

健择+顺铂和泰索帝+铂尔定对高龄晚期非小细胞肺癌病人的毒副反应比较

黄邵洪, 谷力加, 吴一龙, 翁毅敏, 冯卫能, 程超, 钟文昭

(中山大学附属第三医院胸心外科, 肺癌研究中心, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】了解健择和泰索帝加铂类对其在高龄(≥ 70 岁)晚期非小细胞肺癌病人中应用的毒副反应。【方法】回顾收集了35例III B或IV期NSCLC肺癌病例资料, Kamofsky评分 ≥ 80 。所有病人都接受健择+顺铂(GP, $n=19$)或泰索帝+铂尔定(TP, $n=16$)两疗程化疗。化疗期间每3~5 d查血常规及生化, 至末次用药后2周, 其他毒副反应以电子表格形式在病程记录中体现。毒性反应按WHO标准作等级评价。【结果】性别组成以男性为主(65.7%), 病理类型以鳞癌占优势(68.6%), 病人基线特征在组间分布均衡。无致命或需要中止治疗的毒副反应发生。两组3/4度白细胞减少相近(GP vs TP, 47.4% vs 31.3%, $P=0.83$), GP组3/4度贫血(GP vs TP, 31.6% vs 6.3%, $P=0.072$)和血小板减少(GP vs TP, 21.1% vs 6.3%, $P=0.227$)有较高发生倾向。两组3/4度非血液学毒性发生率相近。【结论】行为状态良好的高龄晚期非小细胞肺癌病人对健择+顺铂与泰索帝+铂尔定联合化疗方案均能耐受, 两者血液学毒性相近, 主要为中性粒细胞减少, 但前者较后者更容易发生3/4度血小板减少和贫血。这一结论尚待前瞻性的临床随机对照研究进一步证实。

关键词: 高龄; 非小细胞肺癌; 联合化疗

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2002)5S-0099-02

高龄肺癌病人究竟要不要和如何化疗是一个日益重要而又缺乏充分证据的问题。作为新一代抗肿瘤药物代表, 健择和泰索帝加铂类的联合化疗显示了近似的疗效, 我们对其在高龄(≥ 70 岁)晚期非小细胞肺癌病人中应用的毒副反应作一总结比较, 为进一步选择最佳方案作参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究病人共计35例, 于1999年10月至2002年1月间就诊我院, 均经细胞学或病理确诊为NSCLC, 经头胸CT、全身骨扫描、腹B超及临床体检等, 按UICC-TNM97分期为IIIB或IV期者。男性24例, 女性11例; 年龄70~82岁, 平均74.5岁。Karnofsky评分 ≥ 80 分。周围血像正常($Hb \geq 110$ g/L, $PLT \geq 100 \times 10^9/L$, $WBC \geq 4 \times 10^9/L$, $NEUT \geq 2 \times 10^9/L$), 肝肾功能基本正常。初治病人28例, 4例4周前经1~2疗程其它方案化疗, 3例为术后复发。

1.2 给药方法

健择+顺铂组(GP组): 健择1000 mg/m²溶于250 mL生理盐水中静脉滴注(不少于30 min), 第1、8天; 顺铂25 mg/m²溶于50 mL生理盐水中静脉推注, 第1、2、3天或第8、9、10天。泰索帝+铂尔定组(TP组): 地塞米松片剂7.5 mg口服, 每日2次, 第1~5天; 泰索帝75 mg/m²溶于500 mL生理盐水中静脉滴注(不少于60 min), 第2天; 铂尔定AUC(曲线下面积)=5 mg/(mL·min)或400 mg/m²溶于50 mL生理盐水中静脉推注, 第2天。两方案均为3周1疗程, 化疗前后各予恩丹西酮8 mg静脉推注, 静脉推注铂类前后充分水化。集落刺激因子不作预防性应用。

1.3 指标检测及评价

化疗期间每3~5 d查血常规及生化, 至末次用药后两周, 以评价血液学及肝肾毒性。其他毒副反应以电子表格形式在病程记录中体现。指标按WHO抗癌药急性及亚急性

毒性反应标准作等级评价, 每项毒性均分为5级, 0级表示无毒副反应, IV级表示最严重反应^[1]。所有病人观察均由治疗开始至第2疗程结束, 每项毒性按观察期间最严重级别记录。

