

吉西他滨联合不同铂剂治疗晚期 NSCLC 初治 老龄患者的疗效分析

黄丹佩, 钟美佐*

(中南大学湘雅医院肿瘤科, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 对比分析吉西他滨联合不同铂剂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)初治老龄患者的疗效及安全性。**方法** 122例非小细胞肺癌晚期老龄患者依照随机数字表法分为研究组和对照组各61人。对照组应用吉西他滨联合顺铂化疗,研究组应用吉西他滨联合奥沙利铂化疗。对比两组近期疗效、无进展生存时间、治疗前后的体质量与KPS评分、严重不良反应发生情况。**结果** 两组缓解率、控制率、无进展生存时间无显著差异($P>0.05$)。两组治疗前体质量及KPS评分无显著差异($P>0.05$),治疗后两组体质量及KPS评分较治疗前均显著改善($P<0.05$),研究组体质量及KPS评分改善幅度显著优于对照组($P<0.05$)。研究组严重不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 晚期非小细胞肺癌初治老龄患者给予吉西他滨联合奥沙利铂无法提升近期疗效,但可显著提高患者的体质及生存质量,毒副反应更小。

关键词: 非小细胞肺癌; 吉西他滨; 顺铂; 奥沙利铂; 老年

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Efficacy of Gemcitabine Combined with Different Platinum Agents for Early Treatment of Advanced NSCLC

HUANG Danpei, ZHONG Meizuo

(Oncology Department, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: **Objective** To compare and analyze the efficacy and safety of gemcitabine combined with different platinum agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in early stage. **Methods** 122 patients with advanced non small cell lung cancer who were diagnosed and treated in our hospital from March 2012 to January 2015, cases of non small cell lung cancer patients were randomly divided into study group and control group with 61 persons in each group. Control group was treated with gemcitabine plus Cisplatin chemotherapy, research group was treated with Gemcitabine plus Oxaliplatin chemotherapy regimens. Compared the short-term efficacy, progression free survival, and the quality of the body mass and KPS score, the incidence of serious adverse reactions before and after treatment of the two groups. **Results** There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$) in the remission rate, control rate and progression free survival ($P>0.05$). There were no significant differences between the two groups before treatment ($P>0.05$), the quality of the two groups and the KPS score were significantly improved after treatment ($P<0.05$), the improvement of the quality of the study group and the improvement rate of KPS score were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of serious adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Advanced non small cell lung cancer treatment in the elderly patients given gemcitabine combined with oxaliplatin can enhance the curative effect in the near future, but can significantly improve the health and quality of life of patients, with less toxicity.

Key words: non-small cell lung cancer; Gemcitabine; Cisplatin; Oxaliplatin; elderly

肺癌的发病率在国内始终居高不下,临床上公认非小细胞肺癌(non-smallcelllungcancer, NSCLC)的治疗效果相对更为理想^[1]。由于诸多肺癌患者确诊时其病情已进入晚期,难以为其实施手术根治,故此类患者多需依靠化学治疗来进行癌灶的杀灭,在抗恶性肿瘤药的遴选上,铂剂始终是最为优选的一线化疗药物^[2-3]。然而临床研究指出,铂剂其不良反应显著,若应用于老年人群难以承受^[4-5]。而事实上,近年来越来越多的研究表明,非小细胞肺癌晚期老龄患者并非完全无法耐受铂剂,只是在联合化疗的药物选择上不应叠加过多药物^[6-7],单纯以铂剂为主的双抗癌剂联合化疗,是可以达到预期治疗目的且不会产生过分显著的毒副损害的。本院近年来特开展了晚期非小细胞肺癌初治老龄患者的铂剂为主双药物联合化疗专项研究,均以吉西他滨作为辅助化疗药,与两种不同铂剂联合用药,对比其不同的疗效及安全性,成果显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 3 月~2015 年 1 月确诊并初次治疗的 122 例非小细胞肺癌晚期老龄患者。年龄区间 60~86 岁。所有患者均经由 CT、支气管镜及细胞学检查确诊为Ⅲb 期非小细胞肺癌,Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分)^[8]不小于 70 分,预计生存时间不小于 20 周。同时排除严重脏器功能衰竭、合并有其他位置转移、晚期恶病质、严重神经功能缺损、合并感染或贫血、合并 COPD 等不适宜纳入本次研究的情况。依照随机数字表法将患者分为研究组和对照组,每组 61 人。两组一般资料见表 1,可见无显著差异($P>0.05$),因而具有可比性。本次研究经本院伦理委员会批准实施。所有患者均得到了临床知情权保障,签署了知情同意书。

