

降低激素剂量在多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌每周方案中的可行性研究

杨飞月*, 聂 钊, 金 珊, 李 杭*(贵州省人民医院肿瘤科, 贵阳市 550002)

中图分类号 R979.1;R734.2 文献标识码 A 文章编号 1001-0408(2010)20-1870-02

摘 要 目的:探讨降低激素剂量在多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌每周方案中的可行性。方法:将51例采用多西他赛每周方案化疗的晚期非小细胞肺癌患者随机分为多西他赛联用常规剂量激素组25例(对照组)和多西他赛联用降低剂量激素组26例(试验组),观察2组毒副反应及有效率的差异。结果:2组均未发生与化疗药物有关的过敏反应,2组毒副反应及有效率比较均无显著差异($P>0.05$)。结论:降低激素剂量在多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌每周方案中是可行的。
关键词 非小细胞肺癌;多西他赛;激素;化学治疗

Feasibility Study on Effect of Lowering Dose of Hormone in Weekly Docetaxel Chemotherapy on Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

YANG Fei-yue, NIE Zhao, JIN Shan, LI Hang(Dept. of Oncology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the feasibility of reducing dose of hormone in docetaxel weekly regimen for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: 51 patients with NSCLC were given docetaxel chemotherapy weekly and randomly divided into control group (docetaxel and routine dose of hormone, $n=25$) and trial group (docetaxel and low dose of hormone, $n=26$). The toxicity reaction and response rate of 2 groups were observed. RESULTS: None of allergic reaction resulted from chemotherapy drug was observed. There was no difference in toxicity reaction and response rate between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSION: It is feasible to reduce the dose of hormone in weekly docetaxel chemotherapy
KEYWORDS Non-small cell cancer; Docetaxel; Hormone; Chemotherapy

多西他赛是半合成紫杉类抗肿瘤药物,过敏反应是其常见毒副反应,发生率约为39%,其中严重者占2%,甚至有死亡的报道。发生过敏反应可能与稀释剂聚氧乙基化蓖麻油有关。为防止过敏反应的发生,多西他赛用药前、中、后均要使用地塞米松 $16\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,导致激素超大量应用成为临床用药的难点。目前常用3周方案,其骨髓抑制相对较重。如何减少多西他赛每周方案的毒副反应已引起国外研究者的广泛关注。我科在应用多西他赛每周方案时进行了激素减量的研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005年1月~2008年1月收住我科的晚期非小细胞肺癌患者51例,经病理学或细胞学确诊,有可评价病灶,预计生存期 >3 个月。将其随机分为多西他赛联用常规剂量的激素组25例(对照组)和多西他赛联用降低剂量的激素组26例(试验组),2组患者的性别、年龄及临床资料比较均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

1.2 治疗方法

2组均采用多西他赛 $35\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注3 h,第1、8、15天;顺铂 $80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注3 h,第1~3天,同时给予水化利尿及碱化尿液,化疗周期均为28 d。试验组化疗前1 d给予地

* 副主任医师。研究方向:肿瘤治疗过程中副作用的防治。电话:0851-5937611。E-mail: yfy9811@163.com

通讯作者:主任医师,硕士研究生导师,本科。研究方向:肿瘤的临床治疗。电话:0851-5937611。E-mail: lihang.sy@163.com

表1 2组患者临床资料比较(n)
Tab 1 Comparison of clinical data of patients between 2 groups(n)

组别	平均年龄/岁	男性/女性	KPS评分	分期		一线治疗	二线治疗	鳞癌	腺癌
				Ⅲb	Ⅳ				
试验组	53.5	14/12	≥ 70	13	13	15	11	14	12
对照组	56	14/11	≥ 70	12	13	14	11	13	12

塞米松每次8 mg, po, bid, 化疗当天及化疗后1 d均降低地塞米松剂量为每次4 mg, po, bid; 对照组化疗前1 d、当天及化疗后1 d地塞米松剂量均为每次8 mg, po, bid, 常规使用止吐药。每例至少进行2个周期化疗, 每个周期化疗均进行不良反应评价, 2个周期化疗后进行疗效评价。

1.3 评价标准

疗效指标主要采用胸片、CT测量病灶大小(双径测量), 按照世界卫生组织(WHO)实体瘤近期客观疗效评价标准, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)和病变进展(PD)。以(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 计算总有效率(ORR)。毒副反应按WHO(1998)统一标准分为0~Ⅳ度。

1.4 统计学方法

采用SAS统计分析软件包进行分析, 组间构成比比较采用 χ^2 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者疗效评价

试验组26例, CR为0例, PR为11例, ORR为42.32%; 对

照组 25 例, CR 为 0 例, PR 为 11 例, ORR 为 44.00%。2 组 ORR 比较无显著性差异($\chi^2=0.290, P=0.865$), 详见表 2。

表 2 2 组患者疗效评价情况比较(n)

Tab 2 Comparison of clinical evaluation of the situation of patients between 2 groups(n)

分组	例数	化疗	疗效				ORR/%
			CR	PR	SD	PD	
试验组	26	一线治疗	0	7	5	4	42.31
		二线治疗	0	4	3	3	
对照组	25	一线治疗	0	6	5	3	44.00
		二线治疗	0	5	4	2	

