文章编号:1000-5404(2007)19-1913-03

论著

吉西他滨联合卡铂治疗老年非小细胞肺癌的临床评价

闫 霞[1],曹官铭[1],王导新[2] ([1]重庆市第四人民医院呼吸内科,重庆 400014;[2]重庆医科大学附属第二医院呼吸内科,重庆 400010)

提 要: 目的 观察吉西他滨(gemcitabine,GEM)联合卡铂(carboplatin,CBP)在晚期老年非小细胞肺癌临床疗效及毒性反应。**方法** 60例晚期老年(≥65岁)非小细胞肺癌分成吉西他滨组(A组)和长春瑞滨组(B组),A组:吉西他滨+卡铂(30例),B组:长春瑞滨+顺铂(30例)。吉西他滨1 000 mg/ m^2,第1、8天,卡铂300 mg/m^2,第1天,每3周为1个周期;长春瑞滨25 mg/ m^2,第1、8天,顺铂80 mg/m^2,第1、3天,每3周为1个周期。**结果** 60例患者的症状均有不同程度的改善。A组及B组有效率为43.3%及36.7%,两组间无显著性差异($P>0.05$)。中位生存期(median survival time, MST)、疾病缓解时间(disease median response time, DPT)A组及B组分别为9.2个月、8.9个月及4.4个月、4.2个月。1年生存率A组及B组分别为45.5%、41.6%。两组间无显著性差异($P>0.05$)。毒性反应:B组白细胞Ⅲ/Ⅳ度下降发生率和静脉炎的发生率明显高于A组($P<0.05$)。**结论** 吉西他滨+卡铂与长春瑞滨+顺铂对晚期老年非小细胞肺癌的近期临床疗效相近,MST、DTP、1年生存率均相似,但吉西他滨组耐受性及毒性反应低于长春瑞滨组。吉西他滨联合卡铂方案可作为治疗晚期老年非小细胞肺癌有效的化疗方案。

关键词: 非小细胞肺癌; 吉西他滨; 老年; 化疗
中图法分类号: R730.53; R734.2; R979.12 **文献标识码**: A

Gemcitabine plus carboplatin regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer in aged patients

YAN Xia[1], CAO Guan-min[1], WANG Dao-xin[2] (Department of Respiratory Disease, the Fourth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To evaluate and the effects and safety of gemcitabine plus carboplatin (GEM + CBP) regimen and navebine plus cisplatin (NVB + DDP) regimens for aged patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods The 60 cases of aged patients with NSCLC, over 65 years old and 35 cases beyond 70, were randomly and equally divided into 2 groups. Group A received 1 000 mg/m^2 GEM at day 1 and 8, and 300 mg/m^2 CBP at day 1. Group B underwent the therapy of 25 mg/ m^2 NVB at day 1 and 8, and 80 mg/m^2 DDP at day 1 and 3. Both were treated with 3 weeks as a cycle. Results Overall response rate was 43.3% in group A and 36.7% in group B without significant difference. The median survival time (MST) and disease median response time(DPT) was 9.2 and 4.4 months in A group, and 8.9 and 4.2 months in B group. MST, DPT and one year survival rate were similar in 2 groups. Toxicities: WHO grade Ⅲ/Ⅳ leukopenia occurred in B group was higher than that in A group. The frequence of phlebitis was significantly higher in group B than group A ($P<0.05$). Conclusion There are similar outcomes in the overall response rates, MST, DRT and one year survival rate in 2 groups, but GEM + CBP regimen has a better tolerability and lower toxicities. GEM + CBP regimen is a better chemotherapeutic regimen for aged NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; old age; drug therapy; gemcitabine

化疗在中晚期肺癌的综合治疗中起着重要的作用,但老年人肺癌化疗的风险大,有效率在30%左右,一年生存率常常低于40%。吉西他滨(gemcitabine, GEM)是治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的一线抗癌药,对中晚期肺癌的临床疗效有明显的改变。本研究采用吉西他滨联合卡铂方

