

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.01.0006

·论著·

吉西他滨联合化疗 与其他方案治疗晚期非小细胞肺癌 233 例疗效比较

林立平,胡家柱,黄福喜,李微绽,黎秀月,韩建军,曹小龙

(广州市番禺区中心医院肿瘤科,广东 广州 511400)

【摘要】目的 观察吉西他滨联合化疗与其他方案治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。方法 233 例晚期 NSCLC 按照一线所接受化疗方案分为吉西他滨联合化疗组与其他方案组,按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行疗效评价。结果 118 例患者接受吉西他滨联合化疗,另外 115 例接受其他方案化疗。吉西他滨联合化疗组与其他方案组客观有效率(42.4% vs 42.6%)、疾病稳定(31.4% vs 27.8%)、疾病进展(26.3% vs 29.6%)情况差异无统计学意义($P=0.790$),两组中位生存时间(MST)分别为 18.1 个月和 14.3 个月($P=0.010$),中位无进展生存(PFS)为 5.9 个月和 5.7 个月($P=0.987$)。结论 吉西他滨联合化疗与其他方案治疗晚期 NSCLC 近期疗效和 PFS 相似,但吉西他滨联合化疗的总生存时间较长。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌;吉西他滨;化疗

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)01—0018—04

Comparison of gemcitabine combined with chemotherapy and other regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. LIN Li-ping, HU Jia-zhu, HUANG Fu-xi, LI Wei-zhan, LI Xiu-yue, HAN Jian-jun, CAO Xiao-long. Department of Oncology, Central Hospital of Panyu, Guangzhou 511400, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of gemcitabine with combined chemotherapy and other regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 233 patients with advanced NSCLC were divided into gemcitabine combined with chemotherapy group and other regimens group according to the first line chemotherapy. The response evaluation criterion in solid tumor (RECIST) was used to evaluate the response. **Results** 118 patients accepted gemcitabine combined with chemotherapy and 115 patients accepted other regimens. There were no significant difference in objective response rate (42.4% vs 42.6%), stable disease (31.4% vs 27.8%) and progression disease (26.3% vs 29.6%) between gemcitabine combined with chemotherapy group and other regimens group. The median survival time (MST) were 18.1 months vs 14.3 months ($P=0.010$) and the progression-free survival (PFS) were 5.9 months vs 5.7 months ($P=0.987$) between gemcitabine combined with chemotherapy group and other regimens group. **Conclusion** Response and PFS are similar between gemcitabine combined with chemotherapy and other regimens in advanced NSCLC in first line chemotherapy, but the overall survival of gemcitabine combined with chemotherapy is longer.

【Key words】 Advanced non-small cell lung cancer; Gemcitabine; Chemotherapy

晚期非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗目的是延长生命,改善生活质量。已有的多项 Meta 分析表明,含铂方案化疗较最佳支持治疗能明显延长晚期 NSCLC 的生存时间,同时又不降低患者的生活质量^[1-3]。几项大型的临床研究对比了吉西他滨联合铂类的方案与其他第三代方案一线治疗晚期 NSCLC 的疗效。ECOG1594 的结果显示吉西他滨联合顺铂较其他第三代含铂方案在有效率、中位生存期、一年生存率方面差异无统计学意义,但吉西他滨联合顺铂组疾病进展时间(TTP)较长($P=0.0001$)^[4]。为此,我们进行了此项回顾性分析,以对比含吉西他滨的铂类或非铂类方案与其他第三代

含铂方案一线治疗晚期 NSCLC 的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2008 年 1 月至 2011 年 1 月番禺中心医院肿瘤科收治的晚期 NSCLC 233 例。所有病例资料经细胞学或组织学确诊为非小细胞肺癌,以胸上腹部 CT、头颅 MRI、骨 ECT 进行分期,对骨 ECT 检查阳性的部位进行 CT、MRI 或 X 线检查确认,按照第七版 UICC/AJCC TNM 分期分为 IV 期。患者化疗前血常规及肝、肾功能检查提示患者具有正常的造血功能和心肝肾功能,体力状况评分(PS)显示患者具有良好的体力状态,适合进行两药的联合化疗。

