

不同剂量吉西他滨联合卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效

张贝贝,宋正波,何春晓,余新民,姜广媛,洪丹,古翠萍,张沂平
(浙江省肿瘤医院,浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,
浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 比较不同剂量吉西他滨联合卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和不良反应。[方法] 回顾性分析一线 GC 方案化疗的晚期非小细胞肺癌患者,共 83 例,均接受吉西他滨 1250mg/m²(38 例)或 1000mg/m²(45 例)联合卡铂(AUC=5)化疗。Kaplan-Meier 法进行生存分析和比较。[结果] 吉西他滨高剂量组(1250mg/m²)中位无进展生存期为 5.2 个月,低剂量组(1000mg/m²)中位无进展生存期为 4.8 个月($P=0.67$),中位总生存期分别为 14.5 个月和 15.8 个月,差异亦无统计学意义($P=0.65$)。两组有效率分别为 31.6%和 35.6%($P=0.70$),疾病控制率分别为 78.9%和 73.3%($P=0.55$)。吉西他滨高剂量组血小板降低比例高于低剂量组。[结论] 与 1250mg/m² 化疗组相比,吉西他滨 1000mg/m² 联合卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效及生存期相当,但不良反应降低。

关键词: 肺肿瘤;化疗;吉西他滨

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)12-0977-04
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.12.B015

Clinical Analysis of Gemcitabine with Two Dose Levels Plus Carboplatin in the First-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Bei-bei, SONG Zheng-bo, HE Chun-xiao, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis and Treatment Technology on Thoracic Oncology(Lung and Esophagus), Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and toxicity of gemcitabine with different dose plus carboplatin in the first-line treatment for advanced NSCLC. [Methods] Eighty-three NSCLC patients treated with gemcitabine(1250mg/m² or 1000mg/m²) and carboplatin(AUC=5) were retrospectively reviewed. Survival analysis was evaluated by Kaplan-Meier method. [Results] The progression-free survival (PFS) in high-dose group (1250mg/m²) and low-dose group (1000mg/m²) was 5.2 months and 4.8 months and median overall survival (OS) was 14.5 months and 15.8 months respectively, also without significant difference in both groups($P>0.05$). The response rates in high-dose group and low-dose group were 31.6% and 35.6% ($P=0.70$), and the disease control rate were 78.9% and 73.3% respectively ($P=0.55$). The incidence of thrombocytopenia was higher in high-dose group than that in low-dose group. [Conclusion] Gemcitabine (1000mg/m²) plus carboplatin regimen has a similar efficacy and lower toxicity with gemcitabine(1250mg/m²) plus carboplatin regimen in the first-line treatment for advanced NSCLC.

Subject words: lung neoplasms; chemotherapy; gemcitabine

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)是导致癌症死亡的首要原因^[1]。超过 50%的 NSCLC 患者确诊时已属晚期,尽管靶向药物吉非替

尼和厄洛替尼被证实能显著提高患者的生活质量并延长生存时间^[2-5],但靶向治疗仅对特定的部分人群有效,绝大部分患者仍需要接受化疗,因此化疗仍是目前针对晚期 NSCLC 延长生存期的主要手段。目前标准的一线化疗方案为含铂两药联合化疗^[6-8]。ECOG1594^[9]显示三代药物联合铂类相比在有效率和生存率均未见差异。吉西他滨联合卡铂方案是目前应用较为广泛的一线方案,其中位无进展生存时

基金项目: 卫生科技发展研究中心课题基金(W2012FZ134);浙江省自然科学基金(LY13H160024)和吴阶平医学基金(320675Q11091, 320.6750.11059)

通讯作者: 张沂平,主任医师,学士;浙江省肿瘤医院化疗中心,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号(310022);E-mail: zpy@medmail.com.cn

