

白蛋白结合型紫杉醇或吉西他滨联合铂类治疗晚期肺鳞癌的临床疗效比较

王昕炜¹,徐维章¹,沈文怡²,周青¹,朱华云¹,吴平平¹,陈凌翔¹,刘元华^{1*}

(¹南京医科大学附属江苏省肿瘤医院肿瘤内科,江苏南京 210009;²南京医科大学第一附属医院血液科,江苏南京 210029)

[摘要] 目的:比较白蛋白结合型紫杉醇联合铂类(TP组)和吉西他滨联合铂类(GP组)化疗方案对晚期(ⅢB、Ⅳ期)肺鳞癌的临床疗效和不良反应。方法:46例肺鳞癌患者随机分为TP组和GP组进行化疗,每例患者至少化疗2个周期以上。结果:治疗后TP组与GP组相比,临床有效率、临床获益率、疾病进展时间和1年生存率无明显差异($P > 0.05$)。在不良反应方面,TP组在骨髓抑制(粒细胞和血小板减少)和消化道反应(恶心、呕吐)的不良反应发生率显著低于GP组($P < 0.05$)。结论:TP组与GP组方案在治疗晚期(ⅢB、Ⅳ期)肺鳞癌的疗效无明显差别,但TP组方案相对耐受性较强,表现在降低骨髓抑制和消化道反应不良反应方面,而在降低肝肾功能损害、脱发等不良反应无明显优势。

[关键词] 肺鳞癌;白蛋白结合型紫杉醇;吉西他滨;顺铂;卡铂

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1776-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20151226

肺癌的发病率和病死率在全球恶性肿瘤中位居首位,其中80%以上为非小细胞肺癌^[1]。在非小细胞肺癌中,20%~30%为肺鳞癌,其处于所有非小细胞肺癌分型中第2位,在所有亚型中属于常见型^[2]。肺癌患者当出现明显症状就诊时,70%被诊断为Ⅲ、Ⅳ期肺癌,此期肺癌由于病程较晚,病情较重,往往已经无法进行手术根治。针对晚期(ⅢB、Ⅳ期)肺鳞癌,首选的是进行全身性的化学药物治疗。根据美国临床肿瘤协会和美国国立综合癌症网络指南含铂类的化疗方案是治疗晚期NSCLC首先考虑的治疗方法^[3-4]。目前一种新颖的无复杂溶剂的白蛋白结合型紫杉醇因能使瘤内高浓度已被批准用于多种实体肿瘤,同时患者用前不需要接受预处理,使其能在更高的安全条件下进行化疗^[5]。白蛋白结合型紫杉醇在鳞癌患者比普通紫杉醇具有更好的临床疗效和较低的不良不良反应,已在了一项较大样本量临床研究中得到验证^[6]。本研究通过应用白蛋白结合型紫杉醇联合铂类(TP)和吉西他滨分别联合铂类(GP)治疗晚期肺鳞癌进行对比,46例患者随机分为两组(TP组20例,GP组26例),分别观察其安全性

和耐受性,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

本院2010年6月—2014年6月收治均由病理组织学诊断确实的鳞癌患者共46例,其中男29例,女17例,全部患者行为状态依据Karnofsky记分标准均 ≥ 60 分,PS评分:0~2分。依照国际TNM分期体系,46例患者分为ⅢB期23例,Ⅳ期23例,病灶均为可测量、可评估。化疗前需排除化疗禁忌证:患者血常规、尿便常规、心电图检查均满足化疗适应证;肝肾功能、凝血功能正常提示能对化疗药物耐受并以上述检查内容作为化疗后监测项目。对患者预计生存期进行评估,每例患者预计生存期超过3个月并且只有能完成2个周期及以上化疗的患者才可纳入后续治疗效果评价系统。

1.2 方法

TP组:白蛋白结合型紫杉醇240 mg/m²,d1;若联合顺铂:顺铂75 mg/m²,静滴,d1(或d1~3);若联合卡铂:卡铂曲线下面积=5~6,静滴,d1。GP组:吉西他滨1000 mg/m²,d1,8;铂类用法同TP方案组。根据患者情况,给予重组人粒细胞集落刺激因子或重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子进行支持治疗以及止吐等对症处理。每个患者接受同一方案不

