

多西他赛二线治疗非小细胞肺癌 每周方案的临床分析

孙 辉, 张 玲, 周崧雯, 陈晓霞, 徐清华, 周彩存

(同济大学附属肺科医院肿瘤科, 上海 200433)

【摘要】目的 研究和评价单药多西他赛二线治疗非小细胞肺癌每周方案的临床疗效和不良反应。**方法** 对2005年11月—2007年3月同济大学附属肺科医院收治的60例一线治疗失败的非小细胞肺癌患者,应用单药多西他赛第1天和第8天用药,剂量为 $35\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$ 化疗,21 d为1个周期,每个周期评价毒性反应,至少化疗2个周期后评价疗效。**结果** 60例患者共经历203个周期多西他赛化疗,年龄39~78岁,60例患者完全缓解(complete response, CR) 0例,部分缓解(partial response, PR) 7例(11.7%),稳定(stable disease, SD) 19例(31.6%),疾病控制率(disease control rate, DCR) 43.3%,无疾病进展生存时间(progression free survival, PFS) 14周。**结论** 单药多西他赛每周方案二线治疗非小细胞肺癌患者疗效较好,可延缓患者病情进展,不良反应相对较轻,适合在一般状况较差有合并疾病的患者二线治疗中应用。

【关键词】 多西他赛; 非小细胞肺肿瘤; 二线化疗

【中图分类号】 R 734.2; R 530.53 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2009)01-0081-04

Clinical study of weekly Docetaxel as second line therapy to non-small cell lung cancer

SUN Hui, ZHANG Ling, ZHOU Song-wen, CHEN Xiao-xia, XU Qing-hua, ZHOU Cai-cun

(Dept. of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】Objective To evaluate the clinical efficacy and side effect of weekly Docetaxel as second line therapy on non-small-cell lung cancer. **Methods** Data of sixty cases with non-small-cell lung cancer whose first line therapy had failed were collected retrospectively from Oct 2005 to Mar 2007. All the cases received second-line setting of weekly Docetaxel $35\text{ mg}/\text{m}^2$ at 1st and 8th days. Twenty-one days as a cycle. Side effects and curative effects were evaluated after 1 or 2 cycles respectively. **Results** Sixty patients aged from 39 to 78 years received 203 cycles of treatment of Docetaxel. No patient got a complete response, 7 cases (11.7%) got a partial response, 19 (31.6%) got a stable and the disease control rate was 43.3%. The median progression free survival was 14 weeks. **Conclusion** Weekly Docetaxel as second line therapy is effective in non-small cell patients, and can delay the disease progression with less side effects. It should be recommended to the non-small-cell lung cancer patients with poor performance status or complications.

【Key words】 docetaxel; non-small cell lung cancer; second line therapy

收稿日期: 2008-06-02

作者简介: 孙 辉(1980-),男,住院医师,硕士研究生. E-mail: sunhui_2000@yahoo.com.cn

肺癌是危害人类健康的常见恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占了近 80% 的比例^[1]。70% NSCLC 患者在诊断时已经为晚期,丧失了手术机会,需要进行化疗。国际上有随机对照临床研究将第三代新药(泰索帝、健择、泰素)与最佳支持治疗(best support care, BSC)比较,结果显示这些药物单药或联用 BSC 优于单用 BSC^[2-5]。多西他赛是目前临床广泛使用的化疗药物。临床研究表明,多西他赛联合铂类药物,在晚期 NSCLC 的一线治疗中取得了不错的疗效^[6-7], TAX317 和 TAX320 临床研究更奠定了多西他赛是晚期 NSCLC 二线治疗的标准方案^[5,8]。在早期的临床研究中,多西他赛多采取 100 mg/m² 每 3 周给药的方法,主要的剂量限制性毒性是粒细胞减少,限制了其在联合方案中的剂量^[9]。与多西他赛每 3 周给药方案相比,每周给药方案在保持疗效的同时,能明显减少骨髓抑制^[10],这引起了临床研究者的关注。同济大学附属肺科医院肿瘤科自 2005 年 11 月—2007 年 3 月共应用单药多西他赛每周方案二线治疗 60 例非小细胞肺癌患者,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2005 年 11 月—2007 年 3 月 60 例经病理组织学或细胞学证实的(伴有积液)Ⅲb 期、Ⅳ期非小细胞肺癌患者,经标准含铂一线化疗方案失败的病例,采用多西他赛进行二线化疗者。其中男性 40 例,女性 20 例;腺癌 42 例,鳞癌 11 例,腺鳞混合癌 6 例,支气管肺泡癌 1 例;中位年龄 58 岁(35~79 岁);一般状况评分 1 分 51 例,2 分 9 例;既往化疗 2 个周期 21 例,4 周期 39 例;治疗前均有胸片、CT 等影像学检查并记录病灶,骨髓造血功能、肝肾功能及心电图检查均正常。