表 1 两组一般资料的比较

组别	n	男/女	年龄	病程	病理分型		
		(例)	(岁)	(月)	鳞癌	腺癌	其他
研究组	61	37/24	76.2±4.9	13.3±3.2	7	52	2
对照组	61	40/21	75.4±3.8	14.5±4.7	10	50	1

1.2 治疗方法 全部患者单纯给予化学治疗。两组共用药物为吉西他滨,给药剂量为 1 000 mg/m²,第 1 天及第 8 天将该剂量的吉西他滨兑入生理盐水 500 mL 中实施静脉滴注 1 次。对照

组在吉西他滨给药基础上再给予顺铂进行治疗,给药剂量为 25 mg/m²,第 1~3 天每日将该剂量顺铂兑入 500 mL 生理盐水内静脉滴注 1 次。研究组在吉西他滨给药基础上再给予奥沙利铂进行治疗,给药剂量为 120 mg/m²,每 3 周给药 1 次。两组均无准确疗程设置,但均在患者癌灶进展(PD)或无法耐受治疗后终止。

1.3 观察指标 两组近期疗效依照世界卫生组织广泛推行的《实体瘤疗效评价标准》^[9]进行评估。完全缓解(CR):癌灶彻底消失且不小于 4 周。部分缓解(PR):癌灶缩小后的体积低于治疗前的 50%、不低于治疗前的 25%,且不小于 4 周。稳定(SD):癌灶缩小幅度不足 PR 标准,或治疗后癌灶体积增大幅度不超过 25%,未产生新病灶。进展(PD):肿瘤体积生长幅度高于 25%或产生其他新病灶。将完全缓解与部分缓解纳入缓解率统计中,将除进展之外的 3 个标准纳入控制率统计中。

随访 30 周,统计两组无进展生存时间。对比两组治疗前及治疗结束 3 周后的体质量与 KPS 评分。不良反应评价依照世界卫生组织制定的《抗恶性肿瘤药不良反应分级标准》^[10],重点观察两组Ⅲ~Ⅳ级恶性呕吐、贫血及白细胞计数降低的发生情况。

1.5 统计学方法 本次研究数据均以 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并予以 t 检验,计数资料运用卡方检验, $P<0.05$ 判定差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组近期疗效对比 研究组的缓解率及控制率分别为 40.98% 及 72.13%,与对照组(32.79% 及 67.21%)相比无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组近期疗效对比(例)

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	缓解率(%)	控制率(%)
研究组	61	11	14	19	17	40.98	72.13
对照组	61	7	13	21	20	32.79	67.21

2.2 两组中位无进展生存时间对比 研究组中位无进展生存时间为 21.9±4.5 周,与对照组 23.2±5.8 周相比无显著差异($P>0.05$)。

2.3 两组治疗前后体质量和 KPS 评分对比 两组治疗前体质量及 KPS 评分无显著差异($P>$

表 3 两组治疗前后体质量和 KPS 评分对比

组别	n	体质量 (kg)		KPS 评分	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
研究组	61	61.7 ± 6.8	74.1 ± 9.2 ^{ab}	71.3 ± 5.9	86.2 ± 9.7 ^{ab}
对照组	61	60.6 ± 5.5	67.4 ± 8.3 ^b	70.4 ± 6.5	76.5 ± 8.8 ^b