1.2 化疗方案 所有患者一线的化疗方案均

为第三代新药组成的铂类或非铂类方案:吉西他滨(1 000 mg/m² iv 30 min, d1, d8) + 长春瑞滨(25 mg/m² iv 10 min, d1, d8)方案, Q3W; 吉西他滨(1 000 mg/m² iv 30 min, d1, d8)+顺铂(75~80 mg/m² iv, d1)方案, Q3W; 紫杉醇(175 mg/m² iv 3 h, d1)+卡铂(AUC=6 iv 3 h, d1)方案, Q3W; 紫杉醇(175 mg/m² iv 3 h, d1)+顺铂(75~80 mg/m² iv, d1)方案, Q3W; 多西紫杉醇(75 mg/m² iv 1 h, d1) + 顺铂(75~80 mg/m² iv, d1)方案, Q3W; 长春瑞滨(25 mg/m² iv 10 min, d1, d8)+顺铂(75~80 mg/m² iv, d1)方案, Q3W。

1.3 客观疗效的评价 每两周期化疗后以CT、MRI等影像学手段对目标病灶及非目标病灶进行疗效评价,缩小和稳定的病灶4周后进行确认。按照RECIST标准^[5]进行疗效评价,疗效定义为:(1)完全缓解(Complete response, CR):所有目标病灶和非目标病灶均消失,且肿瘤标志物正常;(2)部分缓解(Partial response, PR):基线病灶长径总和缩小≥30%;(3)疾病稳定(Stable disease, SD):缩小未达PR或增加未到PD,1个或多个非目标病灶和/或标志物异常;(4)疾病进展(progression disease, PD):基线病灶长径总和增加≥20%或出现新病灶,或/和非目标病灶进展。

1.4 总生存和无进展生存的定义 总生存(Over survival, OS)定义为患者开始治疗至患者死亡的时间。无进展生存(Progression-free survival, PFS)定义为患者开始治疗至疾病进展或虽疾病尚未进展

但患者因任何原因死亡的时间。

1.5 统计学方法 两组之间的临床特征如年龄、性别、体力状态评分、病理、吸烟、一线化疗周期数及疗效、二线以上化疗比例的比较分别采用t检验和 χ^2 检验,生存结果采用Log-rank检验。所有的统计分析均使用SPSS13.0完成,检验水准P<0.05为双侧检验有意义。

2 结 果

2.1 病例资料特征 233例患者的一线化疗方案均为第三代新药组成的铂类或非铂类方案。中位年龄55岁(范围:21~78岁),绝大部分患者ECOG PS评分0~1且病理类型为腺癌。233例患者按照所接受化疗方案分为吉西他滨联合化疗组和其他方案组,两组间在基本临床资料特征分布方面差异均无统计学意义。见表1。

2.2 一线化疗情况及结果 233例患者中37例(15.9%)为吉西他滨+长春瑞滨方案(GN),81例(34.7%)为吉西他滨+顺铂方案(GP),44例(18.9%)为紫杉醇+卡铂方案(TC),9例(3.9%)为多西他赛+顺铂方案(DP),17例(7.3%)为长春瑞滨+顺铂方案(NP),45例(19.3%)为紫杉醇+顺铂方案(TP)。中位一线化疗周期数为4(范围:1~9)。233例患者一线化疗疗效:完全缓解及部分缓解(CR+PR)99例(42.5%);疾病稳定(SD)69例(29.6%);疾病进展(PD)65例(27.9%),见表2。

表1 病例资料特征(%)

