

多西他赛单周方案二线治疗非小细胞肺癌的疗效及安全性研究

徐丽萍

摘要 **目的** 探讨多西他赛单周方案二线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。**方法** 对 32 例ⅢB 期或Ⅳ期的一线治疗失败的 NSCLC 患者给予多西他赛 $35\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1、8 天静脉输注。21 天为 1 个周期, 每例患者接受治疗 2~6 周期。**结果** 32 例患者中, PR 5 例, SD 例 10 例, 疾病控制率为 46.9%。中位 PFS 为 3.8 个月(95% CI: 3.1~4.5 个月), 中位生存期为 9.5 个月(95% CI: 7.8~11.2 个月)。3~4 级不良反应中, 白细胞减少 9 例, 脱发 11 例, 恶心呕吐 2 例。**结论** 多西他赛单周方案二线治疗 NSCLC 疗效确切, 不良反应可以耐受。

关键词 非小细胞肺癌 多西他赛 化疗

Preliminary Study of Weekly Docetaxel as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-small-cell Lung Cancer. Xu Liping. Department of Internal Medicine, People's Hospital of Jiangshan City, Zhejiang 324100, China

Abstract **Objective** To evaluate the efficacy and safety of weekly docetaxel as second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Thirty-two patients with previously treated advanced NSCLC had been enrolled. All patients received regime of weekly docetaxel $35\text{mg}/\text{m}^2$ on days 1 and 8. The regimen was given per 3 weeks. **Results** A total of 32 patients were evaluated for efficacy and toxicity. The disease control rate was 46.9% with partial responses and stable disease of 5 and 10, respectively. The median PFS and OS of all patients were 3.8 months (95% CI: 3.1-4.5) and 9.5 months (95% CI: 7.8-11.2), respectively. The main grade 3-4 toxicity consisted of leukopenia (9 patients), phalacrocytosis (11 patients) and nausea or vomiting (2 patients). **Conclusion** Weekly docetaxel is an effective and well-tolerated scheme in the treatment of advanced NSCLC.

Key words Non-small cell lung cancer; Docetaxel; Chemotherapy

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤, 在恶性肿瘤相关死亡原因中占第 1 位, 而非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌病例 80% 以上。不可手术切除的局部晚期和转移性 NSCLC, 目前主要的治疗手段是化疗, 一线治疗主要应用含铂的双药方案。多西他赛是第 1 个大型Ⅲ期临床被证实在二线治疗中能延长晚期 NSCLC 生存时间的化疗药物, 对比最佳支持治疗, 能提高约 3 个月的生存时间^[1]。但是, 多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的 3 周方案临床应用中出现较为严重的不良反应, 使一些患者不能耐受。国外临床试验已证实多西他赛 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 的单周方案在不降低抗肿瘤疗效的同时, 能明显减轻不良反应。但国内相关研究少见, 本研究总结了本院采用多西他赛 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 的单周方案二线治疗非小细胞肺癌的资料, 并对其疗效和安全性进行分析。

资料与方法

1. 临床资料: 2004 年 3 月~2010 年 1 月在笔者医院治疗

的患者。患者均符合下述条件: 均有细胞学(或)组织学病理确诊为 NSCLC; 临床分期为ⅢB 期或Ⅳ期; 一线使用含铂类化疗方案且疾病进展; ECOG 体能状态评分 0~2 分(0 分: 活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异; 1 分: 能自由走动及从事轻体力活动; 2 分: 能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动); 具有影像学检查显示的可测量病灶; 化疗前血常规及肝肾功能正常, 近 1 个月内未接受放化疗。

2. 治疗方法: 多西他赛 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 生理盐水 250ml 配制, 静脉滴注 60min, 第 1、8 天。开始化疗前 1 天口服地塞米松 8mg 2 次/天, 连服 3 天预处理。在化疗开始前 30min, 给予 5-羟色胺受体拮抗剂用以防止与化疗相关的呕吐。第 8 天化疗前复查血常规, 若无严重并发症或体质下降, 给予化疗。出现Ⅱ度以上中性粒细胞减少者使用粒细胞集落刺激因子治疗。所有的患者按计划完成 2~6 个周期治疗。如出现疾病进展、不可耐受的不良反应或患者拒绝, 治疗中止。