与对照组比较, a: $P < 0.05$; 与治疗前比较, b: $P < 0.05$

2.4 两组不良反应对比 研究组Ⅲ~Ⅳ级患者恶心呕吐、消化道溃疡、贫血及白细胞计数减低发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应对比(例, %)

组别	n	恶心呕吐	消化道溃疡	贫血	白细胞计数减低
研究组	61	19(31.15) ^a	1(1.64) ^a	1(1.64) ^a	3(4.92) ^a
对照组	61	40(65.57)	10(16.39)	9(14.75)	14(22.95)

与对照组比较, a: $P < 0.05$ 。不良反应均为《抗恶性肿瘤药不良反应分级标准》Ⅲ~Ⅳ级

3 讨 论

在全球范围内, 肺癌均系各国恶性肿瘤中发病率最高的病种之一。肺癌其确切的致病机理当前医学水平尚无法阐明, 但是学者纷纷指出, 大气污染、长期吸烟史、遗传、免疫及情志等均与肺癌的发生密切相关^[11]。本病患者以中老年人最为多见, 而尤其以肺部气体交换史更长的老年人最易罹患本病。统计资料指出, 约四分之三的肺癌患者其年龄在 60 岁以上, 且非小细胞肺癌占据肺癌病理分型的最主要比重^[12]。由于肺癌在发病早期无显著症状, 直到晚期或有咳嗽、咯痰、胸闷、胸痛、呼吸困难、咯血等症状方前往医院就诊, 而此时其病情多已进入晚期, 不具备肺癌根治术的治疗条件, 且即使癌灶体积较小, 诸多老龄患者也由于其体质虚衰难以耐受手术, 故此类患者可通过化学治疗来遏制癌灶的增殖病变。而由于小细胞肺癌对化学治疗的敏感度较差, 因而临床上更多致力于非小细胞肺癌的化学治疗, 以期缩小癌灶体积, 延长患者生命, 改善患者生存质量。

当前, 老龄非小细胞肺癌人群多以铂剂作为联合化疗方案的核心药物。顺铂系抗恶性肿瘤铂剂类药物中出品较早的药剂类型, 虽然其近期疗效确切, 然而可带来严重的不良反应, 诸多患者难以耐受化

善幅度显著优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

疗, 被迫中断治疗或治疗计划未能按时完成。因而, 临床上均致力于将铂剂以顺铂为基础继续进行化学工艺升级, 以在保障疗效的同时极大地提升用药的安全性。

奥沙利铂系Ⅲ代抗恶性肿瘤铂制剂。该药拥有与包括顺铂在内传统铂剂相同的药理机制, 均依靠与恶性肿瘤细胞的 DNA 进行强制结合, 破坏 DNA 正常结构, 使肿瘤细胞 DNA 的转录、复制与合成受到阻遏, 最终诱导肿瘤细胞的凋亡, 并遏制其增值。而与顺铂相比, 奥沙利铂会更迅速地进入肿瘤细胞内部, 更迅速地与肿瘤细胞 DNA 进行结合, 包括对已发生顺铂耐药的恶性肿瘤细胞也能产生强大的杀灭作用。同时, 该药与其他化疗药物联合给药后不会显著产生毒性叠加效应, 且停药后不良反应很快自行消失, 因而在近年来迅速替代顺铂而成为实体瘤化疗的铂剂首选用药。

