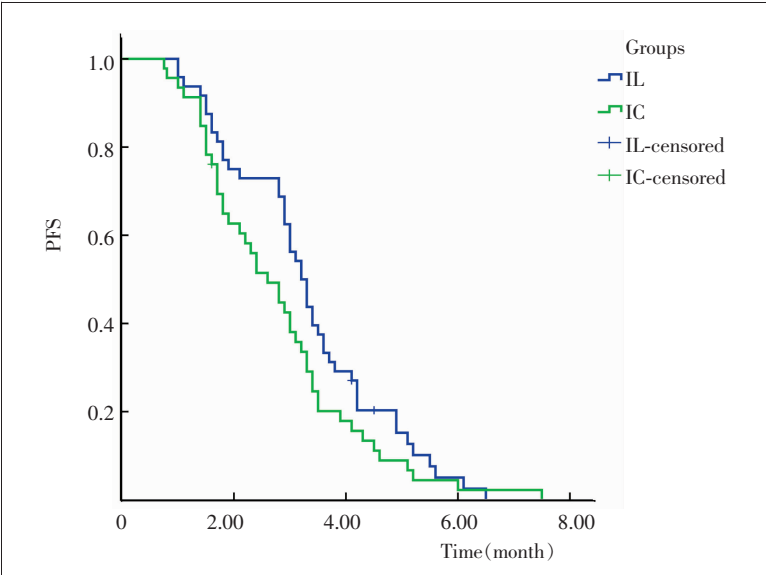


Figure 1 PFS between two groups

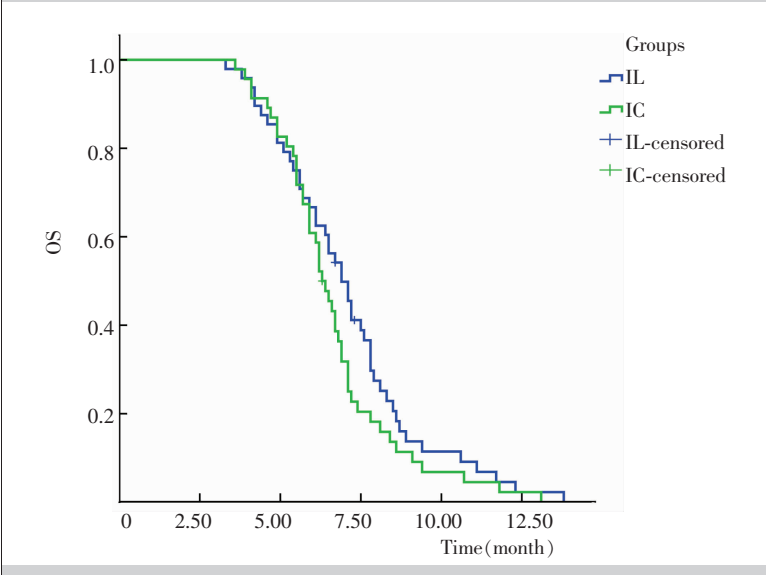


Figure 2 OS between two groups

Table 2 Comparson of toxicities between IL and IC groups

Toxicities	IL regimen group			IC regimen group			P
	G0	G1~2	G3~4	G0	G1~2	G3~4	
Nausea and vomiting	68	79	4	56	80	5	0.626
Diarrhea	123	28	0	116	25	0	0.880
Anemia	82	67	2	80	60	1	0.893
Leukopenia	87	58	6	64	63	14	0.027
Thrombocytopenia	115	27	9	123	17	1	0.012
Elevated GST	140	11	0	133	8	0	0.640
Alopecia	87	61	3	89	50	2	0.622
Fatigue	79	72	0	70	71	0	0.725
Renal dysfuction	150	1	0	139	2	0	0.611

Note:G:grade.