3. 疗效评价: 化疗前 1 周内收集病史、体检、实验室检查资料(包括血常规、尿常规、肝肾功能)、辅助检查资料(心电图、胸部 CT、腹部 B 超、肿瘤标志物、头部 MRI 或骨核素扫描)。每 2 个周期复查一次胸部 CT, 客观疗效评价根据 RECIST 标准(CR: 阳性病灶全部消失; PR: 阳性病灶最大径总和

减少 > 30%; PD: 阳性病灶最大径总和增加 > 20%; SD: 介于 PR 和 PD 之间)。记录治疗期间的所有不良事件, 不良反应评价根据美国国立癌症中心 (NCI) 常见毒性分级标准 (3.0 版), 分为 0 ~ 4 度。

4. 统计学方法: 随访记录患者无疾病进展时间 (PFS) 和生存时间 (OS)。PFS 从接受化疗之日起至疾病进展时止; OS 从化疗之日起至患者死亡时止。应用 SPSS 11.0 软件进行统计分析, PFS 和 OS 采用 *Kaplan - Meier* 方法统计制图。

结 果

1. 一般情况: 共有 32 例患者入选本研究。患者中位年龄 58 岁 (31 ~ 79 岁), 男性 21 例 (65.6%), 女性 11 例 (34.4%)。其中腺癌 18 例 (56.2%), 鳞癌 11 例 (34.4%), 其他类型癌 3 例 (9.4%)。临床分期 III B 期 8 例 (25.0%), IV 期 24 例 (75.0%); ECOG 体能状态评分, PS 0 ~ 1 分有 23 例 (71.9%), 2 分有 9 例 (28.1%)。远处转移, 其中肺内转移 8 例 (25.0%), 骨转移 7 例 (21.9%), 肝转移 6 例 (18.8%), 远处淋巴结转移 6 例 (18.8%), 其他转移 4 例 (12.5%)。

2. 疗效评价: 所有患者均接受 2 ~ 6 周期化疗, 总计 108 周期化疗。在 32 例患者中, PR 5 例 (15.6%), SD 10 例 (31.3%), PD 17 例 (53.1%), 疾病控制率 (DCR) 46.9%。中位 PFS 为 3.8 个月 (95% CI: 3.1 ~ 4.5 个月), 结果见图 1, 中位生存期为 9.5 个月 (95% CI: 7.8 ~ 11.2 个月), 结果见图 2。

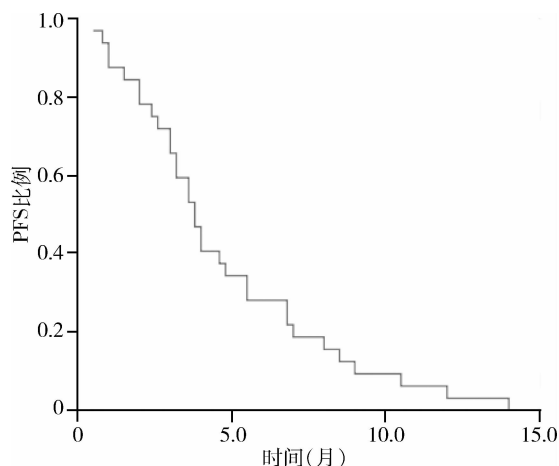


图 1 多西他赛单周方案治疗 NSCLC 患者的 PFS 曲线图

3. 不良反应观察: 32 例患者全部进行不良反应的观察, 结果见表 1。不良反应最常见的为血液学毒性, 其中 3 ~ 4 级不良反应中, 白细胞减少 5 例 (15.6%), 脱发 11 例 (34.4%), 恶心呕吐 2 例 (6.2%), 无一例患者因为不能耐受不良反应而中

