

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗一线治疗老年非小细胞肺癌临床疗效观察

林金兰, 郭天兴, 潘小杰, 徐振武

引用本文:

林金兰, 郭天兴, 潘小杰, 等. 长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗一线治疗老年非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(11): 909-912.

LIN Jinlan, GUO Tianxing, PAN Xiaojie, et al. Clinical Observation of Metronomic Oral Vinorelbine Monotherapy as First-line Treatment on Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(11): 909-912.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0841>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新辅助与辅助膀胱热灌注化疗治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的疗效对比

Effectiveness of Neoadjuvant and Adjuvant Bladder Intracavitary Hyperthermic Perfusion Chemotherapy (BHPC) on High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(03): 253-256 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1176>

脂质体紫杉醇在中晚期肺鳞癌维持治疗中的疗效观察

Clinical Efficacy of Liposomal Paclitaxel in Maintenance Treatment of Patients with Advanced Squamous Cell Lung Carcinoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(8): 583-586 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1042>

吉西他滨联合替吉奥治疗难治性鼻咽癌的疗效及其对免疫功能的影响

Clinical Efficacy of Gemcitabine plus S-1 on Refractory Nasopharyngeal Carcinoma Patients and Their Influence on Immune Function

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1014-1019 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0443>

口服依托泊苷治疗难治性转移性乳腺癌的疗效及安全性

Efficacy and Safety of Oral Etoposide on Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(5): 347-350 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.05.007>

调强放疗联合卡培他滨同步化疗及HIFU治疗非手术老年胰腺癌患者疗效观察

Efficacy of IMRT Combined with Capecitabine Concurrent Chemotherapy and High Intensity Focused Ultrasound for Elderly Patients with Non-operatable Pancreatic Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 48-52 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.010>



杂志官网



微信公众号

长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗一线治疗老年非小细胞肺癌临床疗效观察

林金兰¹, 郭天兴², 潘小杰², 徐振武¹

Clinical Observation of Metronomic Oral Vinorelbine Monotherapy as First-line Treatment on Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LIN Jinlan¹, GUO Tianxing², PAN Xiaojie², XU Zhenwu¹

1. Department of Thoracic Oncology, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fujian Medical University Provincial Clinical Medical School, Fuzhou 350001, China

Corresponding Author: Guo Tianxing, E-mail: lanscent@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and survival analysis of metronomic oral vinorelbine monotherapy on elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** We involved 56 chemotherapy-naïve elderly patients (≥ 75 yrs) with stage IIIB-IV NSCLC who received oral vinorelbine 50 mg per time, three times per week (Monday-Wednesday-Friday) continuously, until disease progression, unacceptable toxicity or patient refusal. Observation endpoints were overall response rate (ORR), overall survival (OS) and progression free survival (PFS). **Results** ORR was 17.9% with 9 cases (16.1%) of PR and 1 case (1.8%) of CR; 22 patients (39.3%) experienced stable disease lasting more than 12 weeks, leading to an overall DCR of 57.2%. Median progression-free survival was 5 months (range 3-22 months) and median overall survival was 9 months (range 4-31 months). Treatment was well tolerated with rare serious toxicity (grade 3-4). **Conclusion** Metronomic oral vinorelbine monotherapy is safe, reliable and could improve patients' life of quality, which provide an interesting option for clinic therapy decision on elderly patients with advanced NSCLC.

Key words: Vinorelbine; Elderly; Non-small cell lung cancer; Metronomic chemotherapy

摘要: 目的 探讨口服长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗在老年非小细胞肺癌患者中的临床疗效及生存时间分析。**方法** 选择56例年龄 ≥ 75 岁初治老年非小细胞肺癌患者, 给以口服长春瑞滨软胶囊50 mg 每次, 每周3次单药节拍化疗, 观察临床疗效、不良反应及总生存期和无进展生存期。**结果** 全部患者疗效评价CR 1例 (1.8%), PR 9例 (16.1%), ORR为17.9%; SD 22例 (39.3%), 并且稳定时间人均达12周以上, DCR达57.2%; 中位无进展生存期5月 (3~22月), 中位总生存期9月 (4~31月), 1年生存率为35.7% (20/56), 2年生存率为16.1% (9/56), 3~4级不良反应出现较少。**结论** 应用长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗安全可靠, 可有效改善生活质量, 为老年非小细胞肺癌患者临床综合治疗决策提供了新的思路。

关键词: 长春瑞滨软胶囊; 老年; 非小细胞肺癌; 节拍化疗

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

全国癌症统计数据显示肺癌发病率及死亡率高居恶性肿瘤首位, 每年新增发病约78.1万例, 占恶性肿瘤的20.55%^[1]。约75%的肺癌患者在诊断时已经是局部晚期或转移而失去手术机会, 晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗则以靶向治疗和全身化疗为主。以EGFR-TKI为代表的靶向治疗, 其疗效及安全性均优于化