本次研究其设计初衷, 在于本院以往均对晚期非小细胞肺癌患者应用顺铂+吉西他滨方案进行姑息性化疗, 然而, 该联合化疗方案其不良反应非常严重, 诸多患者难以耐受, 被迫中止化疗, 甚至拒绝/放弃进行治疗, 这整体上负面影响了患者的近期疗效, 最终则极大地降低了其临床生存期。而能够耐受不良反应的患者完成了化疗, 其体质也较为虚弱, 化疗间歇期及化疗后的生活质量也不甚理想。为此, 本院着重从不良反应的减轻上出发改进非小细胞肺癌晚期的联合化疗方案, 果断弃用毒副反应较大的顺铂, 而改用最新投入临床的Ⅲ代铂剂奥沙利铂, 而实验的设计观察目的在于①新的联合化疗方案能否进一步提升近期疗效及无进展生存期? ②新的联合化疗方案能否降低顺铂引发的严重不良反应? 能否有助于改善患者化疗间歇期及化疗后的生活质量、减少患者的治疗痛苦? 基于以上观察目的, 本院开展了此项研究。而本次研究结果显示, 两组近期疗效及平均无进展生存时间均无显著差异, 这说明两组

化疗方案单就近期疗效及延长生存期而言,其临床疗效大体相等。然而,研究组其治疗后体质量及 KPS 评分显著优于对照组,且其(严重)不良反应发生率显著低于对照组,这说明研究组治疗方案能够显著促进患者生存期内体质的提升及生活质量的保障。同时,研究组治疗期间的严重不良反应更少,不但能够促进患者坚持和顺利完成治疗,而且也极其有助于患者化疗期间生活质量的保障,这一结果和结论达到了本次研究的预期目的之一。事实上,也有类似研究指出,吉西他滨加用奥沙利铂应比加用顺铂得到更显著的缓解率和控制率^[13],而本次研究目的之一就是观察改良后的化疗方案能否提升近期疗效,但本次研究结果中两组近期疗效无显著差异,或是因为由于本院综合条件所限,筛选收集样本量不足而导致个体差异不明显所致。

综上所述,虽然晚期非小细胞肺癌初治老龄患者给予吉西他滨联合奥沙利铂其近期疗效与联合顺铂相比无显著提升,但可显著提高患者的体质及生存质量,极大地降低患者的毒副反应,故具有重要的临床应用价值。但由于本次研究样本量相对薄弱,故需相关领域学者开展进一步的扩大样本量深入研究,以期获得更客观的临床结论指导实际用药。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 赵丹. 培美曲塞或多西他赛联合顺铂二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(15): 34-37.
- [3] 杜习智, 赵成龙, 秦玉花, 等. 奥沙利铂与卡铂治疗中晚期非小细胞肺癌的 meta 分析[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2015, 50(04): 550-555.
- [4] 沈维敏. GN 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 山东医药, 2015, 55(30): 43-44.
- [5] Sun Y, Wu YL, Zhou, C, et al. Second-line pemetrexed

versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A randomized, open-label study[J]. Lung Cancer, 2013, 79(2): 143.

- [6] 任春利, 缪李丽. 塞来昔布联合放化疗对比单纯放化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2014, 25(44): 4198-4202.
- [7] Simon GR, Manegold C, Barker SS, et al. Pemetrexed use in the adjuvant setting for completely resectable non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(6): 601-608.
- [8] Li BS, Gong HY, Huang W, et al. Phase I study of pemetrexed, cisplatin, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer[J]. American Journal of Clinical Oncology, 2012, 35(2): 115.
- [9] 徐经芳. 培美曲塞联合顺铂与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(7): 1572-1574.
- [10] Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto thoracic oncology research group trial 0902 [J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2012, 70(2): 271.
- [11] Behera M, Owonikoko TK, Chen Z, et al. Single agent maintenance therapy for advanced stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2012, 77(2): 331.
- [12] Huang XE, Tian GY, Cao J, et al. Pemetrexed as a component of first-, second- and third- line chemotherapy in treating patients with metastatic lung adenocarcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(11): 6663-6667.
- [13] Yang M, Fan WF, Pu XL, et al. Significance of thymidylate synthase expression for resistance to pemetrexed in pulmonary adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2014, 7(1): 227-232.

(此文编辑:朱雯霞)