

紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌 40 例近期疗效及安全性分析

邓超, 何燕, 胡春宏

Efficacy and Safety of Paclitaxel Liposomes in Treatment of 40 Patients with NSCLC

DENG Chao, HE Yan, HU Chun-hong

The 2nd Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of domestic-made Paclitaxel liposomes with Paclitaxel in the treatment of NSCLC. **Methods** 82 patients with advanced NSCLC were prospectively randomized into two groups, experimental group were given Paclitaxel liposome at 135 mg/m² each cycle, and control group were given Paclitaxel at 135 mg/m². Both groups combined with DDP at 75 mg/m² per cycle every three weeks. The efficacy and safety were evaluated after two cycles. **Results** 82 patients were enrolled into this study. 40 and 42 patients were enrolled into the experimental and control respectively. Of 82 cases, 81 were eligible for analysis of side effects and overall response rate. The overall response rate was 27.5% in experimental group and 24.4% in control group. There was no significant difference between two groups. Though there was no significant difference in hematological toxicity and most of non-hematological toxicity between the two groups, peripheral neuropathy and the toxicity from the mixed solvent of polyethoxylated castor oil and ethanol were significantly lower in experimental group than those in control group. **Conclusion** Paclitaxel liposome combined with DDP in the treatment of advanced NSCLC can significantly reduce the incidence of peripheral neuritis and serious hypersensitive reactions with the similar response rate as that of Paclitaxel.

Key words: Paclitaxel; Paclitaxel liposome; NSCLC

摘要: **目的** 比较国产紫杉醇脂质体与紫杉醇联合顺铂治疗非小细胞肺癌的疗效和安全性。 **方法** 病理诊断明确的晚期非小细胞肺癌患者随机进入试验组和对照组。试验组每周期予以紫杉醇脂质体 135 mg/m², 对照组每周期予以紫杉醇 135 mg/m²。两组每周期均联合顺铂 75 mg/m², 每三周为一周期, 两周期后评价疗效及安全性。 **结果** 82 例患者进入该研究。试验组 40 例, 对照组 42 例。其中 81 例患者可评价疗效和不良反应。试验组总有效率 27.5%, 对照组总有效率 24.4%, 两组有效率差异无统计学意义。两组血液学毒性发生率差异无统计学意义。但周围神经病变及聚氧乙基代蓖麻油与无水乙醇的混合溶媒所产生的相关毒性, 试验组发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义。 **结论** 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效与紫杉醇相当, 但过敏反应和周围神经病变的发生率明显降低。

关键词: 紫杉醇; 紫杉醇脂质体; 非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2; R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)03-0315-04

0 引言

紫杉醇是一种广谱的抗肿瘤药物, 因其独特的微管稳定作用机制被广泛应用于多种实体瘤中, 并获得较为显著的疗效。但由于紫杉醇不溶于水及多种溶媒的性质, 目前国内外市售紫杉醇均是溶于一种由聚氧乙基代蓖麻油 (Cremophor EL) 与无水乙醇 1:1 比例混合的复合溶媒中, 而聚氧乙基代蓖麻油在体内降解时可导致严重的过敏反应, 使得临床

使用紫杉醇前需要常规予以地塞米松及 H₂ 拮抗剂处理以减轻过敏反应。即便如此, 仍有 1.5%~3% 发生严重过敏反应的可能。脂质体是一种新型的药物载体, 它具有改善药物的溶解性, 延长药物半衰期, 增强药物靶向性和降低药物不良反应, 克服耐药性, 从而提高机体耐受性等优点。本研究采用随机对照方法比较应用紫杉醇及紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌患者的近期疗效及安全性。

收稿日期: 2010-06-07; 修回日期: 2010-10-05

作者单位: 410011 长沙, 中南大学湘雅二医院肿瘤科

作者简介: 邓超 (1972-), 女, 博士在读, 主治医师, 主要从事肿瘤内科治疗工作

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本中心 2007 年 05 月—2009 年 02 月收治

