

紫杉醇脂质体联合顺铂对比吉西他滨 联合顺铂一线治疗伴有区域淋巴结转移 的晚期非小细胞肺癌的临床研究

罗虎 杨静翔 宫亮 陈永峰 唐春兰 杨和平 熊玮 胡建林 黄英 罗光明

段海玲 周向东

第三军医大学第一附属医院呼吸内科, 重庆 400038

[摘要] **背景与目的:** 区域淋巴结转移与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者预后显著相关, 本研究旨在比较紫杉醇脂质体联合顺铂(liposomal paclitaxel plus cisplatin, LP)与吉西他滨联合顺铂(gemcitabine plus cisplatin, GP)一线治疗伴有区域淋巴结转移的NSCLC的近期疗效、远期生存及不良反应。**方法:** 共随机入组55例患者(LP组和GP组分别为29例和26例), 分别采用注射用紫杉醇脂质体(175 mg/m²)联合顺铂(75 mg/m²)和注射用吉西他滨(1 000 mg/m²)联合顺铂(75 mg/m²)进行治疗, 21 d为1个周期。**结果:** 对于肺癌原发灶, LP和GP组客观缓解率分别为37.9%和30.8%, 疾病控制率分别为93.1%和80.8%, 差异无统计学意义($P>0.05$); 对于区域转移的淋巴结, LP和GP组的客观缓解率分别为44.8%和15.4%, 差异有统计学意义($P=0.022$); LP组疾病控制率(93.1%)高于GP组(73.1%), 差异无统计学意义($P=0.101$)。LP和GP组的中位生存期分别为17.0个月和12.0个月, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两组患者1年生存率分别为86.2%(25/29)和57.7%(15/26), 差异有统计学意义($P=0.039$)。LP组血小板减少、胃肠道反应发生率明显低于GP组($P<0.05$), 而贫血、粒细胞减少、肝肾功能损伤、过敏反应等发生率两组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 对于伴有区域淋巴结转移的NSCLC患者, LP方案可能更能使患者获益, 不良反应更轻, 耐受性好, 值得进一步研究和临床推广应用。

[关键词] 紫杉醇脂质体; 非小细胞肺癌; 有效性; 安全性; 临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.12.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)12-0995-06

Liposomal paclitaxel in combination with cisplatin as a first line of chemotherapy in treatment of advanced NSCLC with regional lymph node metastasis: A randomized controlled trial LUO Hu, YANG Jing-xiang, GONG Liang, CHEN Yong-feng, TANG Chun-lan, YANG He-ping, XIONG Wei, HU Jian-lin, HUANG Ying, LUO Guang-ming, DUAN Hai-ling, ZHOU Xiang-dong (Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Correspondence to: ZHOU Xiang-dong E-mail: xiangdongzhou@126.com

[Abstract] **Background and purpose:** Regional lymph node metastasis was significantly associated with the prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). This study was designed to compare paclitaxel liposome plus cisplatin (LP) with gemcitabine and cisplatin (GP) in patients with regional lymph node metastasis of advanced NSCLC as a first-line treatment. **Methods:** A total of 55 patients were randomly assigned to receive either liposomal paclitaxel (175 mg/m²) and cisplatin (75 mg/m²) or gemcitabine (1 000 mg/m²) and cisplatin (75 mg/m²) every 3 weeks. **Results:** Objective response rate (ORR) of lung primary foci was 37.9% in the LP arm and 30.8% in the

GP arm ($P > 0.05$) and the disease control rate (DCR) was 91.3% and 80.8% respectively ($P > 0.05$); ORR of regional metastasis lymph node was higher in the LP arm (44.8% vs 15.4%, $P < 0.05$). There was no significant difference in DCR (93.1% vs 73.1%, $P = 0.101$), although slight trends favoring paclitaxel liposome were seen; There was significant difference in median overall survival (17.0 vs 12.0 months, $P < 0.05$). LP was associated with significantly less thrombocytopenia and gastrointestinal side effects ($P < 0.05$), but no significant difference was observed in hypoxemia, leucopenia, hepatotoxicity, renal toxicity and allergic reactions ($P > 0.05$). **Conclusion:** Liposomal paclitaxel plus cisplatin is superior to gemcitabine plus cisplatin with less toxicity and better tolerated, it deserves further research and clinic application for patients with regional lymph node metastasis of advanced NSCLC.

