

吉西他滨联合奥沙利铂治疗老年非小细胞肺癌 58 例

Gemcitabine Combined with Oxaliplatin in the Treatment for 58 Cases with Elderly Non-small Cell

Lung Cancer // HAO Zhong-fang, LIU Jin-ting, LI Ke-ai

郝仲芳, 刘金婷, 李克爱

(天津市宁河县医院, 天津 301500)

摘要: [目的] 评价老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者吉西他滨联合奥沙利铂化疗的疗效及耐受性。[方法] 以吉西他滨联合奥沙利铂治疗老年晚期 NSCLC 58 例, 观察其化疗疗效、生活质量、不良反应及耐受性。[结果] 治疗总有效率 50.0%, 其中初治者有效率 59.1%, 复治者为 21.4%, 中位生存期 9.8 个月。不良反应发生率小且较轻微, 主要为骨髓抑制和胃肠道反应, 其中白细胞减少 65.5%, 血小板减少 58.6%, 恶心、呕吐 43.1%, 多为轻度, 均可耐受。[结论] 老年晚期 NSCLC 用吉西他滨联合奥沙利铂治疗能取得较好的疗效, 缓解症状, 改善生活质量, 不良反应轻, 可以耐受。

关键词: 吉西他滨; 奥沙利铂; 老年人; 癌; 非小细胞肺

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2013)01-0072-02

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)其高峰发病年龄在 60~75 岁, 大约 70%~80% 的 NSCLC 在诊断时即属于晚期, 化疗为其最主要的治疗方法。老年人由于肝脏、骨髓等重要脏器的功能衰退, 化疗的实施受到影响。近年来随着卡铂、诺维本、吉西他滨、奥沙利铂等副作用较小的新一代抗癌药物的临床使用, 使老年 NSCLC 化疗成为一种趋势。而吉西他滨为近年来比较突出的对肺癌有效的抗肿瘤药, 单药有效率 20% 左右^[1]。自 2007 年 10 月~2010 年 10 月以来, 我们应用国产吉西他滨(GEM, 江苏豪森药业公司, 商品名: 泽菲)联合奥沙利铂(L-OHP, 江苏恒瑞药业公司, 商品名: 艾恒)治疗老年 NSCLC 58 例, 报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

自 2007 年 10 月~2010 年 10 月, 经病理学或细胞学证实的晚期 NSCLC 患者共 58 例, 男性 38 例, 女性 20 例, 年龄 65~80 岁, 中位年龄 71 岁; 鳞癌 23 例, 腺癌 27 例, 腺鳞癌 7 例, 大细胞癌 1 例; IIIa 期 12 例, IIIb 期 24 例, IV 期 22 例; 胸膜转移 22 例, 心包转移 16 例, 肺内转移 14 例, 肾上腺转移 11 例, 对侧肺转移 7 例, 骨转移 6 例, 肝转移 2 例; 初治 44 例, 复治 14 例; 复治者既往化疗方案有: 长春瑞滨+顺铂(NVB+DDP)、多西他赛+顺铂(Taxol+DDP)、依托泊苷+卡铂(Vp-16+CBP)、紫杉醇+卡铂(PTX+CBP); 合并轻度糖尿病 8 例, 合并轻度高血压病 7 例, 合并轻度冠心病 4 例; KPS 评分 ≥ 60 分, 预计生存期 >3 个月, 化疗前血常规、肝肾功能及心电图均正常, 距末次化疗 >4 周, 无化疗禁忌证。

收稿日期: 2012-08-31

1.2 治疗方法

GEM 800~1 000mg/m², 静脉注射 30min, d_{1,8}; L-OHP 100~130mg/m² 静脉滴注, d₁, 21~28d 为 1 个周期, 至少 2 个周期, 最多 6 个周期, 中位周期数为 4 个周期。化疗期间避免接触冷物冷风, 辅助应用止吐、升白、保肝、免疫支持等药物治疗。如前一周期化疗即出现白细胞减低, 化疗后 48h 予以预防性升白治疗, 血小板下降则予以升血小板药物处理。

1.3 观察项目及评价标准

治疗期间对患者一般状况、症状改善、生存质量、不良反应等进行观察记录, 治疗前和治疗后第 7、15d 复查血常规、肝肾功能, 每 2 个周期进行胸部 CT、腹部超声等检查观察病灶变化。

