

顺铂分次给药联合多西他赛治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察

杨生辉¹, 黄琰菁¹, 孙达统¹, 高允锁², 王琳¹

(1.海南省人民医院肿瘤内科, 海南 海口 570311;

2.海南省人民医院设备处, 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨顺铂分次给药联合多西他赛在晚期老年非小细胞肺癌中的近期疗效及不良反应。方法 将老年非小细胞肺癌患者136例随机分为实验组(69例)和对照组(67例)。两组患者均接受多西他赛方案+顺铂方案化疗,多西他赛剂量均为75 mg/m² d1,顺铂剂量均为75 mg/m², 21 d为一个周期,每个患者至少接受两个周期化疗,实验组顺铂采用分次给药法,将顺铂总量分为3 d给药完毕,而对照组顺铂则为第1天给药。两个周期后观察两组患者的临床有效率及疾病控制率及早期、延迟性不良反应。**结果** 实验组的临床有效率为33.33%,对照组为37.31%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组与对照组的疾病控制率分别为94.20%和95.52%,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。早期呕吐的发生率,实验组与对照组分别为37.68%和56.72%,其差异有统计学意义($P < 0.05$)。延迟性呕吐发生率,实验组与对照组分别为47.83%和65.67%,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。但两组的肌酐增高、转氨酶增高、骨髓抑制、听力下降等不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 顺铂分次给药联合多西他赛治疗晚期老年非小细胞肺癌疗效好,不良反应较轻,临床上值得推荐使用。

【关键词】 顺铂;分次给药;晚期非小细胞肺癌;疗效;不良反应

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2014)02-0177-03

Clinical observation of divided dosage administration of cisplatin combined with docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. YANG Sheng-hui¹, HUANG Yan-jing¹, SUN Da-tong¹, GAO Yun-suo², WANG Lin¹. Department of Medical Oncology¹, Division of Equipment², People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and adverse reactions of divided dosage administration of cisplatin combined with docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 136 patients were randomly divided into the experimental group ($n=69$) and the control group ($n=67$). All the patients were treated with cisplatin (75 mg/m²) combined with docetaxel (75 mg/m² d1), with 21 d for a treatment cycle. All the patients were treated for at least 2 cycles. Cisplatin was administrated 75 mg/m² per chemotherapy period, total dosage of which was used in one day in the control group and into separate parts in three days in the experiment group. After two cycles of treatment, the clinical efficacy, disease control rate and early, delayed adverse reactions were observed. **Results** The experimental group and control group had response rate (RR) of 33.33% and 37.31%, respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The disease control rate (DCR) was 94.20% and 95.52%, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The incidence of early vomiting was 37.68% and 56.72% in the two groups, and that of delayed vomiting was 47.83% and 65.67%, all with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). No statistically significant difference was found in liver dysfunction, renal dysfunction, bone marrow suppression and hearing loss ($P > 0.05$). **Conclusion** Divided dosage administration of cisplatin has lighter adverse reactions than the routine method, and the short-term efficacy is not decreased. It might be a suitable administration method for the elderly and is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Cisplatin; Divided dosage administration; Non-small cell lung cancer (NSCLC); Efficacy; Adverse reactions

非小细胞肺癌在确诊时大多数已是晚期,失去了手术的机会,常采用以化疗为主的全身治疗。铂类药物是非小细胞肺癌的最有效药物之一。然而老年患

者骨髓储备减弱,卡铂的应用受到限制,顺铂就成为老年肺癌患者的选择。然而顺铂大剂量给药时,常引起剧烈的恶心、呕吐,导致很多患者难以耐受。本文

选取 136 例晚期非小细胞肺癌老年患者,并观察顺铂分次给药与单次给药时患者的近期疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2013 年 6 月我院收治的 136 例老年非小细胞肺癌患者,随机分为实验组和对照组,其中实验组 69 例,对照组 67 例。所有患者经病理学或细胞学检查确诊为非小细胞肺癌;根据国际抗癌联盟(UICC) 2002 年制定的 TNM 分期为 IV 期;所有患者均无法手术,且每位患者都有可测量的病灶;治疗前所有患者肝肾功能、血常规、心肺功能正常;Karnofsky 评分 ≥ 70 分;两组患者无化疗禁忌证;患者均签署知情同意书。化疗后每 3~4 d 测血常规 1 次,每周测肝肾功能 1 次。其中实验组腺癌 42 例,鳞癌 27 例,对照组腺癌 36 例,鳞癌 31 例。其中实验组女性 34 例,男性 35 例,对照组女性 29 例,男性 38 例,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 顺铂为齐鲁制药有限公司产品,规格为 20 mg/支。多西他赛为齐鲁制药有限公司产品,规格为 40 mg/支。实验组与对照组均给予多西他赛+顺铂方案化疗,多西他赛剂量均为 75 mg/m² d1,顺铂剂量均为 75 mg/m²,21 d 为一个周期。实验组顺铂采用分次给药法,将顺铂总量分为 3 d 给药完毕,即 25 mg/m²,d1~3,对照组则为 75 mg/m²,第 1 天给药,每个患者至少化疗两个周期,两个周期后观察疗效及不良反应。两组患者均在化疗前 30 min 给予托烷司琼,对照组给予大量补液水化和利尿,以减轻顺铂的肾毒性。多西他赛以 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖稀释,终浓度为 0.3~0.9 mg/ml,静脉滴注 1 h,在使用多西紫杉醇前每日开始口服地塞米松 8 mg,每 12 h 一次,连用 3 d。多西他赛使用时密切监测血压。顺铂溶于 0.9%氯化钠注射液 200~300 ml 中,避光,2 h 内滴完。