[Key words] Liposomal paclitaxel; Non-small cell lung cancer; Effectiveness; Safety; Clinical trial

肺癌由于发病率高、恶性程度高、死亡率高等原因,已成为恶性肿瘤相关性死亡的首要病因。美国癌症研究中心最新数据^[1]证实:在美国,男女患者肺癌发病率均居各种恶性肿瘤的第2位(均为14%);但在癌症相关性死亡率中,肺癌仍然高居榜首,分别有28%的男性患者和26%的女性患者死于肺癌。《2012中国肿瘤登记年报》^[2]同样证实:肺癌发病率及死亡率分别为53.57/100 000及45.57/100 000,分别位居我国恶性肿瘤发病率及死亡率第1位。

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)包括鳞癌、腺癌、大细胞肺癌等,约占肺癌总数的75%~85%^[3]。手术依然是肺癌患者的首选,但是约70%的NSCLC患者在确诊时已属晚期而丧失手术机会。区域淋巴结转移是NSCLC常见的转移方式,淋巴转移与肺癌患者的预后显著相关^[4]。因此,将区域淋巴结作为治疗靶点,不仅有助于防止肺癌细胞的远处扩散,还有可能降低肺癌患者TNM分期从而获得手术机会,提高晚期NSCLC患者的生存率。大量临床研究显示,含铂两药方案(紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨或多西他赛等)能够显著延长NSCLC患者的生存期,提高患者生存质量,已成为当前治疗中晚期NSCLC的标准一线方案^[5-8]。注射用紫杉醇脂质体(力朴素)与普通紫杉醇注射液相比,消除半衰期与体内平均滞留时间均有明显延长,表观分布容积显著增加,在淋巴结等组织浓度显著高于普通紫杉醇^[9-11]。本临床研究旨在观察紫杉醇脂质体联合顺铂(liposomal paclitaxel plus cisplatin, LP)对照吉西他滨联合顺铂(gemcitabine plus

cisplatin, GP)治疗伴有区域淋巴结转移的III、IV期NSCLC患者的有效性及安全性。

1 资料和方法

1.1 研究对象及纳入排除标准

入组标准:年龄18~75周岁;ECOG体力状态评分0~2分;经组织病理确诊为NSCLC, TNM分期为III、IV期的初治患者;根据RECIST/WHO实体肿瘤疗效评价标准,胸部CT提示至少有1处影像学可测量或可评估病灶,同时有可测量或评估的区域淋巴结转移(包括颈部及锁骨上淋巴结转移);预计生存期 ≥ 3 个月;血液学、肝肾功能基本正常;受试者能够理解、遵守试验方案,并且签署知情同意书。排除标准:充血性心力衰竭>纽约心脏病协会(NYHA)II级,不稳定型心绞痛(静息时出现心绞痛症状)、新发生的心绞痛(最近3个月内开始发作)或近6个月内发生心肌梗死的患者;严重的器质性疾病,包括活动性感染和心血管疾病;肝储备功能较差或重度肝硬化,出凝血指标异常者;全身状况差或恶病质;目标病灶在6个月内已接受过放疗或其他局部物理治疗;妊娠或哺乳期妇女;现正接受其他抗癌治疗者(如化疗、放疗、免疫抑制剂和化疗栓塞及靶向制剂);现在、近期(前1天~4周内)或将加入另一试验药物的临床研究;对药物或药物的辅料等过敏者;研究者认为不能入选的其他情况,如精神疾患或药物滥用者

1.2 分组方法

采用中心随机数字表法将2011年6月—2012年10月55例NSCLC患者随机分为LP组($n = 29$)和

GP组($n=26$), 随机数字表由研究单位以外的第三军医大学军队流行病学教研室协助生成, 由科室临床教学秘书保管。

1.3 伦理审批

本研究方案经过第三军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准(编号: KY201006)并在中国临床试验中心注册(编号: ChiCTR-TRC-12602105)。