组别	中位年龄范围(岁)	性别		吸烟状态				病理类型		体力状态评分(PS)	
		男	女	吸烟	不吸烟	腺癌	鳞癌	大细胞癌	其他	0	1
吉西他滨联合化疗组(n=118)	55 (28~75)	63.6	36.4	42.4	57.6	81.4	12.7	0.8	5.1	19.5	76.3
其他方案组(n=115)	54 (21~78)	60.0	40.0	47.0	53.0	77.4	17.4	0.9	4.3	16.5	78.3
P值	0.375		0.576		0.482			0.794			0.805

表2 一线化疗情况及结果

组别	中位一线化疗周期数(范围)	一线化疗方案(%)						一线化疗疗效(%)	
		GN	GP	TC	DP	NP	TP	CR+PR	SD
吉西他滨联合化疗组(n=118)	4 (1~8)	31.4	68.6	-	-	-	-	42.4	31.4
其他方案组(n=115)	4 (1~9)	-	-	38.3	7.8	14.8	39.1	42.6	27.8
P值	0.375				-			0.790	

2.3 疾病进展后接受二线以上化疗的比例 233例患者中有153例(65.7%)患者疾病进展后进行了二线以上化疗。其中吉西他滨联合化疗组84例(71.2%),其他方案组69例(60.0%)接受过二线以上化疗,两组接受二线以上化疗的患者比例差异无统计学意义($P=0.072$)。

2.4 生存结果 全组患者中位生存时间(Median survival time, MST)为15.3个月(95% CI: 13.1~

17.6),中位PFS为5.7个月(95% CI: 5.0~6.4),1年、2年的生存率分别为56%和30%,1年无进展生存率为8%。吉西他滨联合化疗组与其他方案组的MST分别为18.1个月(95% CI: 12.6~23.6)和14.3个月(95% CI: 11.9~16.7)($P=0.010$),1年、2年总生存率分别为61%、35%和54%、20%,中位PFS为5.9个月(95% CI: 4.8~7.2)和5.7个月(95% CI: 4.9~6.5)($P=0.987$),1年无进展生存率分别为7%和8%,见图1、图2。