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81400079);江苏省卫计委科技项目(Z201402)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:wxwsy@163.com

少于 2 个周期(21 d 为 1 个周期)的化疗。

患者接受至少每 2 个周期的同一化疗方案为纳入可进行后续近期以及远期疗效评价的标准。按照 CT 增强结果为检查评估方法并且依据 RECIST 1.0 评价体系进行局部疗效评价,为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。本文有效率定义为 CR+PR。疾病进展时间 (time to progression, TTP)是指从一线治疗开始至评价 PD 之间的时间。

不良反应评价:主要记录的有血液学毒性(如粒细胞减少和血小板减少)和非血液学毒性(肝肾功能损害和脱发),并且根据美国 NCICTC 的标准评价体系按照 0 至 IV 级分级标准进行记录上述化疗毒性反应。

1.3 统计学方法

本研究应用 SPSS17.0 软件进行相关统计学数据的处理。两组患者分类变量(一般计数资料及临床疗效)均应用 χ^2 检验;远期疗效评价采取 Kaplan-Meier 法。 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 完成情况

两组人数、年龄、性别和分期情况比较差异无统计学意义。每例患者均完成超过 2 个周期的同一方案的化疗,其中:在 TP 组,总共进行了 68 个周期的化疗,平均每例 3.4 个(2~6)周期;GP 组平均每例 3.3(2~6)个周期,共完成 86 个周期,差异无统计学意义($P > 0.05$),均可纳入疗效评价。

2.2 近期疗效

两组有效率(CR + PR)分别为 50.0%和 46.2%,两组临床获益率(CR + PR+SD)分别为 90.0%和 88.4%,近期疗效相比较差异无统计学意义($P=0.993, P > 0.05$)。其中,TP 组中初治 15 例,复治 5 例,有效(CR + PR)分别为 7 例、3 例 GP 组中初治 19 例,复治 7 例,有效(CR + PR)分别为 8 例、4 例,两组比较亦无统计学意义($P=0.770$)。

2.3 远期疗效

利用生存函数比较两组的 TTP,TP 组 TTP 为 7.20 个月,1 年生存率为 40%;GP 组 TTP 为 7.31 个月,1 年生存率为 42.3%,两组差异无统计学意义($P=0.905$,图 1)。

2.4 不良反应

两组药物治疗过程中出现的不良反应中消化道反应(恶心呕吐)发生率分别为:TP 组 30%(6/20), III、IV 度 3 例;GP 组 73.1%(19/26), III、IV 度 4 例,

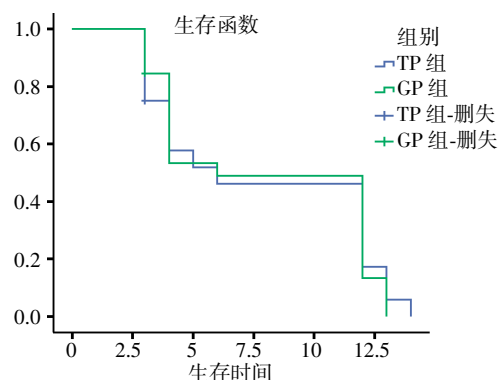


图 1 TP 及 GP 组生存对比

在骨髓抑制方面(粒细胞减少):TP 组 30%(6/20), III、IV 度 1 例;GP 组 69.2%(18/26), III、IV 度 5 例。肝、肾功能损害及脱发则大多发生 I 至 II 度损害,多表现为胆红素和转氨酶的轻度升高,脱发则表现为轻度,GP 组有 1 例患者出现显著脱发,两组肝肾功能和不良反应发生率无显著性差异。