收稿日期: 2018-06-22; 修回日期: 2018-08-30

基金项目: 福建省科技厅社会发展引导性重点项目 (2016Y0019, 2017Y0018)

作者单位: 1. 350014 福州, 福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科; 2. 350001 福州, 福建省立医院胸外科, 福建医科大学省立临床医学院

通信作者: 郭天兴, E-mail: lanscent@126.com

作者简介: 林金兰 (1981-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事晚期非小细胞肺癌的临床和基础研究工作

疗，NCCN指南已推荐为NSCLC的一线治疗方案。而对于缺乏敏感突变或者靶向治疗失败的NSCLC患者含铂两药化疗仍然是主要的治疗手段^[2]，但75岁以上的老年患者接受连续化疗仍然是临床面临的挑战。本研究应用长春瑞滨软胶囊口服单药节拍化疗治疗老年NSCLC得到良好的临床效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2015年1月—2016年6月福建省肿瘤医院就诊的初治晚期非小细胞肺癌患者56例，临床资料见表1。

表1 入组患者基线临床资料 (n=56)

Table1 Baseline clinical characteristics of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (n=56)

Characteristic	n(%)
Age(years)	
Median(range)	81(75-89)
Gender	
Male	39(69.6)
Female	17(30.4)
ECOG PS	
0	0(0)
1	21(37.5)
2	35(62.5)
Clinical stage	
ⅢB	20(35.7)
Ⅳ	36(64.3)
Smoking	
Never	5(8.9)
Past	29(51.8)
Current	22(39.3)
Serious co-morbid illness	
Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)	38(67.9)
Cardiovascular disease	27(48.2)
Diabetes	15(26.8)
Histology	
Squamous	31(55.4)
Adenocarcinoma(EGFR-)	17(30.4)
Large-cell carcinoma	5(8.9)
Undifferentiated	3(5.4)

1.1.1 入组标准 (1) 组织学和细胞学确诊的晚期NSCLC患者 (EGFR、ALK、ROS1检测为野生型)，临床分期为ⅢB且不愿接受常规化疗和放疗者，或Ⅳ期；(2) 无第二原发肿瘤病史；(3) 未接受过化疗、靶向、生物或免疫治疗；(4) 根据RECIST 1.1标准有可测量的病灶；(5) 预计生存3月以上，年龄≥75岁；(6) WHO体力状态评分 (PS) 0~2；(7) 具有足够的器官功能，心肝肾功能及血常规正常；(8) 能够依从研究要求，

签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1) 严重违反病例入组标准者；(2) 仅有不可测量且不可评价的病灶；(3) 有症状的脑转移、胸膜转移；(4) 治疗期间发生与试验因素无关的病情变化或死亡，不能继续研究者。

1.1.3 剔除标准 (1) 未按上述标准入组并完成有关检查治疗者；(2) 观察期间对靶病灶同时进行放疗者；(3) 观察期间合并使用其他抗肿瘤化疗药物者；(4) 因故和无故明显推迟给药时间超过2周者。

1.2 给药方法

治疗方案选择长春瑞滨软胶囊 (法国皮尔法伯公司产品) 口服单药节拍化疗，50 mg每次，用餐同服，隔天用药；3周为1周期，直至疾病进展或患者拒绝。如出现3/4级血液学或非血液学毒性或持续性2级毒性 (影响日常生活)，第一次出现时剂量减至30 mg，每周3次，第二次出现时剂量减至20 mg，每周3次，如果3~4级毒性仍然出现则永久停止。

1.3 评价方法

所有患者每2周期服药结束后进行评价，并于4周期后进行疗效确认。按RECIST 1.1实体瘤疗效评价标准分为完全缓解 (complete responses, CR)、部分缓解 (partial responses, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD)。主要研究终点是疾病控制率 (disease control rate, DCR) = CR + PR + SD 和客观缓解率 (overall response rate, ORR) = CR + PR，次要研究终点是无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)。

1.4 统计学方法

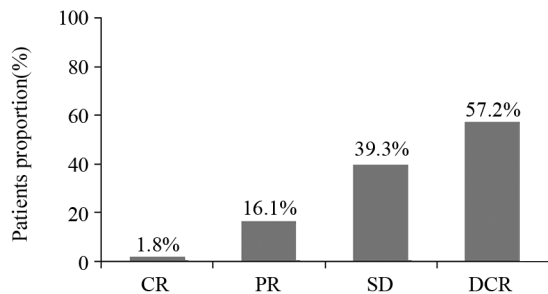
数据截止时间为2018年6月，代表最后一个患者随访结束，总生存期和无进展生存期以中位数及范围表示。

