

吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察

张婉珠^{1*},程斌¹,梁斌鑫²(1.浙江省肿瘤医院药剂科,杭州 310022;2.浙江省人民医院,杭州 310014)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3770-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.09

摘要 目的:观察吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及不良反应。方法:选择经病理学或细胞学确诊的不能手术的晚期NSCLC患者160例,治疗方案为吉西他滨1 000~1 250 mg/m²静脉滴注30 min, d_{1,8}给药,顺铂25 mg/m²静脉滴注, d₁₋₃给药。21 d为1个周期,完成2个周期以上化疗后评价疗效和不良反应。结果:治疗有效率为27.50%(44/160),疾病控制率为80.00%(128/160),1年生存率为59.75%(95/159),2年生存率为26.11%(41/157),中位生存期为15.43个月。主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应。结论:吉西他滨联合顺铂治疗晚期NSCLC疗效及不良反应耐受性较好。

关键词 晚期非小细胞肺癌;吉西他滨;顺铂;化疗

Efficacy Observation of Gemcitabine Combined with Cisplatin in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Wan-zhu¹, CHENG Bin¹, LIANG Bin-xin²(1. Dept. of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and adverse drug reactions of gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: 160 advanced NSCLC patients without chance of surgery diagnosed by pathology and cytology were collected. All patients received intravenous dripping of gemcitabine 1 000-1 250 mg/m² for 30 min on 1st and 8th day, and intravenous dripping of cisplatin 25 mg/m² for first 3 days. 21 days as one cycle. Therapeutic efficacy and adverse drug reaction were evaluated after 2 cycles. RESULTS: The response rate (RR) was 27.50% (44/160), the disease control rate (DCR) was 80.00% (128/160), one year survival rate was 59.75% (95/159), two year survival rate was 26.11% (41/157) and the median overall survival (OS) was 15.43 months. The common adverse drug reactions were myelosuppression, gastrointestinal reactions and hepatic damage. CONCLUSIONS: Gemcitabine combined with cisplatin is an effective and well tolerance therapy for advanced NSCLC. This method is worthy of clinical application.

KEY WORDS Advanced non-small cell lung cancer; Gemcitabine; Cisplatin; Chemotherapy

肺癌是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,每年全世界有138万患者死于肺癌^[1]。研究^[2]表明,我国是肺癌高发区,肺癌的发病率和死亡率呈逐年上升的趋势。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的80%以上,因其缺少特异性临床表现,早期发现率低,60%~70%的患者确诊时已是局部进展的Ⅲ期以上^[3],多数患者已经失去手术机会,因此化疗成为该病的主要治疗手段。美国国立综合癌症网络(NCCN)制定的2010版“NSCLC临床实践指南”(中国版)指出,以铂类为基础的联合化疗是NSCLC治疗的标准一线方案,系统的化疗有助于延长患者的生存期,提高生存质量。因此,笔者观察了浙江省肿瘤医院采用吉西他滨联合顺铂(GP)治疗晚期NSCLC的临床疗效及不良反应,以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

全部病例均为经病理学或细胞学确诊的不能手术的ⅢB、Ⅳ期NSCLC。肿瘤患者功能状态评分(KPS评分)均为0~2分,预计生存期>3个月,无化疗禁忌证。患者血常规、肝肾功

能、心电图正常,均有客观的可测量病灶。

1.2 临床资料

选择2008年1月—2011年5月的NSCLC患者共160例,其中男性123例,女性37例;年龄27~74岁,中位年龄57岁;病理类型:腺癌72例,鳞癌71例,其他类型17例。

1.3 治疗方法

吉西他滨1 000~1 250 mg/m²静脉滴注30 min, d_{1,8}给药,顺铂25 mg/m²静脉滴注, d₁₋₃给药。21 d为1个周期,纳入患者接受2~6个周期的治疗。化疗期间给予常规水化、利尿治疗。为预防化疗出现的厌食、恶心、呕吐等不良反应,给予昂丹司琼、甲氧氯普胺、地塞米松等药对症处理。根据患者病情或治疗期间出现的不良反应,给予粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、白细胞介素11(Interleukin-11, IL-11)等药物治疗以及输血等对症处理。