3 讨论

虽然在基础、转化和临床方面的研究以及公共教育等方面付诸了多年的努力,肺癌仍是世界范围内恶性肿瘤的首要死因。吉西他滨是一种抗代谢细胞周期(S 期)抗肿瘤药物,能消灭处于 DNA 合成期的细胞。其能激活脱氧胞苷激酶,在胞苷脱氨酶代谢的作用下杀伤处于 S 期的细胞,而且能增强其自身效果通过降低细胞一般代谢反应所产生代谢物的降解速度甚至抑制其降解,有研究表明吉西他滨与顺铂联用的情况下可以增强治疗疗效通过增加针对细胞的细胞毒性作用从而获得良好的治疗效果。目前治疗晚期非小细胞肺癌的一线选择之一为吉西他滨与铂类联合化疗方案^[7]。非小细胞肺癌、乳腺癌和胰腺癌等肿瘤中表达较多的富含半胱氨酸的酸性分泌性蛋白,而白蛋白结合型紫杉醇的作用机制与此蛋白相关性较高^[8-10]。白蛋白结合型紫杉醇与此种蛋白相结合,通过使药物分子含量增加而提高药物作用效果,从而使杀伤肿瘤细胞能力得到提升。临床运用的普通型紫杉醇的成分中含蓖麻油,其过敏物质容易引起患者产生不良反应,而白蛋白结合型紫杉醇的药物使用恰巧降低了这一风险,此外临床应用前模型结果表示白蛋白结合型紫杉醇可以作用于肿瘤微环境从而更能提高药物的作用效果。

本组分别采用 TP 方案和 GP 方案对晚期肺鳞癌的有效率、临床获益率、不良反应以及远期生存分析进行研究,为临床运用白蛋白结合型紫杉醇提

供初步理论基础。本次研究结果两组在有效率(50.0%和46.2%)和临床获益率差别无统计学意义($P > 0.05$),表明在近期疗效上提示两组方案的临床疗效相近。两组在疾病进展时间和一年生存率所代表的远期生存分析方面差异亦无统计学意义。通过对两组化疗方案给患者带来的不良反应比较,两组均可耐受,其中TP组不良反应主要表现在恶心、呕吐和粒细胞减少,而肝肾功能损害仅表现在胆红素和转氨酶的轻度升高,未见严重的化疗不良反应也没有患者终止治疗的情况出现。据国内外文献报道,卡铂联合吉西他滨比顺铂联合吉西他滨临床耐受性好,但两者临床获益率相似^[11]。在本研究中,TP组消化道反应和骨髓抑制发生率相对低于GP组。TP组20例患者中白细胞下降、血小板下降、胃肠道反应发生率与文献报道相近,但肝功能损害、肾功能损害、脱发等发生率较低^[12]。化疗过程中并未发现化疗相关过敏反应,可能与本中心加强化疗预处理相关。综上结果显示了TP方案具有相对更好的耐受性。可作为进一步治疗肺鳞状细胞癌的一个研究方向。当然,本研究观察时间较短,组间差别没有统计学意义,很大可能是样本量不足,且存在不可避免的混杂因素。故该两种方案的疗效和不良反应仍需进一步临床探索及大样本的随机对照前瞻性研究进行明确。

[参考文献]

- [1] WHO. GLOBOCAN 2012; Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012[R]. 2012
- [2] Hayashi T, Sano H, Egashira R, et al. Difference of morphology and immunophenotype between central and peripheral squamous cell carcinomas of the lung[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013; 157838
- [3] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline; update 2003[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 330-353
- [4] Ettinger DS, Bepler G, Bueno R, et al. Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2006, 4(6): 548-582
- [5] Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 639-643
- [6] Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer; final results of a phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2055-2062
- [7] 施 勋, 余新民, 张沂平, 等. 培美曲塞或吉西他滨联合卡铂一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2013. 35(3): 221-224
- [8] Huang Y, Zhang J, Zhao YY, et al. SPARC expression and prognostic value in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer, 2012, 31(11): 541-548
- [9] Azim HA Jr, Singhal S, Ignatiadis M, et al. Association between SPARC mRNA expression, prognosis and response to neoadjuvant chemotherapy in early breast cancer; a pooled in-silico analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62451
- [10] Miyoshi K, Sato N, Ohuchida K, et al. SPARC mRNA expression as a prognostic marker for pancreatic adenocarcinoma patients [J]. Anticancer Res, 2010, 30(3): 867-871
- [11] Pectasides D, Asproptomitis A, Halikia A, et al. Combination chemotherapy with carboplatin, docetaxel, and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer; a phase II study [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(12): 3816-3821
- [12] Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer; final results of a phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2055-2062

[收稿日期] 2015-07-31