论著

文章编号:1000-5404(2012)14-1450-04

吉西他滨与紫杉醇联合奈达铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及毒性反应观察

邵克锐,王建春 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[摘要] **目的** 观察吉西他滨联合奈达铂化疗方案对照紫杉醇联合奈达铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效及毒性反应。**方法** 经组织病理学确诊为非小细胞肺癌,TNM 分期为晚期的患者,共 133 例,按单纯随机法分为 2 组:吉西他滨组 67 例,采用吉西他滨(Gem)1 000 mg/m^2 D1、D8 + 奈达铂(NDP)80 mg/m^2 D1(或 D8)方案,紫杉醇组 66 例,采用紫杉醇(PTX)175 mg/m^2 D1 + 奈达铂 80 mg/m^2 D1 方案,21 d 为 1 个周期。于第 2 周期末评定靶病灶变化,对靶病灶无变化或增大者转 2 线方案化疗。对靶病灶缩小者继续原方案化疗,于第 4 周期末进行疗效评价,并对 2 种方案的毒性反应比较。**结果** 全部完成4 个周期者,吉西他滨组 55 例,治疗有效率 54.55%,部分缓解的 30 例中鳞癌占 27 例;紫杉醇组 51 例,治疗有效率 50.98%,部分缓解的 26 例中腺癌占 24 例。血液毒性在吉西他滨组化疗各周期均有不同程度白细胞降低,以Ⅰ、Ⅱ为主。第 4 周期末,发生Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制患者中,2 组间白细胞和血小板受抑制无差异($P>0.05$);而血红蛋白下降,吉西他滨组高于紫杉醇组,2 组间差异有统计学意义($P<0.05$);非血液毒性中便秘在吉西他滨组高于紫杉醇组($P<0.05$),脱发、肌痛、周围神经损害紫杉醇组高于吉西他滨组($P<0.05$),其余症状在 2 组间无差异($P>0.05$);2 组患者均无化疗相关性死亡。**结论** 2 种化疗方案,近期疗效无差异。从组织类型亚型观察,鳞癌选择吉西他滨,非鳞癌选择紫杉醇更适合。2 组患者的毒性反应均能耐受,吉西他滨组患者毒性反应的主观症状较少,因而耐受性及依从性更好。

[关键词] 吉西他滨;奈达铂;晚期非小细胞肺癌;毒性反应

[中图法分类号] R734.2;R969.4;R979.1 [文献标志码] A

Efficiency and toxic reaction of nedaplatin combined with gemcitabine or paclitaxel in treatment of advanced non-small cell lung cancer: report of 133 cases

Shao Kerui, Wang Jianchun (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the efficiency of gemcitabine combined with nedaplatin chemotherapy or paclitaxel combined with nedaplatin chemotherapy regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer and their toxic reaction. **Methods** A total of 133 patients with histopathological diagnosis of non-small cell lung cancer, and TNM staging of advanced who hospitalized in our hospital during January 2010 to September 2011 were prospectively enrolled, and then randomly, divided into 2 matched groups, gemcitabine group ($n=67$) and paclitaxel group ($n=66$). The patients from the former group were treated with a regimen of gemcitabine (Gem) 1 000 mg/m^2 D1, D8 + nedaplatin (NDP) 80 mg/m^2 D1 (or D8) scheme. While, those of the later group received a treatment of paclitaxel (PTX) 175 mg/m^{2}D1 + 80mg/m^2 D1 nedaplatin regimen, for a period of 21 d. In the end of second cycle, the change of target tumor mass was finally evaluated. For the mass without change or increased in size, second-line chemotherapy was carried out. For the target mass was decreased in size, former chemotherapy was continued. The final efficiency of the 2 regimens was assessed in the the end of fourth cycle, and their toxicity reactions were compared. **Results** There were 55 patients of gemcitabine group who completed 4 cycles of chemotherapy, and 30 of them achieved complete (CR) or partial remission (PR), including 27 cases of squamous cell carcinoma. The treatment efficiency was 54.55%. Fifty-one patients of paclitaxel group completed the 4 cycles, with 26 cases achieving CR or PR, including 26 cases of adenocarcinoma, with a efficiency of 50.98%. Hematologic toxicity of gemcitabine chemotherapy displayed the leukocytes was decreased at different degrees, mainly Ⅰ to Ⅱ. But no significant difference was found in the white blood cells and platelets for the patients with Ⅲ and Ⅳ bone marrow depression patients between the

