维普资讯 http://www.cqvip.com



临床研究 文章编号:0253-3626(2007)07-0746-03

# 卡铂联合足叶乙甙二线治疗 17 例小细胞肺癌疗效分析

粟 毅

(重庆医科大学附属第一医院肺科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨卡铂联合足叶乙甙 (Carboplatin + etoposide, CE)二线方案治疗复发小细胞肺癌(Small-cell lung cancer, SCLC)的疗效。方法:收集法国波尔多大学医院呼吸科自 1999 年 1 月 ~2003 年 12 月收治的 17 例阿霉素、足叶乙甙、异环磷酰胺联合一线化疗复发或进展后继以 CE 二线化疗的 SCLC 患者完整的病例资料,回顾性分析 CE 二线化疗的有效率、不良反应和患者的生存期。结果:17 例病人中,化疗总有效率(Objective response,OR)为 41.2%,无进展生存期为 4.3 个月,中位生存期为 5.7 个月,3~4 度粒细胞减少、贫血、恶心呕吐发生率分别为 35.3%、29.4%、5.9%。结论:CE 二线治疗不含铂一线方案化疗后复发或进展的 SCLC 有一定疗效,主要不良反应为粒细胞减少和贫血,可作为临床实际工作中 SCLC 二线化疗方案的选择,值得进一步研究。

【关键词】小细胞肺癌;卡铂;足叶乙甙

【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-02-25

# Efficacy of carboplatin plus etoposide as second-line treatment on 17 patients with small cell lung cancer

*SU Yi*

(*Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy of Carboplatin plus Etoposide (CE) as second-line regimen in previously treated Small cell lung cancer (SCLC). *Methods*: The medical documents of 17 patients with recurrent SCLC, who experienced relapse after initial Adriamycin, Etoposide plus ifosfamide chemotherapy and accepted second-line CE treatment, were collected from Jan. 1999 to Dec. 2003 in the Service of Respiratory Diseases, University Hospital, Bordeaux. The response rate, survival time and adverse events were evaluated retrospectively. *Results*: Of these patients, total objective response rate (OR) of CE was 41.2%, free survival time was 4.3 months, median survival time was 5.7 months. The occurrence rates of grade 3~4 neutropenia, anemia, nausea/vomit were 35.3%, 29.4%, 5.9%, respectively. *Conclusion*: CE is effective for previously treated SCLC, who experienced relapse after first-line regimen without platinum. The most common adverse events are neutropenia and anemia. Further investigation is needed to confirm that CE regimen is good choice for the recurrent SCLC.

【Key words】Small cell lung cancer; Carboplatin; Etoposide

小细胞肺癌 (Small-cell lung cancer,SCLC)对化疗敏感,初治时许多药物有效,联合化疗有效率可达到 50%~90%[1],尽管如此,多数患者短期内仍出现复发, 复发后的 SCLC 对初治时敏感的化疗药物不敏感,对二线化疗方案亦不敏感。近年来,有关复发 SCLC 的治疗, 应用较多的有环磷酰胺、阿霉素、长春新碱联合,拓扑替康单药或与顺铂联合以及其它新药单用或联用的方案,治疗总有效率大约在 5%~20%,且维持时间短,中位生存期很少超过 6 个月。到目前为止还没有复发 SCLC 标准的二线化疗方案。法国波尔多大学医院呼吸科应用卡铂和足叶乙甙联合(Carboplatin+etoposide,CE 方案)二线治疗 17 例阿霉素、足叶乙甙、异环磷酰胺联合(Adriamycin+etoposide+ifosfamide,AVI 方案)一线化疗后复发的 SCLC 患者,我们回顾性分析了这 17 例患者接受 CE 二线化疗的效果及不良反应,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例

入选标准:经病理组织学检查确诊为 SCLC,分期不限,接受 2~6 周期 AVI 一线方案化疗后出现复发或疾病进展,进

作者介绍: 粟 毅(1969- ),女,硕士,副主任医师,
主要研究方向:肺癌多药耐药的发生机制及治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com



