吉西他滨联合顺铂序贯吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌

过雪丹[1] 吴福林[1] 陈暑波[1] 徐 伟[1] 黄 庆[2△]

(1 无锡市第二人民医院肿瘤科 江苏 无锡 214002;2 无锡市人民医院内科 江苏 无锡 214002)

摘要 目的:观察吉西他滨联合顺铂序贯吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与毒副反应。方法:71 例经病理学诊断的晚期(IIIb-IV期)非小细胞肺癌患者,随机分成两组,观察组给予吉西他滨加顺铂化疗,序贯吉非替尼。对照组给予吉西他滨加顺铂化疗。结果:两组有效率(RR)为 36.1%VS14.3%(P=0.0362);疾病控制率(DCR)比较 x^2=14.782,P<0.001;中位生存期(MST)为 12.1 月 VS10.8 月(P<0.05)有统计学差异;观察组除了皮疹、腹泻毒副反应较大外,其他与对照组相仿。结论:吉西他滨联合顺铂序贯吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌有较好的疗效和安全性,可以扩大样本继续观察。

关键词:吉西他滨;顺铂;吉非替尼;序贯;非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2012)09-1696-03

A Clinical Study on Gemcitabin Combined With cisplatin sequential to Gefitinib in the Treatment of Advanced Non- small Cell Lung Cancer

GUO Xue-dan[1], WU Fu-lin[1], CHEN Shu-bo[1], XU Wei[1], HUANG Qing[2△]

(1 Department of Oncology, Wuxi No.2 People's Hospital, Wuxi 214002, China;

2 Department of Internal, Wuxi People's Hospital, Wuxi 214002, China)

ABSTRACT Objective: To study with the clinical efficacy and toxicity for adcanced no-small cell lung cancer using Gemcitabin Combined With cisplatin sequential to Gefitinib rigemen. Methods: 54 cases with pathological dignosis of advanced no-small cell lung cancer (IIIb-IV) were divided stochastically into gemcitabin combined with cisplatin followed by gefitinib treatment group and gemcitabin combined with cisplatin group. Results: In 71 cases,the overall response rates (RR) of two groups were 36.1%VS14.3% (P=0.0362); The DCR of two groups were 83.3%VS42.9% (x^2=14.782, P<0.001); The median survial time (MST) was 12.1months and 10.8months respectively(P<0.05); There's no statistics difference between two groups but rash and diarrhea. Conclusion: Good clinical efficacy and safety were achieved in the therapy of adcanced no-small cell lung cancer using Gemcitabin Combined With cisplatin sequential to Gefitinib rigemen.It is worthy of further enlarged sample research.

Key words: Gemcitabin; Cisplatin; Gefitinib; Sequential administration; Non-small cell lung cancer

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)09-1696-03

非小细胞肺癌(no-small cell lung cancer,NSCLC)占肺癌的 80%。65%的患者诊断时已为局部晚期或晚期,临床采用以铂类为基础的药物二线化疗仅能使IIIb-IV期的患者死亡风险下降 26-32%[1]。自从分子靶向治疗进入临床应用,化疗联合生物靶向治疗已成为目前研究的热点,目的是两者联合以求提高疗效。但是它与化疗联合使用,却未取得预期的阳性结果。2008.8-2011.2 我们观察了吉西他滨联合顺铂序贯吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与不良反应,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

经病理学诊断的IIIb-IV期非小细胞肺癌患者共 54 例。入组标准:既往未接受过细胞毒性、分子靶向或免疫药物治疗,CT 扫描和 X 线片检查有可检测的病灶;治疗前血常规,肝肾功能,心功能基本正常;PS 评分≤ 2 分;预计生存时间 3 个月以上;71 例患者以随机数字表法随机分成 2 组,两组患者各项临床因素比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。具体资料见表 1。

1.2 治疗方法

观察组:吉西他滨 1000mg/m^2,静脉滴注,第 1,8 天;顺铂 25mg/m^2,静脉滴注,第 1-4 天;吉非替尼 250mg,口服,第 10-24 天;每 28 天为一周期。对照组:吉西他滨 1000mg/m^2,静脉滴注,第 1,8 天;顺铂 25mg/m^2,静脉滴注;每 28 天为一周期。化疗前常规阿扎司琼预防恶心、呕吐,适当配合水化,III°-IV° 骨髓抑制者使用 G-CSF。完成 2-3 个周期化疗后评价疗效,至少应用 4 个周期。每次治疗前检查血常规、肝肾功能、心电图均基本正常,无治疗禁忌证。