收稿日期: 2013-10-13; **修回日期:** 2013-11-30

间约 4~5 个月。欧美国家吉西他滨推荐剂量大多为 1 250mg/m²,而亚洲国家大多选择 1 000mg/m²,目前还缺少两种剂量比较的临床研究。本研究回顾性收集本院既往采用吉西他滨方案治疗晚期非小细胞肺癌治疗的相关数据,试图探讨不同剂量吉西他滨方案在一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性,为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2010 年 12 月 1 日至 2011 年 12 月 30 日在浙江省肿瘤医院就诊且具有完整随访资料的Ⅲb 和Ⅳ期 NSCLC 患者,共 83 例,均接受吉西他滨联合卡铂化疗,其中吉西他滨 1 250mg/m² 组(高剂量组)38 例,1 000mg/m² 组(低剂量组)45 例。两组患者一般特征比较差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

Table 1 Baseline characteristics of the two groups[n(%)]

Characteristics	High-dose group	Low-dose group	P
Gender			
Male	16(42.1)	17(37.8)	0.69
Female	22(57.9)	28(62.2)	
Performance status			
0	15(39.5)	11(24.4)	0.14
1	23(60.5)	34(75.6)	
Age(years)			
≥60	16(42.1)	20(44.4)	0.83
<60	22(57.9)	25(55.6)	
Smoking			
Never	18(47.4)	27(60.0)	0.25
Ever or current	20(52.6)	18(40.0)	
Histology			
Adenocarcinoma	25(65.8)	35(77.8)	0.22
Non-adenocarcinoma	13(34.2)	10(22.2)	
Stage			
Ⅲb	7(18.4)	8(17.8)	0.94
Ⅳ	31(81.6)	37(82.2)	

1.2 治疗方法

使用吉西他滨+卡铂(AUC=5)联合方案化疗。吉西他滨静脉滴注 30min。每 21d 为 1 个周期。两组均不使用预防性升白细胞治疗。治疗期间根据需要使用粒细胞集落刺激因子、白介素 11、止吐、抗感染等对症支持治疗。

1.3 疗效及不良反应评定标准

根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)1.1 评价近期疗效,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。近期有效率(objective response rate,ORR)=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%。疾病控制率(disease control rate,DCR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%。每周复查血常规,每周期复查肝肾功能、心电图、B 超及 CT,每 2 个化疗周期评价疗效直至疾病进展。按 NCI 常见毒性分级标准(CTC 3.0 版)评价不良反应。

1.4 随访和生存分析

末次随访时间为 2012 年 12 月 1 日。83 例患者中 1 例患者无法获取患者的总生存期。总生存期(overall survival,OS)的定义为患者自首次治疗起至患者死亡或末次随访的时间。无进展生存期(progression-free survival,PFS)的定义为患者自吉西他滨治疗开始至明确为进展的时间。

1.5 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验,PFS 和 OS 的分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床疗效评价

高剂量组 38 例患者中 CR 0 例,PR 12 例,SD 18 例,PD 8 例,ORR 为 31.6%,DCR 为 78.9%,低剂量组中 CR 0 例,PR 16 例,SD 17 例,PD 12 例,ORR 为 35.6%,DCR 为 73.3%,两组的 ORR 及 DCR 均无显著统计学差异(P 分别为 0.70 和 0.55)(Table 2)。

