

紫杉醇联合顺铂双周和三周疗法治疗晚期非小细胞肺癌

赵文艳, 邵欢, 钟皎, 曹洪富, 王丽萍, 缪建华

Double and Three-week Regime of Paclitaxel Combined with Cisplatin in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHAO Wen-yan, SHAO Huan, ZHONG Jiao, CAO Hong-fu, WANG Li-ping, MIAO Jian-hua

Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) by double and three-week regime. **Methods** Sixty patients with locally advanced (stage) or metastatic (stage) NSCLC were enrolled into the study and divided to two groups. Double week regime ($n=30$): paclitaxel 80 mg/m^2 , cisplatin 40 mg/m^2 ivgtt d1, 8, and it was repeated at d 21. Three-week regime ($n=30$): paclitaxel 140 mg/m^2 , cisplatin 60 mg/m^2 ivgtt d1 and it was repeated at d 21. A HPLC method was established for the determination of paclitaxel at 3, 12, 24 h after administration, and evaluate the efficacy and toxicity after two chemotherapy cycles. **Results** The overall response rate of double week regime and three-week regime were 40.0% and 36.7%, respectively, there was no statistic difference, but the main toxicities of double week regime were lower. **Conclusion** Double week regime is a better method for the treatment of advanced NSCLC, it could increase patients for further study.

Key words: NSCLC; Paclitaxel; Cisplatin; double-week regime; three-week regime

摘要: **目的** 比较和评价紫杉醇联合顺铂双周和三周方案治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效和毒性。**方法** 经病理和细胞学证实的60例晚期NSCLC患者随机分为两组。双周疗法组($n=30$ 例)紫杉醇 80 mg/m^2 ,顺铂 40 mg/m^2 ivgtt d1, 8,第21天重复;三周疗法($n=30$ 例)紫杉醇 140 mg/m^2 ,顺铂 60 mg/m^2 ivgtt d1,第21天重复。测定给药后3,12,24 h的血药浓度,并评价经化疗2周期后的疗效和毒副反应。**结果** 双周疗法和三周疗法的有效率分别为40.0%和33.3%,差异无统计学意义,但双周疗法的毒副反应发生率较低。**结论** 紫杉醇联合顺铂双周方案治疗晚期NSCLC较三周疗法更为安全有效,患者易于接受,适用于临床,值得增加病例数做深入研究。

关键词: 非小细胞肺癌;紫杉醇;顺铂;双周疗法;三周疗法

中图分类号:R730.53;R734.2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)07-0518-03

0 引言

肺癌是当今世界最常见的肿瘤,近年来在我国发病率和死亡率增幅最大,已占恶性肿瘤死亡的第一位。其中非小细胞肺癌约占70%,就诊时70%~80%为进展期疾病,而且大多数患者就诊时已属晚期,主要采用以化疗为主的综合治疗。由于化疗效果不尽人意,故寻找高效低毒的化疗方案一直是肿瘤临床界关注的课题之一。

紫杉醇联合顺铂治疗晚期NSCLC是临床上应

用较多的化疗方案之一。一般采用3周1次给药,21天重复的三周疗法,但毒副反应发生率高,病人身体损伤较大。因此,我们试用紫杉醇联合顺铂第1,第8天给药,第21天重复,组成双周方案治疗晚期NSCLC并与三周方案进行比较。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例选择

- (1) 患者需签署知情同意书;
- (2) 年龄:18~75岁;
- (3) 有组织学或细胞学证实的(局部的或系统的)非小细胞支气管癌(腺癌或未分类的非小细胞肺癌),细胞标本可以通过支气管镜刷检或活检获得,

收稿日期:2007-01-16;修回日期:2008-01-30

基金项目:江苏省卫生厅竞赛康临床药学研究基金资助项目(P200505)

作者单位:214002 江苏无锡市第二人民医院药剂科

作者简介:赵文艳(1968-),女,本科,副主任药师,主要从事临床药学研究

若有可测量或可评价病灶,胸膜积液的细胞样本也可以。

(4) 患者肺部应有 X 线或 CT 可测量或可评估病灶。

(5) ECOG 评分 0~2。

(6) 预计生存期 >12 周。

(7) 血液学、肝肾功能正常。中性粒白细胞计数 >1 500/mm³,血小板 >100 000/mm³,血红蛋白 >8 g/mm³,转氨酶 <3 × 正常值上限,胆红素 <1.5 × 正常值上限,肌酐 <1.5 mg/dl。

