

# 多西他赛每周用药时辰化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究

王志东<sup>1</sup>, 刘斌<sup>2</sup>, 邱振华<sup>2</sup>, 刘红兵<sup>3</sup>

- 1. 湖南省老年医院肿瘤内科, 湖南 长沙 410016
- 2. 中南大学湘雅医学院附属二医院肿瘤科, 湖南 长沙 410011
- 3. 南华大学附属湘潭医院肿瘤内科, 湖南 湘潭 411101

Clinical study on chrono-chemotherapy of docetaxel administration weekly for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer

WANG Zhi-dong<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>2</sup>, QIU Zhen-hua<sup>2</sup>, LIU Hong-bing<sup>3</sup>

- 1. Department of Medical Oncology, Hunan Province Geriatric Hospital, Changsha 410016, P. R. China
- 2. Department of Medical Oncology, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, P. R. China
- 3. Department of Medical Oncology, Xiangtan Hospital of Nanhua University, Xiangtan 411101, P. R. China

**【摘要】** 目的:评价多西他赛每周用药时辰化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效和安全性。方法:多西他赛 36 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴入,d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>、d<sub>15</sub>,每次凌晨 4 时开始。每 28 d 重复,每位患者至少接受 2 个疗程化疗。结果:53 例 NSCLC CR 1 例,PR 16 例,SD 25 例,PD 11 例,RR 32.1%(17/53),临床控制率 79.2%(42/53)。化疗后 Karnofsky 评分显著提高,P=0.032。生活质量改善率 41.5%,功能状态改善率 67.9%,临床症状改善率 81.1%。全组无疾病进展时间 4.1 个月(95%CI, 2.9~6.9),中位生存时间 7.8 个月,1 年生存率 38.3%(18/47)。骨髓抑制是主要毒性,第 1 个疗程后粒细胞降低发生率 37.2%(20/54),但在第 2 个疗程加用 G-CSF 后降至 12.1%(11/91),3 或 4 度粒细胞减少分别发生在 9.3%(5/54)和 2.2%(2/91)的患者中。腹泻和神经病变通常是轻度的,经对症处理可缓解。结论:多西他赛每周用药时辰化疗治疗老年晚期 NSCLC 疗效确切,可以改善生活质量,不良反应可以耐受,安全性高,可在临床上推广。

肿瘤防治杂志,2005,12(11):853—855

**[ABSTRACT] OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of weekly docetaxel in the chrono-chemotherapy of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. **METHODS:** Fifty-three elderly patients with advanced non-small cell lung cancer received docetaxel 36 mg/m<sup>2</sup> IV weekly on Day 1, 8, 15, at 4AM every time. The schedule was repeated every 28 days. Each patient at least had received 2 courses of chrono-chemotherapy. **RESULTS:** One patient had complete response and sixteen patients partial complete. Twenty five patients had stable disease and eleven patients had progressive disease. The overall response rate was 32.1% and disease control rate 79.2%. Time to progress was 4.1 months (95%CI, 2.9—6.9), the median survival duration was 7.8 months and the 1-year survival was 38.3%. Myelosuppression was the principal toxicity. Granulocytopenia occurred in 37.2%(20/54) of patients after the first course, but decreased to 12.1%(11/91) during the second course after introduction of G-CSF. Grade 3 or 4 granulocytopenia occurred in 9.3%(5/54) and 2.2%(2/91) of patients. Diarrhea and neuropathy were generally mild, which were manageable and reversible. **CONCLUSION:** Chrono-chemotherapy of weekly docetaxel offers a new treatment option providing meaningful tumor control, symptom relief and well-tolerated side effects for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer.

