

· 临床研究 ·

周剂量多西紫杉醇和顺铂同步放化疗治疗 42 例 III 期非小细胞肺癌患者的临床观察

付相建, 杨光华, 薛跃辉, 付尚志

(解放军第三二四医院肿瘤科, 重庆 400020)

摘要:目的 评估周剂量多西紫杉醇和顺铂同步放化疗治疗 III 期非小细胞肺癌的疗效及毒副作用。方法 42 例不能手术的 III 期非小细胞肺癌患者(III a 期 18 例, III b 期 24 例), 接受多西紫杉醇 20 mg/m²、顺铂 25 mg/m² 每周给药 1 次化疗和总量 60 Gy 的同步放疗(2Gy/次, 5 次/周)。结果 近期有效率为 76.2%, 平均随访 22 个月, 中位生存期为 17.2 个月, 中位局部无进展生存时间为 13.5 个月, 1、2、3 年的生存率分别为 78.6%、35.7%、19.5%。放化疗的毒性反应主要是骨髓抑制, 放射性食管炎和胃肠道反应, 经对症处理能完成治疗, 无治疗相关死亡。结论 周剂量多西紫杉醇和顺铂同步放化疗治疗 III 期非小细胞肺癌具有较好的近期与远期疗效, 不良反应可耐受。

关键词: 非小细胞肺癌; 多西紫杉醇; 顺铂; 同步放化疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.032

中图分类号: R734.1; R730.53

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)21-2926-03

Clinical study on weekly docetaxel and cisplatin concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer

FU Xiang-jian, YANG Guang-hua, XUE Yue-hui, et al.

(Department of Oncology, 324 Hospital of PLA, Chongqing 400020, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical curative effect and side effect of weekly docetaxel and cisplatin concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. **Methods** Forty-two cases with non-operated stage III non-small cell lung cancer(III a 18, III b 24) received weekly docetaxel(20 mg/m²) and cisplatin(25mg/m²) along with concurrent radiotherapy at a total dose of 60Gy(2Gy/ fraction and 5 fractions per week). **Results** The effective rate was 76.2% after concurrent chemoradiotherapy. The average follow up time was 22 months. The median survival time was 17.2 months and the median local progression-freely survival time was 13.5 months. The 1-, 2- and 3-year survival rate was 78.6%, 35.7% and 19.5%, respectively. The major complications were hematopoietic depression, radiation esophagitis and nausea or vomiting, but the toxicities were manageable without treatment-related mortality. **Conclusion** Weekly docetaxel and cisplatin concurrent chemoradiotherapy is an effective and tolerable treatment method for stage III non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer; docetaxel; cisplatin; concurrent chemoradiotherapy

肺癌是常见的恶性肿瘤, 其中 75%~80% 属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 明确诊断时约 30%~40% 属于不能切除的局部晚期肺癌(III a 或 III b 期), 单纯的放射或化学治疗的效果均不理想。本科自 2004 年 1 月至 2006 年 12 月开展了周剂量多西紫杉醇和顺铂同步放化疗治疗 III 期 NSCLC 的前瞻性研究, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 42 例患者均经病理学及细胞学确诊为非小细胞肺癌, 男 31 例, 女 11 例, 年龄 38~73 岁, 平均 58 岁; 根据 2002 年 UICC 肺癌 TNM 分期为 III a 期 18 例, III b 期 24 例; 病理类型为鳞癌 23 例, 腺癌 14 例, 其他 5 例; 所有患者 KPS 评分大于 70 分, 预计生存期超过 3 个月; 有客观可测量病灶; 因医学原因不能手术; 既往未接受过放化疗; 治疗前检查血常规、肝肾功、心电图等提示无放化疗禁忌; 签署知情同意书同意放化疗。

1.2 治疗方法 多西紫杉醇 20 mg/m² 和顺铂 25 mg/m² 静脉滴注, 每周给药 1 次, 常规抗过敏、止吐、水化、利尿处理。于化疗的当天开始放射治疗, 采用 6MV-X 线, 常规分割治疗, 每次 2.0 Gy, 5 次/周, 照射野包括肺原发灶、纵隔及同侧肺门淋巴结, 4 周后组织量达 40 Gy, 复查胸部 CT, 然后行缩野照射并