作者简介:闫 霞(1962-),女,四川省南充市人,副主任医师,主要从事呼吸疾病临床方面的研究。电话:(023)63692168,E-mail: Lichanghua718@eyou.com

收稿日期:2007-04-23;修回日期:2007-06-28

案治疗Ⅲ/Ⅳ期老年 NSCLC 患者，并以长春瑞滨联合顺铂方案作对照，现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

60 例晚期 NSCLC 患者，来自本科及重庆医科大学附属第二医院呼吸科。其中男性 42 例，女性 18 例。年龄≥65 岁，平均(67.5±5.9)岁，其中≥70 岁 35 例，占 58%。最高年龄 84 岁。其中Ⅲ$_b$期 35 例，Ⅳ期 25 例；鳞癌 27 例，腺癌 30 例，肺泡细胞癌 3 例，均有细胞学和/或病理学依据。卡氏评分法大于 60 分，肝、肾功能正常，白细胞≥4.0×10^9/L。60 例初治晚期 NSCLC 患者分为 2 组：吉西他滨组和长春瑞滨组，每组 30 例。两组间年龄、卡氏评分等条件相似。患者本人及家属同意用本方案，近期未接受过放疗，患者预计生存期大于 2 个月，有 X 线、CT 等影像学依据。

1.2 方法

吉西他滨组：GEM + 卡铂(CBP)，GEM：1 000 mg/m^2 +0.9% 生理盐水 100 ml，30 min 滴完，第 1、8 天；卡铂 300 mg/m^2，第 1 天，每 3 周为 1 个周期。本组化疗最短为 2 个周期，最长为 6 个周期。

长春瑞滨组：采用长春瑞滨 + 顺铂(DDP)，长春瑞滨 25 mg/m^2 +0.9% 生理盐水 100 ml，30 min 内滴完静滴，第 1、8 天；顺铂 80 mg/m^2，第 1、3 天，每 3 周为 1 个周期。本组化疗最短为 2 个周期，最长为 5 个周期。

两组用药期间每周复查血象至少 2 次。两组均用药 2 个周期后进行评价疗效，即有效率、MST、DPT。

1.3 疗效评价标准

按 WHO 实体瘤疗效评价标准，分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展。药物毒性反应按 WHO 抗癌毒性反应分 0～Ⅳ度。

1.4 随访

通过门诊及再次住院的方式及研究组成员专人定期随访。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件进行 χ^2 检验、t 检验。

2 结果

2.1 近期疗效

吉西他滨组治疗 30 例晚期老年非小细胞肺癌，完全缓解 1 例，部分缓解 12 例，有效率为 43.3%，稳定 14 例，进展 3 例。疼痛、气喘等症状明显减轻，所有患者生存质量明显提高，卡氏评分达 80 分以上。其中有 2 例锁骨上淋巴结肿大，直径 1.0～1.5 cm，经化疗后均消失。长春瑞滨组完全缓解 0 例，部分缓解 11 例，有效率为 36.7%。两组间无显著性差异($P>0.05$)。

2.2 随访结果

截止 2007 年 3 月，随访 4～14 个月。中位生存期(MST)，吉西他滨组为 9.1 个月，长春瑞滨组为 8.8 个月，两组间无显著性差异($P>0.05$)；疾病缓解时间(DPT)，吉西他滨组为 4.3 个月，长春瑞滨组为 4.0 个月，两组间无显著性差异($P>0.05$)；1 年生存率吉西他滨组为 45.5%，长春瑞滨组为 41.6%；两组间无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 毒性反应

