

# 多西他赛联合低剂量顺铂治疗晚期高龄非小细胞肺癌的临床研究

郭仁宏<sup>1</sup>, 唐桂棣<sup>1</sup>, 潘良熹<sup>1</sup>, 黄新恩<sup>1</sup>, 冯继锋<sup>1</sup>, 张全安<sup>2</sup>

Clinical Observation of Docetaxel Combined with Low-dose Cisplatin for Treating Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Elderly Patients

GUO Ren-hong<sup>1</sup>, TANG Gui-di<sup>1</sup>, PAN Liang-xi<sup>1</sup>, HUANG Xin-en<sup>1</sup>, FENG Ji-feng<sup>1</sup>, ZHANG Quan-an<sup>2</sup>

1. Department of Medical Oncology, Jiangsu Tumor Hospital, Nanjing 210009, China; 2. Department of Medical Oncology, Nanjing Tumor Hospital

**Abstract :Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of Docetaxel combined with low-dose Cisplatin as alternative chemotherapy for elderly patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC).

**Methods** Thirty-one patients were enrolled in the study. Each was treated as following: Docetaxel 40mg/m<sup>2</sup> infusion once per week for two weeks; Cisplatin 14mg/m<sup>2</sup>/d infusion on day1 ~ 5. After 2 consecutive treatment course, each for 4 weeks, evaluation of the short-term efficacy and adverse effects was carried out. **Results** The overall response rate was 32.3 % (10/31). CR0 (0 %), PR10 (32.3 %), SD16 (51.6 %), PD5 (16.1 %), median OS was 10.3 months. Hematologic toxicities, which were mild, included grade ~ neutropenia in 29.0 % (9/31). The major non-hematologic toxicity was weakness (45.2 %). **Conclusion** Weekly Docetaxel combined with low-dose Cisplatin as alternative chemotherapy is encouraging for elderly patients with advanced NSCLC.

**Key words**: Docetaxel; Cisplatin; Non small cell lung cancer (NSCLC); Drug therapy; Elderly

**摘要:目的** 探讨多西他赛联合低剂量顺铂治疗晚期高龄非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及毒副反应。**方法** 对 31 例晚期高龄 NSCLC 患者用多西他赛 40 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 每周 1 次, 连续 2 周; 顺铂 14 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 每天 1 次, 连用 5 次; 以上化疗方案每 4 周重复 1 次, 每例进行 2 周期化疗。**结果** 全组 31 例, 总有效率 32.3 % (10/31), 其中 PR10 例, SD16 例, PD5 例, 无 CR 病例, 中位生存时间 10.3 个月。

~ 度的中性粒细胞减少发生率为 29.0 % (9/31), 非血液学毒性主要为疲劳乏力等 (14/31, 占 45.2 %)。

**结论** 周剂量多西他赛联合低剂量顺铂是治疗晚期高龄 NSCLC 较好的化疗方案

**关键词**: 多西他赛; 顺铂; 非小细胞肺癌; 药物治疗; 老年人

中图分类号: R730.53; R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2008)01-0052-03

## 0 引言

随着人们物质文化生活的不断改善, 人们的平均寿命得到明显提高, 临床上 70 岁以上晚期高龄非小细胞肺癌(NSCLC)患者也日渐增多。为寻求高效低毒化疗方案, 在 2002 年 10 月 ~ 2006 年 05 月间, 我们采用多西他赛联合低剂量顺铂治疗 70 岁以上晚期高龄 NSCLC, 以探索该方案在该类患者中的有效性和安全性。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 31 例晚期高龄 NSCLC 中, 男 22 例, 女 9 例; 年龄 70 ~ 83 岁, 中位年龄 74 岁; PS0 ~ 2; 均经纤维支气管镜活检病理学或细胞学确诊, 其中鳞癌 18 例, 腺癌 10 例, 鳞腺癌 2 例, 大细胞未分化癌 1 例。中央型 19 例, 周围型 12 例。TNM 分期: A 期 8 例, B 期 18 例, 期 5 例。肺部原发和转移肿瘤(骨转移灶除外)均经 CT、B 超或 MRI 证实, 并有可测量病灶。5 例既往曾行化疗(单药口服或单药静脉治疗), 但至本次化疗均已间隔 1 个月以上, 6 例为手术后复发和(或)转移者; 所有病例既往均未行放射治疗; 预计生存期在 3 个月以上。治疗前均常规检查血常规、肝肾功能、心电图、胸部 CT。