下降造成的感染和发热在 IL 和 IC 方案组分别为 5 个周期和 14 个周期,两组差异有显著性($\chi^2=5.249$, $P=0.031$);IL 方案组输注血小板为 8 个周期,而 IC 方案组为 1 个周期,两组差异有显著性($\chi^2=5.140$, $P=0.037$);两组均未出现治疗相关性死亡。

3 讨论

近年来,铂类联合伊立替康(CPT-11)治疗广泛期 SCLC 已经成为研究热点,有研究表明^[3],与经典的 EP 方案比较,CPT-11 联合顺铂(DDP)对广泛期 SCLC 患者疗效更优,且不良反应减低。同样,将卡铂(CBP)替代 DDP 组成的 IC 方案也会获得类似的结果^[4]。因此,尽管在东西方存在一定的争议^[5,6],但目前铂类联合 CPT-11 的方案已成为广泛期 SCLC 患者的一种治疗选择。由于 SCLC 的生物学特性决定了其一线治疗后将很快复发和进展的特点,几乎所有的广泛期 SCLC 将无一例外的面临二线治疗的选择问题。尽管目前拓扑替康在欧美国家被批准作为 SCLC 二线治疗的标准药物,但由于其毒性,国内学者很少应用。由于在一线治疗使用 VP16 加 DDP 的较多,CPT-11 联合 CBP 往往是二线治疗的合理选择。在一项 II 期临床研究中^[7],有学者采用 CPT-11 联合 CBP 治疗难治和复发性 SCLC 患者,缓解率为 33%,证明其是一个有效和耐受性较好的方案。但由于 CBP 与 DDP 存在交叉耐药,且其骨髓抑制较重,因此有必要寻找一种新型铂类药物,从而能尽量克服 SCLC 二线治疗中的耐药问题。洛铂(LBP)是德国首创研发的第三代铂类抗癌新药,具有肝肾毒性低、胃肠道反应及骨髓抑制轻的特点,与 DDP 无交叉耐药性,对 DDP 耐药的肿瘤有明显的抑制作用^[8]。

国内有学者^[9]报道 LBP 联合 Vp16 治疗初治 SCLC 与标准 EP 方案比较,疗效确切,总有效率两者相似,但是 LBP 组的消化道不良反应明显减低。另有学者^[10]应用 LBP 联合 CPT-11 二线治疗复发的 SCLC,疗效满意,不良反应可耐受。本研究通过比较 CPT-11 联合 LBP 组成的 IL 方案以及联合 CBP 组成的 IC 方案二线治疗广泛期 SCLC,CPT-11 的给药方法参照了欧美大型 III 期临床研究^[5],采用第 1、8d 给药,这样会更为方便,但是却克服了其剂量强度不够的劣势,总量达到了 $180\text{mg}/\text{m}^2$,与日本研究的剂量类

似^[6]。结果发现,IL 方案组的总有效率 (RR) 达到 54.2%,与国内单组研究报告的结果类似^[11],疗效显著高于 IC 方案组,而疾病控制率(DCR)两组相当,可能与 IC 组有更多的 SD 患者有关。进一步亚组分析显示,距一线末次化疗进展小于 3 个月患者的 RR 在 IL 方案组为 47.6%,与大于 3 个月者及总体人群结果类似,但明显高于 IC 方案组的 15.8%,提示在一线 EP 方案治疗后快速进展的患者,二线治疗如果将 DDP 换成 CBP,仍然会产生耐药,造成疗效下降,而 LBP 由于有与 DDP 不交叉耐药的特点,因此,在这部分患者中并没有观察到明显耐药的产生。同时,我们还发现,在距一线末次化疗进展小于 3 个月的患者中,一线原发耐药的在 IL 组有 5 例,而在 IC 组达到了 9 例,这也是造成两组疗效差异明显的原因之一。从随访结果来看,IL 方案组的 PFS 和 OS 分别为 3.3 和 7.1 个月,与文献报道相似^[12],与 IC 方案组的 PFS 比较,尽管前者的 PFS 有较后者增高的趋势,但差异无显著性,进一步增大样本量可能会有阳性结果。两组的 OS 比较未见差异。两组患者最常见的不良反应包括骨髓抑制、消化道反应、疲乏和脱发等,多以 1~2 级为主,其他不良反应少见,两组腹泻的发生不常见,且多表现为轻度,相比欧美的研究较低,类似于日本和国内研究的结果,可能与欧美人群和东亚人群药物基因组学和分子学的差异相关^[13],同时也提示 CPT-11 在国人当中应用可能会更加安全。在血液学毒性中,白细胞减少的发生率在 IL 组低于 IC 组,而血小板减少的发生率在 IL 组高于 IC 组,粒缺性发热和感染发生率 IC 组高于 IL 组,而血小板输注率则在 IL 组高于 IC 组,提示两组的血液学毒性谱各不相同,但均能耐受。

