

清蛋白结合型紫杉醇单药三线或以上维持治疗非小细胞肺癌的临床观察^{*}

王 晗¹, 吴异兰², 赵忠全¹, 欧阳学农^{1△} (1. 南京军区福州总医院肿瘤科, 福州 350025; 2. 福建中医药大学, 福州 350025)

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者在三线或多线接受清蛋白结合型紫杉醇单药治疗有效后, 继续维持治疗的疗效和不良反应。**方法** 将 19 例在三线治疗或以上治疗中使用清蛋白结合型紫杉醇 4 个周期无进展的患者分为维持治疗组(9 例)和对照组(10 例), 维持治疗组继续使用清蛋白结合型紫杉醇单药维持治疗, 直到病情进展或不能耐受为止。**结果** 维持治疗组患者和对照组患者的无进展生存时间(PFS)分别为 4.4 个月和 5.66 个月, 不良反应为血液学毒性和神经毒性等。**结论** 清蛋白结合型紫杉醇单药维持治疗三线或多线化疗的 NSCLC 患者具有临床疗效, 不良反应可耐受。

【关键词】 肺癌; 清蛋白结合型紫杉醇; 化疗; 维持治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)12-1665-03

Clinic observation of albumin-bound paclitaxel in the maintenance therapy in third or more line treatment in non small cell lung cancer^{*} WANG Han¹, WU Yi-lan², ZHAO Zhong-guan¹, OUYANG Xue-nong^{1△} (1. Department of Oncology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou, Fujian 350025 China; 2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350025, China)

【Abstract】 Objective Observe the efficiency in non small cell lung cancer patients who receive maintenance therapy of albumin-bound paclitaxel after a third or more line treatment. **Methods** 19 patients, who receive maintenance therapy of albumin-bound paclitaxel after a third or more line treatment, were divided into 2 group: control group(10 cases) and maintenance group(9 cases), then maintenance group was treated with albumin-bound paclitaxel until progress disease or intolerable adverse effect. **Results** The PFS of control group and maintenance group were 4.4 months and 5.66 months, the adverse effect was mainly hematologic toxicity and neurotoxicity. **Conclusion** The maintenance therapy of albumin-bound paclitaxel is effective and well-tolerated in patients after a third or more line treatment.

【Key words】 lung cancer; albumin-bound paclitaxel; chemotherapy; maintenance therapy

大多数非小细胞肺癌(NSCLC)确诊时已进入中、晚期, 化疗给晚期 NSCLC 患者带来了一定的生存疗效, 但肿瘤最终会对化疗药物产生耐药性而使疾病进展, 因此患者需接受多线化疗。因多次治疗失败后患者体力通常评分不高, 无法耐受不良反应较大的药物, 目前三线治疗尚无标准化疗方案, 仅有 20%~30% 的患者有条件接受, 其余则难以从进一步化疗中获益^[1]。因此应当选择有效、低不良反应的化疗药物, 将三线治疗的机会利用好, 延长患者生存期。清蛋白结合型紫杉醇是新型无溶剂型紫杉醇类化疗药物, 是紫杉醇和清蛋白结合的纳米微粒, 可通过稳定微管抑制肿瘤细胞有丝分裂, 其使临床治疗晚期 NSCLC 患者有了更多选择。本研究探讨清蛋白结合型紫杉醇单药化疗用于三线或以上治疗有效后, 继续使用其维持治疗的疗效和不良反应。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该院 NSCLC 患者 19 例, 在三线治疗或以上治疗中使用清蛋白结合型紫杉醇 4 个周期无进展的患者, 按照随机数字表法分为维持治疗组(9 例)和对照组(10 例)。随访时间截止于 2014 年 1 月, 随访率 100%。2 组患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比

性。纳入标准: (1)病理证实为 NSCLC。 (2)ⅢB 期和Ⅳ期。 (3)三线或以上化疗使用清蛋白结合型紫杉醇单药 4 个周期病情未进展。 (4)预计生存期大于 3 个月; 美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分小于 2 分。 (5)骨髓功能、肝功能和心电图均正常。 (6)全部患者均有可评价病灶; 可经 CT 或 MRI 检测病灶大小。见表 1。