的晚期初治或术后复发/转移的非小细胞肺癌患者 82 例,其中术后复发转移患者未曾接受化疗。经数字表法随机分组进入试验组(紫杉醇脂质体联合顺铂化疗组)或对照组(紫杉醇联合顺铂化疗组),其中试验组 40 例,对照组 42 例。入选患者均为病理学或细胞学确诊的Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者,有客观可测量的肿瘤病灶(螺旋 CT 扫描肿瘤直径 ≥ 1 cm),目标病灶未接受放疗及手术治疗,无严重的心肺肝肾功能失代偿疾病,KPS 评分 ≥ 70 ,预计生存期 ≥ 3 月,签署知情同意书。年龄 38~71 岁,中位年龄 53 岁。男 70 例,女 12 例。鳞癌 60 例,腺癌 19 例,其他 3 例。Ⅲa 期 3 例,Ⅲb 期 48 例,Ⅳ期 31 例。对照组共 42 例,Ⅲ期 26 例,Ⅳ期 16 例,其中有 1 例患者因无法评价不良反应和客观疗效。两组患者一般临床特征均衡,具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 药品来源 试验组所用紫杉醇脂质体系南京思科药业有限公司产品。对照组所用紫杉醇系太极集团四川太极制药有限公司产品。两组所用顺铂均为山东齐鲁制药有限公司产品。

1.2.2 给药方法 试验组:紫杉醇脂质体 135 mg/m²,d1,静脉滴注 3~4 h;顺铂 75 mg/m²,d1~3,21 天重复为一周期,共 2 个周期。对照组:紫杉醇 135 mg/m²,d1,静脉滴注 3~4 h;顺铂 75mg/m²,d1~3,21 天重复为一周期,共 2 个周期。

预防用药:两组均采用预防性抗过敏药物。试验组在使用紫杉醇脂质体前 30 min 静脉滴注地塞米松 5~10 mg,静脉滴注西米替丁 200 mg,肌肉注射苯海拉明 50 mg。对照组在使用紫杉醇前 12 h 和 6 h 口服地塞米松 20 mg,用药前 0.5~1 h 静脉滴注西米替丁 200 mg,肌肉注射苯海拉明 50 mg。两组均适当给予止吐、水化、利尿等处理。

1.3 近期疗效及不良反应判断标准

完成 2 周期化疗后 4 周进行疗效评价,疗效评价按 WHO 实体瘤疗效评价标准。不良反应按照 NCI 抗肿瘤药物不良反应标准。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计软件对资料进行统计分析,计数数据用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 近期疗效

试验组入组 40 例,无患者退出,均可进行疗效和不良反应评价。对照组入组 42 例,其中 1 例患者未完成化疗退出,有 41 例可评价疗效和不良反应。试验组和对照组构成均衡可比。第 2 周期结束后进

行疗效评价,两组在疗效上差异无统计学意义,见表 1。

表 1 试验组及对照组近期疗效比较

Table 1 Comparison of response rate in two groups							
Groups	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	P
Total							
Control	41	0	10	22	9	24.4	
Experimental	40	0	11	22	7	27.5	0.751
Squamous							
Control	30	0	8	15	7	26.7	
Experimental	30	0	9	16	5	30.0	0.776
Adenocarcinoma							
Control	10	0	2	6	2	20	
Experimental	9	0	2	6	1	22.2	1.000
Ⅲ stage							
Control	26	0	6	16	4	23.1	
Experimental	25	0	6	17	2	24.0	0.939
Ⅳ stage							
Control	15	0	4	6	5	26.7	
Experimental	15	0	5	5	5	33.3	1.000

2.2 不良反应

试验组及对照组分别有 40 例和 41 例可评价不良反应。两组主要不良反应为血液学毒性,以白细胞和粒细胞的减少为主,但两组血液学毒性比较差异无统计学意义,见表 2。其余各项非血液学毒性,如:恶心/呕吐、腹泻、腹痛、肝脏酶学改变、血尿素氮/肌酐改变及脱发等不良反应发生率较低,两组比较大致接近,差异无统计学意义。但皮疹、呼吸困难、肌肉关节疼痛及周围神经病变的发生率试验组较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 血液学毒性比较

Table 2 Comparison of hematological toxicities in two groups

Toxicities groups	NCI toxic classifications				%	P
	I	II	III	IV		
Anemia						
Control	8	8	1	0	41.5	
Experimental	5	7	0	0	30.0	0.285
Leucopenia						
Control	9	16	4	1	73.2	
Experimental	9	14	2	1	65.0	0.429
Neutropenia						
Control	11	16	4	1	78.0	
Experimental	11	15	2	1	72.5	0.565
Thrombocytopenia						
Control	10	1	0	0	26.8	
Experimental	7	1	0	0	20.0	0.471

