

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2013.02.0077

·论著·

## 多西他赛与吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察

刘爱学,李明淑,周泽强,张容榕,金花,冯天举,谭淑瑜,李美香,林琳  
(深圳市第二人民医院肿瘤科,广东深圳 518000)

**【摘要】目的** 比较多西他赛联合顺铂与吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和不良反应。**方法** 晚期非小细胞肺癌患者79例,均接受4~6周期一线化疗。多西他赛联合顺铂组(DP组)43例;多西他赛 $75\text{ mg}/\text{m}^2$ ,第1天,顺铂 $25\text{ mg}/\text{m}^2$ ,第1~3天。吉西他滨联合顺铂组(GP组)36例;吉西他滨 $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ ,第1天、第8天,顺铂用量同DP组。21 d为一个化疗周期,每2周期评估化疗疗效并随访生存期。**结果** DP组有效率为37.21%,GP组有效率为33.33%,两组有效率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。腺癌、鳞癌亚组有效率差异无统计学意义。两组主要毒副反应为骨髓毒性和胃肠道反应,Ⅲ~Ⅳ度的血小板下降和胃肠道反应差异无统计学意义。**结论** 多西他赛和吉西他滨分别联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效高,毒副反应可以耐受。

**【关键词】** 非小细胞肺癌;多西他赛;吉西他滨;顺铂;化疗

**【中图分类号】** R734.2   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2013)02—0171—03

**Clinical efficacy of docetaxel plus cisplatin regimen and gemcitabine plus cisplatin regimen in first-line chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer.** LIU Ai-xue, LI Ming-shu, ZHOU Ze-qiang, ZHANG Rong-rong, JIN Hua, FENG Tian-ju, TAN Shu-yu, LI Mei-xiang, LIN Lin. Department of Oncology, the Second People's Hospital of Shenzhen City, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA

**[Abstract]** **Objective** To compare the therapeutic effects and toxic reactions of DP regimen (docetaxel plus cisplatin) and GP regimen (gemcitabine plus cisplatin) in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 79 patients with advanced stage NSCLC were treated by first-line chemotherapy for 4~6 weeks. The patients were divided into two groups: DP group (docetaxel plus cisplatin) and GP group (gemcitabine plus cisplatin). Patients in DP group ( $n=43$ ) were treated by  $75\text{ mg}/\text{m}^2$  docetaxel on day 1 plus  $25\text{ mg}/\text{m}^2$  cisplatin on day 1 to day 3. Patients in GP group ( $n=36$ ) were treated by  $1000\text{ mg}/\text{m}^2$  gemcitabine on day 1 and day 8 plus  $25\text{ mg}/\text{m}^2$  cisplatin on day 1 to day 3. Twenty-one days were a treatment cycle. The treatment response rate and survival rate were evaluated by the end of every two cycles. **Results** The response rate was 37.21% for DP group and 33.33% for GP group, with no statistically significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The response rate also had no statistically significant difference in adenocarcinoma and squamous carcinoma sub-groups. The main side effects were myelosuppression, nausea and vomiting. There was no statistically significant difference in Ⅲ~Ⅳ grade thrombocytopenia and gastrointestinal side effects between the two groups. **Conclusion** Both DP regimen (docetaxel and cisplatin) and GP regimen (gemcitabine and cisplatin) in first-line chemotherapy have good therapeutic effects and tolerated toxic reactions in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC).