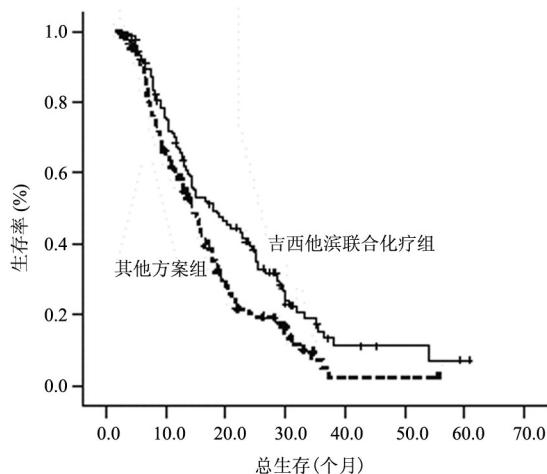


图 1 吉西他滨联合化疗组患者 OS 的 Log-rank 检验

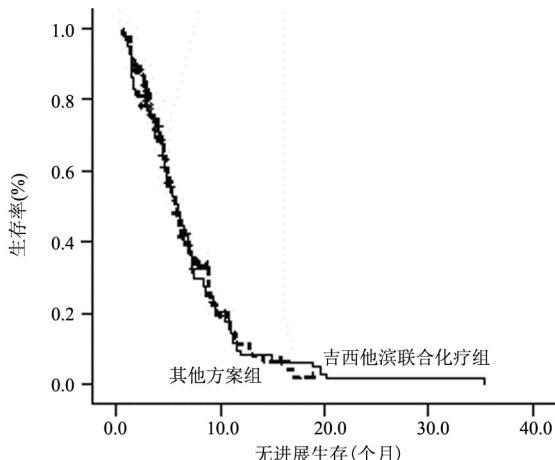


图 2 吉西他滨联合化疗组患者 PFS 的 Log-rank 检验

3 讨论

吉西他滨联合铂类的方案是晚期 NSCLC 的一线标准化疗方案,国外曾有学者对吉西他滨联合铂类与其他第三代新药组成的含铂方案在晚期 NSCLC 疗效进行过对比。Le 等^[6]进行的一项 meta 分析发现在晚期 NSCLC 中吉西他滨联合铂类的方案较其他方案可以使患者总体死亡率和疾病进展的风险均下降,1 年的绝对受益率分别为 3.9% 和 4.2%,吉西他滨联合铂类方案的 MST 和 PFS 分别为 9.0 个月和 5.1 个月,其他方案为 8.2 个月和 4.4 个月。而 Grossi 等^[7]进行的另一项 Meta 分析也发现含吉西他滨的方案较不含吉西他滨的方案可以显著降低晚期 NSCLC 疾病进展风险达 14%,差异有统计学意义($P=0.005$)。上述两项研究表明,含吉西他滨的联合方案一线治疗晚期 NSCLC 在某些方面可能具有一定的优势。

本研究结果发现,吉西他滨联合化疗与其他第三代含铂方案近期疗效相似,客观有效率分别为 42.4% 和 42.6% ($P=0.790$),与国内学者江波等^[8]报道的结果相似,研究者发现吉西他滨联合顺铂化疗方案有效率为

43.5%,而紫杉醇联合顺铂和长春瑞滨联合顺铂的方案有效率分别为 43.8% 和 42.9%,三组间近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,我们的研究结果发现吉西他滨联合化疗 PFS 较长(5.9 个月 vs 5.7 个月),但差异不具有统计学意义($P=0.987$),与国内刘联等^[9]报道的结果相似,笔者发现吉西他滨联合顺铂对比紫杉醇联合顺铂或长春瑞滨联合顺铂的无进展生存差异无统计学意义(3.9 个月 vs 3.8 个月 vs 4.1 个月),而且总生存三组间也差异无统计学意义(9.2 个月 vs 8.8 个月 vs 8.5 个月)。

与国内刘联等^[9]研究结果不同的是,本研究结果发现吉西他滨联合化疗组较其他方案组中位生存期时间较长(18.1 vs 14.3, $P<0.01$)。我们推测其原因可能在于本研究中两组患者疾病进展后所接受的后续治疗方式不同,而造成这种后续治疗方式差异的原因我们分析可能有两个方面。首先,吉西他滨联合化疗方案与其他方案在一些毒副反应的发生率方面可能存在一定的差异,而这些毒副反应方面的差异有可能影响到患者后续二线、三线甚至四线治疗的顺应性和生存期。已有的一些研究发现,吉西他滨联合化疗方案的不良反应主要以血小板降低常见,但影响生活质量较大的其他不良反应,诸如Ⅲ~Ⅳ 度的白细胞降低和粒细胞缺乏以及脱发、周围神经毒性和恶心呕吐等在含紫杉烷类或含长春瑞滨的铂类方案会更加常见^[4,8-10]。其次,有研究表明,吉西他滨联合化疗方案在改善患者的生活质量方面似乎优于其他含铂方案^[9,11-12],而患者生活质量的改善可以使得患者有更好的体力状况去接受更多或更强烈的治疗。当然,因为本研究仅是一项回顾性研究,所以无法对这两方面的情况作进一步的分析,期待将来有更多大规模的临床研究或者基于病例个人资料的荟萃分析对一个问题进行更深入的研究和探讨。

参考文献

- Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Lancet, 1993, 342(8862): 19-21.
- Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a meta-analysis of the literature [J]. Chest, 1994, 106(3): 861-865.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials [J]. BMJ, 1995, 311: 899-909.
- 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(2): 92-98.
- Patrick Therasse, Susan G, Arbuck, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. JNCI, 2000, 92(3): 205-216.