31 例中合并非肿瘤合并症者有 26 例, 占全部病例 83.9 %, 其中合并高血压和(或)冠心病及脑梗

收稿日期: 2007-01-09; 修回日期: 2007-03-05

基金项目: 江苏省科技厅科研基金资助项目 (BS2006005)

作者单位: 1. 210009 南京, 江苏省肿瘤医院内科; 2. 江苏省南京市肿瘤医院内科

作者简介: 郭仁宏 (1963-), 男, 本科, 副主任医师, 主要从事肺癌、消化道肿瘤内科治疗的研究

塞后等心脑血管疾病者 18 例(58.1 %);合并慢性支气管炎和(或)肺气肿等慢性呼吸系统疾病者 17 例(54.8 %);合并糖尿病者 6 例(19.4 %)、合并消化道溃疡 7 例(22.6 %),同时合并三种或三种以上疾病者 11 例,占35.5 %。

1.2 用药方法 多西他赛 40 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,每周 1 次,连续 2 周;顺铂 14 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,每天 1 次,连用 5 次;用多西他赛前按常规给予预处理,以防止过敏反应及水钠潴留。预处理方法:给多西他赛前 1 d 开始口服地塞米松,早晚各 1 次,每次 4.5 mg,连用 3 d;用多西它赛前 30 min 给予甲氧苄啶 0.6 g 静脉滴注。所有患者常规应用 5-羟色胺 3 受体拮抗剂止吐治疗。以上化疗方案每 4 周重复 1 次,每例进行 2 周期化疗。

1.3 评定标准 客观疗效按 WHO 近期疗效标准<sup>[1]</sup>分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)进行评定,以 CR + PR 为有效,有效者 4 周后再次复查确认。不良反应按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分度标准<sup>[1]</sup>进行观察判断,分为 0~ 度。

2 结果

2.1 临床疗效 共 31 例参加评价,见表 1。总有效率32.3 % (10/31),其中 PR 10 例,SD 16 例,PD 5 例,无 CR 病例,中位生存时间10.3个月。

表 1 多西他赛联合低剂量顺铂治疗 70 岁以上  
晚期高龄 NSCLC 近期疗效

临床情况	例数	CR	PR	SD	PD	RR( %)
性别						
男	22	0	7	11	4	31.8
女	9	0	3	5	1	33.3
TNM 分期						
A	8	0	3	4	1	37.5
B	18	0	6	10	2	33.3
	5	0	1	2	2	20.0
病理类型						
鳞癌	18	0	7	10	1	38.9
腺癌	10	0	3	5	2	30.0
鳞腺癌	2	0	0	1	1	0
大细胞癌	1	0	0	0	1	0
肿瘤部位						
中央型	19	0	6	10	3	31.6
周围型	12	0	4	6	2	33.3

2.2 毒副反应 骨髓抑制是多西他赛的主要剂量限制性毒性,本组中性粒细胞减少的发生率为 100 %,其中 ~ 度减少为35.5 %,经使用 G-CSF 和(或) GM-CSF 治疗后白细胞均能恢复正常,未合并严重感染。血小板减少有 5 例(占19.4 %),主要

为 度,未使用 IL-11。化疗前常规应用 5-羟色胺 3 受体拮抗剂抗呕吐治疗后,恶心、呕吐等消化道反应发生率虽已明显下降,但仍有35.5 %的患者发生 ~ 度的上消化道反应。便秘的发生率较高(占 38.7 %)可能与常规应用 5-羟色胺 3 受体拮抗剂有关。其他不良反应如腹泻、口腔炎、疲劳乏力、感觉神经异常、肌肉关节痛及肝功能损害等发生率较低且较轻微。所有患者均按时完成了化疗,未观察到过敏反应的发生,见表 2。

表 2 多西他赛联合低剂量顺铂治疗 70 岁以上晚期高龄  
NSCLC 的毒副反应(例)