1.3 观察指标 根据实体瘤评价的 RECIST 标准^[1]进行疗效评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。其中临床有效率(RR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 不良反应 多西他赛副作用主要为:骨髓抑制、过敏反应、体液潴留、恶心、呕吐、心血管副作用、转氨酶升高、胆红素升高等。顺铂副作用主要为:骨髓抑制、恶心、呕吐、转氨酶升高、肾功能损害、听力损害等。比较两组患者的不良反应有何差异。

1.5 统计学方法 应用 SAS9.0 统计软件进行数据分析,两组的疗效及副作用比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较 实验组的临床有效率为 33.33%,对照组为 37.31%,其差异无统计学意义($\chi^2=0.236, P=0.627 > 0.05$)。实验组和对照组的疾病控制率分别为 94.20%和 95.52%,其差异亦无统计学意义($\chi^2=0.121, P=0.728 > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗 2 个周期后的疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
实验组	69	0	23	42	4	33.33	94.20
对照组	67	1	24	39	3	37.31	95.52

2.2 不良反应 实验组早期呕吐发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组延迟性呕吐发生率明显低于对照组,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。但实验组与对照组在肌酐增高、转氨酶增高、骨髓抑制、听力下降等不良反应发生率方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。两组均未观察到过敏事件、体液潴留及心血管事件,无化疗相关性死亡。

表 2 两组患者的不良反应比较[例(%)]

不良反应	分类	实验组	对照组	χ^2 值	P 值
早期呕吐	有	26(37.68)	38(56.72)	4.944	0.026
	无	43(62.32)	29(43.28)		
延迟性呕吐	有	33(47.83)	44(65.67)	4.407	0.036
	无	36(52.17)	23(34.33)		
肌酐增高	有	6(8.70)	6(8.96)	0.0028	0.9574
	无	63(91.30)	61(91.04)		
转氨酶增高	有	13(18.84)	10(14.93)	0.0879	0.7668
	无	56(81.16)	57(85.07)		
骨髓抑制	有	37(53.62)	46(68.66)	3.230	0.072
	无	32(46.38)	21(31.34)		
听力下降	有	3(4.35)	9(13.43)	3.4875	0.0618
	无	66(95.65)	58(86.57)		

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,肺癌发病率持续增高,约 60%~80%的非小细胞肺癌患者就诊时已属晚期,其中 60%左右的患者确诊时年龄已超过 60 岁^[2]。然而对于老年肺癌患者的化疗一直存在争议,近年来的研究表明,化疗能延长老年患者的生存期,改善其生活质量^[3],化疗能提高晚期非小细胞肺癌患者的远期生存率^[4],而以铂类为基础的化疗能提高非小细胞肺癌患者 5 年生存率为 5%~10%^[5-6]。国内的一项回顾性研究发现,一般状况良好的老年患者能够耐受常规剂量顺铂的联合化疗方案化疗,且是安全、有效的^[7]。

顺铂是一种周期非特异性药物,其不良反应主要表现为骨髓抑制、恶心、早期呕吐及延迟性呕吐、转氨

酶升高、肾功能损害、听力损害等,严重影响患者的生活质量。目前国内外学者在顺铂给药方式及剂量上对疗效及副作用的影响上有很大的争议。Astolfi等^[8]认为在顺铂的剂量、肿瘤部位、联合用药以及患者的症状等几个因素中,影响顺铂不良反应严重程度的是单一和累积剂量。还有一些学者认为,除单一和累积剂量以及给药方式以外,诸如皮肤色素沉着、年龄、饮食、血液pH值和放疗与顺铂的相互作用等也在其副作用中发挥着重要作用^[9-11]。周际昌等^[12]认为顺铂单次剂量的大小与疗效及毒性呈正相关,高剂量顺铂为主的联合化疗有更好的效果。殷九广等^[13]、赵夕武^[14]等认为中剂量顺铂方案疗效好,毒副反应低。目前关于顺铂的剂量密度及给药方式治疗争议颇多,是目前肿瘤治疗研究的焦点。