避开脊髓, 总剂量 DT 60 Gy/6 周。伴有锁骨上淋巴结转移者采用 6MV-X 线常规分割照射 DT 40 Gy 后, 予 12 MeV 电子射线照射至 DT 60 Gy。治疗期间每周复查血常规, 每 2 周复查肝肾功能、心电图, 视情况给予对症处理。

1.3 疗效及不良反应评价 近期疗效于治疗结束 1 个月后评价, 按 WHO 实体瘤疗效评价标准, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)及进展(PD), 有效率为 CR+PR。远期疗效采用随访观察, 观察其生存期、局部无进展生存时间和 1、2、3 年生存率。化疗和放疗毒副反应按 WHO 和 RTOG 标准分为 0~IV 度。

1.4 统计学方法 运用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理, 采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析。

2 结果

2.1 近期疗效 全组中 CR 8 例(19.1%), PR 24 例(57.1%), NC 9 例, PD 1 例, 有效率为 76.2%。

2.2 生存期 全组病例随访至 2009 年 12 月, 随访时间 6~58 个月, 平均随访 22 个月, 失访 2 例, 随访率 95.2%。中位生存期为 17.2 个月, 其中 III a 期为 19.8 个月, III b 期为 16 个月。见图 1、2。中位局部无进展生存时间为 13.5 个月。1、2、3 年生存率分别为 78.6%、35.7% 和 19.5%。已死亡 36 例, 其中 20 例死于局部肿瘤进展, 11 例死于脑、肝、骨等远处转移, 5 例

为非肿瘤相关死亡。

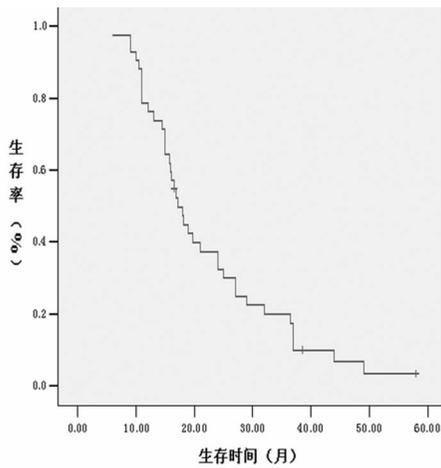


图 1 全组生存率曲线图

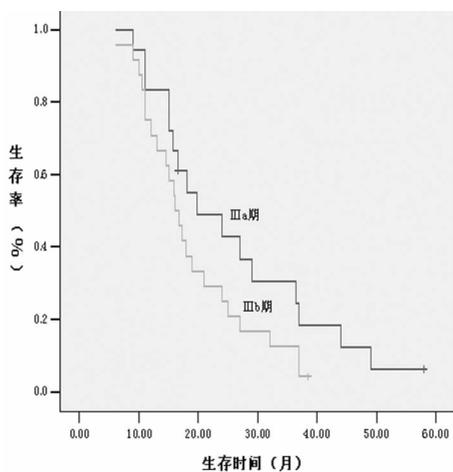


图 2 不同分期生存率曲线图

2.3 毒副反应 主要的毒性反应是骨髓抑制、放射性食管炎和消化道反应。白细胞减少发生率为 45.2%，以 I ~ II 度为主，无 IV 度白细胞减少；恶心、呕吐发生率为 47.6%，以 I ~ II 度为主；放射性食管炎发生率为 40.5%；未发生严重的放射性肺炎。详见表 1。

表 1 42 例同步放化疗的毒副反应

毒副反应	毒副反应分度(n)					总发生率 (%)
	0	I	II	III	IV	
白细胞减少	23	10	7	2	0	45.2
血小板减少	31	7	4	0	0	26.2
贫血	37	4	1	0	0	11.9
发热	40	1	1	0	0	5.0
恶心、呕吐	22	10	7	3	0	47.6
放射性肺炎	28	8	5	1	0	33.5
放射性食管炎	25	9	6	2	0	40.5

3 讨 论

对于不能手术的局部晚期 NSCLC, 传统的治疗方法是局部放疗, 然而常规放射治疗疗效差, 5 年生存率仅 5% ~ 10%, 中位生存期 9 ~ 10 个月, 治疗失败的主要原因是局部复发和远

