

· 临床研究 ·

拓扑替康联合多西他赛治疗小细胞肺癌的疗效观察

徐庆锋¹, 钟殿胜²

1. 高唐县人民医院 肿瘤血液科, 山东 聊城 252800

2. 天津医科大学总医院 肿瘤科, 天津 300052

摘要: **目的** 观察拓扑替康联合多西他赛治疗小细胞肺癌的临床疗效, 并评价其有效性和安全性。**方法** 将2010年1月—2013年1月来高唐县人民医院就诊的小细胞肺癌患者100例, 随机分为治疗组和对照组, 各50例。对照组iv多西他赛注射液75 mg/(m²·d), 治疗组在对照组的基础上注射用盐酸拓扑替康1.5 mg/(m²·d); 3周为一个周期, 至少治疗4周期。治疗结束后, 比较两组的临床疗效和不良反应。**结果** 治疗组和对照组的部分缓解率分别为36.0%、28.0%, 疾病控制率分别为74.0%、58.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组和对照组的中位生存时间分别为10.2、7.3个月, 中位无进展生存时间分别为3.2、2.1个月, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中两组患者均可发生恶心、呕吐、腹泻、食欲不振、肝功能损害、肾功能损害、咳嗽、发热、皮疹、痤疮、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白降低等不良反应。治疗组患者消化系统和血液系统的不良反应比较大, 28.0%出现恶心, 24.0%发生白细胞减少, 28.0%血小板减少, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其他不良反应与对照组比较没有统计学意义。**结论** 拓扑替康联合多西他赛治疗小细胞肺癌的疗效显著, 安全有效, 值得临床借鉴。

关键词: 拓扑替康; 多西他赛; 小细胞肺癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)07-0749-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.012

Clinical observation of topotecan combined with docetaxel in treatment of small cell lung cancerXU Qing-feng¹, ZHONG Dian-sheng²

1. Department of Oncology Hematology, Gaotang County People's Hospital, Liaocheng 252800, China

2. Department of Oncology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of topotecan combined with docetaxel in treatment of small cell lung cancer and to evaluate the efficacy and safety for clinic. **Methods** The patients (100 cases) with small cell lung cancer who came to Gaotang County People's Hospital from January 2010 to January 2013 were randomly divided into treatment and control groups, 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with 75 mg/(m²·d) Docetaxel for Injection. On the basis of control group, the patients in the treatment group were given 1.5 mg/(m²·d) Topotecan Hydrochloride for Injection. One course was 3 weeks, and all patients accepted administration for at least four courses. The clinical efficacy and side effects of two groups were compared. **Results** The RR rates in the treatment and control groups were 36.0% and 28.0%; The DCR rates were 74.0% and 58.0%, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The median OS time was 10.2 and 7.3 months; The median PFS time was 3.2 and 2.1 months, with significant difference ($P < 0.05$). The patients in both groups had side effects such as nausea, vomiting, diarrhea, inappetence, abnormal liver function, abnormal renal function, cough, fever, rash, acne, reduced leukocyte, hemoglobin, and blood platelet. The patients in the treatment group had more serious adverse reactions in digestive and blood systems. Nausea (28.0%), reduced leukocyte (24.0%), and reduced blood platelet (28.0%) were higher than those in the control group with significant difference ($P < 0.05$). The remaining aspects

收稿日期: 2014-03-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30971307)

作者简介: 徐庆锋 (1973—), 男, 山东高唐县人, 本科, 主治医师, 研究方向为肿瘤化疗。E-mail: xqf7471@126.com

adverse reactions in patients showed no significant difference between two groups. **Conclusion** Topotecan combined with docetaxel in the treatment of small cell lung cancer has good effect, and it is a safe and effective manner worthy of reference.

Key words: topotecan; docetaxel; small cell lung cancer

肺癌是呼吸系统最为常见的恶性肿瘤,其发病率在所有肿瘤中名列第一,死亡率也是名列榜首,高发病率以及高死亡率严重影响了人们的生活质量。小细胞肺癌发病率只占肺癌的 15%~20%,但其具有低分化、恶性程度高、易转移、进展快、预后差等特点,一直受到临床的格外重视。有研究报道,早期小细胞肺癌对放疗以及化疗较为敏感,在初次进行放化疗后效果明显^[1]。目前治疗小细胞肺癌的主要方法是化疗,临床一线化疗主要采取 CE、PE 方案^[2]。对于一线化疗失败的患者,临床尚没有达成二线治疗的共识,但可以根据具体病情进展选择紫杉醇 (TAX)、多西紫杉醇 (TAT)、拓扑替康 (TOP) 等进行治疗^[3]。本实验旨在研究一线治疗方案失败后,拓扑替康联合细胞毒类药物多西他赛化疗在二线治疗中所具有的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月—2013 年 1 月来高唐县人民医院就诊的小细胞肺癌一线化疗失败、预计生存时间 > 3 月的患者 100 例,研究方案经医院伦理委员会通过,所有患者均签署知情同意书。

