

Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌不同治疗方案疗效的比较

田洪刚,唐友明(四川省江油市人民医院肿瘤科 621700)

【摘要】 目的 通过对Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)不同化疗方案的临床疗效及毒性分析,为临床用药提供指导。**方法** 71例Ⅲb~Ⅳ期 NSCLC 分为4组,长春瑞滨(NVB)+顺铂(CDDP)(NP)组19例,NVB 25 mg/m²第1、8天静脉推注,CDDP 75 mg/m²第1天静脉推注;吉西他滨(GEM)+卡铂(CBP)(GP)组15例,GEM 1 000 mg/m²第1、8天静脉推注,CBP 300 mg/m²第1天静脉推注;多西紫杉醇(TXT)+CBP(TC)组21例,TXT 75 mg/m²第1天静脉推注,CBP 300 mg/m²第1天静脉推注;紫杉醇(PTX)+CBP(PC)组16例,PTX 175 mg/m²第1天静脉推注,CBP 300 mg/m²第2天静脉推注。完成2个周期治疗后评价疗效。**结果** 临床获益率分别为73.68%、86.67%、85.71%、81.25%,差异无统计学意义($P>0.05$)。生活质量改善率分别为31.58%、33.33%、38.10%、31.25%,差异无统计学意义($P>0.05$)。毒性反应Ⅲ~Ⅳ度,白细胞减少,血红蛋白减少,4组差异无统计学意义($P>0.05$);血小板减少,4组差异有统计学意义($P<0.05$);消化道反应 NP组最明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** NP、GP、TC、PC组方案疗效近似,毒性反应各异,临床用药应因人而异,遵循个体化用药原则。

【关键词】 非小细胞肺癌; 化疗; 不同治疗方案; 疗效
DOI:10.3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 22. 012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)22-2713-02

Comparison of different regimen in treatment of patients with Ⅲb—Ⅳ stage non-small cell lung cancer TIAN Hong-gang, TANG You-ming (Department of Oncology, People's Hospital of Jiangyou City, Sichuan 621700, China)

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and toxicity of four regimens for treatment of patients with Ⅲb—Ⅳ stage non-small cell lung cancer and provide reference for clinic administration. **Methods** A total of 71 patients were enrolled in this study. 19 patients in NP group received NVB 25 mg/m², iv, d 1, 8, CDDP 75 mg/m², iv, d 1. 15 patients in GP group received GEM 1 000 mg/m², iv, d 1, 8, CBP 300 mg/m², iv, d 1. 21 patients in TC group received TXT 75 mg/m², iv, d 1, CBP mg/m², iv, d 1. 16 patients in PC group received PTX 175 mg/m², iv, d 1, CBP 300 mg/m², iv, d 2. The effect was tested after two cycles' treatment. **Results** CBR of the four groups were 73.68%, 86.67%, 85.71%, 81.25%, respectively. There had no significant difference($P>0.05$). Amelioration ratio of quality of life were 31.58%, 33.33%, 38.10%, 31.25%, respectively. There had no significant difference($P>0.05$). Degree of side effects of Ⅲ—Ⅳ was as followed:leucocytopenia and ferrohemoglobin decrease was similar($P>0.05$) except the thrombocytopenia($P<0.05$). NP group had significant difference with other groups in digestive system reaction($P<0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of NP, GP, TC, PC are similar, but side effects are different. Clinical administration should be in accordance with the individualization doctrine.

【Key words】 non-small cell lung cancer; chemotherapy; different therapeutic schemes; efficacy

肺癌是近年发病率和病死率增长最快,对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。肺癌中80%以上为非小细胞肺癌(NSCLC),确诊时可手术切除的仅占15%^[1]。化疗仍是晚期NSCLC治疗的重要方法,如何选择高效、低毒的化疗方案是临床研究的重点。现就目前常用的化疗方案进行疗效及毒副反应的对比,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院2006年5月至2008年5月治疗的71例无手术指征的Ⅲb~Ⅳ期 NSCLC 患者,经纤维支气管镜检查 and 病理结果证实,并经计算机断层扫描、B超确定病变范围。全身功能状态,卡氏(KPS)评分大于或等于70分,预计生存期大于3个月,血常规、肝肾功能、心电图基本正常。腺癌41例,鳞癌30例。NP组:长春瑞滨(NVB)+顺铂(CDDP)19例;GP组:吉西他滨(GEM)+卡铂(CBP)15例;TC组:多西紫杉醇(TXT)+CBP 21例;PC组:紫杉醇(PTX)+CBP 16例。各组