疗效评价标准: 采用 WHO 推荐的实体瘤客观指标评定疗效, 完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD)和进展(PD), 以 CR+PR(RR)为有效。化疗 2 个周期以上者进行疗效评价。

生存质量: 根据国内肿瘤病人生活质量度评分标准^[2], 从 12 个方面考察患者的生存质量, 每项分为 5 个等级, 满分为 5 分, 总计满分为 60 分。治疗后评分提高 ≥ 10 分者为生存质量提高, 下降 ≥ 10 分者为生存质量降低, 计分变化 <10 分者为稳定。

不良反应: 按 WHO 抗癌药物毒性表现和分度标准分为 0~IV 度。L-OHP 特殊神经毒性分级: 0 级: 无神经毒副作用; I 级: 短期感觉异常或感觉迟钝; II 级: 感觉异常或感觉迟钝在整个疗程中; III 级: 感觉异常或感觉迟钝导致功能障碍。生存期计算: 从开始化疗至死亡或末次随访时间。疾病进展时间(TTP)计算: 从开始化疗至出现 PD 时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS10.0 for windows 软件进行数据处理, 行 χ^2 检验分析。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

本组患者均接受 2 个周期以上治疗, 平均 3.8 个周期。全组均可评价疗效, 其中初治 44 例, CR4.5%(2/44), PR54.5%(24/44), SD22.7%(10/44), PD18.1%(8/44); 复治 14 例, 无 CR 病例, PR21.4%(3/14), SD28.6%(4/14), PD50%(7/14)。全组 CR3.4%(2/58), PR46.6%(27/58), SD24.1%(14/58), 有效率(CR+

PR)为 50.0%(29/58)。44 例初治患者有效率 59.1%,复治患者有效率 21.4%,两组之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不良反应

本组 58 例均可评价不良反应。主要是骨髓抑制,表现在白细胞、血小板降低和贫血等。其中Ⅲ度以上白细胞下降达 12.1%,Ⅲ度以上血小板下降达 6.9%,贫血均为轻度。消化道反应主要为食欲减退、轻度恶心、呕吐,其次为腹泻,但程度较轻,Ⅲ度以上的反应两项累计仅 5.2%。22.4%的患者有手足麻木等末梢神经症状,多在 1~2 周内恢复正常。8 例出现肝功能异常,表现为血清转氨酶轻度升高。7 例出现肾脏功能损伤,表现为尿素氮轻度升高,4 例有轻度脱发,2 例出现一过性皮疹,无心脏毒性。所有患者均能耐受治疗,全组无 1 例因不良反应终止治疗。少数患者有脱发现象,但程度较轻,短期内即恢复正常(Table 1)。

Table 1 Toxicities of chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin

Toxicities	0	I	II	III	IV	Incidence rate(%)
Leukopenia	20	21	10	7	0	65.5
Thrombocytopenia	24	20	13	2	1	58.6
Anemia	30	25	10	0	0	48.3
Nausea/vomiting	33	18	9	0	0	43.1
Diarrhea	37	15	6	0	0	36.2
Peripheral neuritis	45	9	4	0	0	22.4
Hepatic dysfunction	50	6	2	0	0	13.8
Renal dysfunction	53	5	0	0	0	8.6
Alopecia	54	4	0	0	0	6.9
Rash	56	2	0	0	0	3.4

2.3 症状改善情况及生存质量

治疗后患者咳嗽、咯血、胸闷、疼痛、乏力等症状均有所改善,其中咯血最为明显,缓解率达 65.4%,咳嗽 54.7%,疼痛 51.6%,胸闷 49.5%,乏力 36.8%。