1.4 观察指标

全部患者化疗前后均进行血常规、肝肾功能、心电图、胸片或胸部CT、腹部B超或骨扫描等检查。化疗期间每周查1~2次血常规、肝肾功能,化疗2个周期后评价疗效和不良反应。

1.5 疗效判定标准

采用螺旋CT增强扫描评价GP方案化疗2个周期后的病

* 药师。研究方向:医院药学。电话:0571-88122120。E-mail: zhangwanzhu2006@163.com

灶变化,依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行统一评价,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。以(CR例数+PR例数)/总例数×100%计算有效率(RR),以(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%计算疾病控制率(DCR)。

1.6 不良反应分级

根据美国国立癌症研究所(NCI)制定的“常见药物毒性分级标准3.0”(CTC 3.0)进行分级。

1.7 生存质量评价

按照KPS评分标准计分,治疗前、后各评价记录1次。治疗后较治疗前KPS评分增加或减少≥10分记为“改善”或“降低”;治疗后较治疗前增加或减少<10分记为“稳定”。以(改善例数+稳定例数)/总例数×100%计算稳定提高率。

1.8 生存状况

从治疗第1天开始计算,所有患者随访至2013年5月26日。生存期指用吉西他滨联合顺铂治疗第1天至死亡或末次随访时间,同时计算中位生存期、1年生存率和2年生存率。

1.9 统计学方法

采用SPSS 16.0统计学软件进行数据统计分析。采用Kaplan-Meier法统计生存期,采用Log-rank检验分析组间差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

160例患者均完成2个周期以上的化疗且均可评价疗效。其中,CR 1例,PR 43例,SD 84例,PD 32例,RR为27.50%(44/160),DCR为80.00%(128/160)。

2.1.1 GP方案对鳞癌与腺癌的疗效比较 GP方案对鳞癌与腺癌的疗效比较详见表1。

表1 GP方案对鳞癌与腺癌的疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacies between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of GP(case)

类型	n	CR	PR	SD	PD	RR, %	DCR, %
鳞癌组	71	1	21	37	12	30.99	83.10
腺癌组	72	0	13	43	16	18.06	77.78

由表1可知,GP方案治疗鳞癌的RR和DCR与腺癌比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.2 GP方案对ⅢB与Ⅳ期患者的疗效比较 GP方案对ⅢB与Ⅳ期患者的疗效比较见表2。

表2 GP方案对ⅢB与Ⅳ期患者的疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacy between ⅢB and Ⅳ of GP(case)

肿瘤分期	n	CR	PR	SD	PD	RR, %	DCR, %
ⅢB期组	61	1	16	37	7	27.87	88.52
Ⅳ期组	99	0	27	47	25	27.27	74.75

由表2可知,GP方案治疗ⅢB患者的RR与Ⅳ期患者比较差异无统计学意义($P>0.05$),但DCR显著优于Ⅳ期患者($P<0.05$)。说明GP方案治疗ⅢB期患者较Ⅳ期患者有更好的临床获益。

2.2 不良反应

GP方案的不良反应统计详见表3。

表3 GP方案的不良反应统计(例)

Tab 3 Adverse drug reaction of GP(case)

不良反应	分级			
	I	II	III	IV
白细胞减少	43	38	17	6
中性粒细胞减少	81	42	23	
血红蛋白减少	56	75	9	2
血小板减少	40	32	10	4
肝损伤	22	3	1	
肾损伤	15	1		
恶心、呕吐	73	56	6	
皮疹	5	4		
腹泻	4	2	1	
低钠血症			1	
高钙血症				1

