

多西紫杉醇在晚期 NSCLC 化疗中的临床应用

崔宁莉¹ 熊林楷²

(1 江西中医学院 2005 级研究生 南昌 330006; 2 南昌大学医学院 南昌 330006)

关键词: 非小细胞肺癌; 多西紫杉醇; 化疗; 综述

中图分类号: R 734.2

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2008)01-0092-02

在我国肺癌居城市恶性肿瘤发病的首位, 在农村居第三位, 发病率呈明显增高趋势^[1]。其中非小细胞肺癌(NSCLC) 约占肺癌病人的 80% 左右。多年来, NSCLC 的化学治疗效果没有得到显著地提高, 治愈率仅为 14%^[2]。多西紫杉醇(泰素帝) 是植物紫杉类新一代抗肿瘤药物, 通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用。该药可与游离的微管蛋白结合, 促进微管蛋白装配成稳定的微管, 同时抑制其解聚, 导致丧失了正常功能的微管束的产生和微管的固定, 从而抑制细胞的有丝分裂, 导致癌细胞死亡。多西紫杉醇目前已广泛应用于临床, 使 NSCLC 的近期疗效有一定的改善, 现将近年来多西紫杉醇在 NSCLC 化疗中的应用综述如下:

1 治疗方案

1.1 单药治疗 多西紫杉醇作为一种新的抗癌药物, 单药主要用于晚期或老年患者。张氏等^[3]将 72 例老年晚期 NSCLC 患者分为多西紫杉醇治疗组和 CE 方案对照组, 治疗 2 个疗程, 结果治疗组有效率 58.33%, 明显高于对照组的 30.56%, 且治疗组治疗后 QOL 评分明显高于对照组($P < 0.05$)。刘氏等^[4]分析了单药多西紫杉醇治疗 NSCLC 剂量强度与疗效和毒性的关系, 将 63 例晚期非小细胞肺癌患者随机分为 A 组 21 例、B 组 27 例、C 组 15 例, 分别给予单药泰素帝 60、75、100mg/m², 连续用药 6 个周期, A、B、C 三组的 PR 率分别为 19%、30%、40%, 中位生存时间分别为 7.9、11.4 和 12.9 个月, B 组和 C 组 PR 率和生存期明显高于 A 组 ($P < 0.05$), B 组和 C 组比较无显著性差异 ($P > 0.05$), C 组毒副反应发生率明显高于 A 组和 B 组($P < 0.05$), A 组和 B 组比较无显著性差异($P < 0.05$)。提示 75mg/m² 的剂量是疗效好和毒副作用低的最佳结合点。

1.2 联合用药

1.2.1 联合顺铂 顺铂被认为是治疗非小细胞肺癌最常用的药物之一, 单药有效率 20% 左右^[5], 以顺铂类为基础的化疗能明显改善患者的生存期, 中位生存期和 1 年生存率分别较最佳支持治疗组增加 1.5 个月和 10%^[6]。因此, 目前 NSCLC 化疗大多数以铂类为基础。多西紫杉醇与顺铂联用具有比较明显的优势, 二者作用机制不同, 相互补充, 无交叉耐药性, 是目前应用最多的方案之一。刘氏等^[7]对 40 例晚期非小细胞肺癌患者采用 TP 方案化疗, 治疗 2 个周期以上, 总有效率为 43.6%, 初治组有效率为 44.4%, 复治组为 40.9%, 两组之间比

较有效率无显著性差异($P > 0.05$)。常见的毒副反应为骨髓抑制, III、IV 度白细胞和血小板下降率分别为 17.5%、12.5%, 其余毒副反应均轻微可耐受。韩氏等^[8]采用 TP 方案治疗 33 例 NSCLC 患者, 结果总有效率为 48.5% (无 CR 病例), 其中初治病例为 52.4%, 复治病例为 41.7%。

