

洛铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床研究

汪晓洁¹, 寿涛^{1△}, 李丽华¹, 缪堃¹, 陈庆², 陈雪丹²

(1. 云南省第一人民医院肿瘤综合治疗中心/昆明理工大学附属医院, 昆明 650032;

2. 云南省红河州第三人民医院肿瘤内科, 云南个旧 661000)

摘要:目的 观察洛铂联合伊立替康与顺铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌(SCLC)的疗效及毒副作用。方法 对 56 例 SCLC 患者,均为一线依托泊苷联合顺铂方案治疗失败且在 3~6 个月内出现进展的患者,分为洛铂组(洛铂联合伊立替康, $n=30$)和顺铂组(顺铂联合伊立替康, $n=26$)。洛铂组:洛铂 30 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;伊立替康 65 mg/m² 静脉滴注,第 1、8 天;顺铂组:顺铂 25 mg/m² 静脉滴注,第 2、3、4 天;伊立替康 65 mg/m² 静脉滴注,第 1、8 天;两组均 21 d 为 1 周期,化疗 2 周期以上者评价疗效,对两组患者近期疗效及毒副作用进行比较,并随访疾病进展时间(TTP)、生存期(OS)。结果 洛铂组 30 例,总有效率(RR)36.7%,疾病控制率(DCR)66.7%;顺铂组 26 例,RR 34.6%,DCR 65.4%,两组 RR、DCR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。洛铂组和顺铂组中位 TTP 分别为 4.5 个月、4.3 个月,中位 OS 分别为 8.5 个月、8.4 个月,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。洛铂组的主要毒副作用为骨髓抑制,顺铂组为消化道反应和骨髓抑制。洛铂组血小板减少 III~IV 度较顺铂组明显,但差异无统计学意义($P>0.05$);恶心、呕吐 III~IV 度发生率顺铂组明显高于洛铂组,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 洛铂联合伊立替康二线治疗 SCLC 疗效确切,毒副作用可耐受;与顺铂联合伊立替康方案相比,疗效相似,值得进一步研究观察。

关键词:小细胞肺癌;洛铂;顺铂;伊立替康

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)18-2294-03

Clinical study of lobaplatin or cisplatin combined with irinotecan in treating small cell lung cancer

Wang Xiaojie¹, Shou Tao^{1△}, Li Lihua¹, Miao Kun¹, Chen Qing², Chen Xuedan²

(1. Oncological Comprehensive Therapy Center, Yunnan Provincial First People's Hospital/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650032, China;

2. Department of Oncology, Third People's Hospital of Honghe Prefecture, Gejiu, Yunnan 661000, China)

Abstract: Objective To observe the effect and adverse reactions of lobaplatin or cisplatin combined with irinotecan(CPT-11) in the second line treatment of small cell lung cancer(SCLC). **Methods** 56 cases of SCLC failed in the first line treatment scheme of etoposide combined with cisplatin and progressed within 3-6 months were randomized into the lobaplatin group(lobaplatin + CPT-11) and the cisplatin group(cisplatin + CPT-11). The lobaplatin group: lobaplatin 30 mg/m² by intravenous drip on d 1, and CPT-11 65 mg/m² by intravenous drip on d 1, 8. The cisplatin group: cisplatin 25 mg/m² by intravenous drip on d 2, 3, 4, and CPT-11 65 mg/m² by intravenous drip on d 1, 8. After more than 2 cycles of chemotherapy, the therapeutic effects were evaluated. The short term effects and the toxic and side effects were compared between the two groups. Furthermore, the time to progression (TTP) and the overall survival(OS). **Results** In the lobaplatin group(30 cases), the overall response rate(RR) was 36.7% with the disease control rate (DCR) of 66.7%; in the cisplatin group(26 cases), the overall RR was 34.6% with DCR of 65.4%, the difference between the two groups had no statistical significance($P>0.05$). The median TTP and OS were 4.5 months and 8.5 months in the lobaplatin group, while which were 4.3 months and 8.4 months in the cisplatin group respectively, the difference in the overall RR and DCR between the two groups had no statistical significance($P>0.05$). The main toxicity in the lobaplatin groups was bone marrow depression and which in the cisplatin group were the digestive tract reaction and bone marrow depression without statistical differences between the two groups($P>0.05$). The occurrence rate of degree III-IV of nausea and vomiting in the cisplatin group was significantly higher than that in the lobaplatin group with statistical difference between the two groups($P<0.05$). **Conclusion** lobaplatin combined with CPT-11 as the second line treatment of SCLC has definite effect with tolerable toxicity reaction; compared with the scheme of cisplatin plus CPT-11, the effect is similar, which deserves to be further studied and observed.