2 结果

2.1 治疗后疗效评价

全部患者共接受了293周期化疗，至少均进行1周期化疗，中位化疗4周期 (1~21周期)，接受4周期以上患者31例 (55.3%)，全组患者均按时接受随访。10例患者在2周期化疗后出现3~4级不良反应进行第1次减量为30 mg，其中6例白细胞减少、2例腹泻、1例呕吐、1例恶心。2例患者因再次出现4级白细胞减少伴发热进行第2次减量

为20 mg。减量后患者再未发生更严重的不良反应。全部患者疗效评价CR 1例（1.8%），PR 9例（16.1%），ORR为17.9%；SD 22例（39.3%），并且稳定时间人均达12周以上，DCR达到57.2%，见图1。



CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; DCR: disease control rate

图1 长春瑞滨软胶囊单药节拍治疗后疗效评价

Figure1 Clinical efficacy data at final analysis of metronomic oral vinorelbine monotherapy

2.2 生存时间分析

全部患者的生存时间分析显示，中位无进展生存期达到5月（3~22月），中位总生存期达9月（4~31月）。1年生存率为35.7%（20/56），2年生存率为16.1%（9/56）。在长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗失败后有16例（28.6%）接受了二线治疗，5例（8.9%）进行了三线治疗。

2.3 不良反应

全部患者口服长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗期间整体较为安全，3~4级不良反应出现较少，10例患者在2周期化疗后出现3级不良反应，其中6例白细胞减少、2例腹泻、1例呕吐、1例恶心。2例患者在第一次减量后因再次出现4级白细胞减少伴发热进行第二次减量。1~2级不良反应主要发生在白细胞减少48.2%，贫血44.6%，发热32.1%，腹泻10.7%，恶心8.9%，见表2。无治疗相关死亡病例，或需住院治疗的不良反应事件发生。治疗期间无输血或应用抗菌素，相关不良反应给以对症处理，如白细胞减少及粒细胞缺乏予粒细胞刺激因子，腹泻给以蒙脱石散口服，呕吐给以止吐药物等。

3 讨论

在确诊的每年新增NSCLC患者中，70岁以上患者接近总人群的一半，而≥80岁的老年患者仍达到12.4万人，是NSCLC治疗中不可忽视的人群。但对于老年患者的治疗存在传统的偏见，认为老年患者不宜化疗或无法耐受化疗。越来越多的证据^[3-4]显示，通过正确的治疗前评估，在同

表2 长春瑞滨软胶囊单药节拍化疗不良反应 (n(%))

Table2 Treatment-related toxicities at final analysis of metronomic oral vinorelbine monotherapy (n(%))

Toxicity	Total	Grade 1-2	Grade 3-4
Hematologist			
Anemia	25(44.6)	25(44.6)	0(0)
Leukopenia	34(60.7)	27(48.2)	7(12.5)
Neutropenia	6(10.7)	4(7.1)	2(3.6)
Non-hematological			
Fatigue	18(32.1)	18(32.1)	0(0)
Nausea	6(10.7)	5(8.9)	1(1.8)
Vomiting	4(7.1)	3(5.3)	1(1.8)
Diarrhea	8(14.3)	6(10.7)	2(3.6)
Mucositis	4(7.1)	4(7.1)	0(0)
Sensorial neuropathy	2(3.6)	2(3.6)	0(0)

等的治疗条件下老年患者获益及耐受性与年轻患者无差别，许多老年癌症患者通过正确的治疗可以获得数年以上的生存，因此，老年患者同样有治疗的需求和必要性。由于老年患者的生理特点和基础病的影响，存在生理功能降低、代谢能力差，合并用药多、药物相互作用复杂，联合方案耐受性差等问题，需权衡含铂联合化疗带来的获益与高风险的不良事件发生率，Santos等^[5]的Meta分析显示，含铂联合化疗与非铂单药相比未能改善生存，并且增加了不良事件风险，血栓栓塞增加45%，粒细胞缺乏增加26%，因此临床上亟需易于耐受且方便的有效治疗。