一步接受 CE 二线方案治疗的患者。收集 1999 年 1 月 ~2003 年 12 月法国波尔多大学医院呼吸科收治的符合标准的患者完整的临床资料，包括年龄、性别、合并症、PS 评分、分期、二线化疗方案、化疗周期、化疗前后血常规、肝肾功能、化疗不良反应、化疗近期有效率、疾病进展时间、死亡时间。为了明确分期诊断及疗效评价，所有患者化疗前、化疗 2 周期后、化疗 4 周期后行胸部、头颅、腹部增强 CT 以及同位素全身骨扫描、腹部 B 超和纤维支气管镜检查。SCLC 分期采用国际肺癌研究协会的诊断标准[2]，局限期(Limited disease，LD)：一侧胸腔和区域淋巴结累及的肺癌，包括纵隔，同侧或对侧肺门淋巴结，同侧或对侧锁骨上淋巴结转移或同侧癌性胸腔积液；广泛期(Extensive disease，ED)：有远处转移病灶即除外 LD 的其他情况。

共 17 例 SCLC 患者接受 AVI 一线化疗和 CE 二线化疗，其中男性 15 例，女性 2 例；年龄 43~71 岁，中位年龄 54 岁；LD 4 例(23.5%)，ED 13 例(76.5%)；12 例(70.6%)患者 PS 评分小于 2，1 例(5.9%)患者有 2 种以上合并症。

### 1.2 治疗方案

CE 化疗方案：卡铂 AUC 6，溶解于 500ml 5%葡萄糖溶液中静脉滴注 1h，第 1 天；足叶乙甙 120mg/㎡溶解于 250ml 生理盐水中静脉滴注 1h，第 1、2、3 天，21 天为 1 个周期。

化疗药物剂量调整：如果血肌酐(Serum creatinine，Cr) 120~140μmol/L，中性粒细胞 (Neutrophil，PNN)(1~1.5)×$10^9$/L 或血小板(Platelet，PLT)(75~100)×$10^9$/L，足叶乙甙减量 50%；Cr>140μmol/L，PNN<1×$10^9$/L 或 PLT<75×$10^9$/L 停用足叶乙甙。如果 PNN (1~1.5)×$10^9$/L 或 PLT(75~100)×$10^9$/L 卡铂减量 50%；PNN<1×$10^9$/L 或 PLT<75×$10^9$/L 停用卡铂。

预防止吐治疗方案：化疗期间每日静脉注射恩丹西酮 8mg 及甲基强的松龙 80mg，每日 2 次；化疗结束改用口服恩丹西酮 8mg，每日 2 次和强的松 30mg，每日 1 次，连用 5 天。

此外，如果患者出现粒细胞减少和发热，应用粒细胞集落刺激因子治疗；如果既往化疗后曾发生 4 级粒细胞减少，预防性使用粒细胞集落刺激因子。

### 1.3 疗效评价标准

疗效评价标准采用世界卫生组织统一标准。

完全缓解(Complete response，CR)：全部病灶消失，病理学检查阴性维持 4 周以上；部分缓解(Partial response，PR)：可测量病灶两条最大横径缩小 50%或以上并维持至少 4 周；稳定(Stable disease，SD)：可测量病灶两条最大横径缩小不足 50%，增大不足 25%；进展(Progressive disease，PD)：可测量病灶两条最大横径增大 >25%或出现新的病灶。

患者的分期诊断和疗效评价由多学科医生包括至少 1 名肺科医生，1 名放射科医生和 1 名放疗科医生组成的小组共同决定，每 2 周期化疗后评价 1 次疗效。

无进展生存期(Time to progression，TTP)：从二线化疗开始至疾病出现 PD 的时间。生存期：从二线化疗开始到死亡时间。

根据 EORTC 肺癌小组的标准[3]：一线化疗有效，化疗后 3 个月以后出现 PD 为敏感；一线化疗无效，或一线化疗有效，但化疗后 3 个月以内出现 PD 为耐药。