纳入标准:(1)既往接受过一个或两个化疗方案治疗;(2)患者在化疗停止 6 个月内疾病发生进展;(3)排除肿瘤脑部转移和严重的肝肾功能不全。

1.2 药物

注射用盐酸拓扑替康由扬州奥赛康药业有限公司生产,规格 2 mg/瓶,批号 20091123、20111114、20121207;多西他赛注射液由山东鲁抗辰欣药业有限公司生产,规格 0.5 mL : 20 mg/支,批号 20091014、20111217、20121127。

1.3 分组和治疗方法

将 100 例小细胞肺癌患者采用随机数表法分为治疗组和对照组,各 50 例。治疗组男 32 例,女 18 例,年龄 27~68 岁,平均年龄 (46.2±5.6) 岁。复发时间在 3 个月以内 21 例,大于 3 个月患者 29 例;TNM 分期 III B 期患者 23 例,IV 期患者 27 例;既往化疗 1 次患者 36 例,化疗 2 次及以上患者 14 例。对照组男 33 例,女 17 例,年龄 25~69 岁,平均年龄 (45.2±5.9) 岁。复发时间在 3 个月以内 17 例,

大于 3 个月患者 33 例;TNM 分期 III B 期患者 23 例,IV 期患者 27 例;既往化疗 1 次患者 32 例,化疗 2 次及以上患者 18 例。两组在性别、年龄、复发时间、肿瘤分期、化疗史等上没有太大差别,有可比性。

根据患者小细胞肺癌分期及既往患者化疗方案次数等情况进行用药。对照组 iv 多西他赛注射液 75 mg(m²·d),治疗组在对照组的基础上 iv 注射用盐酸拓扑替康 1.5 mg/(m²·d);3 周为一个周期,至少治疗 4 周期。注射多西他赛注射液前 3 d 给予激素抗过敏治疗。两组停药的指征为患者出现不可耐受的不良反应、患者病情持续进展或患者以及医生要求停止用药。两组患者均随访半年,观察两组药物治疗效果及副作用发生情况。

1.4 疗效判定标准

采用实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1 进行评价^[4]。完全缓解 (CR):所有目标病灶消失,病理性淋巴结短径 < 10 mm;部分缓解 (PR):与基线病灶长径总和比较缩小 30%;进展 (PD):原靶病灶长径总和增加大于 20%且原靶病灶长径总和绝对值增加大于 5 mm,出现新病灶;稳定 (SD):基线病灶长径总和与有缩小但未达部分缓解或有增加但未达进展。化疗后总生存期 (OS):化疗开始至患者死亡或未次随访时长;无进展生存期 (PFS):患者开始化疗至确定为进展时长^[5]。

近期有效率 (RR) = (CR+PR) / 患者总数

疾病控制率 (DCR) = (CR+PR+SD) / 患者总数

1.5 不良反应评价标准^[6]

根据美国 NCI 3.0 版不良事件标准分为 1~5 级。1 级:轻度;2 级:中度;3 级:重度;4 级:危急生命或致残;5 级:与不良事件有关的死亡。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.1 医学统计软件分析,非正态分布转化为正态分布后进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

随访期间,治疗组患者化疗后 CR 2 例,PR 19 例,SD 16 例,RR 为 36.0%,DCR 为 74.0%;对照组患者化疗后 CR 0 例,PR 11 例,SD 16 例,RR 为

28.0%，DCR 为 58.0%，两组的 RR、DCR 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。全部患者中位随访时间为 4.5 个月。治疗组和对照组的中位 OS 时间分别为 10.2、7.3 个月，中位 PFS 时间分别为 3.2、2.1 个月，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组的不良反应比较

治疗过程中两组患者均可发生恶心、呕吐、

腹泻、食欲不振、肝功能损害、肾功能损害、咳嗽、发热、皮疹、痤疮、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白降低等不良反应。治疗组患者消化系统和血液系统的不良反应比较大，28.0%出现恶心，24.0%发生白细胞减少，28.0%血小板减少，与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但其他不良反应与对照组比较没有统计学意义，见表 2。

表 1 两组的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%	中位 OS 时间/月	中位 PFS 时间/月
治疗	50	2	19	16	13	36.0*	74.0*	10.2*	3.2*
对照	50	0	11	16	23	28.0	58.0	7.3	2.1

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组的不良反应比较

Table 2 Comparison on side effects of two groups

组别	n/例	恶心						呕吐					
		1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
治疗	50	6	8	0	0	0	28.0*	9	7	1	0	0	34.0
对照	50	4	6	2	0	0	20.0	11	4	0	0	0	30.0
组别	n/例	腹泻						食欲不振					
		1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
治疗	50	3	1	1	1	0	12.0*	12	2	1	0	0	30.0
对照	50	6	2	3	1	0	24.0	13	1	0	0	0	28.0
组别	n/例	肝功能损害						肾功能损害					
		1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
治疗	50	1	0	2	0	0	6.0	1	0	0	0	0	2.0*
对照	50	2	1	1	0	0	8.0	0	0	0	0	0	0
组别	n/例	咳嗽						发热					
		1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
治疗	50	3	2	0	1	0	12.0	1	3	0	0	0	8.0
对照	50	2	2	0	0	0	8.0	2	0	1	0	0	6.0
组别	n/例	皮疹、痤疮						白细胞减少					
		1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
治疗	50	1	1	0	0	0	4.0	8	3	1	0	0	24.0*
对照	50	1	1	0	1	0	6.0	7	2	0	0	0	18.0
组别	n/例	血小板减少						血红蛋白降低					
		1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
治疗	50	7	5	1	1	0	28.0*	4	5	0	0	0	18.0
对照	50	3	4	0	1	0	16.0	2	5	1	0	0	16.0