1.3 疗效评价

按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)对肿瘤进行疗效评价,疗效分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。RR 为 CR+PR;以 CR+PR+SD 为疾病控制率(DCR);无疾病进展生存期(PFS)是指患者从开始用药到观察到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔(以发生在先的事件计算)。生存期为用药到因任何原因死亡的时间间隔,或用药止数据随访终止的时间间隔。按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒副反应分度(分为 0-IV级)评价副反应发生情况。

△通讯作者:黄庆,E-mail:hq8080@hotmail.com,电话:13961600726

(收稿日期:2011-09-01 接受日期:2011-09-23)

1.4 统计学方法

采用 SPSS11.0 软件统计。率的比较行 x^2 检验，中位生存期用 Kaplan-Meier 方法计算。

2 结果

2.1 疗效评价

两组近期疗效见表 2。

表 1 患者一般情况比较 (例数)

Table 1 Clinical characteristics of the patients(n)

Patients characteristics	Treatment group	Control groups
Gender		
Male	15	16
Female	21	19
Histology		
Squamous carcinoma	7	6
Adenocarcinoma	23	23
Others	6	6
Smoker		
No	23	22
Yes	13	13
PS		
≤ 1	24	25
2	12	10

注 :两组患者各项临床因素比较差异无统计学意义 (P>0.05)

Note : Baseline clinical characteristics of two groups were similar.(P>0.05)

表 2 二组近期疗效比较 (例数)

Table 2 Comparison of short-term effect of two groups(n)

Group	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR (%)
Treatment group	36	0	13	17	6	36.1	83.3
Control groups	35	0	5	10	20	14.3	42.9

注 :两组有总效率 (RR) 比较，x^2 =4.633，P=0.0362，疾病控制率 (DCR) 比较 x^2 =14.782，P<0.001,均有统计学差异

Note: The RR of two groups were 36.1%VS14.3% (x^2=4.633，P=0.0362) ; The DCRof two groups were 83.3%VS42.9% (x^2 =14.782，P<0.001)

观察组和对照组 PFS7.3 个月和 5.8 个月，P<0.05；中位生存期 (MST)12.5 个月和 10.8 个月，P<0.05 ;两组比较有统计学差异。治疗组女性患者 MST18.5 个月，显著长于男性 (11.2 个月) (P=0.011) ;不吸烟者 MST (15.3 个月) 长于吸烟者 (10.3 个月) (P=0.007) ; 腺癌患者 MST16.0 个月亦长于鳞癌患者 (10.2 个月) (P=0.001) 。

2.2 毒副反应

观察组除了皮疹、腹泻毒副作用较大，其余不良反应与对照组相仿，且两组III-IV度的毒副反应均较少，详见见表 3。

表 3 二组患者主要毒副反应比较 (例数)

Table 3 Adverse reaction of two groups(n)

Group	Rash	Diarrhea	Nausea or vomit	Anorexia	Myelosuppression	Increase of aminopherase
Treatment group	18	7	4	5	5	2
Control group	1	1	2	2	3	1
x^2 值	14.458	4.900	0.598	1.232	0.443	0.284
P 值	0.001	0.030	0.442	0.271	0.513	0.596

注 :观察组皮疹、腹泻毒副反应较大外，其他与对照组相仿

Note:There's statistics difference between two groups in rash and diarrhea(p=0.001;p=0.030),the others are the same.

3 讨论

吉非替尼为小分子的酪氨酸酶抑制剂，它与表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸酶竞争性结合，可阻止肿瘤细胞信号的转导，从而抑制肿瘤的增殖与转移，促进凋亡[2,3]。基础研究显示了它与某些化疗药物联合有增效作用，国际多中心III期临床研究将传统化疗与靶向治疗相结合，以期获得两者是否具有相加或协同作用。INTACT1、INTACT2、TALENT 及 TRIBUTE 研究先后比较了吉非替尼和厄勒替尼与泰素＋顺铂与健择＋顺铂与单用化疗的随机研究。结果显示联合治疗在生存期或其他方面均未提高疗效[4-7]。化疗联合 EGFR 靶向治疗药物效果未能获得叠加的可能原因有以下几种：EGFR-TKI 将癌细胞同步化于 G0-G1 期，此阶段的癌细胞对化疗不敏感；EGFR-TKI 和化疗均作用于同一类细胞，化疗作用掩盖了 EGFR-TKI 的作用；化疗直接或间接地影响了 EGFR 的表达和/或功能，使 EGFR-TKI 的相似靶点表达下降或消失，影响其疗效结果。以前的研究证实，在化疗起效后序贯给予吉非替尼能抑制化疗诱导的 DNA 的损伤修复，能在相当的时间段内维持化疗药物在细胞内的浓度。给予鉴于上述分析，考虑两者序贯使用可能发挥叠加作用。FAST-ACT 试验，选择吉西他滨＋顺铂联合厄罗替尼一线治疗晚期 NSCLC，厄罗替尼在吉西他滨＋顺铂化疗后的第 15-28 天及化疗后维持治疗阶段使用，有效率分别为：35.5%VS24.4%；中位生存期分别为 7.2 月 VS5.3 月，HR=0.57，P>0.005。两组患者安全性相似，但总生存未获得统计学差异[8]。