**【Key words】** NSCLC; Docetaxel; Gemcitabine; Cisplatin; Chemotherapy

肺癌的发病率逐年上升,其死亡率居恶性肿瘤之首,其中,非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%~85%,包括腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌等。晚期肺癌已失去手术时机,对体力状态好、EGFR突变阴性或未知的患者,如何化疗才能使其生存获益成为临床医生经常要面对的问题。指南推荐第三代新药联合铂类的化疗方案,可以延长生存期、改善症状控制、提高生活质量。临幊上,多西他赛与吉西他滨联合顺铂的化疗方案较为常用。我科近年来共收治非小细胞肺癌患者79例,分别采种多西他

赛联合顺铂(DP组)和吉西他滨联合顺铂(GP组)方案化疗,现就其临床疗效和不良反应报道如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我科2007年8月至2011年8月收治的79例晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床资料,所有病例均经纤支镜活检或灌洗液病理或痰脱落细胞学检查确诊。均为初治,化疗前未行任何抗肿瘤治疗,病灶大小均可测量、可评估,体力状态(PS)评分0~2分,血常规、肝肾功能、凝血四项、心功能等辅助检查无化疗禁忌,心电图(ECG)正常。患者

一般状态很差、PS>2 分者、严重心、肺功能不全、肝、肾功能障碍者、严重过敏体质者不作为入组标准。

79 例患者中,男 58 例,女 21 例,年龄 30~69 岁,平均 53 岁。根据 UICC 2007 年 TNM 分期标准<sup>[1]</sup>,对所有初治患者行胸部/腹部 CT、脑部 MRI 及骨射单光子计算机断层扫描仪(ECT)等检查进行分期,见表 1。化疗时随机将 NSCLC 晚期患者分为两组,DP 组 43 例,GP 组 36 例。

表 1 79 例患者临床资料

项目	例数	百分比(%)
性别		
男	58	73.42
女	21	26.58
组织学类型		
腺癌	53	67.09
鳞癌	20	25.32
腺鳞癌	4	5.06
大细胞癌	2	2.53
临床分期		
Ⅲb 期	20	25.32
Ⅳ 期	59	74.68
PS 评分(分)		
0	39	49.37
1	27	34.18
2	13	16.46

1.2 治疗方法 DP 组:多西他赛(Docetaxel)75 mg/m<sup>2</sup>,溶入 5% GS 250 ml 连续静脉滴注 60 min,第 1 天,顺铂(Cisplatin)25 mg/m<sup>2</sup>,溶入 NS 500 ml 中连续静脉滴注,第 1~3 天。多西他赛用药前 1 d、用药当天及用药后 1 d 均顿服地塞米松 8 mg,2 次/d,预防过敏反应及水钠潴留。GP 组:吉西他滨(Gemcitabine)1 000 mg/m<sup>2</sup>,连续静脉滴注 30 min,第 1 天、第 8 天,顺铂用法同 DP 方案组。两方案均辅助止呕、水化、护肝及粒细胞集落刺激因子药物治疗。21 d 为一个化疗周期,化疗过程中每周复查血常规 1~2 次,治疗后每 5~7 d 复查血常规、肝肾功能、电解质 1 次,每化疗开始前复查肝、肾功能、电解质及心电图等检查了解有无化疗禁忌,每 2 个化疗周期评估疗效。评估疗效时仍进行胸部/腹部 CT、脑 MRI、骨 ECT、肿瘤标记物等检查全面评估。达完全缓解(CR)、部分缓解(PR)或无变化(SD)者继续原方案化疗,病情进展者改用二线治疗方案,化疗结束后每 3 个月回科室随访。

1.3 疗效评估 临床疗效评估在化疗后的第 2、4、6 个化疗周期后进行,79 例患者治疗前后均有胸部/腹部 CT、脑 MRI 及骨扫描、肿瘤标记物等检查。参照 WHO 实体瘤疗效评价标准评价疗效,CR 指可见病灶完全消

失,至少维持 4 周;PR 指肿块两个最大垂直直径的乘积缩小 50% 及以上,时间不少于 4 周;SD 指肿块两个最大垂直直径的乘积缩小不足 25% 或增大未超过 25%;进展(PD)指肿块两个最大垂直直径的乘积增大超过 25% 或出现新病灶。不良反应评价按 NCI 标准分为 I~IV 度。