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

小细胞肺癌早期疗效好, 近期 RR 值在 70% 左右, 但后期复发率高, 约 80% 患者在治疗后数月内发生疾病的进展^[7]。究其原因, 可能是由于化疗初期对化疗敏感癌细胞受杀伤较大, 故呈现出良好的治疗效果, 初期化疗后化疗耐药细胞迅速增殖, 故在化疗后数月内便可出现较严重进展, 且再次化疗疗效不佳, 病情较难控制。临床上将化疗后 CR 时间小于 3 个月的肺癌定义为耐药型肺癌, 大于 3 个月的肺癌定义为敏感型^[8]。拓扑替康适用于复发时间在 3 个月到半年的肺癌患者, 但目前还缺乏相关的研究证据。

拓扑替康是一种喜树碱类似物, 为拓扑异构酶 I 抑制剂, 可与拓扑异构酶 I-DNA 复合物结合, 从而阻碍断裂的 DNA 单链重新连接, 抑制 DNA 的修复和复制, 从而抑制癌细胞的增殖^[9]。有资料表明, 拓扑替康可以较显著低缓解患者症状、提升患者的生活质量。拓扑替康的不良反应主要表现为消化系统以及造血系统的症状; 消化系统主要表现为恶心、呕吐、腹泻、食欲不振等, 可进行止吐止泻等治疗以减轻患者症状, 造血系统则表现为粒细胞以及血小板的减少, 合理使用集落刺激因子治疗可以在一定程度上改善骨髓抑制。在使用拓扑替康化疗前必须进行口服激素预防过敏治疗^[10]。而多西他赛即多西紫杉醇, 作用类似于紫杉醇, 是一种紫杉类的半合成抗肿瘤药, 其可以与游离的微管蛋白相结合, 进而促进微管蛋白组装成为微管, 使肿瘤细胞停留在 G 期与 M 期之间, 从而抑制肿瘤细胞的有丝分裂, 临床上用于肺癌、乳腺癌、胃癌等的治疗^[11-12]。多西他赛不良反应与拓扑替康相类似, 容易引起骨髓抑制、腹痛、腹泻等, 所以在使用多西他赛化疗之前便进行预防过敏的治疗, 临床常使用地塞米松予以预防过敏治疗。

本研究主要是观察拓扑替康联合铂类药物化疗的临床效果以及其安全性, 经过统计分析, 治疗组在 RR、DCR、中位 OS、中位 PFS 方面均优于对照组, 表明拓扑替康联合铂类药物化疗的临床效果优

于单药。而在不良反应方面, 两者都主要以消化系统和造血系统不良反应明显, 但差异不明显。

综上, 拓扑替康联合多西他赛对于小细胞肺癌临床疾病进展的控制显著、副作用与单药比相差不大, 是一种安全、有效的治疗方式, 值得临床借鉴。

参考文献

- [1] 张赫男, 刘云鹏. 局限期小细胞肺癌治疗的研究进展 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013(8): 857-862.
- [2] 王泽阳, 侯梅, 王海燕, 等. 多西他赛单药与多西他赛联合顺铂二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(9): 1754-1756.
- [3] 李兰芳, 王华庆. 小细胞肺癌的二线化疗及研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(6): 424-426.
- [4] 冷玲. 对实体瘤疗效评价标准的再认识 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2008, 35(5): 343-346.
- [5] Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): CD001990.
- [6] Wang J, Byers L A. Teaching an old dog new tricks: drug repositioning in small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1333-1335.
- [7] 游莉斯, 叶斌, 蒋晓睿, 等. 奥沙利铂与顺铂治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察 [J]. 西部医学, 2013, 25(9): 1342-1344.
- [8] 段萍, 肖文, 肖敏伟, 等. 小剂量紫杉醇联合鬼臼乙叉甙、顺铂治疗广泛期小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 西部医学, 2012, 24(12): 2328-2330.
- [9] 赵明利, 毕清, 任宏轩, 等. 伊立替康与拓扑替康二线治疗 43 例小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(2): 156-158.
- [10] 尹良伟, 马海英, 王颖, 等. 顺铂联合依托泊苷或伊立替康及拓扑替康一线治疗小细胞肺癌的比较研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(10): 782-785.
- [11] 孙燕, 吴一龙, 李龙芸, 等. 吉非替尼或多西他赛治疗一线化疗失败的非小细胞肺癌的临床分析 [J]. 中华肿瘤学杂志, 2011, 33(5): 377-380.
- [12] 徐晓梅, 谭本仁, 赖水招, 等. 多西他赛联用替吉奥或卡培他滨治疗胃癌的成本-效果分析 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(4): 256-260.