表 3 非血液学不良反应评价
Table 3 Comparison of non-hematological toxicities
in two groups

Toxicities groups	NCI toxic classifications				%	P
	I	II	III	IV		
Nausea / vomiting						
Control	9	16	3	0	68.3	
Experimental	6	13	1	0	50.0	0.096
Diarrhea						
Control	2	1	0	0	7.3	
Experimental	3	0	0	0	7.5	1.000
Abdominal pain						
Control	2	0	0	0	4.9	
Experimental	1	0	0	0	2.5	1.000
Rash						
Control	8	0	0	0	19.5	
Experimental	1	0	0	0	2.5	0.029
Transaminase elevated						
Control	4	1	0	0	12.2	
Experimental	3	0	0	0	7.5	0.712
Lesion of renal function						
Control	2	0	0	0	4.9	
Experimental	1	0	0	0	2.5	1.000
Respiratory distress						
Control	7	1	0	0	19.5	
Experimental	1	0	0	0	2.5	0.029
Muscles /extremities pain						
Control	20	6	1	0	65.9	
Experimental	7	1	0	0	20.0	0.000
Peripheral neuropathy						
Control	11	1	0	0	29.3	
Experimental	3	0	0	0	7.5	0.020
Baldness						
Control	18	7	2	0	65.9	
Experimental	16	5	1	0	55.0	0.321

3 讨论

紫杉醇是一种广谱植物类抗癌药物,它与微管多聚体结合,并抑制微管解聚,形成稳定的微管束,破坏肿瘤细胞的有丝分裂。紫杉醇在水中几乎不溶解,在乙醚中微溶^[1]。聚氧乙基蓖麻油在体内降解时会引起组胺释放而产生严重的过敏反应,主要表现为皮疹、低血压和呼吸困难,其反应率可高达25%~30%^[2]。为预防和减少严重过敏反应的发生,临床上在紫杉醇治疗前常规须预先给予大剂量的地塞米松和 H₂受体拮抗剂,但仍有一部分患者发生程度不等的过敏反应。另外,近年来肿瘤内科学中低剂量密集式化疗应用,需要在较短间歇期内反复予以大剂量激素预处理,使得临床处理过程过

于繁琐,更甚的是诱发激素的多种不良反应。因此,对紫杉醇制剂进行改造,简化预处理过程十分必要。

对于紫杉醇来说,脂质体作为其载体可显著提高药物的水溶性,降低耐药性,提高疗效,降低不良反应的特点^[3-4]。文献报道,紫杉醇脂质体在小鼠血液中的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)明显高于普通紫杉醇,但分配系数却低于后者,认为紫杉醇脂质体在血液循环中的时间延长而毒性降低^[5]。Fetterly 等^[6]也报道给小鼠分别静脉注射同等剂量(40 mg/kg)紫杉醇脂质体和以聚氧乙基蓖麻油及无水乙醇为复合溶媒的紫杉醇时,两种药物在小鼠血浆中的 AUC 值相近,但在不同组织中却有着明显不同。在皮肤、骨髓、脑、肾脏、肌肉等组织中,普通紫杉醇的 AUC 值明显高于紫杉醇脂质体,并且在小鼠骨髓中的分配系数是后者的 5 倍,认为同等剂量下紫杉醇脂质体对多种组织的毒性明显降低。从药代动力学来看,紫杉醇脂质体在大鼠体内分布比紫杉醇要快,其消除速度则相对较慢。与紫杉醇注射剂相比,大鼠注射紫杉醇脂质体后消除半衰期明显延长^[7]。因紫杉醇脂质体在肝、脾、肺等网状内皮系统较发达的脏器分布较多,并长时间保持在较高的浓度,在体内提供了一个缓慢释放药物的储存库,从而使得药物的毒性降低^[8]。

陈强等^[9]报道了一个Ⅲ期随机对照临床试验,比较紫杉醇脂质体和传统的紫杉醇对乳腺癌和非小细胞肺癌的疗效和毒性。试验组及对照组有效率差异均无统计学意义。血液学毒性及多数非血液学不良反应两组发生率无差异,但在呼吸困难、面部潮红、皮疹、肌肉疼痛等由于混合溶媒所造成的过敏反应方面,试验组发生率明显低于对照组。在皮疹、呼吸困难、肌肉关节疼痛及周围神经病变等方面,不良反应发生率与国内报道相似^[10]。此症状认为与紫杉醇复合溶媒在体内降解释放大量的组胺有关,而周围神经病变则多数认为是紫杉醇稳定微管的作用机制导致 Schwann 细胞受损和(或)神经元轴突运输的改变^[11-12],但近年来有研究认为紫杉醇的助溶剂聚氧乙基蓖麻油也可引起周围神经病变^[13-14]。本研究中观察到试验组周围神经病变发生率明显低于对照组,这不仅与紫杉醇脂质体在体内药代动力学发生了改变导致不良反应降低有关^[9],而且与紫杉醇脂质体制剂中不含可加重周围神经病变的聚氧乙基蓖麻油有一定关系。