1.2.2 联合卡铂 与顺铂相比, 除骨髓抑制的毒副作用, 卡铂的不良副反应, 尤其是消化道反应和肾毒性更小。应用多西紫杉醇联合卡铂的化疗方案, 大多数患者耐受性良好。该方案骨髓抑制比较明显, 但在正确使用 G-CSF 后, 一般不会对化疗造成影响。庄氏等^[9]采用多西紫杉醇联合卡铂治疗 37 例 IIIb 期和 IV 期非小细胞肺癌初治患者, 结果总有效率 (CR+PR) 54.0%, 1 年生存率 56.8%, 主要毒副作用为骨髓抑制, 但是大多数患者能够耐受。吴氏^[10]等采用多西紫杉醇加用卡铂治疗 NSCLC, 每 2 周重复, 化疗期间用 G-CSF 预防性支持治疗, 有效率也基本同前。

1.2.3 联合奥沙利铂 奥沙利铂是第三代铂类化合物, 抗癌谱与顺铂不同, 与顺铂无交叉耐药性, 是一种在体内外均有广谱抗肿瘤活性的铂类抗癌药。近几年来, 用多西紫杉醇联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌也取得一定的疗效。Kouroussis 等^[11]将多西紫杉醇和奥沙利铂用于晚期 NSCLC 和乳腺癌患者的一线治疗。结果 26 例晚期 NSCLC 患者的总有效率为 19%, 并认为奥沙利铂联合多西紫杉醇治疗晚期 NSCLC 有一定疗效, 且副作用较小; 推荐 II 期临床试验使用多西紫杉醇 75mg/m², 第 1 天, 如加用集落刺激生长因子, 剂量可加至 85mg/m²。梅氏^[12]采用多西紫杉醇联合奥沙利铂治疗耐药性晚期 NSCLC, 结果 26 例复治患者中, 无 CR 者, 总有效率 (CR+PR) 为 23.1%。主要毒副反应为骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性、脱发, 所有毒副反应经处理后很快恢复, 不影响化疗进程。

1.2.4 联合吉西他滨 多西紫杉醇和吉西他滨单药治疗非小细胞肺癌疗效与传统的含铂方案相似, 甚至优于传统的含铂方案^[13]。两种药物抗肿瘤机制不同, 联合应用, 不但具有协同作用, 而且降低了单药的剂量, 减轻了药物依赖性的毒副反应。近年来, 很多两药联用治疗 NSCLC 的临床研究均显示出较好的有效率, 且患者耐受性良好。Hejna 等^[14]应用这一方案一线治疗 34 例 NSCLC 患者, 总有效率 50%, 中位生存时间 13 个月, 1 年生存率 55.9%。倪氏^[15]等观察了多西紫杉醇联合吉西他滨对初治 NSCLC 的临床疗效及毒副作用, 治疗的

[12] 姜丽, 金海红, 孟津. 大小剂量仁苏罗红霉素全身联合局部用药治疗宫颈衣原体、支原体感染[J]. 中国妇产科临床杂志, 2005, 6(5): 375

[13] 王安琼. 联合用药治疗解脲支原体和衣原体感染致不孕症 30 例临床观察[J]. 重庆医药, 2004, 33(3): 447-448

[14] 魏爱平, 刘艳霞. 中西医结合治疗女性生殖道衣原体、支原体感染的临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2005, 12(2): 19-20

[15] 唐荣, 唐毅, 许瑞环. 中西医结合治疗非淋菌性尿道炎、宫颈炎的临床研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2006, 125(3): 171-172

[16] 郑春霞. 中西医结合治疗非淋菌性尿道炎并发宫颈炎 142 例[J]. 中医研究, 2004, 17(4): 32

[17] 李卫红. 中西医结合治疗支原体感染反复自然流产[J]. 四川中医, 2006, 24(1): 86-87

[18] 韩延华, 于晨芳, 韩延博. 中西医结合治疗女性解脲支原体血清抗体阳性 48 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 273-274

[19] 覃雪梅, 杨菊芳, 朱惠云, 等. 中药联合氧氟沙星治疗支原体、衣原体性阴道炎 200 例临床效果观察 [J]. 广西医药, 2002, 24(7): 985-986

[20] 张帆, 邓雷厉, 盘娟, 等. 蚤清散治疗宫颈衣原体及支原体感染疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(1): 85-86