1.2 治疗方法

应用多西他赛第 1 天和第 8 天用药,21 d 为 1 个周期,剂量为 35 mg/(m²·次),加入 0.9% 生理盐水 250 ml,1 h 内滴完。开始化疗前 1 d 口服地塞米松片 8 mg,1 日两次,连服 3 d 预处理。第 8 天化疗前复查血常规,再次评估一般情况,若无其他严重并发症或持续的体质下降,给予化疗。患者至少化疗 2 个周期后复查影像学及肿瘤病灶测量,以评价

疗效。化疗前常规应用 5-HT₃ 受体阻滞剂。

1.3 疗效评价

疗效评价按 WHO 标准,即完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和病情进展(progressive disease, PD),疾病控制率(disease control rate, DCR)为 CR + PR + SD。无疾病进展生存时间(progression free survival, PFS)定义为单药多西他赛每周方案治疗开始到患者病情出现进展的时间。毒副作用按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性分级标准评价,分为 0 级~Ⅳ级。

1.4 统计学处理

利用 SPSS12.0 统计软件进行统计分析,两样本率之间比较统计方法采用 Fisher 精确概率法检验。

2 结 果

2.1 临床疗效

60 例患者共经历 203 个周期多西他赛化疗,临床观察出现病情进展者,体质下降不能耐受化疗者,立刻停止化疗。临床受益者在经历多西他赛单药化疗 4 个周期后,停止化疗。60 例患者总 CR 0 例, PR7 例(11.7%), SD19 例(31.6%),疾病控制率(DCR)43.3%。总中位无疾病进展期(PFS)14 周。2 个周期一线化疗患者中 PR2 例(9.5%), SD6 例(28.6%),疾病控制率(DCR)38.1%, 4 个周期一线化疗患者中 PR5 例(12.8%), SD13 例(33.3%),疾病控制率(DCR)46.2%,见表 1。

表 1 60 例患者疗效评价表
Tab. 1 Curative effects of first line therapy in 60 NSCLC patients

	一线化疗 2 个周期	一线化疗 4 个周期	合计	P
CR	0	0	0	
PR	2	5	7	1.00
SD	6	13	19	0.778
PD	13	21	34	0.595
DCR/%	38.1	46.2	43.3	0.595
PFS/周	14	14		

2.2 不良反应

本组方案治疗过程中,不预防使用保肝药和粒

细胞集落刺激因子,当患者出现不良反应时用药干预。每个化疗周期均评价毒性反应,主要毒性反应为轻度的外周血细胞下降、胃肠道反应、心脏毒性及外周神经毒性等。骨髓抑制多为Ⅰ~Ⅱ度,Ⅲ度骨髓抑制 5 例,无Ⅳ度骨髓抑制患者,Ⅲ度脱发有 23 例,不良反应统计见表 2。

表 2 单药多西他赛每周方案二线治疗毒性反应
Tab.2 The toxic responses of weekly Docetaxel as second line therapy to NSCLC

毒性反应	0 级	Ⅰ 级	Ⅱ 级	Ⅲ 级	Ⅳ 级
白细胞减少	6	22	27	5	0
血小板减少	48	8	4	0	0
贫血	24	24	12	0	0
转氨酶异常	52	7	1	0	0
恶心呕吐	13	20	19	8	0
腹泻	58	2	0	0	0
尿素氮异常	56	4	0	0	0
蛋白尿	56	4	0	0	0
血尿	55	5	0	0	0
心脏节律异常	51	9	0	0	0
周围神经病变	54	6	0	0	0
过敏反应	59	1	0	0	0
脱发	0	1	36	23	0
发热	53	7	0	0	0