临床病理特征见表1。

表 1 4 组患者的一般特征					
项目	NP	GP	TC	PC	P
男	12	9	14	9	0.41
女	7	6	7	7	
<60 岁	14	11	13	10	0.872
≥60 岁	5	4	8	6	
腺癌	11	8	12	10	0.773
鳞癌	8	7	9	6	
Ⅲb 期	13	10	9	9	0.937
Ⅳ 期	6	5	12	7	
PS 评分 1	8	7	10	10	0.988
PS 评分 2	11	8	11	6	

注:PS 表示行为状态。

1.2 方法 NP组19例,NVB 25 mg/m²第1、8天静脉推注,CDDP 75 mg/m²第1天静脉推注;GP组15例,GEM 1 000

mg/m²第 1、8 天静脉推注,CBP 300 mg/m²第 1 天静脉推注;TC 组 21 例,TXT 75 mg/m²第 1 天静脉推注,CBP 300 mg/m²第 1 天静脉推注;PC 组 16 例,PTX 175 mg/m²第 1 天静脉推注,CBP 300 mg/m²第 2 天静脉推注。

1.3 统计学方法 疗效比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 客观疗效 所有患者均在完成 2 个周期治疗后评价客观疗效。4 组临床获益率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 4 种方案治疗 NSCLC 患者的疗效比较

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	获益率(%)
NP	2	8	4	5	73.68
GP	2	7	4	2	86.67
TC	4	9	5	3	85.71
PC	2	6	5	3	81.25

注:获益率=完全缓解+部分缓解+稳定。

2.2 生活质量改善 根据 KPS 评分评估,以治疗后较治疗前增加大于 10 分者为改善,减少超过 10 分者为下降,变化小于或等于 10 分者为稳定。4 组改善率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 4 种方案治疗后 NSCLC 患者生活质量变化比较

组别	改善	稳定	下降	改善率(%)
NP	6	9	4	31.58
GP	5	8	2	33.33
TC	8	10	3	38.10
PC	5	8	3	31.25

2.3 毒性评价 Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少 TC 组为最明显;血小板减少 GP 组最明显;消化道反应 NP 组最明显。见表 4。

表 4 4 种方案治疗 NSCLC 患者Ⅲ~Ⅳ度不良反应的比较

不良反应	NP	GP	TC	PC	P
白细胞减少	4	3	6	4	0.274
血小板减少	1	6	2	1	0.029
血红蛋白减少	1	1	0	0	0.113
恶心呕吐	13	2	4	3	0.073

2.4 生存分析 随访全部患者至 2011 年 5 月,失访 2 例,随访率 97.1%。1 年生存率 NP、GP、TC、PC 4 组分别为 37.1%、37.9%、40.1%、37.5%,差异无统计学意义($P>0.05$);3 年生存率 4 组分别为 15.2%、15.4%、19.7%、17.4%,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

目前Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC 虽然治疗方法很多,治疗方案多样,但仍存在疗效差,易复发的问题。随着新的治疗药物相继问世,化疗方案也不断更新,治疗效果有了一定的提高。为了寻找药物之间更有效的配伍组合,本文进行了不同化疗方案有效性的研究。

CDDP 作为临床抗癌一线用药,CBP 是在 CDDP 的结构基础上以双环丁酸取代氯离子的第 2 代铂类抗癌药物,抗癌谱与 CDDP 相近。NSCLC 的化疗迄今为止仍为以铂类为基础联合第 3 代化疗药物,包括 PTX、TXT、GEM、NVB 的两种用药方案。NVB 属于长春碱类抑制细胞分裂的抗肿瘤药物,直接作用于微管蛋白/微管的动态平衡,可抑制微管蛋白的聚合,并使分裂期微管崩解,通过阻断 G2 期与 M 期细胞的有丝分裂,导致进入间期或分裂后期的细胞死亡。Wozniak 等^[2]报道运用 NVB+CDDP 治疗晚期 NSCLC 214 例,有效率达 26%,中位生存期 8 个月,主要不良反应为骨髓抑制,有 2 例患者死于粒细胞缺乏并发感染。本文观察结果与文献报道相似。