不良反应评价根据世界卫生组织评价标准。

### 1.4 随访方法

通过电话或信件与患者的主治医生取得联系，或根据病历记载的详细住址通过电话或信件与当地公安局联系，获取患者生存或死亡信息、死亡日期及原因。

## 2 结 果

### 2.1 CE 二线化疗近期疗效

17 例患者共完成 39 个周期的化疗，所有患者完成 1~4 周期化疗，每例平均 2.3 周期，中位疗程数为 2，其中 12 例(70.6%)进行了 1~2 周期二线化疗，5 例(29.4%)进行 3~4 周期 CE 二线化疗。所有患者均完全足量化疗，没有因不良反应而需减量的患者。化疗总有效率(OR)为 41.2%。17 例患者中 6 例(35.3%)患者对 AVI 一线化疗敏感，进一步 CE 方案二线化疗获 PR 2 例(33.3%)，SD 3 例(50%)，PD 1 例(16.7%)；11 例(64.7%)患者对 AVI 一线化疗耐药，进一步 CE 二线化疗获 PR 5 例(45.5%)，SD 3 例(27.3%)，PD 3 例(27.3%)。

### 2.2 CE 二线化疗远期疗效

17 例患者总的 TTP 为 4.3 个月，中位生存期为 5.7 个月，最长生存期为 10.8 个月，3 例生存期超过 10 个月。17 例患者的生存曲线见图 1。

### 2.3 CE 二线化疗的不良反应

主要不良反应为血液系统毒性，5 例(29.4%)病人出现 3~4 度贫血，6 例(35.3%)出现 3~4 度粒细胞减少。1 例(5.9%)出现 3~4 度恶心呕吐。CE 二线化疗不良反应见表 1。

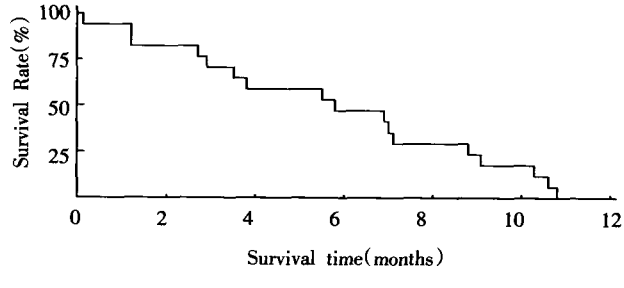



**图 1 17 例患者生存曲线**

维普资讯 http://www.cqvip.com



表 1 CE 二线化疗不良反应

| Toxicity | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 |
|---|---|---|---|---|
| Anemia | 4(23.5) | 1(5.9) | 4(23.5) | 1(5.9) |
| Neutropenia | 0(0) | 1(5.9) | 2(11.8) | 4(23.5) |
| Thrombocytopenia | 1(5.9) | 0(0) | 0(0) | 1(5.9) |
| Nausea/vomit | 4(23.5) | 4(23.5) | 1(5.9) | 0(0) |
| Infection | 1(5.9) | 3(17.6) | 0(0) | 0(0) |