2.3 后续治疗

患者在经过多西他赛二线治疗后出现疾病进展,则采取三线治疗方案。38 例患者采用最佳支持治疗(best support care,BSC),中位生存期(median survival time,MST)为 19 周;7 例患者采用培美曲塞化疗,中位生存期为 25 周;15 例患者采用易瑞沙或特罗凯治疗,中位生存期为 50 周,有 2 位患者至今存活。

3 讨 论

晚期非小细胞肺癌预后较差,虽然有许多药物应用于晚期非小细胞肺癌的治疗,但是晚期非小细胞肺癌患者的生存率并没有明显改善,2 年生存率为 10%~15%,其治疗目的在于延长生存期、提高生活质量。Shepherd 等^[5]对老年肺癌患者使用多西他赛(75 mg/m²与 100 mg/m²)与 BSC 进行比较,结果提示 MST 与 1 年生存率均优于 BSC 组。这表明了多西他赛二线治疗优于最佳支持治疗。因此,多西他赛单药被国际上承认为含铂类一线方案

治疗失败或复发后的二线方案。考虑到接受二线治疗的患者一般情况欠佳,为了减少多西他赛的毒副反应,有学者对多西他赛每周方案与多西他赛三周方案进行比较。Schuette 等^[11]报道了接受多西他赛每周方案(35 mg/m²第 1、8、15 天,每 28 d 1 个周期)与三周方案(75 mg/m²第 1 天,每 21 d 1 个周期)治疗的比较,发现三周方案的缓解率与每周方案类似,每周方案的毒副反应明显小于三周方案。经过 6 个月随访后发现每周方案组的患者中位生存期长。Camps 等^[12]对 246 名一线治疗失败的患者随机分配进行多西他赛每周方案与多西他赛三周方案比较,两组患者在 1 年生存率分别为 29.2%和 27.8%,疾病进展时间分别为 2.7 月和 2.9 月,相差不大。毒性反应中 3~4 度白细胞下降率每周方案明显低于三周方案组,分别为 2.3%和 8.8%。

本组研究共统计 60 例患者,CR 0 例,PR 7 例(11.7%),SD 19 例(31.6%),总疾病控制率(DCR)43.3%,总中位无疾病进展期(PFS)14 周,疗效以及无疾病进展期在数字上均较 Schuette 等^[11]的三周方案为好,2 个周期一线化疗患者中 PR 2 例(9.5%),SD 6 例(28.6%),疾病控制率(DCR)38.1%,4 个周期一线化疗患者中 PR 5 例(12.8%),SD 13 例(33.3%),疾病控制率(DCR)46.2%。疗效显著,毒性反应轻微,因此在临床过程中,我们对于一般情况欠佳或高龄晚期肺癌患者可以选用单药多西他赛每周方案二线化疗。在对这 60 例患者的分析中发现,其中对一线化疗敏感的患者二线采用多西他赛单药化疗的疾病控制率(46.2%)要高于对一线化疗不敏感的患者(38.1%),但差距未有统计学意义,且两组患者的中位生存期均为 14 周,是否与样本数较少有一定关系,有待在临床工作中进一步深入探讨;我们同时发现,对二线治疗失败的非小细胞肺癌患者,采用三线靶向治疗均能使患者受益,易瑞沙或特罗凯治疗疗效明显,值得我们在工作中引起重视。

总之,单药多西他赛每周方案二线治疗非小细胞肺癌可以取得较好的疗效,较既往大型Ⅲ期多西他赛三周单药方案随机对照临床研究不良反应可以轻微减少,在临床上对于一般状况评分较差,有合并疾病的患者可以推广应用。