Key words: small cell lung cancer; lobaplatin; cisplatin; irinotecan

小细胞肺癌(SCLC)与 NSCLC 相比其生物学行为更差,恶性程度高,疾病进展快,初治敏感,但多数患者在一线方案化疗结束后数月内再度复发或转移,并发生治疗后耐药。对于复发 SCLC 患者选择有效、低毒方案进行解救治疗是临床上亟须解决的问题。作者于 2006 年 10 月至 2008 年 6 月对比观察洛

铂联合伊立替康与顺铂联合伊立替康二线治疗 SCLC 的疗效和毒副作用,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 56 例经病理学或细胞学确诊的复发难治型 SCLC 患者,均有可测量病灶,能客观判断疗效。均在一线应

表 1 洛铂组和顺铂组毒副作用比较

毒性反应	洛铂组(n=30)					顺铂组(n=26)					P
	I	II	III	IV	III+IV(%)	I	II	III	IV	III+IV(%)	
粒细胞减少	6	12	8	3	36.7	5	11	7	1	30.8	>0.05
血红蛋白减少	9	3	0	0	0	7	2	0	0	0.0	>0.05
血小板减少	6	5	4	0	13.3	4	2	1	0	3.8	>0.05
恶性、呕吐	11	5	1	0	3.3	8	8	5	1	23.1	<0.05
乏力	9	4	2	0	6.7	9	3	2	0	7.7	>0.05
急性腹泻	4	1	0	0	0	3	1	0	0	0.0	>0.05
延迟性腹泻	11	7	4	0	13.3	9	8	3	0.0	11.5	>0.05
肝功能异常	4	2	0	0	0	3	2	0	0	0.0	>0.05

用依托泊苷联合顺铂方案获得缓解或部分缓解后在 3~6 个月内复发。心功能状态(PS)评分 0~2 分,脑转移患者为无症状型或已行全脑放疗,预计生存期大于 3 个月,停止放、化疗 1 个月以上,血象、肝肾功能正常,无重要器官病变。应用数字表法将患者随机分为洛铂组(洛铂联合伊立替康)和顺铂组(顺铂联合伊立替康)。洛铂组 30 例,其中男 23 例,女 7 例,中位年龄 50 岁;顺铂组 26 例,其中男 19 例,女 7 例,中位年龄 52 岁。两组的组间分布均衡($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 洛铂组:洛铂(海南长安国际药业有限公司)30 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司)65 mg/m² 静脉滴注,第 1、8 天。顺铂组:顺铂(云南省个旧市生物制药厂)25 mg/m² 静脉滴注,第 2、3、4 天,伊立替康剂量、用法同洛铂组。两组均 21 d 为 1 周期,每例患者至少完成 2 周期的治疗,化疗 2 周期以上者可以评价疗效。治疗前均给予 5-HT₃ 受体拮抗剂预防性镇吐治疗,治疗中出现迟发性腹泻者均予以口服洛哌丁胺 4 mg,随后每 2 小时口服 2 mg,持续至末次稀便结束后 12 h。

1.2.2 评价标准 采用 RECIST 1.0 标准评价疗效,分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展,每 2 周期进行肿瘤病灶测量,达到完全缓解或部分缓解患者 4 周后复查以确认疗效,以完全缓解和部分缓解为有效率(RR),完全缓解和部分缓解及稳定为疾病控制率(DCR)。毒副作用按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准评价,分为 0~IV 度。疾病进展时间(TTP)指从化疗开始至出现疾病进展的时间,生存期(OS)指从接受化疗开始到死亡或末次随访的时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析,两组疗效及毒副作用比较,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 56 例 SCLC 患者均完成 2 周期以上化疗,均可评价疗效。洛铂组完全缓解 1 例,部分缓解 10 例,稳定 9 例,进展 10 例,RR 为 36.7%,DCR 为 66.7%;顺铂组部分完全缓解 9 例,稳定 8 例,进展 9 例,RR 为 34.6%,DCR 为 65.4%。两组患者 RR、DCR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 远期疗效 随访 12 个月,无病例脱落现象。洛铂组和顺铂组中位 TTP 分别为 4.5 个月、4.3 个月,中位 OS 分别为 8.5

