

紫杉醇脂质体单药一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察

陈俊,熊建萍,应学明,张凌,孙哲,项晓军

Clinical Observation of Paclitaxel Liposome Single-agent on First-line Treatment in Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Jun, XIONG Jian-ping, YING Xue-ming, ZHANG Ling, SUN Zhe, XIANG Xiao-jun

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding Author: XIONG Jian-ping, E-mail: JP.xiong@medmail.com.cn

Abstract: Objective To observe efficacy and side effects of Paclitaxel liposome single-agent on the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Twenty one elderly patients (age ≥ 65 years, KPS ≥ 70) with histologically or cytologically diagnosed advanced NSCLC were treated with Paclitaxel liposome (at a dose of $175\text{mg}/\text{m}^2$ day1 as a 3-h infusion on day 1, 21 days as one cycle). The therapeutic efficacy was evaluated after 2 cycles of the chemotherapy. **Results** Among 21 patients all were evaluated for response and toxicity. The overall response rate was 23.8% with complete and partial response rate of 0.0% and 23.8%, respectively; the disease control rate was 71.4%. Adverse events were generally mild, mostly including myelo suppression, gastrointestinal and liver function impairment. There was no treatment-related death. **Conclusion** The treatment of Paclitaxel liposome showed an effective antitumor activity and a favorable toxicity profile in elderly patients with NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer (NSCLC); Elderly; Paclitaxel liposome; Chemotherapy

摘要:目的 观察紫杉醇脂质体单药一线治疗老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效及不良反应。**方法** 21例经病理或细胞学确诊初治老年非小细胞肺癌患者,年龄 ≥ 65 岁,KPS评分 ≥ 70 分,其中19例合并程度不等的各种疾病。采用紫杉醇脂质体 $175\text{mg}/\text{m}^2$,静脉给药,每3周给药1次。2周期后评价疗效,观察近期疗效和化疗期间不良反应。**结果** 完全缓解(CR)0例,部分缓解(PR)5例(23.8%),稳定(SD)10例(47.6%),进展(PD)6例(28.6%),有效率RR 23.8%,疾病控制率DCR为71.4%。主要不良反应为血液学毒性、胃肠道反应、肝功能损害,但均以I、II级为主。发生III~IV级粒细胞减少为3例(14.2%),无感染与发热。无因化疗不良反应导致延迟或终止治疗,无化疗相关性死亡。**结论** 一般状况较好的老年晚期 NSCLC 患者采用紫杉醇脂质体单药化疗安全、有效,不良反应低,患者耐受性好。

关键词: 非小细胞肺癌;老年;紫杉醇脂质体;化疗

中图分类号: R730.53; R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2010)12-1423-03

0 引言

非小细胞肺癌(NSCLC)是老年人常见的恶性肿瘤之一,50%以上发生在65岁以上的老年人,其中,30%~40%的患者年龄超过70岁^[1]。以铂类为基础的化疗是晚期 NSCLC 主要治疗手段,但因不良反应较大,且老年肺癌患者常有心脑血管等基础

疾病,化疗耐受性不及年青患者,不含铂类的单药化疗不失为选择之一。MILES III 期临床试验^[2]报道长春瑞滨联合吉西他滨治疗老年 NSCLC,结果显示联合治疗组与两单药治疗组相比,肿瘤缓解率和中位生存期未表现出优势,而且联合用药组不良反应明显高于两单药治疗组,因此,单药化疗已成为老年肺癌患者合适选择。紫杉醇脂质体与紫杉醇相比,具有不良反应低、变态反应轻和抗肿瘤作用高等特性,在多种肿瘤中其有效性和安全性已经得到证实^[3]。但紫杉醇脂质体治疗老年 NSCLC 的研究则报道较少。我科于2008年7月至2009年7月采用

收稿日期:2009-08-26;修回日期:2010-01-25

作者单位:330006 南昌,南昌大学附属第一医院肿瘤科

通信作者:熊建萍 E-mail:JP.xiong@medmail.com.cn

作者简介:陈俊(1985-),女,硕士在读,主要从事肿瘤放化疗方面的研究

紫杉醇脂质体(力扑素)一线治疗老年晚期 NSCLC 患者 21 例,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

21 例一般状况较好的初治老年晚期 NSCLC 患者入组本研究,男 12 例,女 9 例;年龄 65~83 岁,中位年龄 71 岁。详见表 1。

表 1 21 例老年患者的临床资料($n=21$)

Table 1 Baseline patient characteristics ($n=21$)