2.2 患者 PFS 及总生存期

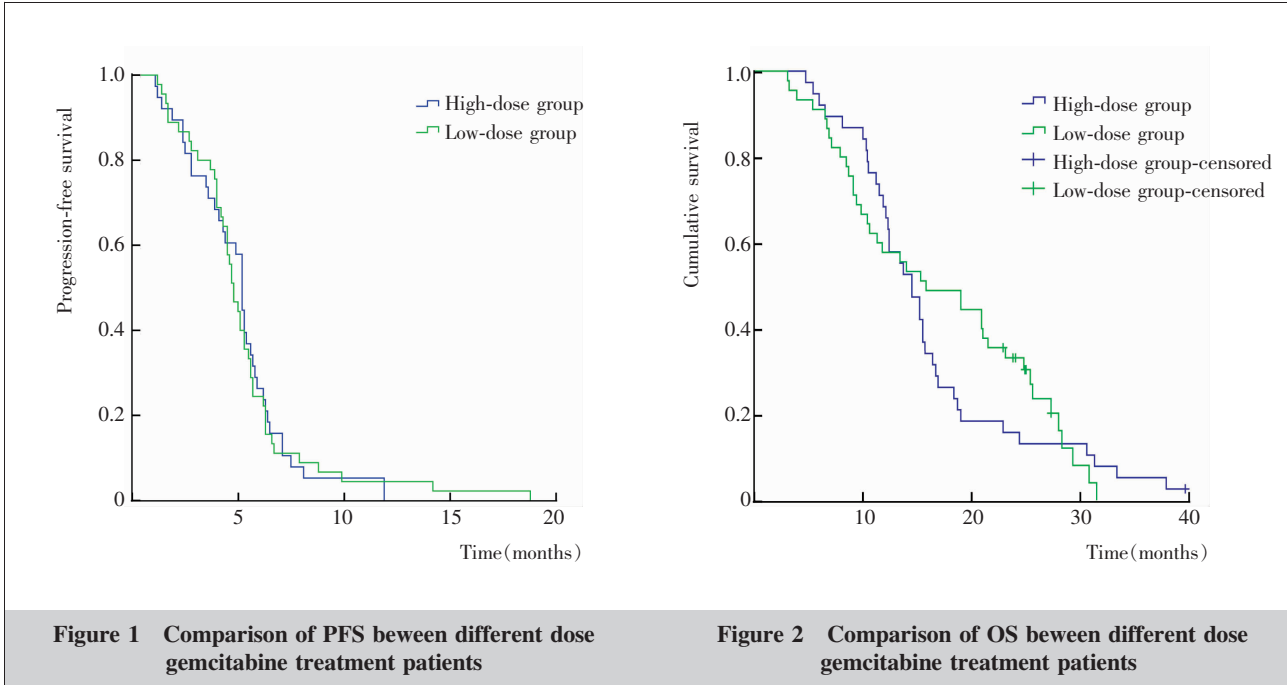
高剂量组患者中位 PFS 为 5.2 个月,低剂量组为 4.8 个月,两组 PFS 差异无统计学意义($P=0.67$)(Figure 1)。高剂量组治疗中位总生存期为 14.5 个月,低剂量组中位总生存期为 15.8 个月($P=0.65$)(Figure 2)。

2.3 不良反应比较

多数患者的不良反应为Ⅰ~Ⅱ度,发生Ⅲ~Ⅳ度不良反应的患者比例较低,其中恶心、血小板降低及

Table 2 The efficacy of different dose of gemcitabine

Groups	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	DCR(%)	Median PFS(months)	Median OS(months)
High-dose group	0	12	18	8	31.6	78.9	5.2	14.5
Low-dose group	0	16	17	12	35.6	73.3	4.8	15.8
P					0.70	0.55	0.67	0.65



粒细胞降低发生率相对较高。高剂量组中 5 例患者因血小板降低减低剂量，低剂量组中 1 例患者因血小板降低而降低剂量。未发生因不良反应停药的患者。Ⅲ~Ⅳ度血小板降低方面，高剂量组血小板降低发生率高于低剂量组 (26.3% vs 8.9%)，但差异没有统计学意义 ($P=0.07$) (Table 3)。

3 讨论

本文通过对 83 例不同剂量吉西他滨方案的一线治疗疗效比较发现，两组患者的客观缓解率、疾病控制率及无进展生存期相近。不良反应方面，1 250mg/m² 剂量组吉西他滨的Ⅲ~Ⅳ度血小板降低发生率高于 1 000mg/m² 剂量组。

ECOG1594^[9]研究首次比较了含铂方案治疗的疗效。结果显示，三组方案在肿瘤缓解率和总生存方面无显著差异。但相比较其他方案，GP 方案延长了患者约 1 个月的至疾病进展时间 (4.5 个月 vs 3.5 个月， $P=0.002$)。该研究在证实三代化疗药物疗效

Table 3 The main toxicity grade Ⅲ~Ⅳ of different dose of gemcitabine[n(%)]