1.4 治疗方案

LP组采用紫杉醇脂质体($135\sim 175\text{ mg/m}^2$) + 5%葡萄糖 $250\sim 500\text{ mL}$, 静脉滴注 3 h , 第1天; 顺铂 75 mg/m^2 + 0.9%NaCl溶液 500 mL , 静脉滴注, 第1天。紫杉醇脂质体化疗前给予预处理, 即使用前 30 min 静脉注射地塞米松 $5\sim 10\text{ mg}$; 肌注苯海拉明 50 mg ; 静注西米替丁 300 mg 。化疗期间可给予5-HT₃受体拮抗剂防呕吐。用药顺序一定先用力扑素, 再用顺铂, 否则会加重骨髓抑制; 滴注顺铂前, 需水化至少 $1\ 500\text{ mL}$ 。GP组采用吉西他滨联合顺铂方案。吉西他滨 $1\ 000\text{ mg/m}^2$ + 0.9%NaCl溶液 100 mL , 静脉滴注(0.5 h 以内), 第1、8天; 顺铂 75 mg/m^2 + 0.9%NaCl溶液 500 mL , 静脉滴注, 第1天。21d为1个周期。每2个周期给药后1周内评估疗效。疗效评价若为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)和稳定(stable disease, SD), 则继续本方案化疗。如化疗期间经评估病灶出现分期下调, 病变转化为技术上可切除的NSCLC, 建议手术治疗。术后继续如上化疗方案, 总化疗4~6个周期。

1.5 评价指标

主要观察指标为靶病灶客观缓解率(objective response rate, ORR)及疾病控制率(disease control rate, DCR)。按实体肿瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)统一评价。治疗效果分为CR、PR、SD和进展(progressive disease, PD)。ORR为CR+PR所占百分比, DCR为CR+PR+SD所占百

分比。

治疗前后区域淋巴结转移的变化(包括数目和大小)及TNM分期评价的变化。每2个周期评价1次疗效; CR和PR需在间隔4周后复核证实。

不良反应按照NCI-CTC 3.0标准进行评价, 分为I~IV级, 包括血液系统毒性、肝肾功能损害、胃肠道反应等。

观察终点: 总生存期、中位生存期、1年生存率等。总生存期定义为从化疗开始至死亡或失访时间。

1.6 随访观察

主要随访方式为电话和门诊随访, 全部患者随访1年以上。

1.7 统计学处理

应用SPSS 17.0进行统计分析。连续性数据以均数、标准差方式表达, 不连续数据以数值、双可信限表达。ORR、DCR、1年生存率等的比较采用 χ^2 检验, 生存分析采用Kaplan-Meier分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床及病理特征比较

两组患者在性别、年龄、生活质量评分、分期、病理类型及治疗周期方面差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 两组患者治疗有效率比较

研究结果显示, 对于肺部原发病灶, LP和GP组ORR分别为 37.9% 和 30.8% , DCR分别为 93.1% 和 80.8% , 但差异无统计学意义($P>0.05$); 对于区域转移淋巴结, LP和GP组ORR分别为 44.8% 和 15.4% , 差异有统计学意义($P=0.022$, 表2)。

2.3 两组患者生存期比较

根据随访的生存数据, 利用生存函数比较LP方案和GP方案治疗后肺癌患者的生存

表 1 LP组和GP组患者的一般临床特征

	LP group(n=29)		GP group(n=26)		P
	n	Percentage/%	n	Percentage/%	
Gender					0.316
Male	20	69.0	21	80.8	
Female	9	31.0	5	21.2	
Age/year					0.557
Median	58	-	55	-	
Range	29-73	-	38-69	-	
ECOG PS					0.910
0-1	22	81.5	21	80.8	
2	7	18.5	5	18.2	
Stage					0.508
III a	3	10.3	2	7.7	
III b	6	20.7	4	15.4	
IV	20	69.0	20	76.9	
Histology					0.968
Squamous	11	37.9	10	38.5	
Adenocarcioma	18	62.1	16	61.5	
Cycle					0.497
Median	3.5	-	3.1	-	
Range	2-6	-	2-6	-	

表 2 LP组与GP组治疗后原发灶与区域淋巴结效果比较

Item	Lung cancer foci		P	Regional lymph node		P
	LP group	GP group		LP group	GP group	
n	29	26		29	26	
CR	0	0		1	2	
PR	11	8		12	2	
SD	16	13		14	15	
PD	2	5		2	7	
ORR	11(37.9%)	8(30.8%)	0.577	13(44.8%)	4(15.4%)	0.022*
DCR	27(93.1%)	21(80.8%)	0.236	27(93.1%)	19(73.1%)	0.101

*: $P < 0.05$.