GEM 是一种破坏细胞复制的二氟胞苷类抗代谢药物,是核糖核苷酸还原酶抑制剂,主要作用于 S 期,在一定条件下可阻止 G1 期向 S 期进展。单药治疗 NSCLC 国外文献报道有效率为 19%~45%,联合 CBP 有效率为 41%~68%^[3]。

PTX 与 TXT 促进微管蛋白的聚合,抑制微管蛋白的解聚,形成稳定的非功能性微管束,将细胞阻断于 M 期。有文献报道 PTX(135~200 mg/m²)和 TXT 单药(75~100 mg/m²)治疗肺癌有效率约为 16%~27%,经与铂类联合应用后疗效高低不一^[4],有效率在 20%~54%之间,考虑与病例的选择和用药的剂量相关。

通过对 4 种不同化疗方案的疗效及毒副反应临床观察发现,临床获益率分别为 73.68%、86.67%、85.71%、81.25%,各组之间差异无统计学意义($P>0.05$),与文献报道相似。生活质量改善率分别为 31.58%、33.33%、38.10%、31.25%,差异无统计学意义($P>0.05$)。毒性反应Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少 TC 组为最明显;血小板减少 GP 组最明显;消化道反应 NP 组最明显,与文献^[5]报道相似。1 年及 3 年生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。

通过临床用药研究,本文观察到 NVB+CDDP、GEM+CBP、TXT+CBP、PTX+CBP 4 种方案疗效近似^[6-8],毒性反应中含 GEM 的方案血小板减少明显,含 CDDP 的方案恶心、呕吐等消化道症状明显,含 TXT 和 CBP 的方案作者更多用于年龄偏大患者,患者相对耐受性好。这些结果提示大家在临床用药选择方面可以因人而异,遵循个体化用药原则。同时也可以进一步研究药物治疗效果与费用之间的关系,从而选择更合理的治疗措施。

参考文献

- [1] Weissman CH,Sandbach J,Brooker R,et al. Results of a phase II study of weekly docetaxel and carboplatin in stage III b(with effusion)or stage IV non-small cell lung cancer patients age≤65 and performance status[J]. Lung Cancer,2006,52(3):313-317.
- [2] Wozniak AJ, Crowley JJ,Balcerzak SP,et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non small cell lung cancer;a southwest oncology group study[J]. J Clin Oncol,1998,16(7):2459-2465.
- [3] Parente B,Barroso A,Conde S,et al. A prospective study of gemcitabine and carboplatin as first-(下转第 2716 页)

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验进行统计学处理。

2 结 果

538 例受检者中 TCT 结果正常者 456 例,占 84.8%,HPV 阴性者 463 例,占 86.1%,TCT 和 HPV 均阳性者 45 例,占 8.4%。各年龄组 TCT 和 HPV 筛查结果见表 1。细胞学异常和(或)HPV 阳性者均行阴道镜下宫颈活组织病理学检查,TCT 和 HPV 均阳性者,发现 1 例宫颈浸润癌,宫颈上皮肉瘤变(CIN) I ~ III 共 39 例,占 86.7%;TCT、HPV 有一项异常者未发现宫颈浸润癌,以宫颈炎和 CIN I 占主要比例,CIN I ~ III 分别为 56.8%和 60.0%。对比结果见表 2。

表 1 各年龄组 TCT 和 HPV 检查结果

年龄(岁)	n	TCT(-)	TCT(+)	TCT(-)	TCT(+)
		HPV(-)	HPV(-)	HPV(+)	HPV(+)
21~30	105	86	4	8	7
31~40	238	188	16	18	16
41~50	184	146	15	4	19
51~56	11	6	2	0	3
合计(%)	538	426(79.2)	37(6.9)	30(5.6)	45(8.4)

表 2 TCT 和 HPV 异常与宫颈活检的比较

宫颈活检	TCT(+)HPV(-)	TCT(-)HPV(+)	TCT(+)HPV(+)
宫颈炎	16	12	6
CIN1	15	10	18
CIN2	4	6	12
CIN3	2	2	8
ASC	0	0	1
合计(%)	37(56.8)	30(60.0)	45(86.7)