Items	Number	Percentage(%)
Age		
65~70	10	47.6
71~75	5	23.8
76~80	3	14.2
>80	3	14.2
Gender		
Male	12	57.1
Female	9	42.9
Histology		
Adenocarcinoma	10	47.6
Squamous cell carcinoma	9	42.8
Other	2	9.5
Stage		
ⅢB	9	42.9
Ⅳ	12	57.1
Sites of metastases		
Lung	3	25.0
Bone	2	16.7
Adrenal	3	25.0
Liver	3	25.0
other	1	8.33
Complication		
Heart diseases	3	15.8
Diabetes	4	21.1
COPD	8	44.4
Hypertension	4	21.1

1.2 入选标准

经病理或细胞学证实;年龄 ≥ 65 岁;至少有 1 个可测量病灶;KPS 评分 ≥ 70 分,既往未接受放化疗,血常规及肝肾功能正常,合并有心肺疾病患者病情稳定。

1.3 治疗方法

紫杉醇脂质体(力扑素)(南京思科药业有限公司生产)175mg/m²加入 5%葡萄糖 500ml 中,静脉滴注 3h,一天给药,每 3 周重复。用药前 30min 行预处理:地塞米松 10mg 静脉注射,苯海拉明 50mg 肌肉注射,法莫替丁 20mg 静脉滴注,并密切观察其呼吸、血压及心率等变化,所有患者化疗期间均常规给予 5-羟色胺受体拮抗剂预防性止呕,化疗后注意

监测血常规,如白细胞低于 $3.0 \times 10^9/L$ 时应用粒细胞集落刺激因子,若出现Ⅲ级以上不良反应,用量减少 25%(除恶心呕吐及脱发外),2 周期后评价疗效,每周期化疗期间记录不良反应。

1.4 评价标准

治疗前进行头、胸腹部 CT 或 MRI、骨扫描、血常规及肝肾功能、心电图等检查,化疗期间定期复查血常规及肝肾功能、心电图等,2 个周期后复查 CT 或 MRI。评价标准按照 RECIST 实体瘤通用疗效评价标准,分别为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。以 CR + PR 计算有效率(RR),以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。不良反应按 WHO 化疗药物不良反应分级标准评定分为 0~Ⅳ度。

1.5 统计学方法

所有资料应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效

本组 21 例患者均接受 2 周期化疗,共完成化疗 42 周期,且可评价疗效。总有效率(RR)23.8%,疾病控制率(DCR)71.4%。近期疗效见表 2,近期疗效与肿瘤分期的关系见表 3。不同临床分期患者的疗效(RR)比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.022, P = 0.822$)。

表 2 近期疗效表($n=21$)

Table 2 Efficacy ($n=21$)

Items	Cases	Percentage (%)
CR	0	0.0
PR	5	23.8
SD	10	47.6
PD	6	28.6

表 3 近期疗效与肿瘤临床分期的关系

Table 3 The relationships between efficacy and stage

Stage	n	PR	SD	PD	RR	DCR(%)
ⅢB	9	2	4	3	22.2	66.7
Ⅳ	12	3	6	3	25.0	75.0

2.3 不良反应

主要的血液性不良反应:Ⅲ~Ⅳ级粒细胞减少发生率为 14.2%,贫血 4.76%;主要的非血液学不良反应:Ⅲ~Ⅳ级消化道反应为 4.76%,肝功能改变、脱发、疼痛较常见,多数为 I~Ⅱ度。全组患者未发生过敏反应,未出现化疗相关性死亡,见表 4。

表 4 紫杉醇脂质体治疗 21 例患者不良反应
Table 4 Adverse events occurred in the 21 advanced NSCLC patients after treatment of Paclitaxel liposome

Toxic reaction	0	I	II	III	IV	III/IV (%)	Incidence (%)
Anemia	13	4	3	1	0	4.76	38.1
Neutropenia	12	3	3	3	0	14.2	42.8
Thrombocytopenia	16	3	2	0	0	0	23.8
Nausea/vomiting	12	4	4	1	0	4.76	42.9
Dysfunction of liver	14	7	0	0	0	0	33.3
Pain	19	2	0	0	0	0	9.5
Fever	20	1	0	0	0	0	4.8
Baldness	18	3	0	0	0	0	14.3
Pigmentation	19	2	0	0	0	0	9.5
Stomatitis	21	0	0	0	0	0	0
Renal abnormality	21	0	0	0	0	0	0
Peripherd nerve toxicity	21	0	0	0	0	0	0