## 3 讨 论

由于原发或继发性耐药肿瘤克隆优势生长，大多数 SCLC 一线化疗后短期内即出现复发，复发的 SCLC 由于存在获得性耐药，对大多数初治敏感的化疗药物疗效差。此外，一线化疗的毒副作用，患者一般状况减退，合并症存在等因素使患者对二线化疗耐受性也差，因此二线方案的选择非常有限。有研究发现一线化疗后复发的 SCLC 患者对单药二线化疗几乎都无效，但可能对非交叉耐药的多药联合二线化疗方案仍然有一定疗效[4]。为了改善复发 SCLC 患者的预后，较多的联合化疗作为二线化疗方案治疗复发 SCLC 进入了临床研究，但结果很令人失望，中位生存期很少超过 6 个月，而且关于二线化疗方案的研究往往没有统一的一线化疗方案，这给二线方案疗效评价带来了很大困难。目前，拓扑替康是唯一被“美国食品及药品管理局”承认的 SCLC 二线化疗药物，但是在欧洲亦未得到认同，文献报道其对敏感患者有效率仅介于 14%~38%之间，中位生存期为 25~30 周，对耐药患者有效率约为 2%~11%，中位生存期 16.3~20.4 周[5]。在我们的前期研究中，AVI 一线治疗 SCLC 患者的显示了较好的疗效，可以作为 SCLC 一线化疗方案的选择[6]，而且，由于 AVI 不含铂类药物，AVI 一线治疗的 SCLC 患者，对铂类药物可能仍然有一定的敏感性，这就为患者肿瘤复发或进展后留下了二线治疗的机会。此外卡铂的毒副作用较顺铂减弱。因此从理论上讲 CE 作为二线化疗方案治疗 AVI 一线化疗后肿瘤复发或进展可能有效。本研究中，全部患者都采用 AVI 作为一线化疗方案，一线化疗后 SCLC 出现复发或进展，继以 CE 作为二线化疗方案，有效率达到 41.2%，中位生存期 5.7 月，与拓扑替康二线化疗疗效相近[6]，且不良反应可耐受。说明 CE 可以作为不含铂类药物的一线化疗后复发 SCLC 二线化疗的选择。

多数研究者认为复发 SCLC 进一步二线化疗的疗效除了与一线化疗所用药物和患者的一般状况有关，还与一线化疗的疗效以及一线化疗结束时距离 SCLC 复发的时间间隔等。对一线化疗方案有效的患者对二线方案化疗的疗效优于对一线化疗方案耐药以及对一线化疗有效但不到 3 个月就出现复发的患者[7]。本研究中在敏感和耐药 SCLC 之间，CE 二线化疗疗效无显著差异，与文献报道不一致，可能与病例数较少有关。

总之，本研究初步显示 CE 方案治疗复发 SCLC 有一定疗效，不良反应可耐受，但由于病例数较少，很难作出正式的结论，因此我们认为 CE 作为不含铂类药物的一线方案治疗后复发 SCLC 患者的二线化疗方案值得进一步研究。

（致谢：感谢法国波尔多大学医院呼吸科 JM.VERNE-JOUX 医生，A.IZADIFAR 医生，L.GRANDON 医生，M.LHEUREUX 医生，C.RAHERISON 医生，JM.TUNON DE LARA 教授和 A.TAYTARD 教授在本研究资料收集，数据分析和论文撰写过程中给予的大力支持和帮助！）

## 参 考 文 献

[1] Pujol J L,Carestia L,Daures J P.Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer. A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent[J].Br J Cancer,2000;83(1):8-15.

[2] Micke P,Faldum A,Metz T,et al.Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer-what limits limited disease[J]. Lung Cancer,2002;37(3):271-276.

[3] Giaccone G,Donadio M,Bonardi G,et al. Teniposide in the treatment of small cell lung cancer:the influence of prior chemotherapy[J].J Clin Oncol,1988;6(8):1264-1270.

[4] Postmus P E,Smit E F,Kirkpatrick A,et al.Testing the possible non-cross resistance of two combination chemotherapy regimens against small-cell lung cancer:a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group[J].Eur J Cancer,1993;29A(2):204-207.

[5] Caio M,Rocha Lima,Chiappori A.Treatment of small cell lung cancer-a focus on the evoving role of topotecan[J].Lung Cancer, 2003;40(3):229-236.

[6] 粟 毅.法国波尔多大学医院应用阿霉素、足叶乙甙、异环磷酰胺联合治疗 69 例小细胞肺癌病例的回顾分析[J]. 癌症，2006;25(12):1569-1572.

[7] Postmus P E,Berendsen H H,Van Zandwijk N,et al.Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy[J].Eur J Cancer Clin Oncol,1987;23(9):1409-1411.