

· 临床研究 ·

紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析

万莉娟

(江西省肿瘤医院内二科, 南昌 330029)

摘要:目的 观察紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和毒副作用。方法 选择该院收治的晚期非小细胞肺癌患者 80 例分为研究组和对照组, 各 40 例。研究组给予紫杉醇脂质体(135 mg/m², 静脉滴注 3 h, 第 1 天), 对照组给予紫杉醇(135 mg/m², 静脉滴注 3 h, 第 1 天), 两组均联合使用顺铂 75 mg/m², 静脉滴注, 分 3 d 给予, 以 21 d 为 1 个周期。评价两组近期疗效、远期疗效和毒副反应。结果 研究组与对照组总有效率(RR)分别为 27.5%、25.0%, 二者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组皮疹、肌肉/关节酸痛、周围神经病变发生率显著低于对照组($P<0.05$)。研究组无进展生存期为 5.3 个月(95%CI 3.713~6.408), 中位生存期为 9.3 个月(95%CI 8.337~9.907); 对照组无进展生存期为 4.6 个月(95%CI 3.187~5.547), 中位生存期为 9.4 个月(95%CI 7.787~11.602), 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床近期疗效及远期疗效与紫杉醇相当, 但其过敏反应较低。

关键词: 癌, 非小细胞肺, 顺铂; 晚期; 紫杉醇脂质体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.020

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)33-4028-02

Efficacy and safety of paclitaxel liposome combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

Wan Lijuan

(Second Department of Internal Medicine, Cancer Hospital of Jiangxi Province, Nanchang, Jiangxi 330029, China)

Abstract: Objective To observe the effects and toxicity of paclitaxel liposome combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** 80 cases of patients of advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into study group and control group, 40 cases in each group. Study group was treated with paclitaxel liposome(135 mg/m², IV drip 3 h, first days), control group received paclitaxel(135 mg/m², IV drip 3 h, first days), the two groups combined with cisplatin 75 mg/m², IV drip, for 3 days, take 21 days as one cycle. **Results** The study group CR 0.0%(0/40), PR 27.5%(11/40), RR 27.5%(11/40); control group CR 0.0%(0/40), PR 25.0%(10/40), RR 25.0%(10/40), ($P>0.05$). The research group of rash, muscle and joint pain, peripheral neuropathy was significantly lower than that of the control group($P<0.05$). The research group of progression-free survival was 5.3 months(95%CI 3.713-6.408), the median survival period was 9.3 months(95%CI 8.337-9.907); control group of progression-free survival was 4.6 months(95%CI 3.187-5.547), the median survival period was 9.4 months(95%CI 7.787-11.602), the two groups had no statistical significance($P>0.05$). **Conclusion** Paclitaxel liposome combined with cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer clinical efficacy and long-term efficacy of taxol and quite, but with less allergic reaction.

Key words: carcinoma, non-small cell lung; cisplatin; advanced; paclitaxel

紫杉醇是常用的广谱抗肿瘤药物, 紫杉醇与顺铂联合用药被认为是晚期非小细胞肺癌治疗的标准方案之一^[1]。但由于紫杉醇水溶性较差, 目前临床上将其溶于一种由聚氧乙基带蓖麻油(Cr-EL)与乙醇组成的复合溶媒中应用^[2]。而 Cr-EL 在体内不易降解, 易引发过敏反应, 影响了临床应用效果。脂质体是一种新型的药物载体, 克服了传统紫杉醇溶媒的缺点, 降低了药物的不良反应, 提高了机体的耐受性。动物实验和 I 期研究报道显示^[3], 紫杉醇脂质体抗肿瘤效应与普通紫杉醇相当, 而安全耐受浓度更高。本研究对晚期非小细胞肺癌患者进行了随机对照研究, 旨在观察紫杉醇脂质体联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和毒副作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月至 2011 年 6 月本院收治的晚期非小细胞肺癌患者 80 例, 所有病例均经病理学诊断证实, 且具有客观可测量的肿瘤病灶, CT 扫描肿瘤直径大于或等于 1 cm, 患者无严重肝、肾、心、肺功能障碍, KPS 评分大于 70, 预计生存期大于 3 个月。患者分为两组, 每组 40 例。研究组: 男