(收稿日期: 2007-04-28)

28 例患者中, 总有效率 53.6%, 1 年生存率 57.1%, 中位疾病进展时间 7.8 个月, 中位缓解期 6.1 个月, 25 例患者卡氏评分提高, 占治疗总数 89.3%, 不良反应耐受良好。董氏等^[15]采用这一方案治疗 40 例晚期 NSCLC, 其中初治 14 例, 复治 26 例, 无 CR 者, 总有效率 35%, SD 12 例, 占 30%。主要不良反应为骨髓抑制, 该方案对于提高 NSCLC 患者生活质量、延长生存期有一定的意义。

1.2.5 联合长春瑞宾 官氏等^[16]采用多帕菲(国产多西紫杉醇)和盖诺(长春瑞宾)治疗晚期 NSCLC 54 例, 每 3 周重复用药, 结果总有效率为 55.56%, 初治组有效率为 63.33%, 复治组有效率为 45.83%。常见不良反应为骨髓抑制、恶心呕吐及脱发, 其余不良反应均轻微可耐受。并认为二者联合用药疗效肯定, 毒副作用可以耐受, 值得推广。

1.2.6 联合其他药物 袁氏^[17]临床观察多西紫杉醇联合 MMC、IFO 治疗晚期 NSCLC 45 例的疗效与毒副作用, 结果 45 例患者中无 CR 病例, PR 23 例, SD 15 例, PD 7 例, 中位生存时间为 12 个月, 1 年生存率达 51%, 认为此方案疗效较好。

迄今为止, NSCLC 的化疗仍为以铂类药物为基础联合第三代化疗药(多西紫杉醇、吉西他滨等)的治疗方案。国外文献报道多西紫杉醇单药 (75~100mg/m²) 治疗肺癌有效率 16%~27%^[18], 与铂类联合用药后有效率在 20%~54% 之间。疗效差异可能与病例的选择和用药的剂量相关^[19], 这与国内临床报道的结果相似。多西紫杉醇联合铂类治疗初治的 NSCLC 疗效较好, 对于铂类耐药者, 可以用吉西他滨代替, 临床报道两者联合用药疗效较好, 而且毒性反应小, 患者容易耐受。

2 用药时间

2.1 三周方案 将多西紫杉醇的用量一次给予, 三周一个周期, 是目前报道最多的一种给药方案^[4,7,8]。

2.2 双周方案 有人认为, 为获得最佳治疗效果, 化疗要求采用最大耐受剂量、最小时间间隔^[20]。目前有许多文献报道, 双周化疗方案取得了较好的疗效。Gaspar 等^[21]对 47 例晚期 NSCLC 患者做多中心 II 期临床试验, 两周为 1 个周期, 共进行了 371 个周期, PR 达 38.3%, 中位缓解期 6 个月, 中位生存期 10.5 个月, 1 年生存率 38%, 且毒副反应轻。戴氏等^[22]也观察了多西紫杉醇联合顺铂 2 周给药疗效及毒副作用, 给药方法为多西紫杉醇 75mg/m², d1, 顺铂 25mg/m², d1~3, 每 2 周重复, 化疗期间用 G-CSF 预防性支持治疗, 结果总有效率 38.9%。本方案所致毒性反应主要为骨髓抑制, 呕吐, 肌肉、关节痛, 脱发和疲劳。

2.3 一周方案 即每周给予多西紫杉醇的用法, 这种用法在上述单药治疗以及联合用药中都有使用, 而且收到较好的临床效果^[3,14]。

3 毒副作用

从大量的临床报道来看, 采用多西紫杉醇的方案, 不管是单药还是联合用药, 虽然其毒副反应较多, 但是主要的还是骨髓抑制, 表现在白细胞减少、血小板降低, 经过适当的处理及对症治疗后可以恢复。总体来说使用多西紫杉醇还是比较安全的, 患者易于接受。而且有报道周剂量治疗的毒副反应明显低于三周化疗方案, 两者疗效无明显差异性^[23]。