2.2 毒副反应

试验组和对照组与化疗药物相关的毒副反应发生率分别为 92.3%、92.0%, 其中Ⅲ~Ⅳ度毒副反应总发生率分别为 73.08%、76.0%, 2 组比较均无显著性差异($\chi^2=0.254, P=0.983$)。常见的主要毒副反应有白细胞下降、贫血、血小板减少和恶心、呕吐、脱发等, 经治疗后, 症状基本可以控制, 详见表 3。试验组与对照组均未发生与化疗药物有关的过敏反应, 血液指标无异常。总之, 在周方案中减少激素用量是可行的。

表 3 2 组毒副反应发生情况比较(n)

Tab 3 Comparison of toxicity reaction between 2 groups(n)

毒副反应	试验组		对照组	
	例数	发生率/%	例数	发生率/%
白细胞减少	4	15.38	3	12.00
贫血	10	38.46	9	36.00
血小板减少	2	7.69	2	8.00
恶心和呕吐	5	19.23	5	20.00
脱发	6	23.08	7	28.00
过敏反应	0	0	0	0

3 讨论

多西他赛作用机制是加强微管蛋白聚合和抑制微管解聚, 形成稳定的非功能性微管束, 破坏肿瘤细胞的有丝分裂。在国外 TAX326^[1]临床研究中, 共有 1 218 例晚期非小细胞肺癌患者入组, 其中进入多西他赛注射液联合顺铂组 408 例, 多西他赛用量为 75 mg·m⁻², 顺铂为 75 mg·m⁻²(3 周方案), 显示多西他赛/顺铂组与去甲长春花碱/顺铂组相比, 具有更高的缓解率及 2 年生存率。但中性粒细胞减少发生率无差异, 达 70% 以上, Ⅲ、Ⅳ级的毒副反应白细胞下降的占 42.8%、血小板下降的占 2.7%、血色素下降的占 6.9%、恶心的占 9.9%、呕吐的占 7.9%、腹泻的占 6.7%、食欲下降的占 5.4%、感染的占 8.4%、乏力的占 12.3%、肺癌症状的占 9.6%、疼痛的占 7.9%。在日本临床研究^[2]中, 共有 311 例晚期非小细胞肺癌患者, 其中进入多西他赛注射液联合顺铂组 56 例, 多西他赛用量为 60 mg·m⁻², 顺铂 80 mg·m⁻²。结果, 有效率为 37.16%, 主要的Ⅲ、Ⅳ度毒副反应有白细胞下降的占 46.0%、血色素下降的占 10.0%、血小板下降的占 1.0%、恶心呕吐的占 9.0%、食欲下降 21.0%、腹泻 9.0%、转氨酶升高 1.0%、胆红素升高 2.0%, 发生 2 例可能与化疗有关死亡, 1 例在首次化疗后第 25 天死于心肌梗死, 1 例在首次化疗后第 25 天死于阻塞性肺炎。为减少骨髓毒性又不降低疗效, 目前国外研究^[3]较多的是将 3 周方案改为每周方

案。Di Maio M 等^[4]Meta 分析多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌, 每周方案与 3 周方案相比, 有效率、生存率相似, 但每周方案组粒细胞减少性发热明显减少, 且差异有统计学意义($P<0.01$)。国内薛红健等^[5]在国产多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌每周方案与 3 周方案的临床研究中, 2 组的有效率及 1、2 年生存率相似, 而每周方案组骨髓毒性较 3 周方案组明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 每周方案组恶心、呕吐发生率亦较 3 周方案组低, 其他不良反应相似。根据多西他赛的使用说明书, 在化疗前 1 d、当天及化疗后 1 d, 应用地塞米松每次 8 mg, po, bid, 以防止过敏性反应的发生。长期大量使用, 易引起糖尿及类柯兴氏综合征, 易引起精神症状或精神病等不良反应^[6], 成为临床用药的难点。

本研究结果显示, 试验组的临床疗效及化疗药物的毒副反应方面均与对照组无明显差别, 而且未发现多西他赛导致的过敏反应发生, 分析原因可能是在每周方案中多西他赛是 35 mg·m⁻², 用量较低, 而说明书推荐的地塞米松使用剂量是多西他赛前期临床研究中按 75 mg·m⁻² 3 周方案的结果得出的。因此, 在每周方案中由于多西他赛单次剂量减少, 减少地塞米松的使用在理论可行, 本研究结果也证实了这一推论, 但由于本研究病例数偏少, 该结论还有待临床更多病例数据的进一步验证。

参考文献

[1] Fossella F, 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(16): 3 007.

[2] Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non- small- cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 254 .

[3] Kaira K, Tsuchiya S, Sunaga N, *et al.* A phase I dose escalation study of weekly docetaxel and carboplatin in elderly patients with non- small- cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2007, 30(1): 51.

[4] Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, *et al.* Individual patient data meta- analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every weeks second- line treatment of advanced non- small- cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1 377.

[5] 薛红健, 孟 睿. 国产多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌每周方案与三周方案的临床研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(3): 438.

[6] 徐叔云. 临床用药指南[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1989: 761.

(收稿日期: 2009- 04- 20 修回日期: 2009- 06- 17)