在我们的研究中采用了显示吉西他滨＋顺铂序贯吉非替尼治疗晚期 NSCLC，本结果显示不论在 RR、DCR 上上较单纯化疗组均有显著性差异，具有明显的生存优势，与上述文献报道相似。本试验中位生存期治疗组较对照组延长了 1.9 个月，并有统计学差异。观察组女性、不吸烟者、腺癌患者 MST 长于男性、吸烟、鳞癌患者。亦与文献相仿近[9]。年来发现吉非替尼疗效与 EGFR 基因突变等分子生物学因素有关，Hsieh RK[10]等提出 EGFR 杂合子的突变易见于女性、不吸烟的人群，且在中国人群中的 EGFR 基因突变率约在 30%左右[11]，日本人的突变率 26%左右，远高于美国人（2%）[12,13]。Dudek[14]也报道过皮疹预示吉非替尼治疗临床收益，皮疹出现，某种程度上反映了机体对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的应答。我们研究入组的患者女性、不吸烟的、腺癌的比例较高，观察组中出现皮疹的患者达 76.9%，比例相对较高。但因经济原因，本实验患者未能行 EGFR 突变检测，若能进行 EGFR 突变检测，选择出高优势人群实施个体化治疗，疗效可能更佳。在毒副反应方面，观察组不良反应以皮疹、腹泻为主，症状较轻，患者可以耐受，对症处理后可缓解。有文献报道，吉非替尼口服治疗，安全、有效，并有较好的耐受性，尤其对亚裔女性、腺癌、未吸烟患者，毒性反应轻微，多为可逆[15]。故它与吉西他滨加顺铂化疗序贯使用具有较好的安全性。

综上所述，我们认为吉西他滨联合顺铂序贯吉非替尼治疗晚期 NSCLC 取得了较好的疗效，且具有良好的安全性，但需要扩大样本量进一步进行研究。

参考文献（References）

[1] Jemal A, Muray T,et al. Cancer statistics [J].CA Cancer J Clin,2003,53 (1):5-6

[2] Parkin DM, Bbay F I, Devesa S S. Cancer burden in the year 2000. The global picture [J].Eur J Cancer,2001,37(suppl8):S4-S66

[3] Bunn PA. Treament of advanced non-small-cell lung cancer with two-drug combinations [J].J Clin Oncol,2002,20(17):3536-3567

[4] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al.Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1[J]. J Clin Oncol,2004,22(5):777-884

[5] Herbst RS, Giaccone G,S chiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2[J].J Clin Oncol, 2004,22(5):785-794

[6] Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial[J].J Clin Oncol,2007,25(12):1545-1552

[7] Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25):5900-5909

[8] Mok TS, Wu YL, Yu CJ, Zhou C,et al. FAST-ACT: Random ized, 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

[9] Kris MG,Natale RB,et al.Efficacy of gefitinib,an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small lung cancer:a randomized trial [J].JAMA, 2003,290:2149

[10] Hsieh RK,Lim KH,Kuo HT,et al.Female sex and bronchioloalveolar pathologic subtype predict EGFR mutations in non-small lung cancer [J].Chest,2005,128(1):217-321

[11] Huang SF, Liu HP, Li LH,et al.High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan [J].Clin Cancer Res,2004,10(24):8195-8203

[12] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R,et al.Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J].N Engl J Med,2004,350 (21): 2129-2139

[13] Paez JG, Jänne PA, Lee JC,et al.EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J].Science, 2004,304(5676):1497-1500

[14] Dudek A Z,Kmak KL,Koop Meiners J,et al.Skin rash bronchoalveolar histoogy correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as a therapy for previously treated ad vanced or metastatic non-small cell lung cancer [J].Lung Cancer,2006,51(1):89-96

[15] Yan DF,Yan SX,Yang YX,et al.Hemorrhage of brain metastasis from non-small cell lung cancer post gefitinib therapy :Two case reports and review of the literature [J].BMC cancer,2010,10:49