期。结果显示, LP组和GP组的中位生存期分别为17.0个月和12.0个月, 差异有统计学意义($P=0.028$)。LP治疗组和GP治疗组患者1年生存率分别为86.2%(25/29)和57.7%(15/26), 差异有统计学意义($P=0.039$, 图1)。

2.4 两组患者治疗不良反应比较

进一步观察两种化疗方案的不良反应, 结果。LP组在血小板减少、胃肠道反应发生率低于GP组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而贫血、粒细胞减少、肝肾功能损伤、过敏及脱发等不良反应的发生率两组差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。

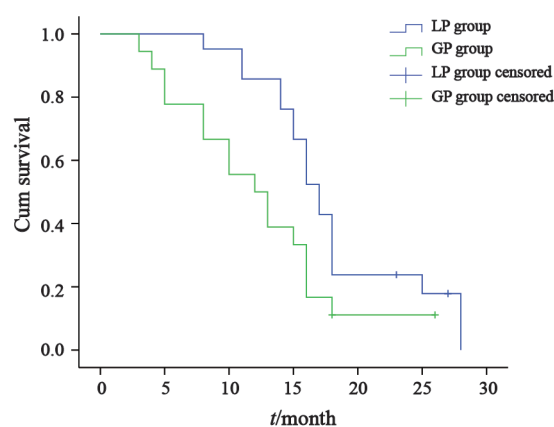


图 1 LP组和GP组患者的生存期比较

Fig 1. Comparison of survival between LP and GP groups

表3 LP组GP组治疗不良反应比较

Side effects	LP(n=29)	GP(n=26)	P
Anemia			0.702
I - II	7	6	
III-IV	1	0	
Leucopenia			0.778
I - II	6	8	
III-IV	3	1	
Thrombocytopenia			0.020*
I - II	1	5	
III-IV	0	2	
Gastrointestinal discomfort			0.024*
I - II	7	13	
III-IV	1	2	
Liver injury			0.281
I - II	3	6	
III-IV	0	0	
Renal injury			0.473
I - II	0	1	
III-IV	0	0	
Allergic reaction			1.0
I - II	0	0	
III-IV	0	0	
Alopecia			0.090
I - II	12	6	
III-IV	1	0	

*: $P < 0.05$.

3 讨 论

肺癌已经成为全球癌症相关性死亡的首要病因, 也已成为中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。淋巴转移和血行转移是造成肺癌患者预后不佳的主要原因。传统的放化疗对肺癌淋巴转移灶的疗效较差, 原因如下: ①全身化疗难以在淋巴系统内达到有效的抗癌药物浓度; ②患者难以承受大剂量化疗产生的不良反应; ③肺癌有多条淋巴转移途径, 放疗难以有效杀灭胸骨旁、纵隔内淋巴转移灶。

第3代化疗药物(包括紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨或多西他赛)联合铂类二联化疗方案是国内外目前治疗晚期NSCLC的标准方案, 总的疗效维持在20%~30%。脂质体是被誉为“生物导弹”的第4代靶向性的药物载体, 能够增加药物在肺、肝、淋巴组织等部位中的分布, 同时包裹药物后可提高药物的治疗剂量和降低药物不良反应。应用紫杉醇脂质体抗癌治疗在国内外已经有所报道^[12-16], 结果表明, 与常规蓖麻油紫

杉醇注射液比较, 药物的最大耐受剂量明显提高, 过敏等不良反应显著减轻, 但是总有效率与常规化疗药物基本相当。

结合脂质体在肺、肝、淋巴组织内分布较高的特点, 我们在临床工作中, 特别针对伴有淋巴结转移的中晚期(III、IV期)患者选择了治疗, 随访观察发现ORR近50%, 提示该方案对区域淋巴结转移的III、IV期NSCLC患者疗效明显提高, 部分患者病灶和淋巴结显著缩小, 同时患者也易于耐受, 依从性高。在此基础上, 我们申报了《随机、开放的紫杉醇脂质体联合顺铂对照吉西他滨联合顺铂治疗伴有区域淋巴结转移的III、IV期NSCLC的临床研究》并通过伦理审批, 相关临床设计已经发表^[17]。从目前入组患者的治疗效果看, 对于肺癌原发灶, LP和GP组ORR分别为37.9%和30.8%, 分别为93.1%和80.8%, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 对于区域转移的淋巴结, LP和GP组的ORR分别为44.8%和15.4%, 差异有统计学意义($P = 0.022$); LP组DCR(93.1%和)高于GP治疗