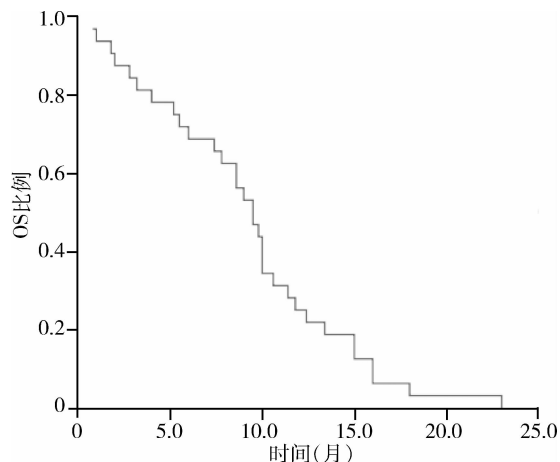


图 2 多西他赛单周方案治疗 NSCLC 患者的 OS 曲线图

表 1 多西他赛单周方案治疗引起的不良反应 [n (%)]

不良反应	分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
血液学毒性				
白细胞减少	11 (34.4)	13 (40.6)	4 (12.5)	1 (3.1)
血小板减少	6 (18.8)	3 (9.4)	0	0
贫血	10 (31.3)	4 (12.5)	0	0
非血液学毒性				
恶心、呕吐	11 (34.4)	6 (18.8)	2 (6.2)	0
腹泻	1 (3.1)	0	0	0
转氨酶升高	5 (15.6)	1 (3.1)	0	0
脱发	2 (6.2)	15 (46.9)	11 (34.4)	0
神经毒性	3 (9.4)	0	0	0

止治疗。白细胞减少通过休息或粒细胞集落刺激因子支持都能恢复正常范围, 消化道反应经对症治疗症状消失或明显缓解, 不影响患者继续治疗。所有患者均未出现治疗相关性死亡。

讨 论

多西他赛是属于紫杉类化合物抗肿瘤药, 通过加强微管蛋白聚合和抑制微管解聚作用, 破坏肿瘤细胞有丝分裂, 诱导细胞凋亡和 G_2/M 期阻滞, 从而发挥抗肿瘤效应。多西他赛于 1995 年上市, 用于铂类治疗失败的转移性 NSCLC 的治疗。Shepherd 等^[1]临床试验证实多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的 3 周方案二线治疗 NSCLC, 可将最佳治疗的中位生存时间 4.6 个月延长至 7.5 个月, 因此多西他赛单药化疗方案被认为是含铂类一线治疗方案失败或复发的标准二线方案, 目前广泛应用晚期或复发 NSCLC 的治疗当中。但在研究中发现多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的 3 周方案, 67% 患者出现 3 度以上中性粒细胞减少。为了在不降低疗效的同时, 减少多西他赛的不良反应, 国外学者开始研究多

西他赛单周方案。Schuette 等^[2]对 215 例初治失败的 NSCLC 随机分入多西他赛 3 周方案和单周方案,两组的中位生存时间分别是 6.3 个月和 9.2 个月,治疗反应率分别是 10.5% 和 12.6%;在不良反应方面,3 度以上白细胞减少由 27.5% 下降至 1%,3 度以上贫血由 5.9% 下降至 1%,以上结果说明,多西他赛单周方案在取得 3 周方案疗效的同时,明显减少了不良反应。在其他的一些临床试验也取得类似的结果^[3-5]。Di Maio 等^[6]的 Meta 分析综合分析了 5 个大型临床试验,共归纳了 865 例患者,结果表明多西他赛单周方案疗效与 3 周方案相似,但血液学毒性明显减少,可以做为晚期 NSCLC 患者的二线治疗替代方案。