个月和 8.4 个月,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 毒副作用 洛铂组的主要毒副作用为骨髓抑制,顺铂组为消化道反应和骨髓抑制。洛铂组血红蛋白减少发生率为 40.0%,无 III~IV 度患者;粒细胞减少发生率为 96.7%,III~IV 度为 36.7%,使用集落细胞刺激因子(G-CSF)后均恢复正常,其中有 4 例患者出现粒细胞减少性发热;血小板下降发生率为 50.0%,III~IV 度为 13.3%,高于顺铂组,但差异无统计学意义($P>0.05$),其中有 2 例患者输注了血小板。顺铂组贫血发生率 34.6%,均为 I~II 度;粒细胞减少发生率 92.3%,III~IV 度为 30.8%,有 2 例患者出现粒细胞减少性发热,经使用 G-CSF 和抗菌药物治疗后均恢复正常;血小板下降发生率 26.9%,仅有 3.8% 患者发生 III 度血小板减少,无 IV 度患者。恶心、呕吐发生率顺铂组 84.6%,明显高于洛铂组 56.7% ($P<0.05$),III~IV 度发生率洛铂组 3.3%、顺铂组 23.1%,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。其他非血液学毒性乏力、急性腹泻、延迟性腹泻及肝功能异常等两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。全部病例均采用锁骨下静脉穿刺给药,避免了静脉炎的发生。两组均无治疗相关性死亡。详见表 1。

3 讨论

SCLC 占原发性支气管肺癌的 20% 左右^[1],以生长迅速、早期转移、高度侵袭性为特点。依托泊苷联合顺铂或卡铂方案仍为初治 SCLC 的一线标准化疗方案^[2]。70%~80% 局限期患者及几乎所有广泛期患者在治疗数月内即发生疾病进展或复发,其中一部分 PS 状况较好的患者需要进行二线治疗^[3]。

洛铂是第 3 代铂类抗肿瘤药物,国外研究表明,洛铂与顺铂的抗癌活性相似,可能对部分顺铂耐药的肿瘤有效,且肾毒性、神经系统毒性和胃肠道反应较轻^[4]。国内姜文奇等^[5]报道洛铂单药治疗 SCLC 的 II 期注册性临床研究,57 例患者总体有效率 42.1%,其中 10 例复治患者的有效率亦高达 40%,主要剂量限制性毒性是血小板减少,其他毒性反应较轻。因此,对经顺铂或卡铂化疗后复发的广泛期 SCLC 选用毒副作用小的洛铂是较好的选择。2013 版《NCCN 小细胞肺癌治疗指南》建议,广泛期 SCLC 经一线依托泊苷联合顺铂方案治疗后缓解,如果复发时间大于 3~6 个月,可选择拓扑替康、伊立替康、CAV 方案、吉西他滨、紫杉醇等。伊立替康为半合成水溶性喜树碱衍生物,具有广谱抗肿瘤活性,对多药耐药肿瘤仍然有效,与铂类、吉西他滨、紫杉类有协同或相加作用。文献报道

伊立替康单药对初治和复治的 SCLC 患者有效率分别达 50% 和 41%，并且伊立替康与顺铂联用有协同增效作用^[6]。相关研究显示在 II 期临床试验中，伊立替康联合顺铂在广泛期 SCLC 中显示肿瘤缓解率和中位生存期均有所提高^[7]。

徐舒等^[8]报道洛铂联合伊立替康治疗复治性 SCLC 24 例，RR 为 41.7%，DCR 为 62.5%，中位 TTP 4.3 个月，中位 OS 7.4 个月。蒋侃等^[9]报道 40 例晚期复发 SCLC 患者经过伊立替康联合洛铂化疗，RR 为 35%，DCR 为 65%，中位 PFS 4.2 个月，中位 OS 7.9 个月，1 年生存期 35%，表明伊立替康联合洛铂对于复发的 SCLC 是有效的方案。本研究采用洛铂联合伊立替康二线治疗 SCLC 30 例，RR 为 36.7%，DCR 是 66.7%，中位 TTP 4.5 个月，中位 OS 8.5 个月，与上述报道相似；与本研究中同期顺铂联合伊立替康方案治疗 SCLC 的结果相比，两组患者无论是近期疗效、疾病缓解率还是中位 TTP、OS 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。虽然两个方案治疗结果相似，但毒副作用不尽相同。本研究显示洛铂联合伊立替康方案的主要毒性反应为骨髓抑制，尤以血小板下降较为明显。血小板减少发生率洛铂组及顺铂组分别为 50.0%、26.9% ($P > 0.05$)，III~IV 度血小板减少分别为 13.3%、3.8% ($P > 0.05$)，洛铂组高于顺铂组，且有 2 例输注了血小板，但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，可能与病例数较少有关。血红蛋白减少两组均为 I~II 级。III~IV 度粒细胞减少洛铂组和顺铂组分别为 36.7%、30.8%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。恶心、呕吐发生率顺铂组 84.6%，明显高于洛铂组 56.7% ($P < 0.05$)，其中 III~IV 度发生率顺铂组为 23.1%，洛铂组 3.3%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组毒副作用的共同特点是急性腹泻和延迟性腹泻，腹泻一般出现在伊立替康用药后第 5 天，虽然两组发生率均较高，但多数属于轻、中度，及时口服洛派丁胺和补液治疗可有效防治，无 1 例不良事件发生。另外，用顺铂治疗需要水化利尿，输液量在 2 000 mL，而洛铂不需要水化利尿，因此洛铂组对患者生活质量的影响较顺铂组为小，提高了患者对化疗的依从性。