1.1.2 一般资料 病理或针吸细胞学确诊不能手术的晚期 NSCLC 60 例,随机分成双周疗法组(A 组)和三周疗法组(B 组)。A 组 30 例,男 22 例,女 8 例;年龄 36~68 岁,平均年龄 60.4 ± 4.6 岁;腺癌 16 例,鳞癌 11 例,腺鳞癌 2 例,肺泡细胞癌 1 例;期 21 例,期 9 例;初治 17 例,复治 13 例。B 组 30 例,男 20 例,女 10 例;年龄 45~75 岁,平均 62.2 ± 5.2 岁,腺癌 17 例,鳞癌 10 例,腺鳞癌 1 例,肺泡细胞癌 2 例;期 18 例,期 12 例;初治 16 例,复治 14 例。两组患者临床特征差异无统计学意义。

所有病例均有作为疗效评价的可测量病灶,以前未用含紫杉醇方案化疗,未放疗;Karnofsky 评分 60 分;血像、肝肾功能、心功能无显著异常,无化疗禁忌。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A 组:紫杉醇 80 mg/m²,顺铂 40 mg/m² ivgtt d1, 8, 第 21 天重复。B 组:紫杉醇注射液 140 mg/m²,顺铂 60 mg/m² ivgtt d1, 第 21 天重复。

紫杉醇注射液用于顺铂前 3 小时滴注,化疗前常规使用地塞米松,苯海拉明抗过敏及格拉斯琼止吐;血液毒性用集落刺激因子处理,严重血小板减少及贫血,给予成分输血。

1.2.2 血药浓度测定 患者停止静脉滴注紫杉醇后,于 3、12、24 h 各取静脉血 4 ml(肝素抗凝),血浆样品经提取处理后用 HPLC 测定其血药浓度^[1]。

1.2.3 疗效及毒副反应评价 按 WHO 实体瘤疗效通用标准,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),无变化(NC)和进展(PD),CR,PR 为有效。毒副反应评价按 WHO 抗癌药物毒性反应分度(0-4 度)的统一标准进行评定。两组均在化疗 2 周期后作首次疗效评价,无肿瘤增大表现者,继续化疗;以后每 2 周期评价疗效 1 次;发现肿瘤进展,终止观察。

1.2.4 统计学方法 ²检验(Fisher 确切概率法),SAS 8.1 软件处理,P 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血药浓度 见表 1。

表 1 双周与三周疗法方案给药后 3 个时间点的血药浓度 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The concentration of paclitaxel at 3,12, 24h after administration by double week regime (A) and three-week regime (B) ($\bar{x} \pm s$)

Time (h)	Concentration (ng/ml)	
	A	B
3	295.56 ± 46.11	399.51 ± 82.18
12	68.27 ± 10.09	86.27 ± 13.42
24	24.38 ± 6.52	37.57 ± 7.64

表 2 紫杉醇联合顺铂双周与三周疗法方案治疗晚期非小细胞癌疗效比较

Tab 2 Comparing of response rate of double week regime (A) and three-week regime (B)

	CR	PR	NC	PD	RR (%)
A	2	10	17	1	40.0
B	1	9	16	4	33.3

2.2 近期疗效

全部患者均完成 2 周期以上化疗,可评价疗效。A 组总有效率(RR)40.0% (12/30)。B 组总有效率(RR)33.3% (10/30)。组间 RR 差异无统计学意义。初治患者 A 组 17 例,CR 2 例,PR 6 例,RR 为 47.1% (8/17);B 组 16 例,CR 1 例,PR 5 例,RR 为 37.5% (6/16)。两组初治患者均无肿瘤进展,组间差异无统计学意义。复治患者无 CR,A 组 13 例,PR 4 例,RR 为 30.8% (4/13);B 组 14 例,PR 4 例,RR 为 28.6% (4/14),组间差异无统计学意义。

2.3 毒副反应

所有病例均进行毒性评估,结果见表 3。

表 3 紫杉醇联合顺铂双周与三周方案治疗晚期非小细胞癌毒副反应比较

Tab 3 Comparing of toxicity of double week regime (A) and three-week regime (B)

Toxicity	~		~		Overall incidence rate	
	A	B	A	B	A	B
Leukopenia	9	6	6	20	50.0	86.7
Neutropenia	8	9	0	3	26.7	40.0
Anemia	8	7	0	4	26.7	36.7
Nausea, vomiting	9	8	12	20	70.0	93.3
Diarrhoea	2	5	0	2	6.7	23.3
Neurotoxicity	0	2	0	0	0	6.7
Alopecia	7	9	2	15	30.0	80.0
Impaired liver function	0	6	0	1	0.0	23.3
Impaired renal function	1	0	0	0	3.3	0
Infection, fever	3	5	1	8	13.3	43.3

3 讨论

紫杉醇为一种新型植物类抗肿瘤药物,其作用机制是通过促进细胞微管聚合成团块和束状并使其稳定,将癌细胞停滞于 M 期和 G₂ 期,从而阻碍细胞分裂及增殖,达到抗肿瘤的目的^[2]。紫杉醇对 NSCLC 有较高的活性,单药化疗对晚期 NSCLC 的有效率为 21%~31%^[3,4]。

