维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253 - 3626(2005)06 - 0878 - 03

紫杉醇联合放疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察

任庆兰[1],邓红彬[1],李少林[2]

(1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016;2. 重庆医科大学基础医学院,重庆 400016)

【摘 要】目的:评价紫杉醇联合放疗(Taxol + RT)与紫杉醇联合卡铂(Taxol + CBP)治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效和毒副反应。方法:51 例晚期老年非小细胞肺癌患者随机分为两组:Taxol + CBP 组 25 例,Taxol 135mg/m^2,d1, CBP AUC5,d2,每 21 天重复。Taxol + RT 组 26 例,Taxol 135mg/m^2 d1、d30,第二天开始放疗,DT 65 - 70Gy。结果:比较总有效率和临床受益率,Taxol + RT 组明显高于 Taxol + CBP 组,其中总有效率两组间比较具有统计学显著性差异($P < 0.05$)。1 年、2 年生存率和中位生存时间(MST)Taxol + RT 组高于 Taxol + CBP 组,MST 两组间比较具有统计学显著性差异($P < 0.05$);而 Taxol + RT 组的毒副反应发生率明显低于 Taxol + CBP 组。结论:单药紫杉醇联合放疗治疗老年晚期非小细胞肺癌具有良好的耐受性,安全有效。

【关键词】紫杉醇;放射治疗;老年人;非小细胞肺癌

【中国图书分类法分类号】R730.3 R734.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2005 - 04 - 24

Clinical Trial of Paclitaxel Combined with Radiotherapy for the old Patients with Advanced Non - Small Cell Lung Cancer

REN Qinglan, et al

(*Department of Oncology, the first Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】Objective: To evaluated the effects and toxicity of Taxol + radiotherapy(RT) regimen and Taxol + CBP regimen for the old patients of advanced non - small cell lung cancer. Methods: 51 old patients of advanced non - small cell lung cancer were randomized into two groups. There are 25 cases in Taxol + CBP group, administrated with Taxol 135mg/m^2, d1, CBP AUC5, d2. The regimen was repeated every 21 days. There are 26 cases in Taxol + RT group, administrated with Taxol 135mg/m^2, d1, d30, radiotherapy started on second day, DT 65 - 70Gy. Results: The total effective rate and clinical benefit response(CBR) in Taxol + RT group were much higher than Taxol + CBP group. 1 - year, 2 - year survival rate of Taxol + CBP group were 49.8%, 21.7%, while 52.3%, 23.2% in Taxol + RT group respectively. There was significant difference between two groups in median survival time (MST) ($P < 0.05$). Taxol + RT regimen was more tolerable than Taxol + CBP regimen. Conclusion: Paclitaxel combined with radiotherapy could be well tolerated for old patents with advanced NSCLC and had better clinical response and safety.

【Key Words】Paclitaxel; Radiotherapy; Old age; Non Small Cell Cancer

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗是肿瘤治疗中的难题。我院 2002 年 4 月至 2003 年 4 月期间收治的老年晚期非小细胞肺癌患者采用紫杉醇联合放疗治疗,并和紫杉醇联合卡铂的治疗方案进行疗效比较,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

病例来源均系我院住院并且经病理确诊的 51 例Ⅲ ~ Ⅳ期非小细胞肺癌患者,男性 40 例,女性 11 例,中位年龄 65 岁(60 ~ 75 岁)。病理类型:鳞癌 26 例,腺癌 23 例,腺鳞癌 2 例。临床分期(AJCC, 1997):ⅢA 期 15 例,ⅢB 期 25 例,Ⅳ期 11 例。Karnofsky 评分≥70 分,预计生存期 > 3 个月。全部均为初治病例,治疗前血象和心、肝、肾功能及心电图检查正常,无脑转移(经头颅 MRI 证实),无化疗禁忌症。