3 讨 论

宫颈癌的发生与高危型 HPV 持续性感染密切相关,检测 HPV 感染成为预防宫颈癌的关键之一[5]。因此,大多数医院对宫颈病变做细胞学和组织学检查时未能常规检测 HPV 感染情况,而高危型 HPV 持续感染使 CIN 持续发展,使宫颈癌的相对危险增加了 250 倍。因此,可提示持续高危型 HPV 感染存在可预示 CIN 的存在。TCT 是一种高效率、高质量的现代新技术制作的单层细胞涂片,效果清晰、阅片容易,采用 TBS 系统报告方式,简单明了,使临床医生与病理医生有共同语言,可以进行书面交流。本文对 538 例患者进行 TCT 检查

的同时,用 TCT 检测剩余的标本,采用基因芯片方法检测多种高危型 HPV。以 TCT 检测 ASC 以上病变及(或)HPV 阳性者作为观察对象,对其进行阴道镜下宫颈活组织病理学检查[6]。TCT 和 HPV 均阳性者 45 例,CIN I ~ III 者为 39 例,占 86.7%。仅 TCT 阳性者,CIN 相符者 21 例,占 56.8%,仅 HPV 阳性者 30 例,CIN 相符者 18 例,占 60.0%。结果表明,TCT 和 HPV 联合检查可提高宫颈癌前病变阳性检出率,增加宫颈癌前病变的诊断符合率和敏感性。

本文认为,对成年妇女人群有计划、定期行宫颈 TCT 和 HPV 检测,对判断宫颈病变发展趋势、积极处理癌前病变、阻断病程、预防宫颈癌的发生有重要作用[7-8]。

参考文献

[1] Tezuka F, Shuki H, Oikawa H, et al. Numerical counts of epithelial cells collected, smeared and lost in the conventional Papavicolaou smear preparation[J]. Acta Cytol, 1995, 39(4): 837-838.

[2] 罗杰, 李挺, 袁莉云, 等. 人乳头瘤病毒感染与宫颈癌前病变的关系[J]. 中华病理学杂志, 1999, 28(2): 18-25.

[3] Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the Thin Prep Pap test in clinical practice: A seven-month, 16 314 case experience in northern Vermont[J]. Acta Cytol, 1998, 42(1): 203-208.

[4] Wright TC, Denny L, Kuhn L, et al. HPV DNA tesring of self-collected vaginal samples comparedwith cytologic screening todetect cervical cancer[J]. JAMA, 2000, 283(1): 81-86.

[5] 刘军, 罗淑贞, 卢义生, 等. 液基细胞学应用于宫颈癌筛查的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(9): 553-555.

[6] 李昭, 张士伟, 刘静, 等. 女性生殖道人乳头瘤病毒感染与宫颈癌前病变和宫颈癌的关系[J]. 中国肿瘤与临床, 1999, 26(8): 109-112.

[7] 袁莉云, 卞美璐, 李挺, 等. 宫颈癌癌前病变及宫颈癌与 HPV 感染的关系[J]. 中日友好医院学报, 1999, 13(4): 203-206.

[8] 郎景和. 迎接子宫颈癌预防的全球挑战与机遇[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(2): 129-131.

(收稿日期: 2011-06-19)

(上接第 2714 页)

line therapy in advancednon small cell lung cancer; toxicity of a three-versus a four week schedule[J]. Semin Oncol, 2001, 28(3): 10-14.

[4] Comer AL, Gou KL. Docetaxel: a review of its use in non small cell lung cancer[J] Drug Aging, 2000, 17(1): 53-80.

[5] 黄举鹏, 刘冬生, 郑敏相, 等. 吉西他滨联合大剂量顺铂治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(2): 253-254.

[6] 宋扬, 冯英明, 张贺龙, 等. 顺铂分别联合诺维本、健择、泰索帝治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(4): 494-496.

[7] 周际昌. 实用肿瘤内科治疗[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 232-246.

[8] 毛承毅, 赵光强, 黄云超, 等. III a 期非小细胞癌术后辅助放疗疗效观察[J]. 云南医药, 2010, 31(4): 410-412.

(收稿日期: 2011-06-16)