由表3可知,共有158例患者出现不良反应,主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应等,无治疗相关性中断病例。血液系统不良反应发生率(主要为白细胞减少、中性粒细胞减少、血红蛋白减少和血小板减少)高于非血液系统不良反应,I级和Ⅱ级不良反应发生率高于Ⅲ级和Ⅳ级不良反应,两者比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 生存质量状况

160例患者治疗后经KPS评分和评价,其中改善34例,稳定103例,降低23例,稳定提高率为85.63%。

2.4 生存状况

160例患者有3例失访,其中有2例患者通过查阅随访室的随访资料,确定其生存期均已超过中位生存期,此后失访,不能确定其生存期是否达到2年,故这2例患者纳入1年生存率及中位生存期的计算,但不纳入2年生存率的计算。其余患者均随访至2013年5月26日,此时有20例患者存活。159例患者的随访时间为3~46个月。治疗中位生存期为15.43个月;1年生存率为59.75%(95/159),2年生存率为26.11%(41/157)。鳞癌与腺癌患者的生存状况比较详见表4。

表4 鳞癌患者与腺癌患者的生存状况比较

Tab 4 Comparison of survival between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma

类型	n	中位生存期,月	1年生存率, %	2年生存率, %
鳞癌组	71	13.57*	50.00*	24.29*
腺癌组	72	19.77	72.22	34.29

与腺癌组比较: * $P>0.05$

vs. adenocarcinoma group: * $P>0.05$

由表4可知,采用GP方案治疗后鳞癌与腺癌患者的生存状况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

吉西他滨化学结构与阿糖胞苷相似,为核苷酸还原酶抑制剂,在细胞内通过核苷激酶的作用转化成具有活性的二磷酸及三磷酸核苷。同时,该药本身还可以增强核苷激酶的活性,致使有活性的代谢产物的生成加快而起到自我增效的作用^[4]。吉西他滨可通过抑制DNA合成,引起细胞程序化凋亡来发挥抗肿瘤作用。其为细胞周期特异性药物,作用于细胞S期,可阻止细胞由G1期向S期转化。此外,吉西他滨还可以提高铂类化疗药物与DNA嵌合的稳定性并抑制损伤后的修复,

故与铂类化疗药物之间有协同作用。因此,GP方案是目前应用广泛、疗效显著的晚期NSCLC化疗方案^[5-6]。

本研究观察了GP方案治疗晚期NSCLC患者160例的疗效及不良反应,结果RR为27.50%,DCR为80.00%,1年生存率为59.75%,2年生存率为26.11%,中位生存期为15.43个月,并且患者的生存质量也有了一定的提高。本研究还比较了GP方案治疗鳞癌与腺癌的短期疗效,结果治疗鳞癌的疗效稍显优势,但两组比较差异无统计学意义。在治疗不同肿瘤分期患者方面,ⅢB期与Ⅳ期患者的RR比较差异无统计学意义,但两者的DCR比较差异有统计学意义,说明越早治疗将有越好的临床获益。在生存状况方面,鳞癌与腺癌患者比较差异亦无统计学意义,但腺癌患者相对有更好的生存优势。在病例选择时,所有患者的预期生存期大于3个月,但有1例患者实际生存期不到3个月。在整个治疗过程中没有因不良反应而终止治疗或引起相关性死亡的病例,也没有出现因基础疾病加重而需停药者。在不良反应方面,GP方案主要表现为不同程度的骨髓抑制,其中中性粒细胞减少、白细胞减少尤为明显,但均为可逆,而胃肠道不良反应较轻。在所有的不良反应中,血液系统不良反应发生率显著高于非血液系统不良反应,Ⅰ级和Ⅱ级不良反应发生率显著高于Ⅲ级和Ⅳ级不良反应,两者比较差异均有统计学意义。本研究无治疗相关性死亡病例也说明GP方案的不良反应较轻,晚期NSCLC患者耐受性良好。