节拍化疗是近年兴起的新的化疗策略，Kerbel在总结大量文献研究的理论基础上提出节拍化疗的理念^[6]，采用低剂量化疗药物，即相当于常规剂量的1/10~1/3，不间断持续性或高频率（每周1~3次）给药，使药物能够长时间维持在相对较低、有效的血药浓度，以达到延长疾病控制时间，同时大大降低不良反应的目的。节拍化疗的靶标不再是肿瘤细胞，而是以肿瘤内活化内皮细胞、肿瘤干细胞、免疫细胞为治疗靶点的化疗模式。其实质就是抗肿瘤血管生成，也叫抗肿瘤血管生成化疗。节拍化疗抗肿瘤具有三重机制^[7]：（1）对肿瘤细胞的杀伤活性直接抑制肿瘤生长；（2）减少调节性T细胞和树突状细胞成熟，增强抗肿瘤免疫反应；（3）对血管生成的抑制作用，直接杀伤或抑制内皮细胞增殖，诱导内皮细胞凋亡抑制肿瘤新生血管生成。由于节拍化疗低剂量高频度长期给药，其抑制新生血管生长的效应也是长期持续的，在延长肿瘤控制的同时使不良反应降至最低，更适合老年患者。理想的节拍化疗药物需具备关键的两要素：（1）可作用于肿瘤内活化的血

管内皮细胞,抑制肿瘤新生血管生成,以发挥节拍化疗的最佳疗效;(2)口服剂型,方便使用以适应连续及高频给药。

长春瑞滨是自植物长春花提取的第三代化疗药物,通过作用于微管破坏肿瘤内皮细胞信号传导及迁移,以达到抗肿瘤血管生成作用。长春瑞滨联合铂类,无论用于鳞癌或是非鳞癌,均可使患者获益,是NSCLC的经典一线化疗方案^[8],与培美曲塞、吉西他滨、多西他赛等含铂化疗方案相比较,耐受性相似、疗效无明显差异。长春瑞滨软胶囊是长春瑞滨注射液的口服剂型,与长春瑞滨注射剂型具有相同的疗效。NAVotrial 01研究^[9]设计比较了长春瑞滨软胶囊联合顺铂与培美曲塞联合顺铂治疗晚期非鳞癌NSCLC,长春瑞滨软胶囊组与培美曲塞组疗效相当(DCR: 75% vs. 76.5%, PFS: 4.2月 vs. 4.3月, OS: 10.2月 vs. 10.8月),耐受性相似,发热性粒缺与非血液学毒性均罕见。Martoni等^[10]研究显示,在晚期NSCLC中长春瑞滨联合顺铂与吉西他滨联合顺铂疗效相当(ORR: 32.1% vs. 26.7%, 鳞癌亚组ORR: 45% vs. 36.8%, OS: 11月 vs. 11月),血小板减少(4.8% vs. 22.7%)及肝毒性发生率(0.8% vs. 8.1%)显著降低。GLOB3研究^[11]:在晚期非小细胞肺癌中长春瑞滨联合顺铂与多西他赛联合顺铂比较疗效相当,均有效改善总生存($P=0.668$),延缓至治疗失败时间($P=0.196$),血液学及非血液学不良事件发生率相近。

本研究应用长春瑞滨软胶囊口服节拍化疗治疗NSCLC显示耐受性较好,药物不良反应安全可控,对于老年NSCLC患者,口服给药更为方便,大部分患者更愿意接受口服给药,可减少36%住院治疗时间,并且避免注射并发症,更自由地与家人陪伴提高生活质量。长春瑞滨软胶囊对于部分肺鳞癌及非鳞癌但缺乏靶向治疗老年NSCLC患者进行单药治疗的良好可选择药物,提升了老年患者的依从性从而接受规范有效的治疗,延长总生存期。

参考文献:

- [1] 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 5-13. [Chen WQ, Li H, Sun KX, et al. Report of Cancer Incidence and Mortality in China, 2014[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2018, 40(1): 5-13.]
- [2] Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease[J]. Ann Oncol, 2014, 25(8): 1475-84.
- [3] Maher J. Silver survivors: how do we know if people are 'too old' for cancer treatment?[J]. Future Oncol, 2014, 10(11): 1811-3.
- [4] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2015, 385(9963): 117-71.
- [5] Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, et al. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, (10): CD010463.
- [6] Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(6): 423-36.
- [7] Gnoni A, Silvestris N, Licchetta A, et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality?[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 95(1): 46-61.
- [8] D'Addario G, Früh M, Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, Suppl 5: v116-9.
- [9] Bennouna J, Havel L, Krzakowski M, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in nonsquamous non-small-cell lungcancer: final results of an International randomized phase II study (NAVotrial 01)[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(4): 258-65.
- [10] Martoni A, Marino A, Sperandi F, et al. Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2005, 41(1): 81-92.
- [11] Tan EH, Rolski J, Grodzki T, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2009, 20(7): 1249-56.

[编辑: 黄国玲; 校对: 尤婷婷]