1.2 治疗方法 对照组给予最佳支持治疗, 每 6 周随访行影像学检查, 直至疾病进展或病死。维持治疗组继续使用清蛋白结合型紫杉醇单药化疗, 直至疾病进展或出现不能耐受的严重不良反应。治疗期间每 2 个周期(6 周)行影像学检查(CT 或 MRI)以评价化疗疗效, 每周进行相关实验室检测评价化疗安全性。2 组患者均可使用免疫支持制剂及中成药, 但不使用有抗肿瘤活性的中成药、细胞毒性抗肿瘤或分子靶向药物。清蛋白结合型紫杉醇用法: 剂量 130 mg/m², 于第 1 天、第 8 天滴注, 每 21 d 为 1 个周期, 使用前无需抗过敏预处理, 将药物溶解于 100 mL 生理盐水, 30 min 内静滴完毕。化疗前给予 5-HT₃ 受体拮抗剂预防恶心、呕吐等不良反应, 给药期间及给药后 1 h 内行心电监护。

1.3 疗效及不良反应评价标准 采用 RECIST1.1 版标准评

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81274002); 福建省自然科学基金项目(2012J01383); 福建省卫生厅青年科研课题项目(2010-1-40)。

作者简介: 王晗, 男, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤化学及生物治疗研究。 △ 通讯作者, E-mail: oyxnong@163.com。

价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。不良反应评价根据 NCI-CTC3.0 标准分为 0~4 级。每周期化疗前后评估监测药物对患者血液、神经、心脏、肝脏、肾脏等多个器官系统的不良反应,出现 1~2 级不良反应时行对症处理,3~4 级时酌情减量或停药。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,不同亚组间比较应用 χ^2 检验,生存分析使用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者疗效结果比较 对照组患者 PR 1 例,SD 9 例。维持治疗组患者中,1 例患者完成了 5 个周期化疗后出现进展,4 例患者完成 6 个周期化疗,1 例患者完成 7 个周期化疗,2 例完成了 8 个周期化疗,1 例患者接受了 10 个周期化疗。维持治疗组患者 PR 2 例,SD 7 例。无进展生存时间(PFS)为从化疗开始至疾病进展或病死时间。对照组患者 PFS 均数为 4.4 个月(95%CI 3.96~4.83 个月),中位 PFS 为 4 个月。维持治疗组患者 PFS 均数为 5.66 个月(95%CI 4.86~6.46 个月),中位 PFS 为 5 个月。2 组比较差异有统计学意义($P=0.013$)。见图 1。

2.2 2 组患者不良反应结果比较 维持治疗组患者 2 例 CTC 4 级粒细胞减少而降低化疗剂量;1 例 CTC 4 级血小板减少,终止治疗;1 例严重下肢感觉麻木而减量。维持治疗组和对照组各有 2 例患者治疗前心电图正常,但治疗期间出现心电图

ST-T 改变,但无任何症状。未出现任何过敏反应,呼吸系统、肾功能异常。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料结果比较

项目		对照组(<i>n</i>)	维持治疗组(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	<60	4	3	0.086	0.77
	≥60	6	6		
性别	男性	6	4	0.436	0.509
	女性	4	5		
吸烟史	有	4	5	0.036	0.849
	无	6	4		
ECOG 评分	0~1	5	5	0.056	0.814
	≥2	5	4		
分期	ⅢB 期	3	3	0.23	0.879
	Ⅳ期	7	6		
脑转移	有	2	3	0.411	0.521
	无	8	6		
既往周期	2	4	6	1.28	0.258
	≥3	6	3		

表 2 2 组患者接受清蛋白结合型紫杉醇的不良反应结果比较

项目	不良反应	对照组(<i>n</i>)	维持治疗组(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
血液学	中性粒细胞减少(CTC 1~2 级)	8	6	0.411	0.521
	中性粒细胞减少(CTC 3~4 级)	1	3	1.470	0.303
	血小板减少(CTC 1~2 级)	3	5	1.202	0.370
	血小板减少(CTC 3~4 级)	0	1	2.00	0.333
	贫血(CTC 1~2 级)	6	7	0.656	0.418
	贫血(CTC 3~4 级)	1	2	0.504	0.582
感觉神经毒性	CTC 1~2 级	5	7	1.488	0.350
	CTC 3~4 级	0	1	1.111	0.292
胃肠道	恶心/呕吐 CTC 1~2 级	3	5	1.202	0.273
实验室检查	谷丙/谷草转氨酶升高(CTC 1~2 级)	6	5	0.036	0.849
	碱性磷酸酶增高(CTC 1~2 级)	3	3	0.023	0.879
	尿酸升高 CTC 1 级	2	4	1.241	0.265