4 结语

多西紫杉醇由于其独特的作用机制, 对治疗 NSCLC 以及耐药的 NSCLC 有较好的疗效, 是目前研究较广泛且做过随机 III 期临床试验的化疗药。其单药治疗作为含铂类一线方案治疗复发或失败后的二线方案, 已被国际上承认^[6]。不管是

单药还是联合用药有效率可达到 19%~58.3%, 优于一些传统的治疗药物, 而且患者耐受性较好。其用药时间的间隔与疗效关系, 以及与其他化疗新药联合治疗 NSCLC 的疗效, 由于临床随机对照研究报道不太多, 还需要进一步观察研究。

参考文献

- [1]孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.640-673, 433
- [2]陈克能, 张力健. 化疗在进展期非小细胞肺癌的治疗中的地位和进展[J]. 国际医学·呼吸系统分册, 2000, 20(1): 48
- [3]张丽辉, 刘旭涛, 黄带发, 等. 多西紫杉醇周方案对老年晚期非小细胞肺癌生活质量的影响[J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 34(3): 234-236
- [4]刘洁凡, 曾谦, 蒋亦燕, 等. 单药多西紫杉醇治疗非小细胞肺癌剂量强度与疗效和毒性的关系 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(8): 1 031
- [5]Kim YH, Kinds, Choi YH, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in metastatic or unresectable localized non-small cell lung cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2002, 7: 114-199
- [6]Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for non-small cell lung cancer[J]. New Eng J Med, 2002, 346(2): 92-98
- [7]刘浩, 侯梅, 朱江, 等. 多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 中国肺癌杂志, 2002, 5(5): 352-353
- [8]韩福才, 杨卫华, 郭沁香, 等. 多西紫杉醇加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6(4): 307
- [9]庄永志, 冯英, 李振清, 等. 多西紫杉醇联合卡铂治疗 IIIb 和 IV 期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中华现代临床医学杂志, 2005, 3(11): 1 025-1 026
- [10]吴海鹰, 戴文清, 刘俊玲, 等. 多西紫杉醇加铂类两周方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和生活质量评价 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(17): 1 325-1 328
- [11]Kouroussis C, Agelaki S, Mavroudis D, et al. A dose escalation study of docetaxel and oxaliplatin combination in patients with metastatic breast and non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2003, 23(1B): 785-791
- [12]梅华. 多西他赛联合奥沙利铂治疗耐药性晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 癌症杂志, 2006, 1(4): 421
- [13]Hejna M, Komek GV, Raderer M, et al. Treatment of patient with advanced non-small cell lung carcinoma using docetaxel and gemcitabine plus granulocyte-colony stimulating factor[J]. Cancer, 2002, 89(3): 516-522
- [14]倪敏, 陈樟树, 彭永海. 多西紫杉醇联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5): 543-544
- [15]董海鹰, 陈公琰, 李晓莉. 吉西他滨联合多西紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(18): 1 029-1 031
- [16]官成浓, 蔡良真, 李妹君, 等. 多西紫杉醇联合盖诺治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8): 989-990
- [17]袁泉. 丝裂霉素、异环磷酰胺联合多西紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌 45 例疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(8): 1 147
- [18]Belani CP, Eckardt J. Development of docetaxel in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2004, 46(12): S3-S11
- [19]Comer AL, Gou KL. Docetaxel: a review of its use in non-small cell lung cancer[J]. Drug & Aging, 2000, 17(1): 53-80
- [20]张小东, 徐涛, 顾永鹏, 等. 肿瘤治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.27-28
- [21]Gaspar L, Gandara D, Chansky K, et al. Consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy in pathologic stage III b non-small cell lung cancer (NSCLC)(SwoG9504): Patterns of failure and updated survival [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20(3): 315-320
- [22]戴文清, 吴海鹰, 刘俊玲. 多西紫杉醇联合顺铂 2 周方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国医药, 2006, 1(5): 290-292
- [23]贾正飞, 仲琴, 冯永. 多西紫杉醇联合顺铂治疗 75 例晚期非小细胞肺癌[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(9): 614-616

(收稿日期: 2007-06-04)