毒副反应				
中性粒细胞减少	9	11	7	4
血小板减少	5	1	0	0
恶心、呕吐	7	4	0	0
口腔炎	5	1	0	0
腹泻	8	2	1	0
便秘	10	2	0	0
转氨酶升高	5	1	0	0
疲劳乏力	9	4	0	0
感觉神经异常	5	0	0	0
肌肉关节痛	7	1	0	0

3 讨论

随着我国进入老龄化社会,晚期高龄非小细胞肺癌患者越来越多。而随着患者年龄的增长,晚期高龄非小细胞肺癌患者的伴随疾病的发生率也随之增高,Janssen-Heijnen 等<sup>[2]</sup>报道,70 岁以上男性非小细胞肺癌患者 73 %有伴随疾病,常见的为心血管疾病(31 %)、慢性阻塞性肺病(29 %);女性 61 %有伴随疾病,主要为心血管疾病(22 %)、高血压(22 %)和慢性阻塞性肺病(20 %)。本组 31 例 70 岁以上晚期高龄非小细胞肺癌患者中,伴随有非肿瘤合并症者有 26 例,占全部病例83.9 %,其中合并高血压和(或)冠心病及脑梗塞后等心脑血管疾病者 18 例(58.1 %);合并慢性支气管炎和(或)肺气肿等慢性呼吸系统疾病者 17 例(54.8 %)、合并糖尿病者 6 例(19.4 %)、合并消化道溃疡 7 例(22.6 %),同时合并三种或三种以上疾病者 11 例,占35.5 %。

有文献报道<sup>[3]</sup>对 86 例一般行为状况良好(PS = 0 或 1)的 70 岁以上的晚期高龄非小细胞肺癌进行化疗,结果显示对 70 岁以上的高龄非小细胞肺癌患者进行以铂类为主的化疗,其有效率、生存率和生活质量改善情况与 70 岁以下的患者无差异,但粒细胞降低和神经毒性的发生率较 70 岁以下者为高。分析原因可能与晚期高龄非小细胞肺癌患者各个脏器功能降低,对化疗的耐受性降低,以及合并有其他非肿瘤伴随疾病有关。因此,一直以来,老年晚期非

小细胞肺癌的化疗始终没有统一标准的化疗方案,寻找高效低毒并适合晚期高龄非小细胞肺癌患者的化疗方案就成了临床肿瘤医生寻求的目标之一。多西他赛  $75\text{ mg/m}^2$ ,顺铂  $75\text{ mg/m}^2$ ,每 3 周 1 次的方案已被广泛应用在非小细胞肺癌的治疗上,并显示出良好的疗效,但中性粒细胞减少是其剂量限制性毒性。相关的 I 期和 II 期的临床研究显示,该方案的临床疗效在 32%~39%之间,但 II 度的中性粒细胞减少的发生率较高(75%~85.5%)<sup>[4]</sup>。为减少多西他赛的血液学毒性,不少研究者采用周剂量疗法,结果显示周剂量疗法不但不影响临床疗效,而且血液学毒性也明显降低<sup>[5,6]</sup>。顺铂在胃癌治疗中已被证实,顺铂的高低剂量对胃癌的治疗效果没有明显影响<sup>[7]</sup>。为此我们采用多西他赛( $40\text{ mg/m}^2$ ,每周 1 次,连续 2 周)联合低剂量顺铂( $14\text{ mg/m}^2$ ,每天 1 次,连用 5 次)治疗 70 岁以上晚期高龄非小细胞肺癌患者,以探索该方案在该类患者中的有效性和安全性。研究结果表明,该方案不但疗效确切(有效率 32.3%),而且毒副作用不大(II 度白细胞减少为 35.5%,使用 G-CSF 和(或) GM-CSF 治疗后白细胞均能恢复正常,且未合并严重感染)。治疗过程中也未发现有增加或加重原有非肿瘤伴随疾病的病例。也无一病例因化疗所致毒副反应而延迟或停止化疗。

(上接第 51 页)