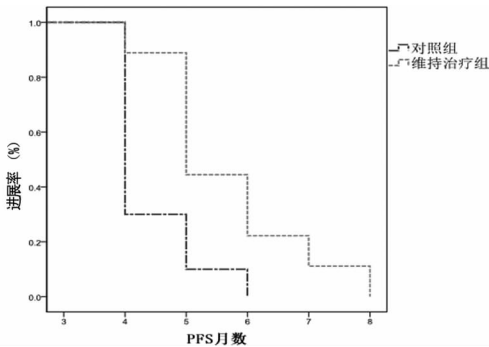


图 1 2 组患者接受清蛋白结合型紫杉醇的无进展生存期比较

3 讨 论

化疗是晚期 NSCLC 治疗的常用方案,但经过多种联合化疗后,患者最终仍将出现进展。如何利用化疗机会,在患者能耐受化疗时用维持治疗增加患者临床疗效,是目前研究的重点[2]。维持治疗的目的是患者在接受一定周期的化疗后巩固疗效,使肿瘤达到最大控制效应,以期最大限度地获得肿瘤缓解率及延长生存期。有研究表明经过 4 个周期的化疗且疾病未进展的患者,维持化疗是一种可行选择[3]。有学者研究报道,同药维持治疗可延长 NSCLC 患者总体生存[4]。本研究选择接受过 4 个周期的清蛋白结合型紫杉醇治疗而未出现进展的患者,继续使用清蛋白结合型紫杉醇进行同药维持治疗。本研究不良反应结果显示,2 组患者的不良反应主要是血

液学毒性,神经系统和胃肠道的不良反应,以及各种实验室检查异常。血液学毒性以中性粒细胞减少最为常见,经给予粒细胞集落刺激因子后均能恢复。2 组患者贫血时常规补充铁剂,达到 CTC 2 级时,开始使用促红细胞生成素治疗,未出现 CTC 4 级贫血。感觉神经病变包括各种神经感觉异常。实验室检测可观察到轻度的丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、尿酸升高,均无临床症状,不影响给药。所有患者均出现脱发,并有不同程度的乏力。

有研究文献表明,含铂的两药化疗方案为 NSCLC 一线化疗的地位,但铂类联合方案会使化疗相关的不良反应增加^[5]。因此,在三线及以上化疗过程中单药治疗也是一个重要手段。有关研究结果显示,NSCLC 二线治疗中,无论是否有效,培美曲塞单药组与联合组的疗效相当,因此单药治疗方案既可获得较好疗效又可保证其安全性,值得推荐^[6]。本研究采用清蛋白结合型紫杉醇单药治疗,未联合使用铂类药物。同时在粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素支持下患者耐受性较好,能从维持治疗中获得 PFS 的改善。

相关学者在关于维持治疗的研究中发现,吉西他滨、培美曲塞等药物应用于 NSCLC 维持治疗时的 PFS 从 5.1 个月到 3.8 个月不等,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[7-8]。维持治疗研究中,因所有患者最终都出现进展,有效率不作比较。本研究对照组的 PFS 均数为 4.4 个月,维持治疗组为 5.6 个月,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),和相关研究结果符合。