27 例, 女 13 例; 年龄 28~72 岁, 平均(53.6±6.2)岁; 腺癌 24 例, 鳞癌 13 例, 腺鳞癌 3 例; TNM 分期 III a 3 例, III b 13 例, IV 24 例。对照组: 男 26 例, 女 14 例; 年龄 26~75 岁, 平均(54.8±6.8)岁; 腺癌 25 例, 鳞癌 12 例, 腺鳞癌 3 例; TNM 分期 III a 4 例, III b 13 例, IV 23 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 研究组化疗前 30 min 给予地塞米松 5 mg 静脉注射, 苯海拉明 40 mg 肌肉注射, 西咪替丁 400 mg 静脉注射, 化疗前给予格拉司琼 3 mg 静脉注射, 化疗方案为紫杉醇脂质体(135 mg/m², 静脉滴注 3 h, 第 1 天)。对照组化疗前 12.6 h 给予地塞米松 20 mg 口服, 苯海拉明 40 mg 肌肉注射, 西咪替丁 400 mg 静脉注射, 化疗前给予格拉司琼 3 mg 静脉注射, 化疗方案为紫杉醇(135 mg/m², 静脉滴注 3 h, 第 1 天)。两组均联合使用顺铂 75 mg/m², 静脉滴注, 分 3 d 给予, 以 21 d 为 1 个周期, 至少完成 2 个周期化疗。

1.3 评价方法 治疗结束后第 4 周评价近期疗效, 参照实体肿瘤评价标准^[4]。完全缓解(CR): 肿瘤完全消失超过 1 个月;

部分缓解(PR):肿瘤最大直径及最大垂直直径乘积缩小超过 50%,其他病变无增大,持续 1 个月以上;稳定(SD):肿瘤两径乘积缩小不超过 50%,增大不超过 25%;进展(PD):肿瘤两径乘积增大超过 25%。以 CR+PR 计算总有效率(RR)。随访时间 24 个月,评价治疗远期疗效。无进展生存期为化疗开始至病情进展时间;总生存期为化疗开始至死亡或末次随访时间。毒副作用按照 NCI 抗肿瘤药物不良反应标准进行评价。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计数资料比较采用卡方检验,生存资料分析采用 Kaplan-Meier 法,比较采用 Log-rank 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效 两组 RR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组近期疗效比较

组别	n	CR[n(%)]	PR[n(%)]	RR(%)
研究组	40	0(0.0)	11(27.5)	27.5
对照组	40	0(0.0)	10(25.0)	25.0

2.2 毒副作用 两组治疗期间主要毒副作用有白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、脱发等。研究组皮疹、肌肉/关节酸痛、周围神经病变、呼吸困难发生率显著低于对照组($P < 0.05$),而两组贫血、白细胞计数减少、中性粒细胞减少、血小板减少、恶心/呕吐、腹泻、腹痛、脱发、氨基转移酶升高发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 远期疗效 随访至 2012 年 11 月,随访时间 24 个月,研究组无进展生存期为 5.3 个月(95%CI 3.713~6.408),中位生存期为 9.3 个月(95%CI 8.337~9.907);对照组无进展生存期为 4.6 个月(95%CI 3.187~5.547),中位生存期为 9.4 个月(95%CI 7.787~11.602),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

紫杉醇是从红豆杉树皮中提取和纯化的化合物,是临床上常用的广谱抗肿瘤药物。该药可以与细胞微管结合,促进微管蛋白聚合,抑制微管蛋白解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂,起到抑制肿瘤生长的作用。其单药有效率为 21%~24%,与顺铂联合用药有效率可达 42.5%^[5]。目前,紫杉醇与顺铂联合用药被认为是非小细胞肺癌的标准化疗方案之一。然而,普通紫杉醇水溶性较差,目前临床上将其溶于一种由 Cr-EL 与乙醇组成的复合溶媒中应用。而 Cr-EL 在体内降解时可以释放组胺,易引发过敏反应和神经末梢毒性。且由于 Cr-EL 在血液中形成微小颗粒,影响了紫杉醇的吸收和分布^[6],使紫杉醇在体内呈非线性分布,影响了药物的临床应用效果。