治疗后生存质量提高 25 例,稳定 18 例,下降 15 例。

2.4 生存期

生存期为 4~19 个月,中位生存期 9.8 个月。1 年生存率为 34.2%。TTP 为 1~14 个月,中位 TTP 为 4.4 个月。

3 讨论

随着第三代化疗药物与铂类联合化疗方案的应用,晚期 NSCLC 的 1 年生存率已达 35%,2 年生存率也接近 15%~20%^[3]。老年 NSCLC 患者由于年龄大、全身状况差,往往不能耐受以 DDP 为主的化疗。在选用联合方案时除考虑药物的疗效外,更重要的是药物的毒性作用。GEM 是一种新型人工合成的嘧啶核苷类似物,进入人体后,双氟脱氧嘧啶为其主要活性产物,主要作用于 DNA 合成期和晚 G₁ 期,并阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期,可以完全抑制 DNA 链继续延长,并通过独特的掩蔽链干扰 DNA 的自我修复机制,并可阻止 RNA 合成,导致细胞凋亡,从而产生其细胞毒作用。GEM 因其固有的抑制 DNA 复制和修复的特性,适于与破坏 DNA 的药物联合^[4]。L-OHP 是第三代铂类化合物,比 DDP 有更广谱的抗癌活性,

且与 DDP 无交叉耐药。L-OHP 有着独特的 DNA 结合动力学特点,在 15min 内可完成全部 DNA 结合,比 DDP 速率快 10 倍以上,且结合牢固,消化道反应轻,血液毒性轻,无肾毒性,常见可逆性外周感觉异常^[5]。体内和体外实验的结果均证实 GEM 与 L-OHP 之间有相互协同和相加作用,其具体机理目前尚不清楚。

本组 GEM 和 L-OHP 联用总有效率为 50.0%,与国内文献报道^[6]基本一致,而文献报道 GEM 联合 DDP 治疗晚期 NSCLC 有效率在 47.6%^[7],证实 GEM 加 L-OHP 疗效不低于甚至优于 GEM 加 DDP。而 DDP 的联合方案有一定的血液学毒性、肾脏和神经毒性及较强烈的呕吐反应,临床应用受到一定限制,尤其不适合老年人。二代铂类药物 CBP 因其严重的血液学毒性也不易为老年患者所接受。我们应用 GEM 联合 L-OHP 方案治疗的 58 例患者中Ⅲ度白细胞减少为 12.1%,再次化疗后 48h 予以预防性升白治疗后,未再出现Ⅱ度以上的白细胞减低,无Ⅳ度白细胞减少病例,58 例患者仅有 1 例出现Ⅳ度血小板减少,经输注血小板治疗后得到缓解,贫血的发生亦均为轻度。非血液学毒性主要为轻度的消化道反应和末梢神经炎,经对症处理后均可改善。少数病例出现的转氨酶和尿素氮的轻度增高,经治疗后均恢复正常。无一例因上述不良反应而影响治疗进程。另外用 L-OHP 代替 DDP 无明显肾毒性,无需水化,减轻了患者长时间输液的痛苦,减少了患者的心脏、肾脏负担和患者的费用支出。

总体而言,GEM 联合 L-OHP 方案治疗老年晚期 NSCLC 具有较好疗效,其耐受性好,且不良反应小,是治疗老年晚期 NSCLC 患者的理想化疗方案,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Zheng G. Efficacy of GP regimen chemotherapy for elderly advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2010, 31(5):2377-2378. [郑广. GP 方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(15):2377-2378.]
- [2] Sun Y, Zhou JC. Manual for clinical medical oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996. 53. [孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996. 53.]
- [3] Raz LE, Lilenbaum R. New development in chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2006, 18(2):156-161.
- [4] James LA. Phase I studies with novel nucleoside analog gemcitabine[J]. Semin Oncol, 1996, 10(Suppl 23):25-31.
- [5] Lu XL, Zuo Y, Lu WD, et al. Paclitaxel liposome combined with oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(7):524-526. [陆筱灵, 左云, 卢玮冬, 等. 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、氟尿嘧啶治疗晚期胃癌[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(7):524-526.]
- [6] Bao ZL, Ben H. Clinical study on the treatment of non-small-cell lung cancer with gemcitabine plus oxaliplatin regimen [J]. Practical Clinical Medicine, 2006, 7 (4):99-105. [鲍宗麟, 本华. 吉西他滨联合草酸铂治疗老年晚期非小细胞肺癌[J]. 实用临床医学, 2006, 7(4):99-105.]
- [7] Peng LJ. Efficacy of gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of elderly advanced non-small cell lung cancer[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2007, 11(5):403. [彭丽娟. 吉西他滨与顺铂联合治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 安徽医药, 2007, 11(5):403.]