*Chin J Cancer Prev Treat*, 2005, 12(11):853—855

**【关键词】** 癌,非小细胞肺/药物疗法;肺肿瘤/药物疗法;时间疗法;治疗结果

**【KEYWORDS】** carcinoma,non-small cell lung/drug therapy;lung neoplasms/drug therapy;chronotherapy;treatment outcome

**【中图分类号】** R734.2      **【文献标识码】** A      **【文章编号】** 1009—4571(2005)11—0853—03

老年人是肺癌的高发人群,随着社会老龄化,发病率逐年攀升,老年晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者能否化疗并从中受益愈来愈受到重视。目前该类 NSCLC 治疗中的问题与焦点

【通讯作者简介】 王志东,男,湖南浏阳人,主治医师,主要从事胸部肿瘤综合治疗的研究工作。  
Tel:86—731—47692759      E-mail:jifeng1971@126.com

万方数据

不仅在于如何提高有效率,更重视如何提高生存期和生活质量。多西他赛是惟一得到美国 FDA 和欧盟批准用于 NSCLC 一线和二线的化疗药物。时辰化疗是近年恶性肿瘤学科领域的研究热点。我们采用多西他赛每周给药时辰化疗治疗老年晚期 NSCLC 54 例,报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例选择及一般资料

2002 年 3 月 12 日~2004 年 3 月 12 日,湖南省老年医院(39)与中南大学湘雅医学院附属二医院及南华大学附属湘潭医院(15)共收治年龄 $\geq 65$  岁的 NSCLC 患者 54 例。符合以下条件的进入研究组:经病理组织学或细胞学确诊;复发的或不宜手术的 III B 期或 IV 期患者;复发的 NSCLC 如果距初次诊断 $\geq 2$  年,必须有组织学证实;年龄 65~80 岁;无严重心肺基础病变,ECG 大致正常,肝肾功能、骨髓造血功能正常;糖尿病患者必须控制空腹血糖水平 $\leq 140$  mg/mL,随机血糖 $\leq 200$  mg/mL,无外周神经病变或 $\leq 2$  级;至少有 1 处 X 线或 CT 可测量病灶;入选前 1 个月未接受过抗肿瘤治疗,且接受过的化疗方案不超过 2 个常规方案,如接受过紫杉醇或多西紫杉醇治疗,应为 3 周方案;ECOG 评分 0~2,;预计生存期 $\geq 12$  周。

入选 54 例中可评价病例 53 例。男 41 例,女 12 例。年龄 65~80 岁,中位年龄 71 岁。鳞癌 29 例,腺癌 17 例,细支气管癌 5 例,大细胞癌 2 例;III B 期 35 例,IV 期 14 例;初治 19 例,复治 34 例;既往接受化疗 $\leq 3$  个周期者 12 例,接受化疗 $\geq 4$  个周期者 22 例;既往接受紫杉类药物 15 例,未接受者 19 例。治疗时用欧共体癌症治疗研究协作组织(european organization for research and treatment of cancer,EORTC)生命质量组开发的生命质量核心表(EORTC QLQ-C30)和肺癌补充模式表(EORTC QLQ-LC13)进行评价<sup>[1]</sup>,在每个疗程开始前 1 d 和结束时完成。

### 1.2 治疗方法

多西紫杉醇 36 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴入持续 1 h,d<sub>1</sub>、d<sub>8</sub>、d<sub>15</sub>,每次用药于当天凌晨 4 am 定时开始,每 28 d 重复。用多西紫杉醇前常规地塞米松预处理。化疗结束后 48 h 可予以 G-CSF 骨髓支持。2 个疗程用药间隔不得超过 2 周,否则出组。

### 1.3 疗效及毒副反应评价标准

疗效按照 WHO(1981 年)统一标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。有效率(RR)为 CR+PR,临床控制率为 CR+PR+SD。毒副反应按 WHO(1981 年)抗癌药物毒性反应分度(0~IV)进行评价。化疗后患者按 ECOG 全身状况评估标准和 EORTC 生命质量组开发的生命质量核心表(EORTC QLQ-C30)及肺癌补充模式表(EORTC

QLQ-LC13)进行评价。综合生活质量和功能评分升高及(和)临床症状评分降低为有改善<sup>[2]</sup>。

## 1.4 统计学方法

数据处理和统计分析采用 SPSS 11.0 统计软件。统计学处理采用  $\chi^2$  检验、 $t$  检验和直接法生存分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

2.2.1 总有效率 全组病例均完成 2~4 个疗程化疗,中位 3 个疗程。54 例中可评价疗效的 53 例。CR 1 例,PR 16 例,SD 25 例,PD 11 例,RR 32.1%(17/53),临床控制率 79.2%(42/53)。

