

# 依托泊苷软胶囊单药二线治疗老年广泛期小细胞肺癌的临床疗效及安全性

丁 宁 孙国平 (安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 合肥 230000)

〔摘要〕 目的 探讨依托泊苷软胶囊(VP-46)单药口服二线治疗老年广泛期小细胞肺癌(SCLC)的疗效及安全性。方法 选取2012年1月至2014年1月该院收治的老年( $\geq 65$ 岁)复发SCLC患者39例,均为一线治疗结束至少3个月后复发患者。给予患者VP-46  $70\text{ mg/m}^2$ ,1次/d口服,每个周期用药7 d,每21 d重复,重复治疗直至病情恶化或出现无法耐受毒副作用或患者拒绝为止。应用Kaplan-Meier法分析无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。观察临床获益率(DCR)、总反应率(ORR)及安全性。结果 完全缓解(CR)0例,部分缓解(PR)12例(30.77%),稳定(SD)12例(30.77%),进展(PD)15例(38.46%),ORR为30.77%,DCR为61.54%,PFS为2.8个月,OS为7.3个月;一线方案含VP-46组CR 0例,PR 4例(16.67%),SD 7例(29.17%),PD 13例(54.16%),ORR为16.67%,DCR为45.84%,PFS为2.0个月,OS为7.0个月;一线方案不含VP-46组CR 0例,PR 8例(53.33%),SD 5例(33.33%),PD 2例(13.33%),ORR为53.33%,DCR为86.66%,PFS为3.0个月,OS为8.0个月。中性粒细胞减少是最常见的毒副反应,Ⅲ~Ⅳ级占7.7%,1例出现粒细胞减少性发热。无Ⅲ~Ⅳ级血小板减少。无Ⅲ~Ⅳ级非血液学毒性。无治疗相关性死亡。结论 依托泊苷软胶囊单药口服可考虑作为老年复发SCLC患者的二线治疗安全有效的选择之一。

〔关键词〕 依托泊苷软胶囊;复发小细胞肺癌;二线治疗

〔中图分类号〕 R734 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9202(2016)04-0868-02;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.04.045

小细胞肺癌(SCLC)约占肺癌的8%~15%。与非SCLC(NSCLC)相比,SCLC一般具有更快速的倍增时间,易早期发生广泛转移。虽然一线治疗有较高的缓解率,但常发生继发性耐药,极易复发,从而接受二线治疗。二线治疗有效率明显低于一线治疗,但可以使缓解许多患者的症状及延长其存活期。复发性SCLC患者可以从二线治疗中获得最大收益,可选择的药物包括紫杉醇、拓扑替康、多西他赛、伊立替康、长春瑞滨、吉西他滨、异环磷酰胺、替莫唑胺和口服依托泊苷<sup>[1-5]</sup>。但目前尚无标准二线治疗方案。由于老年患者脏器功能的衰退及较多的并发症,化疗耐受性差,会出现较高的药物相关毒性<sup>[6]</sup>。目前针对老年复发SCLC患者二线治疗的临床研究较少,治疗争议颇多。本文就老年复发SCLC患者用依托泊苷软胶囊(VP-16)单药口服进行二线治疗的临床效果进行评估。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2012年1月起至2014年1月我院收治的老年SCLC患者。纳入标准:①患者年龄 $\geq 60$ 岁;②经病理组织学或细胞学检查明确诊断为SCLC;③至少一处可测量病灶,经CT或磁共振成像(MRI)检查证实无脑转移;④经依托泊苷联合顺铂(EP)或伊立替康联合顺铂(IP)等方案一线化疗后 $\geq 3$ 个月疾病出现进展或复发;⑤体力状况美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~3分;⑥均为广泛期患者;⑦充足的基准器官功能:白细胞计数 $\geq 3\ 000$ 个/ $\text{mm}^3$ ,中性粒细胞绝对计数 $\geq 1\ 500$ 个/ $\text{mm}^3$ ,血红蛋白 $\geq 9.0\text{ g/L}$ ,血小板计数 $\geq 10$ 万个/ $\text{mm}^3$ ,总胆红素 $\leq 2.0\text{ g/L}$ ,谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT) $\leq 100\text{ IU/L}$ ,血清肌酐水平 $\leq 2.0\text{ mg/dl}$ ;⑧合并心脑血管

管病、糖尿病、慢性肺病可控,无化疗禁忌;⑨所有纳入研究的患者均已签署知情同意书。经纳入排除后,筛选出39例老年复发SCLC患者,其中男25例,女14例;65岁 $\leq$ 年龄 $< 75$ 岁30例, $\geq 75$ 岁9例;3个月 $\leq$ 无化疗缓解期(TFI) $< 6$ 个月23例, $\geq 6$ 个月16例;ECOG评分0~1分20例,2~3分19例;一线化疗方案含VP-46 24例,不含VP-46 15例;肝转移:有8例,无31例;骨转移:有12例,无27例;胸水:有7例,无32例;放疗史:有15例,无24例。

1.2 治疗方法 所有患者均给予VP-46  $70\text{ mg/m}^2$ ,1次/d口服,每个周期用药7 d,21 d重复1次。有1例患者化疗1个周期,入组4 w后死亡。1例1个周期化疗后既出现进展,其他37例均完成至少2个周期化疗。至少每2个周期评价其疗效和毒性,如有体征或症状提示病情进展,即时评价。重复治疗直至病情恶化或出现无法耐受毒副作用或患者拒绝为止。