组(73.1%), 但差异无统计学意义($P=0.101$)。LP和GP组的中位生存期分别为17.0个月和12.0个月, 差异有统计学意义($P<0.05$); LP组和GP组1年生存率分别为86.2%(25/29)和57.7%(15/26), 差异有统计学意义($P=0.039$)。LP组血小板减少、胃肠道反应发生率明显低于GP化疗组($P<0.05$), 而贫血、粒细胞减少、肝肾功能损伤、过敏反应等发生率两组差异无统计学意义($P>0.05$)。提示对于伴有区域淋巴结转移的NSCLC患者, LP方案在原发灶的治疗上可能和GP方案无明显差异, 但在缩小区域转移的淋巴结、降低TNM分期从而使患者重获手术机会方面, LP方案可能更能使患者获益。

本研究初步证实了LP方案DCR治疗伴有区域淋巴结转移的NSCLC患者的有效性和安全性。由于目前入组样本量偏少, LP方案在DCR和ORR方面虽然有优于GP方案的趋势, 但差异尚无统计学意义。该方案是否能使伴有区域淋巴结转移的NSCLC患者明显受益尚需通过更大的样本量来进一步评估。

【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] 赫捷, 陈万青. 国家癌症中心和卫生部疾病预防与控制局. 中国癌症登记年报2012 [M] . 北京:军事医学科学出版社.
- [3] HUTCHINSON L. Lung cancer: Practical assay to predict survival [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(3): 127.
- [4] SIHOE A D, YIM A P. Lung cancer staging [J] . J Surg Res, 2004, 117(1): 92–106.
- [5] ALBEROLA V, CAMPS C, PROVENCIO M, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial [J] . J Clin Oncol, 2003, 21(17): 3207–3213.
- [6] FISHER M D, D' ORAZIO A. Phase II and III trials: comparison of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer (ECOG 1594) [J] . Clin Lung Cancer, 2000, 2(1): 21–22.
- [7] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J] . N Engl J Med, 2002, 346(2): 92–98.
- [8] DAVIDOFF A J, TANG M, SEAL B, et al. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2191–2197.
- [9] CABANES A, BRIGGS K E, GOKHALE P C, et al. Comparative in vivo studies with paclitaxel and liposome-encapsulated paclitaxel [J] . Int J Oncol, 1998, 12(5): 1035–1040.
- [10] GUO W, JOHNSON J L, KHAN S, et al. Paclitaxel quantification in mouse plasma and tissues containing liposome-entrapped paclitaxel by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetics study [J] . Anal Biochem, 2005, 336(2): 213–220.
- [11] YAN F, LI L, DENG Z, et al. Paclitaxel-liposome loaded microbubbles for ultrasound-triggered drug delivery in vitro and in vivo [J] . J Acoust Soc Am, 2012, 131(4): 3366.
- [12] 曾晓梅, 李之曦, 侯梅. 紫杉醇脂质体单药与紫杉醇脂质体联合奥沙利铂一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的随机对照研究 [J] . 中国肺癌杂志, 2012, 15(2): 84–89.
- [13] 曾四元, 李凌, 钟美玲, 等. 紫杉醇脂质体联合铂类同步放疗治疗宫颈癌的随机对照研究 [J] . 中华肿瘤杂志, 2011, 33(7): 517–519.
- [14] 李建瑛, 李斌, 蒋海荣, 等. 紫杉醇脂质体联合顺铂及5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床观察 [J] . 中华肿瘤杂志, 2011, 33(3): 229–231.
- [15] STATHOPOULOS G P, ANTONIOU D, DIMITROULIS J, et al. Liposomal cisplatin combined with paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in non-small-cell lung cancer: a randomized phase III multicenter trial [J] . Ann Oncol, 2010, 21(11): 2227–2232.
- [16] ZHANG Q, HUANG X E, GAO L L. A clinical study on the premedication of paclitaxel liposome in the treatment of solid tumors [J] . Biomed Pharmacother, 2009, 63(8): 603–607.
- [17] HU L, LIANG G, YULIANG W, et al. Assessing the effectiveness and safety of liposomal paclitaxel in combination with cisplatin as first-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with regional lymph-node metastasis: study protocol for a randomized controlled trial (PLC-GC trial) [J] . Trials, 2013, 14: 45.

(收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-12-02)