2.2.2 有效率与临床因素的关系 初治 19 例,RR 52.6%(10/19),临床控制率 94.7%(18/19);复治 34 例,RR 20.6%(7/34),临床控制率 70.6%(24/34)。初治病例有效率显著优于复治病例, $\chi^2=4.368$ , $P=0.037$ ,临床控制率差异无统计学意义, $\chi^2=2.987$ , $P=0.075$ 。既往接受化疗 $\leq 3$  个周期 12 例,RR 33.3%(4/12),临床控制率 83.3%(10/12); $\geq 4$  个周期 22 例,RR 13.6%(3/22),临床控制率 36.4%(8/22)。前者临床控制率均显著优于后者, $\chi^2=5.120$ , $P=0.024$ 。既往未接受过紫杉类药物治疗的 15 例,RR 40%(6/15),临床控制率 100%;接受过紫杉类药物的 19 例,RR 10.5%(2/19),临床控制率 68.4%(13/19)。前者显著优于后者, $\chi^2=4.047$ , $P=0.044$ ;  $\chi^2=6.959$ , $P=0.008$ 。ECOG 评分 $\leq 1$  者 34 例,RR 44.1%,临床控制率 76.5%,ECOG 评分=2 者 19 例,RR 10.5%,临床控制率 42.1%,前者显著优于后者, $\chi^2=4.865$ , $P=0.027$ ;  $\chi^2=4.854$ , $P=0.028$ 。

### 2.2 生存期

平均随访时间 14.3 个月(2.5~20.5 个月),无疾病进展生存时间(TTP)4.1 个月(95% CI, 3.5~9.4),中位生存时间(MST)7.8 个月。初治 TTP 5.6 个月,MST 10.7 个月;复治 TTP 3.4 个月,MST 5.2 个月,前者显著优于后者, $t=7.562$ , $P=0.041$ ;  $t=8.891$ , $P=0.029$ 。既往接受化疗 $\leq 3$  个周期 TTP 4.7 个月,MST 6.3 个月; $\geq 4$  个周期 TTP 3.1 个月,MST 4.9 个月。前者显著优于后者, $t=6.596$ , $P=0.047$ ;  $t=7.765$ , $P=0.039$ 。既往未接受紫杉类药物 TTP 4.9 个月,MST 6.2 个月;已接受紫杉类药物 TTP 3.1 个月,MST 4.6 个月,前者显著优于后者, $t=6.752$ , $P=0.048$ ;  $t=7.153$ , $P=0.043$ 。ECOG 评分 $\leq 1$  TTP 5.1 个月,MST 8.6 个月;ECOG 评分=2 TTP 3.3 个月,MST 4.2 个月。前者显著优于后者, $t=6.642$ , $P=0.049$ ;  $t=9.706$ , $P=0.023$ 。随访满 1 年患者 47 例,1 年生存率 38.3%(18/47)。

## 2.3 生活质量

53 例患者用药前 KPS 为  $65 \pm 5$ , 化疗后为  $85 \pm 5$ ,  $t = 8.671$ ,  $P = 0.032$ 。问卷调查显示, 患者活动能力增加, 总的生活质量改善率为 41.5 % (22/53), 包括生理、社交、自理能力和情绪在内的功能评分改善率 67.9 % (36/53)。功能评分改善率有效病例与无效病例无统计学意义,  $\chi^2 = 3.247$ ,  $P = 0.0612$ 。与疾病相关特殊症状改善率 81.1 % (43/53)。

## 2.4 毒副反应

主要毒性是骨髓抑制。第 1 个疗程后发生粒细胞下降 37%, 其中 III + IV 度占 9.7%, 但在第 2 个疗程中加用 G-CSF 后降至 12%, 其中 III + IV 度 2.7%, 前后差异有统计学意义,  $\chi^2 = 11.109$ ,  $P = 0.002$ 。血小板 I 度下降 5.7%。腹泻 9.4 % (5/53)、黏膜炎 7.5 % (4/53)、末梢神经炎 3.8 % (2/53)、ALT 升高 3.8%, 均为 I 度。1 例患者首次化疗时出现低血压, 放慢输液速度后缓解。