综上所述，洛铂联合伊立替康的方案对经依托泊苷联合顺铂方案一线治疗后 3~6 个月内复发的复治 SCLC 疗效确切，

毒副作用能耐受。与顺铂联合伊立替康方案相比疗效相似，毒副作用中血小板抑制有增加，但消化道反应较轻微，值得临床进一步研究。

参考文献:

- [1] 别俊,李光明,文世明,等.伊立替康联合顺铂治疗复发或进展小细胞肺癌 60 例临床研究[J].重庆医学,2009,38(3):315-318.
- [2] Govindan R,Page N,Morgensztern D,et al.Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30years:analysis of the surveillance,epidemiologic,and end resultsdatabase[J].J Clin Oncol,2006,24(28):4539-4544.
- [3] 金时代,郭人花,姚素萍,等.伊立替康联合顺铂方案治疗小细胞癌临床观察[J].中国癌症杂志,2008,18(9):707-709.
- [4] McKeage MJ.Lobaplatin;a new antitumour platinum drug[J].Expert Opin Investig Drugs,2001,10(1):119-128.
- [5] 姜文奇,林桐榆,徐瑞华,等.洛铂单药治疗肺癌的临床研究[J].浙江肿瘤,1998,4(4):241-242.
- [6] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2007:388-424.
- [7] 王彩玲,王俊生.IP 方案联合沙利度胺二线治疗晚期小细胞肺癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2011,26(1):89-90.
- [8] 徐舒,马振,赵永心,等.洛铂联合伊立替康治疗复治性小细胞肺癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(7):640-642.
- [9] 蒋侃,黄诚,吴标,等.伊立替康联合洛铂治疗复发广泛期小细胞肺癌临床观察[J].中国实用医药,2011,6(18):1-2.
- [10] 曹永胜,程宏伟,冯春国.尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2011,36(11):1208-1209.
- [11] 杨国芳,曹冠柏.尼莫地平预防创伤性蛛网膜下腔出血所致的脑血管痉挛[J].临床神经外科杂志,1998,3(1):22-23.
- [12] 何安邦,刘仲海.尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血的疗效观察[J].海南医学,2002,13(10):14-15.
- [13] 张洪兵,王长江,田力学.创伤性蛛网膜下腔出血治疗体会(附 92 例报告)[J].神经疾病与精神卫生,2003(3):196.
- [14] 杨涛,李兵.外伤性蛛网膜下腔出血 48 例临床分析[J].现代医药卫生,2005,21(4):434-435.
- [15] 漆松涛,邱炳辉,方陆雄,等.尼莫地平对创伤性蛛网膜下腔出血预后的影响[J].医学研究杂志,2007,36(11):63-64.
- [16] 郭志彬.尼莫地平防治创伤性蛛网膜下腔出血早期脑血管痉挛[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(5):80-81.
- [17] 熊进挺.尼莫地平对治疗 110 例创伤性蛛网膜下腔出血预后的影响[J].中国医药指南,2012,10(28):159-160.
- [18] Armin S,Colohan A,Zhang J.Traumatic subarachnoid hemorrhage:our current understanding and its evolution over the past half century[J].Neurol Res,2006,28(4):445-452.
- [19] 张永利,郝国,张杰.尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(11):91-92.

(收稿日期:2014-01-30 修回日期:2014-03-10)

(收稿日期:2014-01-03 修回日期:2014-02-10)

(上接第 2293 页)

膜下腔出血的脑血管痉挛[J].中国医院药学杂志,1998,18(5):206-207.