DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.12.048
第24卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 12
1478 2002年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)12-1478-03

小剂量拓扑替康联合顺铂治疗晚期肺鳞癌的临床研究

刘 刚[1],王政惠[2],杨和平[1],胡建林[1],刘 平[1] ([1]第三军医大学附属西南医院呼吸内科,重庆 400038;[2]合川市人民医院,合川 401520)

提 要:目的 观察小剂量拓扑替康联合顺铂治疗晚期肺鳞癌的疗效和毒副反应。方法 经病理组织学或细胞学证实的38例肺鳞癌患者给予拓扑替康0.8 mg/m^{2}静滴,第1~5天,顺铂50~70 mg/m^{2}静滴,第6天,21天为1周期。结果 全组无完全缓解,部分缓解17例,稳定15例,进展6例,27例初治者和11例复治者近期有效率分别为48.1%、36.4%,总有效率44.7%。中位生存期10个月(4~14个月),1年生存率为34.2%。毒副反应主要有骨髓抑制、胃肠道反应及轻度脱发。结论 小剂量拓扑替康联合顺铂治疗肺鳞癌具有较好的疗效,不良反应可耐受。

关键词:拓扑替康;顺铂;化疗;肺鳞癌
中图法分类号:R730.261;R734.205;R979.1 文献标识码:A

Clinical study of small dose of topotecan combined with cisplatin in the treatment of advanced squamous carcinoma of lung

LIU Gang, WANG Zheng-hui, YANG He-ping, HU Jian-lin, LIU Ping (Department of respiratory diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic efficacy and toxicity of the combination of topotecan and cisplatin in the treatment of patients with advanced sqamous carcinoma of lung. Methods Thirty-eight patients with stage Ⅲ or stage Ⅳ squamous carcinoma of lung confirmed pathohistologically or cytologically were administered intravenously with 0.8 mg/m^2 topotecan on day 1—5, and 50—70 mg/m^2 cisplatin on day 6 of the 21-day cycle. Results The total effective rate was 44.7%, among them 17 was partial responses, whereas 15 patients stable and 6 patients were progressive. The response rate of 27 patients without prior chemotherapy and 11 patients with chemotherapy was 48.1% and 36.4%, respectively. No significant difference was found between the two groups ($P>0.05$). The median duration of survival was 10 months, and 1-year survival rate was 34.2%. The major responses to nonhematologic toxicity were nausea or vomiting and alopecia. Conclusion The combination of topotecan and cisplatin is a feasible, well-tolerated and active scheme in treatment of advanced squamous carcinoma of lung.

Key words: topotecan cisplatin; chemotherapy; squamous carcinoma of lung

肺癌是肿瘤原因死亡的首位疾病,近年的发病率逐年增加。非小细胞癌(Non-small-cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的80%,其中鳞癌占30%。虽然NSCLC的恶化程度较小细胞肺癌(Small-cell lung cancer, SCLC)为低,局部发展慢,但相当部分患者就诊时已属晚期,约70%存在局部或远处转移[1],其治疗主要采用以化疗为主的综合治疗。拓扑替康为拓扑异构酶I抑制剂,是一种喜素碱类的抗肿瘤新药。目前,有关拓扑替康对NSCLC的疗效报道甚少。为了解其对NSCLC疗效和毒副反应,我们采用扑替康联合顺铂治疗38例肺鳞癌,临床疗效较好,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

1.1.1 入选标准 ①经组织病理学或细胞学证实的肺鳞癌住院患者;②年龄16~76岁;③有客观可测量肿瘤病灶;④停止放、化疗≥4周;⑤KPS评分≥60分,且预计生存期3个月以上;⑥主要器官功能基本正常,无合并其它严重疾病或感染;⑦WBC≥4.0×10^9/L, ANC≥1.5×10^9/L, PLT C≥100×10^9/L, Hb≥10 g/L;⑧无同时患有第二个未治愈的肿瘤及进行其他的临床研究;⑨入选前2周内完成与肿瘤观察指标有关的影像学检查,入选前1周内进行临床病情评估,入选后1周内开始治疗。

1.1.2 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女;②仅有胸水、肺癌性淋巴管炎、弥漫性肝侵犯或骨转移;③无自知能力的脑转移;④严重未控制的内科疾患及感染;⑤主要器官功能衰弱;⑥同时患有第二个未治愈的恶性肿瘤;⑦同时采用其它试用药品;⑧对喜素碱类药物有过敏史者。