1.2 实验分组

51 例Ⅲ - Ⅳ期非小细胞肺癌患者随机接受紫杉醇和卡铂的联合化疗(Taxol + CBP)及紫杉醇和放疗(Taxol + RT)的治疗。具体分组见表 1。

作者介绍:任庆兰(1972 -),博士,住院医师,主要研究方向:肿瘤放射增敏治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 实验分组资料

临床分组	例数	性别		临床分期			组织病理类型		
		男	女	ⅢA	ⅢB	Ⅳ	鳞癌	腺癌	腺鳞癌
Taxol + CBP	25	20	5	9	12	4	11	13	1
Taxol + RT	26	19	7	11	13	2	14	11	1

1.3 治疗方法

Taxol + CBP 组: Taxol 135mg/m^2 加入生理盐水 500ml 静滴,不小于 3h。常规预处理包括化疗前 12h 口服地塞米松,化疗前半小时用苯海拉明,地塞米松静推抗过敏。CBP 按照 AUC5 第二天使用。化疗过程中使用 5 - HT_3 受体拮抗剂等减少毒副反应。21 天为一个周期,每例患者至少接受 2 程化疗。Taxol + RT 组:Taxol 135mg/m^2,第 1、30 天给药,第二天开始放疗。采用 60℃ 或高能 X 线照射,照射剂量为 1.8Gy ~ 2 Gy/F,5F/ W,照射总量为 65 ~ 70Gy。照射范围:上、中肺病灶照射原发灶、同侧肺门、上纵隔及隆突下 6cm 和锁骨上野,下肺病灶照射原发灶、同侧肺门及全纵隔淋巴引流区。先前后对穿照射 40 Gy,后避脊髓缩野至原发灶照至根治剂量。两组治疗过程中处理相应毒副反应。

1.4 疗效及治疗副反应评价

近期疗效按照 WHO 抗肿瘤药物客观疗效标准评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)。1、2 年生存率按 Kaplan - Meire 法计算,毒副反应按 WHO 分级标准分为Ⅰ ~ Ⅳ级。

1.5 随访情况

所有病例在治疗结束后 1 年内每 3 月随访 1 次,1 年以上每 6 个月随访 1 次,截止时间为 2005 年 4 月。

1.6 统计学处理

SPSS10.0 统计软件,计数资料采用 $\chi 2$ 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结 果

2.1 近期疗效比较(见表 2)

表 2 近期疗效比较

分 组	例数(n)	CR	PR	SD	PD	CR + PR (%)	CR + PR + SD(%)
Taxol + CBP	25	2	10	8	5	48	80
Taxol + RT	26	3	12	9	3	57.7*	92.3

*:$P < 0.05$

Taxol + CBP 组 26 例中,CR2 例,PR10 例,SD8 例,总有效率 48%,临床受益率 80%;Taxol + RT 组 27 例中,CR3 例,PR12 例,SD9 例,总有效率 57.7%,临床受益率 92.3%。由以上数据可见 Taxol + RT 组其总效率和临床受益率明显高于 Taxol + RT 组,两者总效率比较具有统计学上显著性差异($\chi^2 = 9.79$, $P < 0.05$)

2.2 两组生存期比较(见表 3)

全部 51 例患者随访至 2005 年 4 月底,仅 1 例失访,随访率 98.04%。Taxol + CBP 组 1 年、2 年生存率较 Taxol + RT 组低,但两者并无统计学显著性差异($P > 0.05$);两组中位生存期(MST)分别为 10.2 月和 13.4 月,统计学上有显著性差异($P < 0.05$)。

表 3 生存率比较

分 组	例数(n)	1 年	2 年	MST(月)
Taxol + CBP	25	49.8%	21.7%	10.2
Taxol + RT	26	52.3%Δ	23.2%Δ	13.4*

Δ:$P > 0.05$; * $P < 0.05$

2.3 毒副反应比较(见表 4)