1.4 数据处理

以SPSS10.0软件作统计学计算, 组间频数差异用 χ^2 或Fisher精确检验, 均数比较用 t 检验, 显著性差异标准 P 为0.05。

2 结果

健择+顺铂组19人, 泰索帝+铂尔定组16人, 病人基线特征在组间分布均衡。两组病人在性别、临床分期、病理类型上无显著性差异($P > 0.05$), 性别组成以男性为主(65.7%), 病理类型以鳞癌占优势(68.6%)。两组在年龄和行为状态Karnofsky评分亦相当, 除1例GP病人第1疗程后发生脑梗塞外(未经影像学证实), 其他病人都完成两疗程化疗, 无致命或需要中止治疗的毒副反应发生。两组血液学毒性分级记录见表1。

两组3/4度白细胞减少($P=0.83$)和3/4度中性粒细胞减少($P=0.332$)均无显著性差异。合计发生率分别为45.7%和40%, 所有病人无中性粒细胞减少性发热发生。GP组较TP组更倾向发生3/4度红细胞减少, 但未达显著性差异标准($P=0.072$), 血红蛋白减少与之类似。合计发生率分别为20%和17.1%。两组3/4度血小板减少无显著性差异, 但GP组有较高趋势, 合计发生率为14.3%。

GP与TP组3/4度非血液学毒性发生率相近, 均无显著性差异。肝毒性通常表现转氨酶升高(以ALT为主), 而无特异临床症状, 4例3/4度毒性患者均在化疗结束后两周内回复先前水平。值得一提的是虽然两组3/4度过敏反应未达显著性差异标准($P=0.202$), 但TP组1度以上皮肤过敏反应较GP组高($P=0.024$)。

收稿日期: 2002-06-12

作者简介: 黄邵洪(1976-), 福建福州人, 医师。

表1 健择+顺铂与泰索帝+铂尔定的血液学毒性 例

	0		I		II		III		IV	
	GP	TP	GP	TP	GP	TP	GP	TP	GP	TP
白细胞	2	3	2	1	6	5	6	4	3	3
中性粒细胞	3	3	2	2	5	6	6	2	3	3
红细胞	5	8	5	5	3	2	4	0	2	1
血红蛋白	7	6	4	4	4	4	2	1	2	1
血小板	11	9	2	4	2	2	4	1	0	0

3 讨论

除年龄本身外,高龄 NSCLC 病人病理类型以鳞癌为主,临床分期多有局限化倾向,不同的生理和病理特征使这些病人的治疗不能照搬年轻病人的治疗模式^[1]。2001 年瑞典健康技术统计委员会一份来自 6 宗 Meta 分析和 32 个前瞻性临床随机对照研究,由 24 509 个 IIIB-IV 期 NSCLC 病人组成的系统性回顾(systematic review)显示铂类为基础的联合化疗仅轻微提高生存期 1.5~3 月,不支持对功能状态差(ECOG 标准行为状态评分 3~4 分)病人化疗,而年龄大于 70~75 岁的病人化疗应持审慎态度^[2]。由于高龄病人行为状态差的比例较年轻病人高,而且现今大多数临床研究都将高龄与行为状态差的病人排除在外,这容易使人将二者混为一谈,因此有必要特别指出高龄与衰弱并不等同。行为状态差的病人(PS>2 或 KPS<70)不能从铂类为基础的联合化疗中获益已是不争的事实^[1~3],但高龄病人的化疗价值与最佳方案尚无定论。

诺维苯、泰素、泰索帝、健择、依利替康等新一代 NSCLC 化疗药提高了反应率,降低了毒性反应,并轻度延长生存期,这些新药的出现不但使年轻病人获得治疗益处,也为老年病人化疗开辟了新局面。在新一代 NSCLC 化疗药中,诺维苯率先被应用于高龄病人,在这方面研究也最充分。ELVIS(The elderly lung cancer vinorelbine italian study group)设计了一项针对高龄(≥ 70 岁)晚期 NSCLC 病人的多中心临床 III 期研究,比较诺维苯单药化疗与最佳支持治疗对预后的影响。结果诺维苯组提高了 1 年生存率(32% vs 14%),并获得较好的生活质量。毒副反应主要是恶心、便秘、周围神经炎等,仅有 7% 病人发生 3/4 度血液学毒性。后续的研究表明健择+诺维苯的联合化疗较诺维苯单药化疗更为有利,提高了 17% 1 年生存率和 11 周中位生存期。联合化疗组毒副反应有所增加,但无危及生命者^[3]。值得特别注意的是这两项研究均限定了病人行为状态评分 PS ≤ 1 。