目前,在国内晚期 NSCLC 二线治疗对多西他赛单周方案的研究还不多见。在我们的研究中,32 例患者取得 15.6% PR 率,中位生存期 9.5 个月,略高于 Shepherd 研究的多西他赛 3 周方案,与 Schuette 研究的单周方案相似。更值得关注的是,不良反应观察中,最常见的脱发、骨髓抑制等,在 3 度以上的不良反应中,骨髓抑制只有 5 例 (15.6%),消化道反应只有 2 例,且通过对症治疗得到明显改善,并不影响继续治疗。在临床应用中,对于一般情况欠佳或高龄的 NSCLC 患者不能耐受常规化疗方案时,多西他赛单周方案治疗是一个较为安全的选择。

我们的研究说明了多西他赛单周方案二线治疗 NSCLC,疗效确切,不良反应能被大多数患者耐受,依

从性好,是一个较为理想的化疗方案,值得在我国推广,期待国内进行大型的临床试验进一步确认该方案的疗效和安全性。

参考文献

- 1 Shepherd FA, Dancey J, Ram lau R, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non - small - cell lung cancer previously treated with platinum - based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(10): 2095 - 2103
- 2 Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, *et al.* Phase III study of second - line chemotherapy for advanced non - small - cell lung cancer with weekly compared with 3 - weekly docetaxel [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8389 - 8395
- 3 Camps C, Massuti B, Jimenez A, *et al.* Randomized phase III study of 3 - weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non - small - cell lung cancer; a Spanish Lung Cancer Group trial [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(3): 467 - 472
- 4 Chung FT, Lee KY, Shieh MH, *et al.* Low - dose weekly docetaxel is as tolerable as pemetrexed in previously treated advanced non - small - cell lung cancer [J]. *Chemotherapy*, 2011, 57(2): 147 - 155
- 5 Takigawa N, Segawa Y, Kishino D, *et al.* Clinical and pharmacokinetic study of docetaxel in elderly non - small - cell lung cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 54(3): 230 - 236
- 6 Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, *et al.* Individual patient data meta - analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second - line treatment of advanced non - small - cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1377 - 1382

(收稿:2011 - 07 - 29)

(修回:2011 - 09 - 05)

(上接第 11 页)

- 11 Naghavi M, Libby P, Falk E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies; Part II[J]. *Circulation*, 2003, 108(14): 1772 - 1778
- 12 Clarkson TB. Nonhuman primate models of atherosclerosis [J]. *Lab Animal Sci*, 1998, 48(6): 569
- 13 周明学,徐浩. 浅谈从“人易患的病”到“易患病的人”治疗思路的演变[J]. *中医学刊*, 2006, 24(12): 2213 - 2215
- 14 Johnson KM, Dowe DA. The detection of any coronary calcium outperforms framingham risk score as a first step in screening for coronary atherosclerosis [J]. *American Journal of Roentgenology*, 2010, 194(5): 1235 - 1243
- 15 任勇才. 中药制剂治疗血脂异常概况[J]. *广西中医学院学报*, 2004, 7(4): 64 - 66
- 16 杨雨民,王兴祥,王世君,等. 白藜芦醇在体外对 ADP 诱导人血小

板聚集的抑制作用及其机制[J]. *药学报*, 2008, 43(4): 356 - 360

- 17 衡亮,宦梦蕾. 银杏叶提取物抗实验性血栓模型大鼠的作用及机制[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(10): 1835 - 1837
- 18 Fan HY, Fu FH, Yang MY, *et al.* Antiplatelet and antithrombotic activities of salvianolic acid A [J]. *Thrombosis Research*, 2010, 126(1): e17 - e22
- 19 刘培良,沈苑真,靖涛,等. 复方丹参滴丸及阿司匹林对老年 ACS 患者血小板聚集功能及 PKB 活性变化的影响[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(10): 900 - 902
- 20 李立志,刘剑刚,马鲁波,等. 芍药胶囊对兔动脉粥样硬化模型脂质代谢及血小板聚集的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(12): 1100 - 1103

(收稿:2011 - 12 - 06)

(修回:2011 - 12 - 08)