1.4 统计学方法 统计采用 SPSS16.0 软件包,不良反应和有效率的比较采用组间的  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 临床疗效 近期疗效见表 2。DP 组 PR 16 例,总有效率(RR)为 37.21%;GP 组 PR 12 例,总有效率为 33.33%,两组有效率差异无统计学意义( $\chi^2=0.129, P=0.720$ )。两种方案对不同病理类型的有效率比较,DP 组腺癌有效率为 38.46%,GP 组腺癌有效率为 30%,腺癌组有效率差异无统计学意义( $\chi^2=0.357, P=0.550$ );DP 组鳞癌有效率为 35.71%,GP 组鳞癌有效率为 46.15%,鳞癌组有效率差异无统计学意义( $\chi^2=0.30, P=0.580$ )。

表 2 两组患者近期疗效比较(例)

分组	疗效	病理类型				总计
		腺癌	鳞癌	腺鳞癌	大细胞癌	
DP 组	CR	0	0	0	0	0
	PR	10	5	1	0	16
	SD	8	5	1	0	14
	PD	8	4	0	1	13
	例数	26	14	2	1	43
	RR(%)	38.46	35.71	50	0	37.21
GP 组	CR	0	0	0	0	0
	PR	6	6	0	0	12
	SD	6	5	2	1	14
	PD	8	2	0	0	10
	例数	20	13	2	1	36
	RR(%)	30.00	46.15	0	0	33.33

2.2 不良反应 两组患者的主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应。在重度的血液学毒性中,Ⅲ~Ⅳ 度的血小板下降发生率 GP 组(16.13%)高于 DP 组(7.5%),但差异无统计学意义( $\chi^2=1.029, P=0.31$ );两组在Ⅲ~Ⅳ 度的白细胞、血红蛋白下降方面比较差异无统计学意义。在Ⅲ~Ⅳ 度的胃肠道反应,DP 组恶心、呕吐 5 例,GP 组恶心、呕吐 4 例,两组差异无统计学意义。两组均未发现Ⅲ~Ⅳ 度的肝肾功能损害。中-重度胃肠道反应经 5-羟色胺 3 受体拮抗剂(5-HT3)对症治疗后均在化疗第 7~10 天恢复正常,不影响后续化疗。Ⅲ~Ⅳ 度骨髓抑制患者经成分输血或应用粒细胞集落刺激因子治疗后均能按时完成化疗,见表 3。

表3 两组患者方案组不良反应比较(例)

分组 分度	毒副反应							
	白细胞下降	血红蛋白下降	血小板下降	恶心	呕吐	肝功损害	肾功损害	脱发
DP组 0度	4	14	22	5	8	37	40	2
I 度	11	25	13	12	7	3	1	12
II 度	17	3	5	25	24	3	2	26
III 度	6	1	3	1	4	0	0	3
IV 度	5	0	0	0	0	0	0	0
百分比(%)	90.70	67.44	48.84	88.37	81.40	13.95	6.98	95.35
GP组 0度	3	13	17	5	6	32	33	2
I 度	9	21	8	10	5	2	2	15
II 度	12	2	6	20	22	2	1	18
III 度	8	0	3	1	3	0	0	1
IV 度	4	0	2	0	0	0	0	0
百分比(%)	91.67	68.89	52.78	86.11	83.33	11.11	8.33	94.44

### 3 讨论

肺癌的恶性程度高,患者生存期短、生活质量差,化疗为其主要治疗手段。体力状态评分好的患者可从含铂化疗方案中获益<sup>[3-5]</sup>。目前临床常用的多西他赛、吉西他滨等新药联合铂类的化疗方案客观缓解率(30%~35%)和生存率相似,1年生存率为30%~40%<sup>[6-7]</sup>。