吉西他滨组Ⅲ/Ⅳ度白细胞下降占 20%，长春瑞滨组出现Ⅲ/Ⅳ度白细胞下降占 30%，Ⅲ/Ⅳ度白细胞数下降的例数两组间无显著性差异($P>0.05$)；长春瑞滨组 1 例血小板Ⅲ度下降，下降率 3%。吉西他滨 4 例血小板Ⅲ度下降，1 例Ⅳ度血小板下降，下降率 16%，其下降至最低点的时间在 10～14 d，其中 1 例曾输血小板 2 次，没有内脏出血，血小板下降的患者例数之间有显著性差异($P<0.05$)；长春瑞滨组发生静脉炎 7 例，占 23%。6 例出现便秘，占 20%。吉西他滨组无静脉炎及便秘发生，但 2 例出现肌肉酸软，1 例发生轻度哮喘。长春瑞滨组的静脉炎及便秘明显高于吉西他滨组($P<0.05$)，但均可以耐受。见表 1。

表 1 吉他西滨组与长春瑞滨组毒性反应比较(例)

组别	n	白细胞减少	血小板减少	贫血	恶心和呕吐	哮喘	脱发	肌肉痛	静脉炎	末梢神经炎	便秘
吉他西滨	30										
Ⅰ级		8	7	5	11	2	12	3	0	0	0
Ⅱ级		6	5	2	4	0	2	0	0	0	0
Ⅲ级		5	4	0	1	0	1	0	0	0	0
Ⅵ级		1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
长春瑞滨	30										
Ⅰ级		6	9	6	10	0	12	0	3	1	2
Ⅱ级		7	2	1	4	0	4	0	3	0	2
Ⅲ级		7	1	1	2	0	4	0	1	1	2
Ⅵ级		2	0	0	2	0	1	0	0	0	0

3 讨论

老年人的晚期肺癌化疗的耐受性差。目前，经多中心、前瞻性临床研究表明，诺维本、吉西他滨、多西紫杉醇等对晚期 NSCLC 患者的疗效优于其他化疗药物。吉西他滨是一种新型的脱氧胞苷类似物，为细胞周期特异性药物，主要作用于 DNA 合成期，即 S 期，对 G_2 期和 M 期无作用。美国 MD. Anderson 癌症中心等多

家临床研究机构进行了大量的关于吉西他滨单药治疗NSCLC 的临床研究显示,吉西他滨单药的临床活性超越了标准的顺铂/依托泊甙或顺铂/长春地辛联合方案,且毒性较低[1]。Kelly[2] 报道吉西他滨单药治疗NSCLC 初治有效率可达14% ~33%,复治为 0 ~25%。吉西他滨组与长春瑞滨组方案治疗初治晚期 NSCLC 的有效率为 42% ~50%[3-6]。还有学者将吉西他滨单用于老年中晚期 NSCLC,其临床效果尚可。卡铂(CBP)为第 2 代铂类抗癌药,其活性与顺铂(DDP)相当,抗癌谱相似,能引起 DNA 链间与链内交联,破坏 DNA 分子而抑制肿瘤生长。长春瑞滨是一种半合成的长春碱类抗癌药,其作用于细胞的 G_2 期及 M 期,属细胞周期特异性药物,可阻止微管蛋白聚合成微管和诱导微管解聚。药代动力学研究表明,长春瑞滨在肺内的浓度分别为长春酰胺和长春新碱的 3.4 倍和 14.8 倍,长春瑞滨与顺铂联合治疗 NSCLC 的有效率在 40% ~46%[3]。随机对照研究吉西他滨 + 卡铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌老年患者的报道不多[7,8]。

虽然卡铂的单药有效率较低,但与含顺铂的联合方案相比更有生存优势,且卡铂无明显的神经毒性,胃肠道反应和肾毒性较轻,无需水化,其良好的耐受性备受瞩目。至今为止,我们仍然不清楚顺铂与卡铂对晚期 NSCLC 患者的疗效是否等同,既往一项比较含有顺铂的化疗方案和含有卡铂的化疗方案的荟萃分析结果显示:含有顺铂组有效率明显优于卡铂组,生存无优势。但是两者均与第 3 代新药联合,则顺铂组的生存优势得以显现[1]。Kortsik 等[9] 用吉西他滨加卡铂代替标准吉西他滨加顺铂治疗 60 例 NSCLC 患者,结果显示吉西他滨加卡铂疗效确切,毒副反应轻,可耐受。因此,对于部分高龄或无法耐受顺铂胃肠道反应的患者,吉西他滨联合卡铂方案无疑成为一个很好的选择。