Toxicities	High-dose group	Low-dose group	P
Nausea /Vomiting	9 (23.1)	7 (15.6)	0.35
Alopecia	4(10.5)	5(11.1)	0.84
Diarrhoea	1(2.6)	1(2.2)	0.55
Neurotoxicity	4(10.5)	3(6.7)	0.53
Constipation	3(13.2)	5 (11.1)	0.62
Pyrexia	1(2.6)	3(6.7)	0.89
Thrombocytopenia	10(26.3)	4(8.9)	0.07
Neutropenia	4(10.5)	5(11.1)	0.79
Anaemia	1(2.6)	1(2.2)	0.55
ALT/AST	2(5.3)	2(4.4)	0.73

的同时也验证了吉西他滨方案的疗效优势。Grossi 等^[10]进行的一项荟萃分析表明，吉西他滨方案较其他三代含铂方案降低了疾病进展风险约 14%。Le Chevalier 等^[11]的另一项荟萃分析同样证实了吉西他滨方案在一线晚期非小细胞肺癌治疗中的疗效优势。目前，含吉西他滨方案是国内晚期 NSCLC 一线使用最多的方案。Xue 等^[12]调查国内 12 个主要城市的 987 患者的一般治疗情况表明，吉西他滨方案占

所有一线治疗方案的 27.4%，是一线治疗中第一位的方案。

目前 NCCN 指南推荐的一线吉西他滨的剂量为 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$ ，而 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$ 组的血液毒性较高，主要表现为血小板降低比例发生率较高，而严重的血小板降低会影响后续的治疗且给患者带来严重并发症^[13]。本研究不良反应比较也表明， $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量组的血小板降低发生率明显高于 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ 组患者。因血小板降低导致的剂量降低患者在 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$ 组比例也较高。因此，亚洲患者中也有选择 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ 作为常用剂量，OPTIMAL^[14] 研究中对照组选择 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ ，结果表明其中位无进展生存期为 4.6 个月，与本研究 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ 组的 4.8 个月的无进展生存期相近，而国内为主开展的 FASTACT^[15] 研究中选择 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$ 作为标准剂量，结果其无进展生存期达到 6.0 个月，似乎高于目前 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量组。而该研究一线治疗中选择 GC 方案 6 个周期的方式，我们的研究中无论是 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$ 组还是 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ 组其中位的 GC 周期数均为 4 次，这可能是本研究中无进展生存时间较短的原因。

本研究的主要局限性在于高剂量组的患者病例数比例较低，这可能影响了对于患者疗效和不良反应的分析，但鉴于目前还缺少大样本的前瞻性比较的临床研究，因此，该研究能在临床实践中提供一定的临床信息。

本研究通过 83 例不同剂量的吉西他滨方案的疗效分析表明，两组的疗效无显著差异，但 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$ 组的不良反应发生率高于 $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ 组，因此， $1\ 000\text{mg}/\text{m}^2$ 组可以作为标准治疗选择。

参考文献：

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225–249.
- [2] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123–132.
- [3] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. Lancet, 2005, 366(9496): 1527–1537.
- [4] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell

lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11 (2): 121–128.

- [5] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362 (25): 2380–2388.
- [6] Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials[J]. BMJ, 1995, 311(7010): 899–909.
- [7] Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(28): 4617–4625.
- [8] Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, et al. Clinical Cancer Advances 2009: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(35): 6052–6069.
- [9] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92–98.
- [10] 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.
- [11] Le Chevalier T, Scaqlioti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes[J]. Lung Cancer, 2005, 47(1): 69–80.
- [12] Xue C, Hu Z, Jiang W, et al. National survey of the medical treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China[J]. Lung Cancer, 2012, 77(2): 371–375.
- [13] Nacci A, Calvani N, Rizzo P, et al. When less is better: the safety and efficacy of reduced intensity gemcitabine in a difficult patient population with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 370.
- [14] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735–742.
- [15] Mok TS, Wu YL, Yu CJ, et al. Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30): 5080–5087.