[通信作者] 王建春,电话:(023)68774603, E-mail: wjc5577@126.com

2 groups ($P>0.05$). But hemoglobin was decreased, with gemcitabine group significantly higher than paclitaxel group ($P<0.05$). There were more constipation found in the gemcitabine group than paclitaxel group ($P<0.05$), but more hair loss, peripheral nerve damage, and myalgia in paclitaxel group than gemcitabine group ($P<0.05$). No difference was observed in other symptoms between the 2 groups ($P>0.05$). Also no chemotherapy related death was seen in the 2 groups. **Conclusion** There is no significant difference in short-term efficiency of the 2 chemotherapy regimens. Gemcitabine may be suitable to squamous cell carcinoma, while paclitaxel to non squamous cell carcinoma. Toxic reactions are tolerant to the patients of 2 groups. Gemcitabine groups have less subjective symptoms, so have better tolerance and compliance.

[**Key words**] gemcitabine; nedaplatin; advanced non small cell lung cancer; toxic reaction

Corresponding author: Wang Jianchun, Tel: 86-23-68774603, E-mail: wjc5577@126.com

化疗是治疗晚期肺癌的主要手段之一,选择敏感药物并制定合理化疗方案尤显重要。但既往化疗药物毒性反应大,尤其消化道症状和化疗相关死亡,使众多患者对化疗形成了偏见,以致恐惧化疗,并成为放弃化疗的首要原因。随着第3代化疗药物应用于临床,毒性反应大幅下降,患者依从性显著提高,接受化疗的患者增加。目前非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)的标准一线化疗方案,以含铂两药方案占主导。3代新药与铂类联合用药比单药有效率得到提高[1],Ⅲ期随机临床实验表明:许多含铂两药方案具有相似的客观缓解率和生存率[2]。而与新型铂类联用降低了部分毒性反应。我科对133例确诊晚期非小细胞肺癌患者,采用吉西他滨联合奈达铂对照紫杉醇联合奈达铂化疗,观察近期疗效及药物相关毒性反应。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

全部病例系重庆市第三军医大学新桥医院呼吸科2010年1月至2011年9月住院患者,经组织病理学确诊为非小细胞肺癌,按UICC 2009版肺癌TNM分期为Ⅲb期或Ⅳ期,未接受其他抗癌治疗,如放疗、靶向治疗、免疫抑制剂等,均为初治。共133例,男性94例,女性39例。年龄39~80岁。按单纯随机法分为2组,吉西他滨组67例,年龄(60.53±9.15)岁,鳞癌41例,腺癌22例,腺鳞癌2例,肉瘤样癌1例,细支气管肺泡癌1例;紫杉醇组66例,年龄(58.93±9.13)岁,腺癌42例,鳞癌20例,类癌1例,细支气管肺泡癌3例。2组间年龄、体质和PS评分均有可比性。全部病例PS评分均≤2分。

1.2 方法

吉西他滨组采用吉西他滨第1、8天+奈达铂第1天(或第8天)方案,紫杉醇组采用紫杉醇第1天+奈达铂第1天方案,21 d为1个周期。注射用吉西他滨系江苏豪森药业股份有限公司生产,商品名:泽菲;注射用奈达铂系山东齐鲁制药有限公司生产,商品名:鲁贝;注射用紫杉醇系北京双鹭药业股份公司生产,商品名:欣尔佳。按体表面积计算药物用量:吉西他滨1 000 mg/m^2,奈达铂80 mg/m^2,紫杉醇175 mg/m^2。吉西他滨组第1、8天及紫杉醇组化疗前15 min均给予雷尼替丁100 mg静脉滴注、地塞米松10 mg静脉推注,化疗期间均予托烷司琼或昂丹司琼预防呕吐。

1.3 疗效评定及毒性反应统计

每周期均对毒性反应、患者体能、继续化疗风险进行评估。于第2周期末根据影像学资料评定靶病灶变化,对靶病灶无变化或增大者改2线方案,不纳入疗效评价和毒性反应统计。对全部完成4个化疗周期后评价疗效,按2000年RECIST标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化或稳定(NC或SD)、进展(PD)。总有效率(RR)=CR+PR。

1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS 18.0(PASW)软件处理。计数资料采用χ^2检验,计量资料采用t检验。

2 结果

2.1 近期疗效

于第2周期末测量靶病灶变化,2组病灶缩小无差异($P>0.05$)。对靶病灶无缩小病例,均转2线方案。全部完成4周期化疗者,吉西他滨组55例,治疗有效率54.55%,部分缓解的30例中鳞癌占27例;紫杉醇组51例,治疗有效率50.98%,部分缓解的26例中腺癌占24例,2组间无统计学差异($P>0.05$),见表1。