Taxol + CBP 组 26 例中出现白细胞下降为 18 例(72%);血小板下降 9 例(36%);血红蛋白下降 12 例(48%);恶心呕吐为 24 例(96%);脱发为 19 例(76%);便秘发生 6 例(20%);骨关节疼痛发生 10 例(40%)。Taxol + RT 组 27 例中出现白细胞下降为 14 例(54%);血小板下降 8 例(31%);血红蛋白下降 8 例(31%);恶心呕吐为 18 例(69%);脱发为 15 例(58%);便秘发生 5 例(19%);骨关节疼痛发生 8 例(31%)。(Taxol + RT 组出现放射性肺炎 3 例,占 11.1%,经临床处理得到有效缓解。)

表 4 毒副反应比较 例(%)

毒副反应	Taxol + CBP 例数(%)				Taxol + RT 例数(%)			
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅴ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅴ
白细胞下降	8(32)	5(20)	4(16)	1(4)	6(23)	4(15)	3(12)	1(4)
血小板下降	5(20)	2(8)	2(8)	0	4(15)	3(12)	1(4)	0
血红蛋白下降	7(28)	4(16)	1(4)	0	6(23)	3(12)	1(4)	0
恶心、呕吐	19(76)	4	(16)	1(4)	0	15(58)	3(12)	0
脱发	5(20)	11(44)	3(12)	0	4(15)	9(35)	2(8)	0
便秘	5(20)	1(4)	0	0	4(15)	1(4)	0	0
骨关节疼痛	7(28)	3(12)	0	0	5	(19)	3(12)	0

3 讨 论

肺癌已经成为严重危害人类生命健康的疾病,其发病率和死亡率居我国大中城市肿瘤首位,也是全世界最主要的死亡原因[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌病例数的 70% ~ 80%,研究发现以铂类为主的联合化疗可明显改善非小细胞肺癌患者

维普资讯 http://www.cqvip.com

的临床症状,提高生活质量,延长生存期[2]。研究表明治疗晚期 NSCLC 同步放化疗的疗效优于单纯放疗或放化疗序贯治疗[3-4]。但多数患者确诊时已到晚期并且是老年患者,其主要脏器的生理功能相对低下,肝脏解毒功能、肾脏排泄及清除功能逐渐减弱,并且骨髓再生和储备能力也相对低下,对联合化疗的耐受性较差,导致治疗效果不佳[5]。

在本临床观察中,我们以紫杉醇和卡铂联合化疗组作为对照组治疗老年晚期非小细胞肺癌。紫杉醇类药物是一种新型抗微管类药,实验证明它对癌细胞的有丝分裂纺锤体有明显的毒性作用,主要机理是促进微管蛋白聚合,抑制微管解聚,将癌细胞阻遏在 G_2 期和 M 期,从而阻碍细胞分裂及增殖,达到抗肿瘤的目的。CBP 为第二代铂类抗癌药物,其活性与 DDP 相当,能引起 DNA 链间及链内交联,破坏 DNA 分子而抑制肿瘤的生长。美国 ECOG 研究表明 CBP 单药治疗晚期 NSCLC 能延长生存时间,应用浓度时间曲线而不是体表面积来计算 CBP 的剂量,骨髓毒性相对较低[6],所以本研究也采用此法。以 CBP 代替顺铂是为减低联合化疗的毒副反应。与顺铂相比,CBP 的血液学毒性较高,但可恢复,而其它毒性尤其是肾脏毒性低和消化道反应轻。Chen 等[7]报道紫杉醇联合卡铂治疗晚期 NSCLC 有效率为 40%,中位生存时间为 14.1 月,1 年生存率为 50.7%。本研究中得到的有效率为 48%,中位生存期为 10.2 月,其差异可能与病例的选择及相关支持治疗有关。国外研究紫杉醇联合卡铂,同步放疗治疗晚期ⅢB NSCLC 结果令人满意,但其毒副作用也有提高[8]。