处转移^[1]。1996 年的 Meta 分析表明, 联合运用化放疗, 相对于单纯放疗, 1、2、3 年死亡的相对危险度分别降低 12%、13% 和 17%, 生存期延长 2 个月^[2]。同步放化疗是近年发展起来的肿瘤综合治疗的新模式, 越来越多的实验表明, 同步放化疗有助于降低肿瘤负荷、提高局部控制率、消除或推迟转移灶的出现。日本西部肺癌组采用顺铂、长春地辛和丝裂霉素联合化疗的 III 期随机试验发现同步放化疗组和序贯放化疗组的有效率分别为 84%、66%, 平均生存时间为 16.5、13.3 个月, 同步放化疗组显著增加有效率、中位生存期, 而且局部有效率的提高与同步放化疗组较高的生存率相关, 提示化疗通过改善肿瘤的局部控制进而提高生存率^[3]。肿瘤放射治疗组 RTOG (RTOG-9410) 采用顺铂、足叶乙苷化疗, 比较了序贯化疗、同步化放疗和化疗 + 超分割放疗的疗效, 中位生存期分别为 14.6、17 个月和 15.6 个月, 4 年生存率分别为 12%、21% 和 17%, 同时肯定了每天放疗 1 次的同步放化疗模式具有最好效果^[4]。同步放化疗的优点主要有: (1) 相互协同作用, 化疗可减少乏氧细胞、改善肿瘤组织的血供、使肿瘤细胞进入 G₂/M 期而发挥放疗增敏作用, 放疗引起肿瘤细胞 DNA 损伤可增加化疗药物的细胞毒性; (2) 同步治疗缩短总疗程, 减少治疗中后期出现加速再增殖的可能性及抗治疗肿瘤细胞亚群出现的概率; (3) 理论上讲还可通过化疗控制远处转移的隐匿病灶, 降低远处转移率^[5-6]。

同步放化疗能明显提高疗效, 现已达成共识, 但同步放疗与新药联合的最佳给药方案、给药剂量已成目前研究热点。多西紫杉醇是半合成紫杉类抗肿瘤新药, 能与微管蛋白结合, 能加快微管蛋白聚合成微管的速度并延缓微管的解聚作用, 导致形成功能性的微管束, 破坏肿瘤细胞的有丝分裂和细胞增殖。顺铂作用于 DNA, 与 DNA 碱基产生链内及链间连接, 阻止 DNA 的转录及复制。多西紫杉醇联合顺铂是非小细胞肺癌的一线治疗方案, 二者均具有较强的放射增敏作用^[7]。通过对多西紫杉醇同步放化疗的药代动力学的研究表明, 每周 20 mg/m² 的给药方案, 血液中能维持 1 mmol/L 以上浓度达 72 h 以上, 相对于 100 mg/m² 的 3 周给药方案, 在整个放疗期间能发挥更好的放疗增敏作用^[8]。Nakamura 等^[9]采用多西紫杉醇 20 mg/m² 周剂量联合顺铂同步放化疗, 有效率为 61.8%, 中位生存期为 26.4 个月, 1、3 年生存率为 76.5%、41.2%。本组资料采用周剂量给药方案, 有效率为 76.2%, 完全缓解率为 19.1%, 中位生存期为 17.2 个月, 中位局部无进展生存时间 13.5 个月, 1、2、3 年生存率分别为 78.6%、35.7% 和 19.5%, 与 Scagliotti 和 Turrisi^[7] 综合报道 44% ~ 91% 有效率, 6% ~ 24% 完全缓解率和相关文献报道的 17 ~ 26.4 个月的中位生存期相似^[9-10]。

本临床研究中的主要毒性反应是白细胞减少 45.2%, III 度以上发生率为 4.8% (2/42), 经使用粒细胞集落刺激因子 3 ~ 5 d 后恢复正常, 不影响继续治疗; 放射性肺炎发生率为 33.5%、放射性食管炎发生率为 40.5%, 但 III 度以上发生率均低, 分别为 2.4% (1/42) 和 4.8% (2/42), 经使用激素、抗生素等对症处理, 全部病例均按期完成治疗, 无心、肝、肾等不良反应发生。贾正飞等^[11]采用多西紫杉醇 40mg/m² d_{1,8}、顺铂 20 mg/m² d₁₋₅ 的 3 周给药方案联合同步放疗, 有效率及 1 年生存率均为 65.7%, 放射性肺炎和食管炎发生率与本研究相似, 但骨髓抑制率为 62.8%, III 度以上发生率为 14.3% (5/35)。提示多西紫杉醇、顺铂周剂量给药方案在保证疗效的同时, 可能