可使 80% 的患者获得局部控制。原则上,先化疗然后行手术治疗,彻底切除后再行放化疗。根据肿瘤的位置、大小及浸润范围可行肿瘤部分切除、膀胱部分切除或膀胱全切,术后配合放疗。由于局部手术治疗效果不好,有人强调早期行包括前列腺在内的根治性膀胱全切,其长期存活率可达 40%<sup>[4]</sup>。Freitas 等<sup>[5]</sup>对术前放疗的 5 例病人行根治后的尿流转道术,效果满意,且无肿瘤复发,认为该方法简单,可以选择使用。而 Aydoganli 等<sup>[6]</sup>对 1 例 76 岁的老年患者行放疗后的膀胱部分切除,术后 6 个月便复发。VAC 方案(长春新碱+放线菌素 D+环磷酰胺)是目前常用的辅助化疗方案,每 4 周为一周期,根据效果和病情具体拟定治疗时间,一般疗程需 2 年。但文献报道,年龄是 VAC 化疗药物诱导肝病的危险因素,特别是对于年轻的膀胱横纹肌肉瘤患者,临床用药时需要重视<sup>[7]</sup>。本组 2 例使用后均未见相关并发症出现,1 例术后 2 年仍恢复良好。Hulse 等<sup>[8]</sup>综合治疗 8 例年龄在 21~75 岁的患者,7 例病人术后生存 4~28 个月(平均 15.3 月)后因并发转移而死亡。另 1 例患者无病生存 48 个月依然无转移,因此认为成人膀胱横纹肌肉瘤转移复发率高,有效的综合治疗方法应该成为这类患者的优

本研究表明,多西他赛联合低剂量顺铂方案对于 70 岁以上晚期高龄非小细胞肺癌患者,不但疗效确切,而且毒副反应较轻,较适合晚期高龄非小细胞肺癌患者,及其他非肿瘤伴随疾病较多、体质较差的晚期高龄非小细胞肺癌患者。

#### 参考文献:

- [1] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2003. 97-107.
- [2] Janssen Heijnen ML, Smulders S, Lennertmens VE, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small lung cancer[J]. Thorax, 2004, 59(7): 602-607.
- [3] Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin based therapy for elderly patients with advanced Non-small cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592 a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(3): 173-181.
- [4] Fossli FV, Lee JS, Murphy WK, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(6): 1238-1244.
- [5] Hainsworth JD, Greco FA. Phase II trial of weekly docetaxel in patients with advanced refractory cancer[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(59): 234-238.
- [6] Luck HJ, Donne S, Glaubitz M, et al. Phase II study of weekly docetaxel in heavily pretreated breast cancer patients[J]. Eur J Cancer, 1997, 33(suppl8): 158-162.
- [7] Sasaki T, Maeda Y, Kobayashi T, et al. Standard chemotherapy for gastrointestinal malignancies based on evidence[J]. Jpn J Cancer Chemother, 2000, 27(2): 166-176.

[编辑:周永红;校对:杨 卉]

先选择。

#### 参考文献:

- [1] Shapiro E, Strother D. Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma[J]. J Urol, 1992, 148(6): 1761-1768.
- [2] Lauro S, Lalle M, Scucchi L, et al. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder in an elderly patient[J]. Anticancer Res, 1995, 15(2): 627-629.
- [3] Zari M, Sonpavde G, Shen S, et al. Patients With Unusual Bladder Malignancies and a Rare Cause of Splenomegaly: CASE 2. Rhabdomyosarcoma of the Urinary Bladder in an Adult[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19): 4459-4460.
- [4] Russo P, Brady MS, Conlon K, et al. Adult urological sarcoma[J]. J Urol, 1992, 147(4): 1032.
- [5] Freitas RG, Nobre YT, Macedo AJr, et al. Continent urinary reconstruction in rhabdomyosarcoma: a new approach[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(9): 1333-1337.
- [6] Aydoganli L, Tarhan F, Atan A, et al. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder in an adult[J]. Int Urol Nephrol, 1993, 25(2): 159-161.
- [7] Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age Is a Risk Factor for Chemotherapy-Induced Hepatopathy With Vincristine, Dactinomycin and Cyclophosphamide[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(10): 1895-1901.
- [8] Hulse N, Raja S, Kumar A, et al. Rhabdomyosarcoma of the extremities in adults[J]. Acta Orthop Belg, 2006, 72(2): 199-203.

[编辑:安 凤;校对:刘红武]