表1 2组化疗方案靶病灶变化及疗效对照

组别	第2周期末靶病灶变化(例)				第4周期末疗效(例)					
	n	缩小	无变化	增大	n	CR	PR	SD	PD	RR
吉西他滨组	67	55	11	1	55	0	30	22	3	54.55%
紫杉醇组	66	51	15	0	51	0	26	20	5	50.98%

2.2 毒性反应

非血液毒性方面,恶心呕吐、腹痛、腹泻、肝功异常、眩晕乏力,2组间无显著差异($P>0.05$);便秘在吉西他滨组高于紫杉醇组($P<0.05$);脱发、肌痛、周围神经损害则紫杉醇组高于吉西他滨组($P<0.05$)。见表2。

血液毒性方面,吉西他滨组化疗各周期均有不同程度白细胞降低,以Ⅰ、Ⅱ为主,多发生于第5~12天。使用G-CSF治疗2~3 d后恢复。见表3。

在第4周期化疗结束时,骨髓Ⅲ、Ⅳ度抑制者,2组间白细胞和血小板抑制均无差异($P>0.05$);而血红蛋白下降,吉西他

滨组高于紫杉醇组,2组间差异有统计学意义($P<0.05$),在分别予重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、重组人白介素11及输注红细胞悬液等治疗均于3周内恢复安全水平。见表4。

表2 2组患者非血液毒性反应例数及发生率

毒性反应	吉西他滨组($n=55$)					紫杉醇组($n=51$)				
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	发生率(%)	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	发生率(%)
恶心呕吐	13	3	0	0	29.09	6	6	0	0	23.53
腹痛	3	0	0	0	5.45	6	0	0	0	11.76
便秘	20	9	2	0	56.36	11	0	0	0	21.57[a]
腹泻	5	0	0	0	9.09	3	0	0	0	5.88
肝功异常	3	0	0	0	5.45	3	0	0	0	5.88
皮疹	3	0	0	0	5.45	2	0	0	0	3.92
脱发	3	0	0	0	5.45	12	25	1	0	74.51[a]
肌痛	0	0	0	0	0	9	0	0	0	17.65[a]
周围神经损害	0	0	0	0	0	3	3	0	0	11.76[a]
眩晕、乏力	10	0	0	0	18.18	6	0	0	0	11.76

a: $P<0.01$,与吉西他滨组比较

表3 2组患者各周期化疗后外周血值($\bar{x}\pm s$)

组别	化疗周期	白细胞($\times10^9$/L)	血红蛋白(g/L)	血小板($\times10^9$/L)
吉西他滨组	第1周期	4.78±1.90	113.55±15.19	185.55±66.48
	第2周期	3.12±1.46	104.16±18.00	253.60±112.07
	第3周期	3.25±0.84	99.24±20.65	205.26±89.11
	第4周期	3.23±0.94	90.38±5.50	193.47±93.06
紫杉醇组	第1周期	6.14±2.31	122.81±16.78	195.76±61.37
	第2周期	5.75±2.25	124.76±19.03	186.19±82.56
	第3周期	5.65±2.07	117.90±27.96	145.30±64.87
	第4周期	5.52±1.76	106.31±17.77	144.56±78.53

表4 2组患者化疗各周期骨髓受抑制分度(例)

组别	白细胞				血红蛋白				血小板			
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
吉西他滨组($n=55$)												
第1周期	8	10	1	0	14	4	1	0	1	3	0	0
第2周期	18	15	8	4	18	5	7	0	0	0	2	0
第3周期	29	16	3	0	23	12	6	1	3	1	3	0
第4周期	19	19	5	0	15	15	12[a]	3[a]	0	2	3	0
紫杉醇组($n=51$)												
第1周期	5	2	0	0	7	2	0	0	1	0	0	0
第2周期	7	2	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0
第3周期	5	3	3	0	13	3	3	0	5	3	3	0
第4周期	6	3	3	0	13	16	0	0	10	3	3	0