本研究将 60 例老年晚期 NSCLC 患者分成两组,分别用美国进口的吉西他滨联合卡铂与国产的长春瑞滨联合顺铂进行治疗。结果显示,两组在治疗有效率、中位生存期、中位缓解期及 1 年生存率方面无显著性差异($P>0.05$)。从药物经济学方面考虑,长春瑞滨 + 顺铂方案比吉西他滨 + 卡铂方案花费低一些。但毒副反应两方案表现的特点不尽相同。两方案对白细胞的抑制率总的相似,但Ⅲ/Ⅳ度白细胞下降长春瑞滨 + 顺铂方案高;对血小板的抑制作用,吉西他滨 + 卡铂方案高于长春瑞滨 + 顺铂方案,这一结果与国内外的相关研究结论相似;吉西他滨组的Ⅲ/Ⅳ度恶心、呕吐发生率稍低于长春瑞滨组,长春瑞滨组的周围神经炎和静脉炎明显高于吉西他滨组。为了减少静脉炎的发生,可以在滴完长春瑞滨后用 500 ml 的生理盐水冲洗静脉,也可用地塞米松 5 mg + 生理盐水 250 ml 冲洗,静脉炎的发生率为 23%,比国内报道略低[3],但仍发生了 1 例因药物漏出局部组织轻度坏死,长春瑞滨 + 顺铂方案静脉炎的发生率与化疗周期的多少呈正比,解决的办法还可以采用深静脉穿刺。

综上所述,吉西他滨与卡铂的联合方案对老年晚期非小细胞肺癌的总有效率、中位生存期和疾病缓解时间及 1 年生存率与传统的长春瑞滨 + 顺铂方案相比是基本相似的,但是老年肺癌患者对吉西他滨 + 卡铂方案更易耐受,其毒副反应发生率也较长春瑞滨 + 顺铂方案稍轻。因此,吉西他滨加卡铂是一安全有效的适宜于老年晚期 NSCLC 的一线方案。

参考文献:

[1] 邢铺元,冯奉仪. 吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌回顾[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(1): 26 - 28.

[2] Kelly K. The role of single-agent gemcitabine in the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 1999, 10(Suppl 5): S53 - 56.

[3] 赵文英,吉兆宁. 顺铂加吉西他滨与顺铂加长春瑞滨一线治疗晚期非小细胞肺癌的对照研究[J]. 中国药理学与治疗学, 2006, 11(12): 1408 - 1411.

[4] Soto Parra H J, Cavina R, Antonelli G, *et al*. Superiority of three weed vs four week schedul of cisptatin (CDDP) and gemcitabine (GEM): Results of a randomized phase Ⅱ study[J]. Lung Cancer, 2000, 29(Suppl): 48 - 52.

[5] 吴　谨,乔文波. 吉西他滨联合长春瑞滨治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(2): 135.

[6] 封元清. 长春瑞滨加卡铂治疗 56 例晚期非小细胞肺癌[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(8): 64 - 66.

[7] Gandara DR, Lau DH, Lara PN Jr, *et al*. Gemcitabine/carboplatin combination regimens: importance of dose schedule, Oncology, 2000, 14(7 suppl 4): 26 - 30.

[8] Antoinette J W, Growley J J, Balcerzak S P, *et al*. Randomized trail comparing cisplatin with navelbine in the trertment of advanced non-small cell lung cancer: A southwest oncology group study. J Clin Oncol, 1998, 16(7): 282 - 284.

[9] Kortsik C, Albrecht P, Elmer A. Gemcitabine and carboplatin in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a prospective phase Ⅱ study[J]. Lung Cancer, 2003, 40(1): 85 - 90.

(编辑　汪勤俭)