1.1.3 一般资料 本研究共入组38例肺鳞癌患者,男性26例,女性12例。年龄45~71岁,中位年龄62岁。按TNM分期,Ⅲ期23例,Ⅳ期15例;初治27例、复治11例。Kamofsy均>60分,预计生存期>3个月。血常规、肝肾功及心功能均正常。

1.2 治疗方案

喜典™(注射盐酸拓扑替康,重庆润康药业有限公司生产)0.8 mg/m^2,静滴30 min,第1~5天,顺铂50~70 mg/m^{2}静滴第6天。21 d为1个周期,每例患者至少化疗2周期。化疗的前1 d给予高聚金葡素500 U肌注,每天1次,共24 d为1个疗程,以防治骨髓抑制。化疗前30 min予恩丹西酮8 mg,静注。静滴顺铂时给予水化。

1.3 疗效及毒副反应评价标准

疗效评价按WHO标准,即完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。毒性评价按WHO标准分为0~Ⅳ度。

作者简介:刘 刚(1963—),男,重庆市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事COPD慢性阻塞性肺疾病基础与临床方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)65387412

收稿日期:2002-06-20;修回日期:2002-09-13

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.4　统计学处理

组间差异采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　临床疗效

全组 38 例患者均可评价客观疗效。无 1 例 CR 病例, PR 17 例, SD 15 例, PD 6 例, 总有效率 44.7%。27 例初治者和 11 例复治者近期有效率分别为 48.1%、36.4%, 两组有效率无统计学差异, 见表 1。随访至 2002 年 4 个月, 随访率为 100%, 死亡 25 例, 13 例仍在随访中。中位生存期 10 个月(4～14 个月), 1 年生存率为 34.2%。

表 1　38 例患者喜典™联合顺铂化疗的近期疗效

Tab 1　Short-term response to the combination of topotecan and cisplatin in 38 patients

	n	PR	SD	PD	RR(%)	*P* value
Stage						
Ⅲ	23	11	9	3	11(47.8)	＞0.05
Ⅳ	15	6	6	3	6(40.0)	
Prior therapy						
Untreated	27	13	11	3	13(48.1)	＞0.05
Preteatred	11	4	4	3	4(36.4)	

2.2　毒副反应

毒副反应较轻, 所有患者均能耐受, 无治疗相关死亡发生。主要毒副反应为骨髓抑制、轻度胃肠道症状及脱发, 见表 2。

表 2　38 例患者喜典™联合顺铂化疗毒副反应

Tab 2　Toxic response to topotecan-cisplatin regimen in 38 patients

Toxicity	Grade 0	Grade Ⅰ	Grade Ⅱ	Grade Ⅲ	Grade Ⅳ	Grade Ⅰ～Ⅳ(%)
Leukopenia	21	8	4	2	1	15(39.5)
Anemia	29	6	2	1	0	9(23.7)
Thrombocytopenia	30	5	2	1	0	8(21.0)
Nausea/vomiting	26	7	5	0	0	12(31.6)
Anorexia	24	8	6	0	0	14(36.8)
Inertia	23	7	4	2	0	13(34.2)
Alopecia	20	10	8	0	0	18(47.3)
Hepatic disfucnction	37	1	0	0	0	1(2.6)
Renal disfunction	37	1	0	0	0	1(2.6)
Cardic disfucnction	56	0	0	0	0	0(0.0)

3　讨论

非小细胞癌的临床疗效一直不理想, 预后较差, 一般中位生存期不超过 8 个月, 系统治疗可延长其生存期[2], 化疗是治疗 NSCLC 的主要方法之一, 一般缓解率在 30%左右。故探索有效新的联合化疗方案是肿瘤内科界关注的问题。EP(鬼臼乙叉甙、顺铂)是非小细胞癌的基本化疗方案, 有效率 28.0%～40.0%。IVP(异环磷酰胺、长春地辛、顺铂)方案、MVP(丝裂霉素、长春花碱酰胺、顺铂)方案、CAP(环磷酰胺、阿霉素、顺铂)方案治疗非小细胞癌的有效率分别为 48.4%、40.0%、28.1%[3]。近年新药联合顺铂组成化疗方案, 如去甲长春花碱(NVB)加顺铂、紫杉醇(Paclitaxel)加顺铂、紫杉特尔(Taxotere)加顺铂、吉西他滨(Gemcitabine)加顺铂, 有效率多在 40%～55%[4]。有关拓扑替康对 NSCLC 的疗效报道甚少。