3 讨论

老年肺癌患者大多合并慢性基础病,如慢性阻塞性肺疾病、心血管疾病、糖尿病等,并且各系统功能减退,肝脏合成解毒、肾脏排泄、清除功能以及骨髓再生能力及储备能力减弱^[4],导致机体对药物耐受性差,如联合化疗则可能出现严重的不良反应使老年患者疾病恶化。目前已有的临床研究显示第三代抗肿瘤药物单药在延长患者的生存期和改善生活质量方面都要优于最佳支持治疗^[5]。

紫杉醇近年广泛应用于乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤的治疗,并且疗效确切。但因其溶解度差,常引起中等程度以上的过敏反应。而紫杉醇脂质体(力扑素)过敏反应发生率极低,使用时无需预处理,使用安全方便。文献报道紫杉醇脂质体与紫杉醇注射液有相似效果^[3],但与常规紫杉醇比较,脂质体包裹的紫杉醇对正常小鼠的不良反应小得多^[6]。大量研究已证实脂质体作抗癌药物载体具有增加与癌细胞的亲和力,克服耐药性,增加药物被癌细胞的摄取量,提高疗效,降低不良反应的特点,并且脂质体包被的紫杉醇能改变肿瘤微循环,有抗血管生成的作用^[7]。杨爱珍等^[8]研究紫杉醇脂质体内外抗肿瘤效应显示,脂质体通过融合作用更易将药物释放于细胞内,致紫杉醇脂质体对 SPC-A1 细胞的生长抑制作用优于紫杉醇注射液。其他的多个实验同样显示了紫杉醇脂质体的低毒性反应和长效的特性^[9]。

年龄是影响恶性肿瘤预后的一个重要因素。对于老年患者,化疗能否给他们带来生存益处?意大利 ELVIS 的 III 期临床试验结果首次证实单药长春瑞滨化疗明显优于最佳支持治疗^[10],而 MILES 试验证实了长春瑞滨加健择疗效不优于单药,而血液

不良反应显著增加^[2]。WJTOG9904 研究比较了长春瑞滨和泰素帝单药化疗效应^[11],结果显示泰素帝有效率显著高于长春瑞滨,生活质量评价上也优于长春瑞滨,认为单药泰素帝可作为老年 NSCLC 标准治疗的一种选择,但泰素帝 3~4 级毒性中性粒细胞减少和白细胞减少发生率高,因此在一定程度上限制其使用。紫杉醇脂质体作为疗效较好的第三代药物,在老年患者中的应用报道少见。本研究结果显示,21 例老年 NSCLC 的紫杉醇脂质体治疗有效率为 23.8%,疾病控制率为 71.4%,与国内第三代药物吉西他滨、多西他赛、长春瑞滨相比,疗效相当,但不良反应明显减轻,主要是血液学毒性和胃肠道反应,III~IV 度不良反应发生率低,粒细胞减少、贫血及消化道反应分别为 14.2% 和 4.76%。

总之,紫杉醇脂质体的疗效与耐受性良好,是一般状况好的老年 NSCLC 患者安全可靠的一种治疗选择。

参考文献:

- [1] Extemann M. Measuring comorbidity in older cancer patients [J]. Eur J Cancer, 2000, 36(4): 453-471.
- [2] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the multi-center Italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(5): 362-372.
- [3] 陈鹏,李丽庆,李淑芬,等. 紫杉醇脂质体与紫杉醇在肿瘤患者的临床 III 期试验 [J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(2): 141-143.
- [4] Egorin MJ. Cancer pharmacology in the elderly [J]. Semin Oncol, 1993, 20(1): 43-49.
- [5] Roszkowski K, Pluzanska A, Kizakowski M, et al. A multi-center randomized phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy patients with metastatic or non-resectable localized non small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Lung Cancer, 2000, 27(3): 145-157.
- [6] Cabanes A, Briggs KE, Gokhale PC, et al. Comparative in vivo studies with paclitaxel and liposome-encapsulated paclitaxel [J]. Int J Oncol, 1998, 12(5): 1035-1040.
- [7] Schmitt-Sody M, Strieth S, Krasnici S, et al. Neovascular targeting therapy paclitaxel encapsulated in cationic liposomes improves antitumoral efficacy [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(6): 2335-2341.
- [8] 杨爱珍,李军,徐海军,等. 紫杉醇脂质体的体内外抗肿瘤作用研究 [J]. 中国肿瘤, 2006, 15(12): 862-864.
- [9] Zhang JA, Anyarambhatla G, Ma L, et al. Development and characterization of a novel CremophorEL free liposome-based paclitaxel (LEP-ETU) formulation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(1): 177-187.
- [10] The elderly lung cancer vinorelbine Italian study group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(1): 66-72.
- [11] Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non small-cell lung cancer: results of the west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG 9904) [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(22): 3657-3663.

[编辑:杨 卉;校对:贺 文]