紫杉醇联合顺铂治疗晚期 NSCLC 是目前较具疗效而广泛应用的化疗方案之一^[5]。一般采用 3 周 1 次给药,21 天重复。疗效虽较满意,但毒副反应发生率高,患者骨髓抑制常见且严重,易造成化疗中断,不利于病人接受长期治疗。有报道^[6]称紫杉醇 3 周方案化疗,患者中性粒细胞减少达 90%以上,度可达 52%。国内报道^[7],白细胞减少发生率为 65.1%,~ 度为 21.9%,血小板减少 19.3%,发热 6.4%。基于此,为了减轻毒副反应获得更好的临床收益,我们试用紫杉醇联合顺铂第 1,第 8 天给药,第 21 天重复,组成双周方案治疗晚期 NSCLC 并与三周方案进行比较。从表 2 结果显示紫杉醇联合顺铂的双周疗法治疗晚期 NSCLC 的疗效较为满意,有效率达 40.0%高于三周疗法方案对照组,虽无统计学意义,但其毒副反应的严重程度显著降低。通过表 3 结果,观察到三周疗法组总的以及重度(度)毒副反应发生率明显高于双周疗法组,双周疗法虽然毒副反应依然常见,但多属轻度,重度反应很少发生,无 1 例度毒副反应发生,患者容易接受,耐受性良好,尤其是严重血液学毒性很少发生。三周疗法组中 8 例曾因此而延迟化疗,而双周疗法组无 1 例因此延迟给药,治疗进展顺利。

紫杉醇的有效治疗血药浓度为 0.01~0.1 μmol/L 即 8.5~85 ng/ml (前者为体外放射增敏浓度,后者为骨髓抑制浓度)。从表 1 的结果可以看出,三周疗法患者的血药浓度在给药后的 12 h 仍大于抑制骨髓的最低浓度,其容易导致严重骨髓抑制,并发感染,限制化疗的顺利进行,因此三周疗法的毒副反应的发生率明显较双周疗法多,这与血药浓度呈正相关的结果。

本研究中三周方案组毒副反应发生率要高于国内的文献报道,可能与患者一般状况差,病期晚,对化疗耐受不良有关且本研究中复治患者比例相对较高,存在骨髓等重要脏器储备功能低下等因素。实验研

究以及临床验证^[8-11],增加给药频率可以增加药物与肿瘤细胞的接触时间,提高杀伤比率,减少耐药;同时减少单次给药剂量可以降低血药浓度,从而减轻毒副反应。因此,双周疗法通过减少单次给药剂量和增加给药频率,提高了疗效,降低了毒性。

综上,紫杉醇联合顺铂双周给药方案,治疗晚期 NSCLC 近期疗效满意,毒副反应较少,有良好的安全性,与三周疗法比减少了毒副反应,改善了患者的生活质量,有利于病人长期接受治疗。因此,双周疗法的方案值得进一步扩大病例继续深入研究,从而指导临床合理用药。

参考文献:

- [1] Huizing MT, Rosing H, Koopman F, et al. High-performance liquid chromatographic procedures for the quantitative determination of paclitaxel in human urine[J]. J Chromatogr B, 1995, 664(2): 373-382.
- [2] Milross CG, Mason KA, Hunter NR, et al. Relationship of mitotic arrest and apoptosis to antitumor effect of paclitaxel[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(18): 1308-1314.
- [3] Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer; A phase toxicity, response, and survival analysis[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(8): 1860.
- [4] 吴海鹰,管忠震,何友兼. 国产紫杉醇治疗恶性肿瘤的期临床研究[J]. 肿瘤, 1998, 18(6): 394-399.
- [5] Kroep JR, Smit EF, Giaccone G, et al. Pharmacology of the paclitaxel-cisplatin, gemcitabine-cisplatin, and paclitaxel-gemcitabine combinations in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol. 2006, 58(4): 509-516.
- [6] McGuire WP, Rowinski EK. Paclitaxel in cancer treatment [M]. 1ST. New York: Marcel Dekker, 1995. 124-130.
- [7] 李文军. 紫杉醇不良反应文献综述[J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(4): 187-188.
- [8] Jordan MA, Wendell K, Gardiner S, et al. Mitotic block induced in hela cells by low concentration of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death[J]. Cancer Res, 1996, 56(4): 816-825.
- [9] Koumakis G, Demiri M, Barbounis V, et al. Is weekly paclitaxel superior to paclitaxel given every 3 weeks? Results of a phase trial[J]. Lung Cancer, 2002, 35(3): 315-317.
- [10] Lustberg MB, Edelman MJ. Optimal duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2007, 8(1): 38-46.
- [11] Okamoto H, Watanabe K. Medical treatment for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2007, 34(6): 841-848.

[编辑校对:安 凤]