喜典™为新一代半合成、水溶性喜树碱类抗肿瘤药。是细胞核内拓扑异构酶 I 的特异性抑制剂, 其与拓扑异构酶 I 和 DNA 形成的复合物结合, 以阻止断裂的 DNA 单链重新聚合, 进而在 DNA 合成过程中导致 DNA 双链的破坏。它作为拓扑异构酶抑制剂, 直接作用于目标酶, 在高度增生的肿瘤和缓慢增生的肿瘤都可检测到[5]。20 世纪 70 年我国由上海药物所研制成功的羟基喜树碱(HCPT)投入临床使用。由于产量、提纯工艺等一度中断使用。1996 年拓扑替康被美国 FDA 批准上市以来, 此药在世界各国陆续应用于临床, 已有大量临床报告显示其对小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、消化道肿瘤有较好疗效。临床研究发现, 拓扑替康具有良好的血脑屏障穿透作用, 治疗转移性脑肿瘤具有较好前景[6], 因此, 其抗肿瘤的应用范围正被逐渐扩大。拓扑替康治疗 NSCLC 的疗效报道甚不一致, 多数学者认为拓扑替康治疗 NSCLC 具有良好前景, 值得进一步研究[1,7～9]。Perez 等[10] Ⅱ期临床研究报道, 拓扑替康治疗对 NSCLC 有中度抗肿瘤活性, 其单剂治疗 NSCLC 总有效率为 15%, 但对鳞癌有效率达 36%, 中位生存期为 38 周, 1 年生存率为 30%, 结果提示拓扑替康对鳞癌有较好疗效。

顺铂抗癌作用的主要靶点为 DNA, 在鸟嘌呤-胞嘧啶位点与 DNA 发生交联, 阻止其复制和转录, 造成细胞死亡[11]。在治疗晚期 NSCLC 中占有极突出的地位, 含顺铂的联合化疗方案被美国临床肿瘤学会(ASCO)推荐为有较好行为状态的晚期 NSCLC 患者的治疗方案[12], 拓扑替康与顺铂具有协同抗肿瘤作用[13], 故以拓扑替康联合顺铂较为合理。

国外应用单药拓扑替康剂量为 1.5 mg/m^2, 而国人按每日 1.2 mg/m^2 应用, 即可见 Ⅲ～Ⅳ度血液毒性。拓扑替康联合用药的剂量报道不甚一致。Miller 等[14]在与卡铂、足叶乙甙联合用药时拓扑替康的使用剂量为 0.4 mg/m^2; Rinaldi 等[15]报道联合吉西他滨(Gemcitabine)治疗 NSLC 时拓扑替康的最大耐受剂量为 0.75 mg/m^2。姜洁等[13]报道, 半量拓扑替康与顺铂联用即可达到全量联用时对人卵巢癌细胞的生长抑制作用。因此, 我们使用拓扑替康的剂量是 0.8 mg/m^2。本组应用拓扑替康联合顺铂化疗方案, 治疗肺鳞癌 38 例, 总有效率为 44.7%。27 例初治者和 11 例复治者近期有效率分别为 48.1%、36.4%。中位生存期 10 个月(4～14 个月), 1 年生存率为 34.2%。该结果提示, 小剂量拓扑替康联合顺铂化疗方案对肺鳞癌有较好疗效。

Stupp 等[7] 报道, 拓扑替康联合长春瑞宾治疗 NSCLC, 取得良好疗效, 其中位生存期达 13 个月。该结果提示我们, 抗肿瘤新药联合治疗 NSCLC 有待进一步探讨。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

拓扑替康其骨髓抑制和消化道反应为主要不良反应,其毒性强度与剂量相关;顺铂主要不良反应为消化道反应和肾脏损害。二者合用,在当协同细胞毒性增强的同时,其毒副反应亦明显增加。本组病例使用拓扑替康的剂量较小,且在化疗的同时给予高聚金葡素辅助治疗,以防治骨髓抑制;化疗前 30 min 静注恩丹西酮以减轻恶心、呕吐;静滴顺铂时给予水化,以减轻肾脏损害,故毒副反应明显下降,骨髓抑制、胃肠道症状皆不严重,通过适当的对症处理后症状均能缓解,病人耐受性良好,不影响化疗进程。

综上所述,小剂量拓扑替康联合顺铂化疗方案对初治及复治肺鳞癌患者均有较好疗效,不良反应能够耐受,结果令人满意,值得进一步探讨。

参考文献:

[1] Schiller J H. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer[J]. Oncology, 2001, 61(Suppl 1): 3—13.
[2] Chevalier T, Brisgand P, Douillard J Y, *et al*. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 6 patients[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(2): 360—367.
[3] 陈龙帮, 王靖华, 褚晓源, 等. 三组不同联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌病例的比较[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(2): 151—152.
[4] Paul A, Bunn PA Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions[J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(5): 1 087—1 100.
[5] 张 力, 李 苏, 廖 海, 等. HCPT Ⅰ期药代动力学及人体耐受性临床研究[J]. 癌症, 2001, 12(12): 1 391—1 395.
[6] Landonio G, Sartore-Bianchi A, Giannetta L. Controversies in the management of brain metastases: the role of chemotherapy[J]. Forum (Genova), 2001, 11(1): 59—74.
[7] Pujol J L, von-Pawel J, Tumolo S, *et al*. Preliminary results of combined therapy with topotecan and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Oncology, 2001, 61(Suppl 1): 47—54.
[8] Stupp R, Bodmer A, Duvoisin B, *et al*. Is cisplatin required for the treatment of non-small-cell lung cancer? Experience and preliminary results of a phase I/II trial with topotecan and vinorelbine[J]. Oncology, 2001, 61(Suppl 1): 35—41.
[9] Eckardt J R. Feasibility of oral topotecan plus intravenous paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Oncology, 2001, 61(Suppl 1): 30—34.
[10] Perez Soler R, Fossella F V, Glisson B S, *et al*. Phase Ⅱ study of topotecan in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously untreated with chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(2): 503—513.
[11] Shinomiya N, Shinomiya M, Wakiyama H, *et al*. Enhancement of CDDP cytotoxicity by caffeine is characterized by apoptotic cell death[J]. Exp Cell Res, 1994, 210(2): 236—242.
[12] American Society of Clinical Oncology(ASCO). Clinical practice guideline for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(9): 2 996—3 018.
[13] 姜 洁, 梁华茂, 孔北华, 等. 小剂量金喜素与顺铂、VP16、5-FU 对人卵巢癌细胞株生长抑制作用的实验研究[J]. 现代妇产科进展, 2001, 10(4): 282—284.
[14] Miller A A, Niell H B. Phase Ⅰ and pharmacologic study of sequential topotecan, carboplatin, and etoposide[J]. Lung Cancer, 2001, 33(2—3): 241—248.
[15] Rinaldi D, Lormand N, Brierre J, *et al*. A phase Ⅰ-Ⅱ trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer (LOA-3)[J]. Cancer Invest, 2001, 19(5): 467—474.

(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2002)12-1480-01

CT 和 MRI 诊断食管血管瘤 1 例

CT and MRI diagnosis of 1 case of esophageal angioma

王玉锦[1], 孙清荣[1], 张 冬[1], 张哉根[2] (第三军医大学附属新桥医院: [1] 放射科; [2] 病理科; 重庆 400037)

患者,男性 30 岁,反复发作性刺激性干咳,无痰伴喉部不适 1 年,近 1 个月加重,并出现进粗食时有吞咽困难。查体未发现异常。纤维支气管镜见气管上段后壁有一外压性凸起,气管粘膜正常。食管吞钡摄片和食管纤维内镜检查未见食道粘膜异常。

CT 表现:食管上段入口处,相当于颈 6 椎体平面见类圆形软组织块影与食管相连,肿块约 1.9 cm×2.8 cm, CT 值 29 Hu,边缘光滑,分界清楚,肿块向前突向气管,致气管后壁前移。MRI 示食管肿块 T1WI 与食管壁呈等信号, T2WI 块内见半弧形高信号,与周围分界清楚。手术所见:肿块约 1.2 cm×2.0 cm 位于食管上端入口 3 cm 处粘膜下层,肿块呈海绵状,质稍韧,挤压时有血液流出,食管局部肌层稍增厚,粘膜光滑完整。病理诊断:黄豆大的暗红色的组织,食管壁肌内见大量大小不等的血管,有的有红细胞,并有出血,符合血管瘤的病理性改变。

讨论

血管瘤可以发生任何器官或组织,最常见皮肤。胃肠道血管瘤发生率低[1]。文献报道 1 400 000 例胃肠道病变中仅 106 例血管瘤,而食管血管瘤更为罕见,文献[2]报道发生率< 3%,国内外仅有个案报道,国内未见 CT、MRI 诊断血管瘤的报道。本例经影像检查提示诊断,并经手术病理证实。食管血管瘤好发于粘膜下层,粘膜肌层多完整,表面覆盖着正常的食管粘膜。本例早期瘤体小,主要向壁外生长,食管腔内无肿块突入,故内

(下转 1483 页)

作者简介: 王玉锦(1951—),女,山东省荣城市人,副主任技师,主要从事影像技术学方面的研究,发表论文 20 篇。电话: (023)68754358

收稿日期: 2002-07-05; 修回日期: 2002-09-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net