## 3 讨论

老年肺癌患者多数伴有不同程度的重要脏器功能储备能力降低, 特别是本病的靶器官的肺往往伴有慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和其他疾患。因此, 从老年患者的实际出发的合理治疗将使其获得较长的生存期和较高的生活质量。

生物节律调节基因的发现是生命科学的重大发现, 为时辰药理学提供了坚实的基础。与肿瘤时辰化疗密切相关的是骨髓和胃肠道黏膜细胞的细胞动力学昼夜节律。Smaaland 等<sup>[3]</sup>发现, 骨髓中进行 DNA 合成细胞的百分率以 24 h 为周期呈明显的节律性变化, 在 00:00~04:00, 进行 DNA 合成的百分率最低, 合成百分率峰值在 13:16。人类胃肠道黏膜上皮细胞 DNA 合成的高峰期在 07:00 左右<sup>[4]</sup>。这些研究为我们进行时辰化疗选择合适用药的时间提供了契机。

实施每周低剂量给药的方法可明显减轻多西他赛的骨髓抑制并可增加治疗的总剂量强度。Inoue 等<sup>[5]</sup>认为, 低剂量多西他赛每周 30 mg/m<sup>2</sup> 对于年龄 > 70 岁的 NSCLC 疗效确切, 主要毒性是粒细胞下降, 但可以耐受, 其他毒性反应轻微。国外已有多宗 II 期研究报道, 多西他赛每周 36 mg/m<sup>2</sup>, 连续 6 周, 休息 2 周, 有效率 10%~19%, MST 1.8~8 个月, 1 年生存率 23%~31%<sup>[6-8]</sup>。基础研究结果显示, 多西他赛在 7HALO 给药, 相当于凌晨 4:00 给药, 可获得最佳的抗瘤效果, 同时小鼠的生存率最高<sup>[9]</sup>。我们采用多西他赛每周给药时辰化疗的方法治疗老年 NSCLC, 有效率 32.1%, 疾病控制率 79.2%, 均高于国外报道。我们认为与进行时辰化疗正相关, 并且与本组中初治患

者有关。进一步分析显示, 有效率与既往化疗方案及周期、接受紫杉类药物与否和 ECOG 评分状态呈正相关; 与临床分期、性别和病理分型无关; 符合临床规律, 与国外报道基本一致。本组病例的生活质量改善率 42.1%, 功能状态改善率 67.3%, 临床症状改善率 81.2%, 显示用药后生活质量明显提高, 改善率与客观疗效平行。包括部分 PD 患者生活质量也得到改善。治疗前后 KPS 评分差异有统计学意义,  $P = 0.032$ 。主要毒性是骨髓抑制, 第 1 个疗程后粒细胞降低发生率 37%, 但在第 2 个疗程加用 G-CSF 后降至 12%, 3 或 4 度粒细胞减少分别发生在 9.3% 和 2.7% 的患者中。提示老年人骨髓储备功能下降, 缩短化疗间隙的密集治疗可以提高疗效, 常规加用 G-CSF 的密集化疗, 不良反应可以耐受。

## 【参考文献】

- [1] Bergman B, Aaronson N K, Ahmedzai S, et al. The EORTC QLQ-LC13; a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life[J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(5):635-642.
- [2] Fayers P M, Aaronson N K, Bjordal K, et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-30 scoring manual[M]. 2nd ed. Brussels: EORTC, 1997. 6.
- [3] Smaaland R, Sothorn R B, Laerum O D, et al. Rhythms in human bone marrow and blood cells[J]. Chronobiol Int, 2002, 19(1): 101-127.
- [4] Buchi K N, Moore J G, Hrushesky W J M, et al. Circadian rhythm of cellular proliferation in the human rectal mucosa[J]. Gastroenterology, 1991, 101(2):410-415.
- [5] Inoue A, Kunitoh H, Mori K, et al. Phase I trial of weekly docetaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2002, 38(2):205-209.
- [6] Rossi D, Graziano F, Ugolini M, et al. Weekly docetaxel as second-line therapy in non-small cell lung cancer: a phase II study[J]. Tumori, 2004, 90(1):50-53.
- [7] Serke M, Schoenfeld N, Loddenkemper R, et al. Weekly docetaxel as second-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: phase II trial[J]. Anticancer Res, 2004, 24(2C): 1211-1216.
- [8] Gervais R, Ducolone A, Breton J L, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Ann Oncol, 2005, 16(1):90-96.
- [9] Grande T G, Filipski E, D'Attino R M, et al. Experimental chronotherapy of mouse mammary adenocarcinoma MA13/C with docetaxel and doxorubicine as single agent and in combination [J]. Chronobiol Int, 2002, 19(10):21-24.