本研究采取了多西他赛联合顺铂的治疗方案。多西他赛联合顺铂治疗是晚期非小细胞肺癌的常用化疗方案,Fossella等^[15]发现多西他赛联合顺铂中位生存期为11.3个月,两年生存率为21%。Belani^[16]的研究发现多西他赛联合顺铂临床有效率为31.6%。本研究发现,实验组的临床有效率为33.33%,对照组为37.31%,其差异无统计学意义。实验组和对照组的疾病控制率分别为94.20%和95.52%,其差异亦无统计学意义,其近期疗效与Fossella等^[15]、Belani等^[16]的研究结果相似。笔者还观察到,顺铂分次给药时,早期呕吐及延迟性呕吐的发生率显著下降($P < 0.05$),这可以很大程度上减轻患者痛苦,增加了患者的耐受性及依从性,从而可以改善患者的生活质量。华新民等^[17]认为低剂量密集式顺铂联合化疗方案治疗NSCLC,提高了剂量强度,化疗效果好,不良反应轻,对生活质量的影 响较轻。丘志超^[18]也发现,顺铂分3d给药,其致吐性明显优于常规治疗,疗效并未减弱,其耐受性更好。除了与多西他赛联用,在肺癌的其他联合治疗方案中,也观察到了类似的结果。徐永红等^[19]观察到采用依托泊苷联合顺铂方案化疗时,顺铂分次用药能减轻化疗相关的不良反应(乏力、食欲减退、恶心、呕吐等)。顺铂大剂量用药常引起恶心、呕吐等不良反应,甚至引起水电解质、酸碱平衡紊乱,从而影响患者的情绪、生活质量,且大量水化会加重老年患者的心脏的负担,而顺铂分次给药时,不需要水化。本研究发 现,顺铂分次给药与单次大剂量用药在近期疗效上未见明显差别。而分次给药的早期及延迟性不良反应明显减轻,这可以很大程度的提高晚期肿瘤患者的依从性和生活质量。

综上所述,顺铂分次给药联合多西他赛治疗晚期老年非小细胞肺癌疗效好,不良反应较轻,对老年患者,顺铂分次给药值得推荐。

参考文献

- [1] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [2] Gridelli C, Maione P, Colantuoni G, et al. Chemotherapy of non-small cell lung cancer in elderly patients [J]. *Curr Med Chem*, 2002, 9(16): 1487-1495.
- [3] Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(9): 1166-1196.
- [4] NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4617-4625.
- [5] Wakelee H, Chhatwani L. Adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung Cancer [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 20(3): 198-203.
- [6] Meert AP. Stage IV NSCLC. Place of chemotherapy [J]. *Rev Mal Respir*, 2008, 25(8Pt 2): 107-112.
- [7] 张雪艳, 周 箴, 韩宝惠. 含顺铂方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的安全性及可行性研究[J]. *肿瘤*, 2005, 25(3): 267-269.
- [8] Astolfi L, Ghiselli S, Guaran V, et al. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: a retrospective evaluation [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(4): 1285-1292.
- [9] Schweitzer VG. Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents [J]. *Laryngoscope*, 1993, 103(4Pt2): 1-52.
- [10] Lautermann J, Song B, McLaren J, et al. Diet is a risk factor in cisplatin ototoxicity [J]. *Hear Res*, 1995, 88(1-2): 47-53.
- [11] Tanaka F, Whitworth CA, Rybak LP. Influence of pH on the ototoxicity of cisplatin: a round window application study [J]. *Hear Res*, 2003, 177(1-2): 21-31.
- [12] 周际昌, 冯奉仪, 孙 燕. 高剂量顺铂为主联合化疗对恶性肿瘤的治疗评价[J]. *中华肿瘤杂志*, 1987, 9(2): 136.
- [13] 殷九广, 吉冬梅. 顺铂三种剂量分配联合化疗治疗中晚期肺癌[J]. *中国癌症杂志*, 2001, 11(3): 257-261.
- [14] 赵夕武, 张蓝石, 朱小霞. 不同剂量顺铂联合环磷酰胺、阿霉素治疗晚期非小细胞肺癌 149 例[J]. *镇江医学院学报*, 1997, 7(4): 411-414.
- [15] 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): 3016-3024.
- [16] Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (TAX 326) [J]. *Cancer*, 2005, 104(12): 2766-2774.
- [17] 华新民, 任宏伟, 刘枫林, 等. 高剂量冲击式与低剂量密集式紫杉醇顺铂方案治疗非小细胞肺癌的对照研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(10): 621-625.
- [18] 丘志超. 不同顺铂剂量分配治疗小细胞肺癌的致吐观察[J]. *吉林医学*, 2011, 30(1): 69-70.
- [19] 徐永红, 赵 杰, 王海清, 等. 肺癌患者化疗中不同的用药方式的临床评价[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(24): 98-99.

(收稿日期:2013-10-08)