本研究结果显示,同样的化疗方案有些患者生存期超过2年,而有些患者生存期不到1年。是什么导致了这种不同?在GP方案治疗中是不是存在着特殊的优势人群?Lee JJ等^[7]报道,吉西他滨对核苷酸还原酶调节因子1(RRM1)低表达患者有较高的客观缓解率,并能明显延长中位生存期。Gao Z等^[8]使用免疫组化方法检测GP方案化疗的晚期肺癌患者RRM1蛋白表达。结果显示,RRM1蛋白高表达组的化疗有效率、1年生存率、疾病进展时间均优于低表达组。本研究选择的患者没有进行RRM1检测,进一步研究时可考虑增设RRM1检

测,从而验证RRM1与疗效的相关性。

综上所述,吉西他滨联合顺铂治疗晚期NSCLC疗效及不良反应耐受性较好,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2 893.
- [2] 林琳,郝学志,李峻岭,等.吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌79例临床报告[J]. *中国肺癌杂志*, 2007, 10(6): 513.
- [3] 邵中夫,徐岗,陈永东. NP与GP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床对照研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(9): 1 251.
- [4] 袁野.吉西他滨联合顺铂治疗72例晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(35): 93.
- [5] 湛永滋.吉西他滨治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *医学文选*, 2005, 24(4): 619.
- [6] 涂长玲,江波,赵金奇,等.GP方案治疗晚期肺鳞癌与肺腺癌的临床观察[J]. *四川医学*, 2012, 33(10): 1 685.
- [7] Lee JJ, Maeng CH, Baek SK, *et al.* The immunohistochemical overexpression of ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) protein is a predictor of shorter survival to gemcitabine-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(2): 205.
- [8] Gao Z, Han B, Shen J, *et al.* Relations between RRM1 protein expression levels and effects of gemcitabine and cisplatin chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2011, 14(4): 340.

(收稿日期:2013-05-29 修回日期:2013-08-23)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌赴中日友好医院调研

本刊讯 2013年9月4日,国家卫生和计划生育委员会主任李斌赴中日友好医院调研时表示,城市公立医院改革是深化“医改”工作的重点。她希望中日友好医院加强人才培养和学科建设,发挥信息化手段在城乡医疗对口支援中的作用,要在破除“以药补医”机制、推行便民惠民措施等方面主动谋划,出新招、出实招,做全国公立医院改革的排头兵。

调研中,李斌实地走访了医院急诊药房、观察室、采血室和门诊挂号窗口,详细了解该院科研经费来源、患者构成等情况。在远程医学中心,李斌通过远程设备与陕西省神木县医院、内蒙古自治区呼伦贝尔市海拉尔区第一人民医院、上海交通大学附属瑞金医院医务人员进行了面对面的交流,肯定了中日友好医院利用信息化手段对基层医院开展帮扶、与大医院交流疑难病例诊治经验的好做法。

李斌说,城市公立医院改革试点,大力提升医疗服务质量和水平,切实加强医德医风建设等是下一阶段的重点工作之一。希望中日友好医院发挥人才、技术、管理优势,在破除“以

药补医”机制,建立现代医院管理制度,推进医院集团化建设,改革支付方式,完善人事分配和绩效考核制度,推行便民惠民措施等方面有所作为。

李斌说,人才是医院的核心竞争力,学科建设是人才发挥作用的阶梯。希望中日友好医院制定全方位、中长期的人才培养计划和学科发展规划,在经费投入、设备配备、机制完善等方面大力扶植,为学科崛起、人才脱颖而出创造适宜的环境。人才培养和学科建设都要注重与深化“医改”相结合,与临床医疗、科研以及国家临床重点专科建设相结合,与医师规范化培训和全科医生培养相结合。她还强调,要发挥信息化手段在城乡医疗对口支援中的作用,突破时间、空间、人员方面的限制,积极开展远程诊疗、手术指导、医学监护和技术培训等,实现快速、准确、高效、经济的优质医疗资源延伸和技术帮扶,提高欠发达地区的医疗技术水平。

国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟陪同调研。