因为多药耐药的影响,多线化疗治疗失败出现进展后,许多化疗药物的疗效都不如一线治疗。紫杉醇在临床应用中多种恶性肿瘤有较好疗效,但应用在 NSCLC 的二线化疗时则可能因多药耐药问题导致效果欠佳。本研究未纳入接受清蛋白结合型紫杉醇化疗满 4 周期前出现进展的患者,也排除一部分可能对清蛋白结合型紫杉醇耐药的患者,因此本组肿瘤对清蛋白结合型紫杉醇的反应较好,且对照组患者的 PFS 也大于 4 个月。有关研究提示,利用纳米技术设计的新型药物对克服多药耐药有帮助^[9-10]。清蛋白结合型紫杉醇是新型纳米制剂,是由紫杉醇和人血清蛋白制成的微粒,利用清蛋白能和肿瘤间质中富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)结合的特性,给药后药物能在肿瘤间质形成高浓度,从而增强疗效,对正常组织和器官的毒性较小,可以提高药物用量,对紫杉醇治疗失败的患者也有较好的疗效,且无需使用聚氧乙烯蓖麻油作为溶剂,过敏反应发生率,安全性优于传统紫杉醇^[11-13]。本研究维持治疗组患者 PFS 有延长,可能得益于该剂型。

综上所述,本研究结果表明,对于接受过多线化疗后出现进展的患者,使用清蛋白结合型紫杉醇单药进行维持治疗可使部分患者获益,且不良反应能耐受。但本研究样本量较少,还需更大样本量作进一步的研究。另外,相当一些靶向药物在维持治疗中也体现其价值,如西妥昔单抗、贝伐珠单抗等都被证实有效改善患者的临床疗效^[14-15]。化疗药物联合靶向药物的治疗可能可以进一步提高三线以上化疗的效果,值得在将来的研究中深入探索。

参考文献

[1] Syrigos KN, Saif MW, Karapanagiotou EM, et al. The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options[J]. Anticancer Res, 2011, 31(2): 649-659.

[2] Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(34): 5116-5123.

[3] Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer; new life for an old idea[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1009-1020.

[4] Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(23): 2895-2902.

[5] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.

[6] Ardizzone A, Tiseo M, Boni L, et al. Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36): 4501-4507.

[7] Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(28): 3516-3524.

[8] Obasaju C, Bowman L, Wang P, et al. Identifying the target NSCLC patient for maintenance therapy: an analysis from a placebo-controlled, phase III trial of maintenance pemetrexed (H3E-MC-JMEN) [J]. Ann Oncol, 2013, 24(6): 1534-1542.

[9] Iyer AK, Singh A, Ganta S, et al. Role of integrated cancer nanomedicine in overcoming drug resistance[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(13/14): 1784-1802.

[10] Markman JL, Rekechenetskiy A, Holler E, et al. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(13/14): 1866-1879.

[11] Yardley DA. Nab-paclitaxel mechanisms of action and delivery[J]. J Control Release, 2013, 170(3): 365-372.

[12] Hirsh V. Nab-paclitaxel for the management of patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2014, 14(2): 129-141.

[13] Socinski MA, Langer CJ, Okamoto I, et al. Safety and efficacy of weekly nab(R)-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2013, 24(2): 314-321.

[14] Herbst RS, Kelly K, Chansky K, et al. Phase II selection design trial of concurrent chemotherapy and cetuximab versus chemotherapy followed by cetuximab in advanced-stage non-small-cell lung cancer; Southwest Oncology Group Study S0342[J]. J Clin Oncol, 2010, (下转第 1669 页)

MHD 患者透析后血清 Hcy 水平显著降低 45.2%, 而 SOD 水平显著升高(69.0%), 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 但是 hs-CRP 水平无明显改变, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 MHD 患者透析后与健康对照者各指标结果比较 与健康对照者比较, MHD 患者透析后血清 Hcy 水平仍然升高 69.8%, hs-CRP 水平增加 2.2 倍, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 但 SOD 水平恢复至正常水平, 与健康对照者比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3 讨 论

透析患者并发心血管疾病与多种因素密切相关, 既包括如吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等传统心血管危险因素, 也包括多种非传统心血管危险因素, 如微炎性状态、血管钙化、氧化应激等^[4-7]。