收稿日期: 2004-12-15 修回日期: 2005-02-10

(编辑: 王国范)

多西他赛每周用药时辰化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究

作者: 王志东, 刘斌, 邱振华, 刘红兵, WANG Zhi-dong, LIU Bin, QIU Zhen-hua, LIU Hong-bing

作者单位: 王志东, WANG Zhi-dong(湖南省老年医院肿瘤内科, 湖南, 长沙, 410016), 刘斌, 邱振华, LIU Bin, QIU Zhen-hua(中南大学湘雅医学院附属二医院肿瘤科, 湖南, 长沙, 410011), 刘红兵, LIU Hong-bing(南华大学附属湘潭医院肿瘤内科, 湖南, 湘潭, 411101)

刊名: 肿瘤防治杂志 **ISTIC**

英文刊名: CHINESE JOURNAL OF CANCER PREVENTION AND TREATMENT

年, 卷(期): 2005, 12(11)

被引用次数: 5次

参考文献(9条)

1. [Gervais R;Ducolone A;Breton J L Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer \(NSCLC\)](#) [外文期刊] 2005(01)

2. [Serke M;Schoenfeld N;Loddenkemper R Weekly docetaxel as second-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer:phase II trial](#) [外文期刊] 2004(2C)

3. [Rossi D;Graziano F;Ugolini M Weekly docetaxel as second-line therapy in non-small cell lung cancer:a phase II study](#) [外文期刊] 2004(01)

4. [Grande T G;Filipski E;D'Attino R M Experimental chronotherapy of mouse mammary adenocarcinoma MA13/C with docetaxel and doxorubicine as single agent and in combination](#) 2002

5. [Inoue A;Kunitoh H;Mori K Phase I trial of weekly docetaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer](#) [外文期刊] 2002(02)

6. [Buchi K N;Moore J G;Hrushesky W J M Circadian rhythm of cellular proliferation in the human rectal mucosa](#) 1991(02)

7. [Smaaland R;Sothorn R B;Laerum O D Rhythms in huma bone marrow and blood cells](#) [外文期刊] 2002

8. [Fayers P M;Asranson N K;Bjordal K On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-30 scoring manual](#) 1997

9. [Bergman B;Aaronson N K;Ahmedzai S The EORTC QLQ-LC13:a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire \(QLQ-C30\) for use in lung cancer clinical trials.EORTC Study Group on Quality of Life](#) 1994

引证文献(5条)

1. [胡章华, 钟世寿 DP方案时辰给药治疗40例晚期非小细胞肺癌临床观察](#) [期刊论文] - [重庆医学](#) 2011(5)

2. [别俊, 李光明, 文世明, 任大成 多西他赛联合顺铂时辰化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究](#) [期刊论文] - [四川医学](#) 2009(6)

3. [钟丽, 吴敬波 肿瘤时辰治疗的临床研究进展](#) [期刊论文] - [实用癌症杂志](#) 2008(3)

4. [阮广欣, 周蕾 老年非小细胞肺癌治疗进展](#) [期刊论文] - [辽宁中医药大学学报](#) 2007(5)

5. [杨俊泉, 李丽萍, 张瑞娟, 田爱华, 刘建平, 熊伟, 刘卫东 适形放疗并同步紫杉醇时辰化疗非小细胞肺癌临床研究](#) [期刊论文] - [现代预防医学](#) 2006(7)