多西他赛为高效、广谱的细胞周期特异性抗肿瘤药物,其作用于微管/微管蛋白系统,促进微管双聚体装配成微管,且防止去聚化过程从而使微管稳定,阻滞细胞周期于G<sub>2</sub>期、M期,抑制癌细胞的有丝分裂,破坏微管网络从而抑制肿瘤<sup>[8]</sup>。多西他赛在细胞内的浓度高,并且在细胞内滞留时间长,对顺铂、紫杉醇等无交叉耐药<sup>[9-10]</sup>。在非小细胞肺癌一线及二线化疗中疗效显著,并且在乳腺癌、卵巢癌等肿瘤化疗中广泛应用,其与顺铂联合化疗缓解率高、患者生存期延长<sup>[6-7]</sup>。

吉西他滨为新一代胞嘧啶核苷衍生物、细胞周期特异性药物,主要用于G<sub>1</sub>期和S期,在一定条件下可阻止G<sub>1</sub>期向S期进展。其活性产物吉西他滨二磷酸盐和三磷酸盐可插入DNA肽链末端,抑制DNA合成和修复,从而导致肿瘤细胞凋亡<sup>[11]</sup>。吉西他滨能抑制脱氧胞嘧啶脱氨酶减少细胞内代谢物的降解,从而具有自我增效作用,进一步提高了细胞内活性复合物的浓度<sup>[12]</sup>。吉西他滨、顺铂两者联合可使细胞毒作用叠加,但疗效上有协同作用<sup>[13]</sup>。

在临床疗效对比方面,DP方案组缓解16例,缓解率为37.21%,GP方案组缓解12例,缓解率为33.33%。1年生存率,DP方案组为41.86%,GP方案组为38.89%。DP组较GP组在缓解率和1年生存率上稍高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在亚组分析中,腺癌的DP组、GP组有效率分别为38.46%和30.00%,鳞癌组分别为35.71%和46.15%,差异无统计学意义。国内相关研究显示DP方案对腺癌更有优势,GP方案对鳞癌更有优势。在不良反应方面,两组

主要表现为胃肠道反应(食欲下降、恶心、呕吐)和骨髓毒性。恶心、呕吐等胃肠道反应主要由顺铂导致,I~II度反应可自行好转,III~IV度反应给予5-HT受体拮抗剂、胃复安及地塞米松治疗后可顺利完成本程化疗。I~IV度白细胞下降均用粒细胞集落刺激因子治疗后好转,且不影响下疗程化疗。DP组和GP组在III~IV度血小板下降比较上(48.84% vs 52.78%)差异无统计学意义( $P>0.05$ ),经升血小板治疗或输注血小板后均可恢复正常。

综上所述,DP和GP方案均可作为非小细胞肺癌的一线有效化疗方案,其缓解率高,不良反应可以耐受,DP方案对腺癌较有优势,GP方案对鳞癌较有优势。血小板下降慎用GP方案。因此,临幊上应根据患者病理组织学类型、分期、一般体力状态等病例特征施行个体化化疗。

### 参考文献

- The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2: 706-714.
- Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009: 6251-6266.
- NSCLC Meta-Analyses 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 controlled trials [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 4617-4625.
- Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Lancet, 1993, 342: 19-21.
- Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, et al. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small lung cancer: a systematic review [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2): 260-274.
- 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: 92-98.
- 王梅. TA方案新辅助治疗治疗乳腺癌的疗效分析[J]. 海南医学, 2011, 22(21): 53-54.
- Hanauske AR, Degen D, Hilsenbeck SG, et al. Effects of Taxotere and taxol on *in vitro* colony formation of freshly explanted human tumor cells [J]. Anti cancer Drugs, 1992, 3: 121-124.
- Kelland LR, Abel G. Comparative *in vitro* cytotoxicity of taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1992, 30: 444-450.
- 周晓红, 盖凡堰, 徐英, 等. 吉西他滨单药治疗老年晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 重庆医学, 2010, 39(15): 2063-2064.
- Shord SS, Fancette SR, Gillenwater HH, et al. Gemcitabine pharmacokinetics and interaction with paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 51(4): 328-336.
- Sandier A, Nemunaitis J, Denham C. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 122-130.
- 孙安平, 李燕红, 雍文穆, 等. GP和TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(6): 1074-1076.

(收稿日期:2012-09-25)