健择(gemzar, gemcitabine)与阿糖胞苷类似,是嘧啶核苷酸类似物,具有很高的细胞毒活性,对 NSCLC 的单药有效率约 21%,中位生存期约 8 月,主要毒性为剂量依赖的骨髓抑制,但只有很少一部分病人($< 1\%$)需要中止治疗,其它的副作用包括恶心呕吐、流感样症状、皮疹、一过性转氨酶升高,罕有致命性肺水肿报道。高效性和很好的安全性使其成为近年来高龄病人单药化疗方案研究热点,有作者^[2~3]报道

健择对老年病人的效果和毒性与年轻病人(< 65 岁)相近。联合顺铂的有效率 37%~54%,中位生存期 8~15 月,1 年生存率 31%~52%,毒性主要为中性粒细胞减少和血小板减少,3/4 度毒性分别为 36%~58%,16%~52%。

泰索帝(taxotere, docetaxel)是一种从欧洲红豆杉针叶中提取的半合成紫杉醇类,通过与微管蛋白结合,使微管固化,有丝分裂终止,使细胞死亡。主要毒性为剂量依赖的中性粒细胞减少,其它的副作用包括皮肤损害、过敏反应,恶心呕吐少见。对 NSCLC 的单药有效率约 23%~38%,中位生存期约 6~13 月,目前尚缺乏联合卡铂的大规模临床资料,但已知联合顺铂的有效率 32%~52%,中位生存期 8~12 月,1 年生存率 33%~48%^[3]。

虽然本研究中样本量不足,使差异无法达到显著性标准,但可见 GP 组 3/4 度血小板减少和贫血发生率较 TP 组有增高趋势,前者可解释为健择特异的血小板毒性表现,而化疗引起的贫血除与骨髓抑制外还可能与肾功能损害有关。顺铂的主要毒副反应有恶心呕吐、肾毒性、神经毒性、耳毒性,而卡铂(铂尔定)则以骨髓抑制为主。ECOG 1594 实验显示健择+顺铂较泰索帝+顺铂有较高的 3/4 度血液学毒性和肾毒性,这提示健择本身联合铂类化疗的血液学和肾毒性较泰索帝大^[4]。加之铂类肾毒性的差异,最终导致健择+顺铂较泰索帝+铂尔定组合更具贫血倾向。中性粒细胞毒性是共同的、最主要的血液学毒性,3/4 度减少发生率两组相近,约 40%,与文献报道符合^[5]。TP 组过敏反应较高可能与泰索帝有关。

健择或泰索帝联合铂类的双联化疗是现今晚期非小细胞肺癌病人的“标准”治疗方案,但应用于高龄病人的报道罕见。我们的体会说明行为状态良好的高龄晚期非小细胞肺癌病人对健择+顺铂与泰索帝+铂尔定联合化疗方案均能耐受,两者血液学毒性相近,主要为中性粒细胞减少,但前者较后者更容易发生 3/4 度血小板减少和贫血,而后者过敏反应发生率较高。这一结论尚待前瞻性的临床随机对照研究进一步证实。

参考文献:

- [1] 吴一龙. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000. 50~95.
- [2] Sorenson S, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in non-small cell lung cancer[J]. Acta Oncol, 2001, 40(2-3):327.
- [3] Steward W P. Combination studies with gemcitabine in the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 1998, 78(Suppl 3): 15.
- [4] Inoue A, Saijo N. Recent advances in the chemotherapy of non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2001, 31(7): 299.
- [5] Numico G, Benasso M, Vannozzi M O, et al. Hydration regimen and hematological toxicity of a cisplatin-based chemotherapy regimen. Clinical observations and pharmacokinetic analysis[J]. Anticancer Res, 1998, 18(2B): 1313.

(编辑 张恩健)