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.01.0007

·论著·

内科胸腔镜与经皮穿刺胸膜盲检 对渗出性胸腔积液诊断价值的对比研究

况里杉,张孝彬,廖秀清

(重庆市涪陵中心医院,重庆 408000)

【摘要】目的 对比研究内科胸腔镜和经皮穿刺胸膜盲检方法对渗出性胸腔积液的病因诊断价值。**方法** 选取符合入选标准的渗出性胸腔积液患者100例,随机分为胸腔镜组和胸膜盲检组,胸腔镜组50例行内科胸腔镜直视下胸膜活检术;胸膜盲检组50例行经皮穿刺胸膜盲检术。然后分析两组病例资料,对两种检查方法的病理确诊率进行比较。**结果** 胸腔镜组的病理确诊率为84%,胸膜盲检组的病理确诊率为58%,胸腔镜组病理确诊率显著高于胸膜盲检组($P<0.01$);其中,对于恶性肿瘤的诊断,胸腔镜组病理确诊率为28%,胸膜盲检组病理确诊率为4%,胸腔镜组恶性肿瘤的病理确诊率显著高于胸膜盲检组($P<0.01$);对于结核的诊断,胸腔镜组病理确诊率为56%,胸膜盲检组病理确诊率为54%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 经皮穿刺胸膜盲检可作为确诊结核性胸膜炎的首选活检方法,而内科胸腔镜的病理确诊率更高,对于不明原因胸水(尤其是恶性肿瘤)具有更高的诊断价值。

【关键词】 渗出性胸腔积液;内科胸腔镜;经皮穿刺胸膜盲检;病理诊断

【中图分类号】 R655 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)01—0021—03

Evaluation of medical thoracoscopy and percutaneous puncture biopsy in the diagnosis of eachability pleural effusions. KUANG Li-sha, ZHANG Xiao-bin, LIAO Xiu-Qing. Chongqing, Fuling Center Hospital, Chongqing 408000, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the effect of medical thoracoscopy and percutaneous puncture biopsy of pleura in the diagnosis of leachability pleural effusions. **Methods** One hundred leachability pleural effusion cases were selected and divided randomly. Biopsy of pleura were carried out by medical thoracoscopy for 50 cases, while percutaneous puncture biopsy of pleura for 50 cases. Then the different positive rates were analyzed. **Results** The diagnosis positive rate was 84% by medical thoracoscopy, while 58% of percutaneous puncture biopsy of pleura, and there were significant difference between two kinds of operation ($P<0.01$). For the diagnosis of malignant tumor, the positive rate of medical thoracoscopy was 28%, while 4% of percutaneous puncture biopsy of pleura, and there were significant difference between two kinds of operation ($P<0.01$). There were no significant difference for the diagnosis of tubercular. **Conclusion** Percutaneous puncture biopsy of pleura can be used as prefer method for the diagnosis of tuberculous pleuritis, while medical thoracoscopy has higher positive diagnosis rate and more value for the diagnosis of unknown pleuritis, especially for the diagnosis of malignant tumors.

【Key words】 Leachability pleural effusion; Medical thoracoscopy; Percutaneous puncture biopsy of pleura; Pathologic diagnosis

通讯作者:廖秀清。E-mail:kuanglisa926@163.com

- [6] Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes [J]. Lung Cancer, 2005, 47(1): 69-80.
- [7] Grossi F, Aita M, Defferrari C, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach [J]. Oncologist, 14(5): 497-510.
- [8] 江波,赵金奇,涂长玲,等.晚期非小细胞肺癌不同化疗方案的疗效比较[J].实用癌症杂志,2008,23(3): 161-163.
- [9] 刘联,王秀问,黎莉,等.含顺铂的三组联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究[J].癌症,2006,25(8): 990-994.
- [10] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20: 4285-4291.
- [11] Sandler A. First-line combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group experience [J]. Semin Oncol, 1999, 26(5 Suppl 15): 44-51.
- [12] Cardenal F, López-Cabrero MP, Antón A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(1): 12-18.

(收稿日期:2013-03-18)