综上所述,CPT-11 联合 LBP 或 CBP 二线治疗广泛期 SCLC 均是有效的方案,但联合 LBP 的疗效高于联合 CBP,尤其是对于一线治疗后快速进展的患者而言,CPT-11 联合 LBP 方案疗效更好,毒性可耐受,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Schmitt A.Second-line therapy for small-cell lung cancer [J].Expert Rev Anticancer Ther,2011,11(4):631-637.
- [2] Chen Y,Liu Y.New approaches in the treatment of small cell lung cancer [J].Chinese Clinical Oncology,2011,16

- (1):1-3.[程颖,柳影.小细胞肺癌治疗的新探索[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(1):1-3.]
- [3] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer[J]. *N Eng J Med*, 2002, 346(2):85-91.
- [4] 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.
- [5] Hanna N, Bunn 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.
- [6] Lara PN Jr, Chansky K, Shibata T, et al. Common arm comparative outcomes analysis of phase 3 trials of cisplatin + irinotecan versus cisplatin + etoposide in extensive stage small cell lung cancer: final patient-level results from Japan Clinical Oncology Group 9511 and Southwest Oncology Group 0124[J]. *Cancer*, 2010, 116(24):5710-5715.
- [7] Hirose T, Horichi N, Ohmonori T, et al. Phase II study of irinotecan and carboplatin in patients with refractory or relapsed small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2003, 40(3):333-338.
- [8] Yang LQ, Qin SK. Progression of lobaplatin as the third generation platinum drug [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2009, 14(12):1134-1139.[杨柳青,秦叔逵.第3代铂类药物洛铂的研究新进展[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(12):1134-1139.]
- [9] Yu HF, Fan Y, Luo LH, et al. Comparison between etoposide plus cisplatin and etoposide plus lobaplatin for small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2010, 20:1184-1186.[余海峰,范云,罗吕宏,等.洛铂联合依托泊苷与顺铂联合依托泊苷治疗初治小细胞肺癌的临床研究[J].中国肿瘤临床,2010,37(20):1184-1186.]
- [10] Jiang K, Huang C, Wu B, et al. Clinical observation of irinotecan and lobaplatin treatment of advanced relapsed small cell lung cancer[J]. *China Practical Medicine*, 2011, 6(18):1-2.[蒋侃,黄诚,吴标,等.伊立替康联合洛铂治疗复发广泛期小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(18):1-2.]
- [11] Xu S, Ma Z, Zhao YX, et al. Clinical observation of irinotecan and lobaplatin treatment of advanced relapsed small cell lung cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2010, 15(7):640-642.[徐舒,马振,赵永心,等.洛铂联合伊立替康治疗复发性小细胞肺癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(7):640-642.]
- [12] Nie CG, Ke H, Wang XS, et al. Clinical observation of combined chemotherapy of lobaplatin and irinotecan in the second-line treatment of relapsed advanced small cell lung cancer [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2012, 17(11):1033-1035.[聂成刚,柯红,王小松,等.洛铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志,2012,17(11):1033-1035.]
- [13] Li ZM, Tang XC, Chen ZW, et al. Application of irinotecan in the chemotherapy of advanced small cell lung cancer [J]. *Tumor*, 2009, 29(7):696-699.[李子明,唐晓春,陈智伟.伊立替康在广泛期小细胞肺癌化疗中的应用 [J]. 肿瘤, 2009, 29(7):696-699.]