【参考文献】

- [1] Creenlee RT, Hill-Hsxulon MB, Murray T, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2001, 51: 15 - 36.
- [2] Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer-a randomized trial with quality of life as the primary outcome[J]. Br J Cancer, 2000, 83: 447 - 453.
- [3] The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91: 66 - 72.
- [4] Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 1074 - 1080.
- [5] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 2095 - 2103.
- [6] Belani CP, Eckardt J. Development of docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2004, 46(Suppl. 2): 3 - 11.
- [7] Fossella FV, Pereira JR, von-Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 3016 - 3024.
- [8] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens[J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 2354 - 2362.
- [9] Ravdin PM, Burris HA III, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthraxedenedione-resistant breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(12): 2879 - 2885.
- [10] Hainsworth JD, Burris III HA, Greco FA. Weekly administration of docetaxel (taxotere): summary of clinical data[J]. Semin Oncol, 1999, 26(3): (Suppl. 10): 19 - 24.
- [11] Schuette W, Nagel S, Serke M, et al. Second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with weekly versus three-weekly docetaxel: results of a randomized phase III study[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2004, 23: 622.
- [12] Camps C, Massuti B, Jimenez AM, et al. Two second-line docetaxel dose-schedules in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a spanish lung cancer group (SLCG) phase III trial[J]. Lung Cancer, 2003, 41: 5.

(上接第76页)

- [12] Ojala R, Sequeiros RB, Klemola R, et al. MR-guided bone biopsy: preliminary report of a new guiding method[J]. J Magn Reson Imaging, 2002, 15(1): 82 - 86.
- [13] Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB, et al. Imaging - guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? [J]. Am J Roentgenol, 2007, 188(6): 1529 - 1534.
- [14] Santiago GS, Santiago FM, Javier IL, et al. Ultrasound-guided skeletal biopsies[J]. Skeletal Radiol, 2001, 30(11): 615 - 619.
- [15] Ahrar K, Himmerich JU, Herzog CE, et al. Percutaneous ultrasound-guided biopsy in the definitive diagnosis of osteosarcoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15(11): 1329 - 1333.
- [16] Hain SF, O' Doherty MJ, Bingham J, et al. Can FDG-PET be used to successfully direct preoperative biopsy of soft tissue tumours? [J]. Nucl Med Commun, 2003, 24(11): 1139 - 1143.

作者：孙辉，张玲，周崧雯，陈晓霞，徐清华，周彩存，[SUN Hui](#)，[ZHANG Ling](#)，[ZHOU Song-wen](#)，[CHEN Xiao-xia](#)，[XU Qing-hua](#)，[ZHOU Cai-cun](#)

作者单位：[同济大学附属肺科医院肿瘤科](#)，上海，200433

刊名：[同济大学学报（医学版）](#) 

英文刊名：[JOURNAL OF TONGJI UNIVERSITY \(MEDICAL SCIENCE\)](#)

年，卷(期)：2009, 30(1)

被引用次数：1次

参考文献(12条)

1. [Anderson H;Hopwood P;Stephens RJ Gemcitabine plus best supportive care vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer-a randomized trial with quality of life as the primary outcome](#)[外文期刊] 2000(4)
2. [Ravdin PM;Burris HA III;Cook G Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthraxedione-resistant breast cancer](#) 1995(12)
3. [Fossella FV; DeVore R; Kerr RN Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens](#)[外文期刊] 2000(12)
4. [Fossella FV;Pereira JR;von-Pawel J Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 Study Group](#)[外文期刊] 2003
5. [Belani CP; Eckardt J Development of docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer](#)[外文期刊] 2004(z2)
6. [Shepherd FA;Dancey J;Ramlau R Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy](#) [外文期刊] 2000(10)
7. [Ranson M;Davidson N;Nicolson M Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer](#)[外文期刊] 2000(13)
8. [The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer](#)[外文期刊] 1999(1)
9. [Camps C;Massuti B;Jimenez AM Two second-line docetaxel dose-schedules in advanced non-small cell lung cancer \(NSCLC\): a spanish lung cancer group \(SLCG\) phase III trial](#)[外文期刊] 2003
10. [Schuette W;Nagel S;Serke M Second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer\(NSCLC\) with weekly versus three-weekly docetaxel: results of a randomized phase III study](#) 2004
11. [Hainsworth JD;Burris III HA;Greco FA Weekly administration of docetaxel \(taxotere\): summary of clinical data](#) 1999(03)
12. [Greenlee RT;Hill-Hsuxulon MB;Murray T Cancer statistics](#) 2001

引证文献(1条)

1. 张轶, 陈昶, 丁嘉安, 姜格宁, 高文, 徐志飞. 新辅助化疗对Ⅲ期非小细胞肺癌纵隔转移淋巴结的降期作用[期刊论文] - [同济大学学报\(医学版\)](#) 2010(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_shtddxxb200901020.aspx