Hcy 是蛋氨酸代谢过程中一个重要的中间产物, 在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下, 蛋氨酸生成 S 腺苷蛋氨酸(SAM), SAM 失去活性甲基即变为 S 腺苷同型半胱氨酸(SAH), SAH 是 Hcy 的唯一代谢前体, 其在 SAH 水解酶(SAHH)的作用下生成 Hcy。在人体内, Hcy 可通过再甲基化途径生成蛋氨酸, 也可以通过转硫基途径发生分解代谢。任何原因引起 Hcy 生成增加和分解代谢障碍时, 都会导致 Hcy 在体内的蓄积, 形成高同型半胱氨酸血症。有研究显示, 高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化血管损伤和血栓形成等多种心血管事件的发生高度相关^[8]。Kim 等^[9]发现血清高 Hcy 还可以通过增加 P66shc 表达和促进氧化应激导致血管内皮细胞损伤, 并导致动脉血管僵硬进而增加高血压的发病率。这些结果提示, 高同型半胱氨酸血症是心血管系统的独立危险因素。本组数据表明, MHD 患者会发生明显的高同型半胱氨酸血症, 这可能与肾衰竭患者体内再甲基化循环活性降低和叶酸、B 族维生素摄入降低有关; 虽然透析后血清 Hcy 水平显著降低, 但其水平仍然高于健康对照者, 因此单独血液透析并不能完全逆转 MHD 患者血清 Hcy 升高, 提示 MHD 患者外源补充维生素 B12 和叶酸的必要性。

Schomig 等^[10]研究报道, 尿毒症患者出现明显的临床炎症性感染前, 其体内会出现早期炎症倾向, 某些炎症指标升高, 并将这一现象称为“微炎性状态”。随后这一概念得到广大学者的普遍认可, 目前认为微炎性状态是单核-巨噬细胞系统持续活化的结果, 血液透析患者由于外周血单核细胞与透析膜或透析液中污染的内毒素接触, 可导致单核细胞活化, 从而诱发炎症反应的发生和发展。本组结果显示, 尿毒症患者血清中 hs-CRP 显著升高而 SOD 明显降低, 提示尿毒症患者处于微炎性状态, 透析后血清中 SOD 显著增加并恢复至与健康对照者相当的水平, SOD 为自由基清除剂, 能清除机体内的超氧阴离子, 减轻超氧阴离子对脂质的过氧化作用和损伤细胞膜的细胞毒性作用, 从而减轻炎症。但是本组结果表明, 透析后 hs-CRP

并没有降低, 提示透析并不能有效过滤血清 hs-CRP, 从而完全改善患者的微炎性状态。这一结果说明提高透析膜对炎症介质过滤效率的重要性的和对 MHD 患者辅以抗炎治疗的必要性。

综上所述, 本研究结果显示 MHD 患者会伴发高同型半胱氨酸血症, 血清 hs-CRP 升高且 SOD 降低可产生微炎性状态, 其都是引起心血管事件等并发症的重要危险因素。临床应积极从提高透析效率和完善临床干预两方面着手降低并发症的发生, 提高患者的长期生存率和生活质量。

参考文献

- [1] 卞小燕, 沈淑琼, 许树根, 等. 高通量透析改善尿毒症血透患者心功能的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(1): 24-26.
- [2] 张露, 孙伟, 华建武, 等. 维持性血液透析患者死亡原因分析[J]. 临床荟萃, 2014, 29(12): 1375-1378.
- [3] Rocco MV, Dwyer JT, Larive B, et al. The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients; results of the HEMO study[J]. Kidney Int, 2004, 65(6): 2321-2334.
- [4] Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis[J]. Lancet, 2012, 380(54): 1662-1673.
- [5] Moody WE, Edwards NC, Chue CD, et al. Arterial disease in chronic kidney disease[J]. Heart, 2013, 99(6): 365-372.
- [6] del Vecchio L, Locatelli F, Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis-clinical effects, potential treatment, and prevention[J]. Semin Dial, 2011, 24(1): 56-64.
- [7] Horl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(5): 291-301.
- [8] Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease[J]. Annu Rev Med, 1998, 49(1): 31-62.
- [9] Kim BJ, Seo M, Huh J, et al. Associations of plasma homocysteine levels with arterial stiffness in prehypertensive individuals[J]. Clin Exp Hypertens, 2011, 33(6): 411-417.
- [10] Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia[J]. Blood Purif, 2000, 18(4): 327-332.

(收稿日期: 2014-12-18 修回日期: 2015-02-16)

(上接第 1667 页)

28(31): 4747-4754.

- [15] Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizum-

ab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089)[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(24): 3004-3011.

(收稿日期: 2014-12-20 修回日期: 2015-02-15)