降低骨髓抑制的毒性。

总之,对不能手术的Ⅲ期非小细胞肺癌患者,周剂量多西紫杉醇及顺铂同步放化疗具有较好的近期与远期疗效,毒副反应可以耐受,是一种安全有效的治疗方法,值得临床进一步研究。

参考文献:

- [1] Elias A. Chemotherapy and radiotherapy for regionally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Chest*, 1993, 103(4):362.
- [2] Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(9):723.
- [3] Furuse KF, Kawahara M, Nishikawa H, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17:2692.
- [4] Curran WJ, Scott CB, Anger CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiotherapy for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22:621.
- [5] 朱宇焘,陈旭元,陈晓品,等.同步放化疗治疗Ⅲ期非小细

胞肺癌的研究进展[J]. *重庆医学*, 2002, 31(10):1000.

- [6] 李全福,杨毅,丁祥,等.恶性肿瘤治疗中化放疗应用的时机和顺序[J]. *现代肿瘤医学*, 2005, 13(6):851.
- [7] Scagliotti GV, Turrisi AT. Docetaxel-based combined-modality chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2003, 8(4):361.
- [8] Brunsvig PF, Andersen A, Aamdal S, et al. Pharmacokinetic analysis of two different docetaxel dose levels in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel as monotherapy or with concurrent radiotherapy[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7:197.
- [9] Nakamura M, Koizumi T, Hayasaka M, et al. Cisplatin and weekly docetaxel with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(6):1091.
- [10] Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, et al. A phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000, 19:508.
- [11] 贾正飞,冯永,仲琴,等.多西紫杉醇/顺铂化疗同步放疗对局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *山东大学学报:医学版*, 2008, 46(9):888.

(收稿日期:2009-12-04 修回日期:2010-04-04)

(上接第 2925 页)

椎体后方的椎管内和椎体前方的血管旁,而损伤相应的神经和血管。骨水泥太稠,只能注射 1 个病椎体,从而增加患者的费用和增加手术的时间。过稠还可导致骨水泥在针管内凝固而导致手术失败。应该在骨水泥的黏稠期早期注射为宜。

在侧位监视下注入骨水泥。注射时,要缓慢推入,每次 0.25 mL,边注入边透视,同时了解患者的情况。根据骨水泥的走向,调整穿刺针的方向和深度。骨水泥尽量不要突破椎体,要预留出插入针芯后穿刺针管内的骨水泥量。

3.5 多椎体骨质疏松新鲜压缩骨折一次性 PVP 手术的并发症及禁忌证 有文献报道椎体成形术最常见的并发症是泄漏骨水泥对神经的压迫和骨水泥毒性刺激造成的血压下降、呼吸困难^[5,9]。本组未发生 1 例因骨水泥泄漏和毒性刺激而导致血压下降、呼吸困难。在注射骨水泥时,患者注射部位可发生短暂剧烈的疼痛,无须作特殊处理,疼痛可自行缓解。

参考文献:

- [1] Heini PF, Orlor R. Vertebroplasty for severe osteoporosis. Technique and experience with multi-segment injections[J]. *Orthopade*, 2004, 33:22.
- [2] Afzal S, Dhar S, Vasavada NB, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic fractures[J]. *Pain Physician*, 2007, 10(4):559.
- [3] 何清义,吴雪晖,许建中,等.经皮椎体成形术(PVP)治疗

椎体压缩骨折[J]. *重庆医学*, 2007, 36(11):1031.

- [4] 张俊,何清义,熊敏,等.经皮椎体成形术与椎体后凸成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折的临床对照观察[J]. *重庆医学*, 2009, 38(3):311.
- [5] Muto M, Muto E, Izzo R, et al. Vertebroplasty in the treatment of back pain[J]. *Radiol Med*, 2005, 109(3):208.
- [6] Holer J, Peck D, Gilua LA. Midterm outcome after vertebroplasty: predictive value of technical and patients-related factors[J]. *Radiology*, 2003, 227:662.
- [7] Barbero S, Casorzo I, Durando M, et al. Percutaneous vertebroplasty: the follow-up[J]. *Radiol Med*, 2008, 113(1):101.
- [8] Anselmetti GC, Corgnier A, Debernardi F, et al. Treatment of painful compression vertebral fractures with vertebroplasty: results and complications[J]. *Radiol Med*, 2005, 110(3):262.
- [9] Ploeg WT, Veldhuizen AG. Percutaneous vertebroplasty as a treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review[J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(12):1749.

(收稿日期:2009-12-27 修回日期:2010-04-13)