脂质体是一种新型的药物载体,克服了传统紫杉醇溶媒的缺点,能够有效降低药物的毒性,改变紫杉醇药物代谢动力学,延长药物的作用时间。动物实验表明^[7],紫杉醇脂质体在小鼠血液中时间曲线下面积显著高于紫杉醇,其有效时间明显延长而毒副作用明显降低。I 期研究证实^[8],紫杉醇脂质体抗肿瘤效应与普通紫杉醇相当,而安全耐受浓度更高。有研究报道,紫杉醇脂质体静脉注射治疗非小细胞肺癌,患者最大耐受量可达 325 mg/m²,而普通紫杉醇最大耐受剂量为 200 mg/m²。Yoh 等^[9]报道紫杉醇脂质体治疗非小细胞肺癌,患者皮疹、呼

吸困难、肌肉酸疼等显著低于普通紫杉醇治疗,但二者在相同剂量的条件下,近期疗效并无显著差异。

本研究结果显示研究组 RR 为 27.5%,对照组 RR 为 25.0%;研究组无进展生存期为 5.3 个月,中位生存期为 9.3 个月,对照组无进展生存期为 4.6 个月,中位生存期为 9.4 个月,其结果与国内外其他研究基本一致^[10-11]。两组近期疗效和远期疗效比较差异无统计学意义。治疗期间,研究组皮疹、肌肉/关节酸痛、周围神经病变发生率显著低于对照组,表明相同剂量条件下,紫杉醇脂质体具有更高的安全性。分析其原因主要由于脂质体克服了传统紫杉醇溶媒的缺点,改变紫杉醇药物代谢动力学,延长药物的作用时间,因此不良反应发生率明显降低,这也提示临床上可以通过提高紫杉醇脂质体剂量强度进一步提高疗效,其具体效果仍需进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 齐大亮,王华庆,李燕,等. 尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效与毒副反应[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(2):152-155.
- [2] 陈俊,熊建萍,应学明. 紫杉醇脂质体单药一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤防治研究,2010,37(12):1423-1425.
- [3] 刘睿颖,王盛民,宋庆国. 多烯紫杉醇脂质体大鼠体内药物动力学研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(1):56-57.
- [4] Zhen YD, Lin Z, Yong ML, et al. Safety and efficacy of paclitaxel liposome for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-center prospective study[J]. Thoracic Cancer, 2013,4(1):14-19.
- [5] 江澜. 紫杉醇酯质体与传统紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比[J]. 江苏医药,2010,36(1):108-109.
- [6] 张自强,覃斌. mPEG-DSPE 修饰的紫杉醇脂质体的制备及其药动力学研究[J]. 中国药理学杂志,2008,43(3):199-202.
- [7] 周卫,吕琦,翁幅英. 紫杉醇脂质体在大鼠体内的药理学[J]. 中国药科大学学报,2000,31(6):443-445.
- [8] Wang X, Zhou J, Wang Y, et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of paclitaxel liposome infused in non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusions[J]. Eur J Cancer, 2010,46(8):1474-1480.
- [9] Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2007,58(1):73-79.
- [10] Stathopoulos GP, Antoniou D, Dimitroulis J, et al. Liposomal cisplatin combined with paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in non-small-cell lung cancer: a randomized phase III multicenter trial[J]. Ann Oncol, 2010,21(11):2227-2232.
- [11] 杨新杰,张卉,农靖颖,等. 紫杉醇脂质体联合顺铂方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床随机对照研究[J]. 中国肺癌杂志,2012,15(4):208-212.