a: $P<0.05$,与紫杉醇组比较

3 讨论

铂类抗肿瘤药属细胞周期非特异性药物,其抗肿瘤作用的机制是与细胞核内基因DNA结合,使DNA链局部扭结或释旋,阻止DNA聚合酶推进,从而抑制DNA合成与复制。吉西他滨为核苷类似物,属第3代细胞周期特异性抗肿瘤药,主要杀伤DNA合成处于S期的细胞,同时也阻断细胞增殖由G_1向S期过渡的进程,它经细胞内磷酸化后渗入肿瘤细胞DNA中,导致细胞死亡。紫杉醇是植物类抗癌药,它能够促使微管聚合,从而影响肿瘤细胞的有丝分裂,造成细胞死亡。吉西他滨具有毒性低,与其他化疗药物无叠加毒性等特点,成为联合化疗理想的候选药物[3]。紫杉类、吉西他滨、长春瑞滨等与铂类联合用于NSCLC的一线化疗较以前所应用的方案有更高的有效率[4]。国外研究[5]把NSCLC患者随机分成4组,分别接受紫杉醇加顺铂、紫杉醇加卡铂、多西紫杉醇加顺铂和吉西他滨加顺铂的化疗,结果4组治疗方案均有较好的疗效,且疗效相似。张明慧等[6]回顾TP、GP、NP、DP 4种化疗方案治疗不同组织学类型NSCLC疗效相似,不良反应存在差异。

国内外含铂化疗方案中以选顺铂、卡铂为主,美国临床肿瘤学会Ⅳ期非小细胞肺癌化疗的临床实践指南推荐:第3代细胞毒性药物均可选顺铂或卡铂联用,尚未推荐使用奈达铂。综合有效性、安全性和使用上的便利性来考虑,奈达铂治疗非小细胞肺癌优于顺铂[7]。顺铂的疗效、市场等综合评价得分名列前茅,奈达铂对头颈部肿瘤的有效率超过40%,优于顺铂,对肺癌疗效与顺铂相当[8]。

肿瘤患者于化疗前常担心严重毒性反应导致生活质量下降、病情加重,甚至加速死亡等。从临床与患者沟通来看,患者更重视是否会出现消化道症状和影响进食。故选取疗效相当,毒性反应症状在主观感觉上较轻的化疗方案,更符合患者及家属心理。奈达铂无需水化,对老年患者无增加心脏负荷相关危险,患者依从性更高。吉西他滨与奈达铂联用,给药方便,无需特殊预处理。梁惠芳等[9]报道奈达铂联合吉西他滨对于晚期NSCLC有效率为46.17%,本资料显示吉西他滨组对鳞癌,紫杉醇组对腺癌更敏感,与有关研究[10-11]相似。2组病例治疗有效率均高于50%,可能与第2周期末对靶病灶无缩小者已转2线治疗,参与继续化疗者均为敏感对象有关。在毒性反应方面,吉西他滨组消化道症状以轻度恶心、轻中度便秘多见,病员均能耐受。骨髓抑制以白细胞、血红蛋白降低为主,血小板下降较轻。每周期外周血各系并非完全随化疗进程而进行性下降,可能与G-CSF使白细胞恢复较快,血小板参考值范围大等因素有关。有资料[12]认为吉西他滨联合奈达铂以血小板降低为主,本结果与之不完全一致。当骨髓抑制在Ⅱ度及以下,患者几乎无自觉症状。近期研究培美曲塞联合铂类治疗非鳞NSCLC疗效显著,耐受性更好,对于身体状况不佳的老年患者以及不能耐受贫血、脱发、血小板减少的患者,可能更适合作为治疗晚期NSCLC的一线化疗方案[13],但由于国内医疗费用方面原因,尚难成为首选。

在本资料中,第2周期末对靶病灶无变化者,均转二线方案。对于化疗中期评定为NC(或SD)是否需

调整方案的问题,有学者[14]认为,如果通过化疗肿瘤缩小并稳定,这些化疗药物只要能耐受,应持续应用下去。在停用1个药物或无效的联合用药方案,患者必须显示出不可逆转的疾病进展证据。对于疾病稳定或者对一线治疗有反应的患者,证据并不支持继续使用细胞毒性化疗至疾病进展或在疾病进展之前更换化疗方案[15]。因此,化疗期间转换方案是否对患者更有利,有待继续探讨。

本研究表明,2种方案治疗晚期非小细胞肺癌,近期疗效无差异,鳞癌选择吉西他滨,非鳞癌选择紫杉醇更适合。2组患者的毒性反应均能耐受,吉西他滨组患者毒性反应的主观症状较少,患者有更好的耐受性及依从性。因未对远期疗效、中位生存率观察,尚需进一步临床研究。

参考文献:

[1] 李伟, 周彩存. 晚期非小细胞肺癌化疗新进展[J]. 癌症进展杂志, 2009, 7(4): 359-364, 358.
[2] Kelly K, Crowley J, Bunn P A Jr, *et al*. Randomized phase Ⅲ trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13): 3210-3218.
[3] 王晓稼, 抗肿瘤新药吉西他滨临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11(1): 69-71.
[4] Stinchcombe T E, Socinski M A. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2008, 13(Suppl 1): 28-36.
[5] Schiller J H , Harrington D, Belani C P, *et al*. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.
[6] 张明慧, 胡义德, 仲晨. 含顺铂的4组联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效比较[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(8): 744-747.
[7] 管忠震, 徐瑞华. 奈达铂临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(13): 774-780.
[8] 李汾, 李树业, 孟勇. 新一代铂类药物-奈达铂研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2004, 12(1): 74-75.
[9] 梁惠芳, 刑世江, 林淑珍. 奈达铂联合吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤预防与治疗, 2008, 21(1): 73-75.
[10] 邵宜, 马力, 马彬, 等. 紫杉类药物每周与三周方案比较治疗非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(5): 602-608.
[11] 王宏, 潘世扬, 陈燕华, 等. 常用化疗药物对不同组织类型非小细胞肺癌体外药敏实验[J]. 江苏医药, 2005, 31(10): 721-722.
[12] 刘淑, 郑玉龙, 王伟, 等. 吉西他滨联合奈达铂与吉西他滨联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(4): 722-724.
[13] 张冠中, 焦顺昌. 培美曲塞治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 山东医药, 2011, 51(15): 113-114.
[14] 罗伯特 J. 肺癌[M]. 赫捷, 译. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 121-129.
[15] Azzoli C G, Baker S Jr, Temin S, *et al*. 美国临床肿瘤学会Ⅳ期非小细胞肺癌化疗的临床实践指南更新[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(3): 171-189.

(**收稿**:2011-11-16;**修回**:2012-02-09)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2012)14-1453-01

个案与短篇

成人眼球内视神经胶质瘤1例

兰 芬,蒋 炜,邱 敏 (610083 成都,成都军区总医院眼科)

[**关键词**] 球内视神经胶质瘤;成人;临床分析
[**中图法分类号**] R774.6 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,男性,22岁。主因"右眼视力下降2周"来我院就诊,以"左眼底肿瘤(性质待查)"收入院。自发病以来,患者全身一般情况良好,眼部检查:右眼视力0.4(矫正无效),左眼视力1.0,双眼球无突出,眶压正常,眼压:右眼14 mmHg,左眼13 mmHg。眼球正位,各方向运动正常,双眼结膜无充血,屈光间质透明,左眼底(-),右眼底见视乳头边界清楚,视乳头上方见大小约8 DD×4 DD的纵行黄白色隆起,其表面可见视网膜血管,周围异常色素脱失沉着,黄斑区结构紊乱,余视网膜表面散在色素脱失小斑,下方视网膜小静脉血管白鞘改变(图1)。眼部B超提示:右眼后壁紧贴视乳头处隆起占位性病灶,血流极其丰富,肿瘤(血管瘤)可疑。建议结合其他影像学检查。眼底血管造影提示:右眼视乳头上方异常隆起早期呈低荧光,隆起其间大量扩张的血管荧光,后期呈渗漏高荧光,其周围可见色素紊乱的高低异常荧光,视网膜前脱色素斑对应高荧光,下方周边视网膜细小血管渗漏荧光;眼眶CT提示:右侧眼环后部可见椭圆形致密影,紧贴视神经起始部区域(图2)。眼眶MR及增强提示:右侧眼环后部异常信号影,紧贴视神经起始部区域,增强后呈轻中度强化。结合CT提示脉络膜骨瘤,其他不除外。为明确肿瘤性质,行右眼玻璃体切割+肿物活检术,术后辅以810激光光凝治疗。术中所见:肿瘤边缘视网膜浅脱离,肿瘤表面视网膜可见增殖膜及新生血管生长,眼内电凝沿肿瘤表面中央切开视网膜,取出大部分瘤体组织送检。病检结果回报:毛细胞型星形细胞瘤,CFAP(++)/P53(-)/Bcl-2(+)/CD34(-)/S-100(+)/Pgp9.5(+)/Vim(++)/CK(-)/EmA灶(+)/Ki-67(+,30%);病理诊断:视神经胶质瘤。

[**通信作者**] 兰 芬,E-mail:32336617@qq.com

(下转1468页)