紫杉醇脂质体由于制剂的改变,过敏反应和剂量限制性毒性之一的周围神经病变发生率大大减少,使得患者的耐受量有较大幅度的提高。Zhang 等^[15]报道了一项Ⅰ期临床研究结果显示脂质体紫

杉醇在 325 mg/m² 剂量强度时仍能很好的耐受, 显著高于普通紫杉醇推荐的 175 mg/m² 的常规剂量。而另一项 I 期临床研究结果也显示紫杉醇脂质体的最大耐受剂量(MTD)为 325 mg/m², 在此剂量水平观察到的周围神经病变与普通紫杉醇 175 mg/m² 剂量水平时发生的周围神经病变相当, 并推荐提高紫杉醇脂质体至 275 mg/m² 剂量水平以期进一步提高疗效^[16]。在既往紫杉醇治疗失败的实体瘤患者中, 应用提高紫杉醇脂质体剂量至 200 mg/m²/w 的三周疗法可观察到高达 59% 的疾病控制率, 并且耐受性良好^[17]。

综上所述, 紫杉醇脂质体与普通紫杉醇联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效相当, 在皮疹、呼吸困难、肌肉关节疼痛及周围神经病变等方面毒性明显降低。由于安全性的提高, 有望在提高剂量的基础上从而进一步提高治疗效果。

参考文献:

- [1] Singla AK, Garg A, Aggarwal D. Paclitaxel and its formulations int[J]. Int J Pharm, 2002, 235 (1-2): 179-192.
- [2] Price KS, Castells MC. Taxol reactions[J]. Allergy Asthma Proc, 2002, 23(3):205-208.
- [3] ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, et al. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy [J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(7):665-685.
- [4] Straubinger RM, Arnold RD, Zhou R, et al. Antivascular and antitumor activities of liposome - associated drugs[J]. Anti-cancer Res, 2004, 24 (2A): 397-404.
- [5] He L, Wang GL, Zhang Q. An alternative paclitaxel microemulsion formulation: hypersensitivity evaluation and pharmacokinetic profile[J]. Int J Pharm, 2003, 250(1):45-50.
- [6] Fetterly GJ, Straubinger RM. Pharmacokinetics of paclitaxel-containing liposomes in rats[J]. AAPS PharmSci, 2003, 5(4): E32.
- [7] 周卫, 吕琦, 翁帼英. 紫杉醇脂质体在大鼠体内的药动学[J]. 中国药科大学学报, 2001, 31 (6): 443-446.
- [8] 周卫, 翁帼英, 陈文忠, 等. 紫杉醇脂质体在大鼠体内的组织分布[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40 (18): 1402-1404.
- [9] 陈强, 张其中, 刘健, 等. 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇治疗乳腺癌和非小细胞肺癌的随机对照研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(3):190-192.
- [10] 陈颖波, 陈嘉, 张莉莉, 等. 国产紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌和乳腺癌的 III 期临床试验报告[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15 (5):708-710.
- [11] Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, et al. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66(3):218-228.
- [12] Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Kuskowski MA, et al. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat[J]. Brain Res, 2007, 1168:46-59.
- [13] Mielke S, Sparreboom A, Mross K. Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(1):24-30.
- [14] Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, et al. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(13):1590-1598.
- [15] Zhang JA, Anyarambhatla G, Ma L, et al. Ahmad I. Development and characterization of a novel Cremophor EL free liposome-based paclitaxel (LEP-ETU) formulation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(1):177-187.
- [16] Fetterly GJ, Grasela TH, Sherman JW, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of neutropenia during phase I development of liposome-entrapped paclitaxel [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(18):5856-5863.
- [17] Lim WT, Tan EH, Toh CK, et al. Phase I pharmacokinetic study of a weekly liposomal paclitaxel formulation (Genexol-PM) in patients with solid tumors[J]. Ann Oncol, 2010, 21 (2):382-388.

[编辑:刘红武;校对:杨 卉]