本研究表明单药紫杉醇联合放疗治疗老年晚期非小细胞肺癌与紫杉醇联合卡铂的治疗方案的疗效相比较,其有效率和临床受益率明显提高,并且两者间有效率比较具有统计学上显著性差异,1、2 年生存率也有一定程度的提高,两者间 MST 比较也具有统计学上显著性差异。化疗的毒副反应方面,紫杉醇联合放疗降低了化疗的毒副反应,而与放疗有关的副反应如放射性食管炎、放射性肺炎经处理能有效缓解。单药紫杉醇联合放疗既可提高局控率,又可消灭一些微小转移灶,对体质较差的老年患者易于耐受。此外,由于紫杉醇类药物可使癌细胞阻滞于放射敏感性最高的 G2/M 期,有放射增敏的作用,同步运用紫杉醇和局部放疗能起到协同作用,可望提高老年患者的疗效、生存时间和生活质量。本研究中的存活患者仍在继续随访中。

最新的研究[9]表明,紫杉醇类药物主要诱导 G_2/M 期阻滞和时间、剂量依赖性细胞凋亡,这提示我们是否能在放疗过程中间断、多次用药,以期最大限度提高放射增敏的作用。随着 NSCLC 放疗技术的改进[10]和有效化疗药物的开发和用药剂量时间的研究[11],相信单药和放疗的结合将进一步提高晚期老年 NSCLC 的疗效。

参 考 文 献

[1] Parkin DM. Global cancer statistics in the year of 2001 [J]. Lancet Oncol, 2001;2(9):542 - 552.

[2] Waller D, Stephens RJ, Spiro SG, et al. The Lung Trial (BLT): Determining the value of cisplatin - based chemotherapy for all patients with non - small cell lung cancer (NSCLC) - preliminary results in the surgical setting [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003;22:632a(abstr 2543).

[3] Iaffaioli RV, Caponigro F, Tortoriello A, et al. Accelerated splitcourse(typeB) thoracic radiation therapy plus vinorelbine/carboplatin combination chemotherapy in stage III inoperable non - small - cell lung cancer [J]. EurJCancer, 1996;32A(11):1901 - 1904.

[4] Koukouradis MI, Kourousis C, Kamilaki M, et al. Weekly docetaxel and concomitant boost radiotherapy for non - small - cell lung cancer(NSCLC). A phase I/II dose escalation trial [J]. EurJCancer, 1998; 34:838 - 844.

[5] Cohen HJ. Geriatric principles of treatment applied to medical oncology. An Overview [J]. Semin Oncol, 1995; 22(2):87 - 132.

[6] De Vita JI, Hellman S, Rosenberg SR. Cancer: Principles and Practice of Oncology [M]. 5th edition, Philadelphia, Pensylvania: Lippincott - Raven, 1997;857 - 911.

[7] Chen YM, Perng RP, Lee YC, et al. Paclitaxel plus carboplatin compared with Paclitaxel plus gemcitabine shows similar efficacy while more effective: a randomed phase II study of combination chemotherapy against inoperable non - small - cell lung cancer previous untreated [J]. Ann Oncol, 2002;13(1):108 - 114.

[8] Kim YS, Yoon SM, Choi EK, et al. Phase II study of radiotherapy with three - dimensional conformal boost concurrent with paclitaxel and cisplatin for Stage IIIB non - small - cell lung cancer [J]. IntJRadiat Oncol Biol Phys,2005;62(1):76 - 81.

[9] Lu KH, Lue KH, Liao HH,et al. Induction of caspase - 3 - dependent apoptosis in human leukemia HL - 60 cells by paclitaxel [J]. Clin Chim Acta,2005;357(1):65 - 73.

[10] Chang JY, Liu HH, Komaki R. Intensity Modulated Radiation Therapy and Proton Radiotherapy for Non - small cell Lung Cancer [J]. Curr Oncol Rep,2005;7(4):255 - 259.

[11] Tartarone A, Romano G, Iodice G, et al. Cisplatin and weekly docetaxel as first - line therapy in patients with advanced non - small cell lung cancer a phase II study [J]. Tumori,2005 Mar - Apr;91(2):131 - 134.