1.3 评价标准 根据实体瘤疗效评价标准,完全缓解(CR);靶病灶完全消失;部分缓解(PR);靶病灶的最长直径之和缩小至少达到30%;稳定(SD);既没有缩小到PR也没有增大达PD;进展(PD);靶病灶最长直径之和增加至少 $\geq 20\%$ 或出现一个或多个新病灶。总有效率(ORR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ ,临床获益率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。不良反应按照WHO统一标准评价。总生存期(OS)定义为从二线治疗开始至无论任何原因至患者死亡或末次随访时间。无进展生存期(PFS)定义为从二线治疗开始至无论任何原因至疾病进展或患者死亡时间。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0软件进行Kaplan-Meier法计算患者的OS和PFS,获得生存曲线。

## 2 结果

2.1 疗效与生存 39例患者中,CR 0例,PR 12例(30.77%),SD 12例(30.77%),PD 15例(38.46%)。ORR为30.77%,DCR为61.54%,PFS为2.8个月,OS为7.3个月,见图1。一线方案含VP-46组24例,其中CR 0例,PR 4例

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81272739)

通讯作者:孙国平(1961-),男,博士,主任医师,主要从事恶性肿瘤内科综合治疗方面的研究。

第一作者:丁 宁(1977-),女,副主任医师,主要从事恶性肿瘤内科治疗方面的研究。

(16.67%),SD 7 例(29.17%),PD 13 例(54.16%),ORR 为 16.67%,DCR 为 45.84%,PFS 为 2.0 个月,OS 为 7.0 个月。一线方案不含 VP-16 组患者 15 例,其中 CR 0 例,PR 8 例(53.33%),SD 5 例(33.33%),PD 2 例(13.34%),ORR 为 53.33%,DCR 为 86.66%,PFS 为 3.0 个月,OS 为 8.0 个月。见图 2。

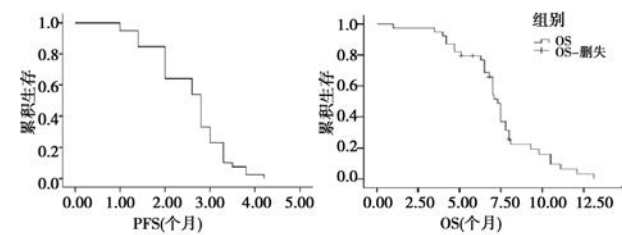


图 1 总体患者 PFS 和 OS

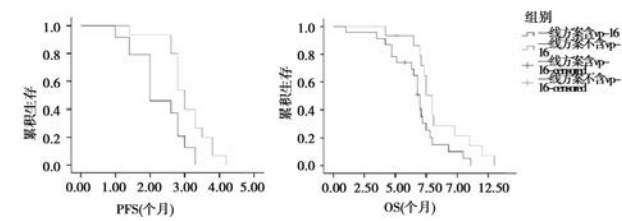


图 2 一线方案含 VP-16 组与不含 VP-16 组 PFS 和 OS

**2.2 不良反应** 所有患者共完成 127 个周期(范围 1~6 个周期)。可观察到的主要不良反应为血液系统反应。Ⅲ级或Ⅳ级中性粒细胞减少 3 例,共 6 个周期。无Ⅲ级或Ⅳ级血小板减少。无Ⅲ级或Ⅳ级非血液学毒性。全部患者有不等程度脱发。无治疗相关死亡。见表 1。

表 1 不良反应评价[n(%),n=39]

不良反应	0	I	II	III	IV
血小板减少	9(23.1)	20(51.3)	10(25.6)	0	0
中性粒细胞减少	7(17.9)	13(33.3)	16(41.0)	2(5.1)	1(2.6)
肝功能	33(84.6)	4(10.3)	2(5.1)	0	0
恶心呕吐	9(23.1)	20(51.3)	10(25.6)	0	0
黏膜炎	35(89.7)	3(7.7)	1(2.6)	0	0

3 讨论

SCLC 复发见于多数患者,几乎所有的 SCLC 患者在病程中都会接受二线治疗。尽管有关复发 SCLC 的二线治疗的临床研究近年来众多,但由于老年患者脏器功能减退、并发症较多<sup>[7]</sup>,并且一线治疗后其身体功能进一步受损,表现出较差的化疗耐受性,故常被排除在临床研究外<sup>[8]</sup>。

VP-16 作用位点是 topo II,能形成“药物-酶-DNA”可裂复合物,干扰 DNA 损伤后重新修复的作用。实验发现这一复合物可随 VP-16 的消除而逆转,使 DNA 修复,降低了抗癌作用,因此延长作用时间,可提高此药的抗癌活性<sup>[9]</sup>。口服生物利用

度平均为 48%。国内临床研究显示,单药口服 VP-16 在 SCLC 的一线治疗甚至维持治疗中延长治疗时间作用显著<sup>[10]</sup>。国外一些临床研究也发现同等剂量 VP-16 分次连续给药比一次性给药效果好,而且在二线治疗难治及复发患者甚至取得 46.0% 的 ORR<sup>[11]</sup>。以上研究成果给本实验提供了理论依据。本研究与以往 TPT 等治疗复发 SCLC 临床研究结果相当。提示一线方案不含依托泊苷组显现出更理想的效果。显示出良好的可耐受性,适合老年患者应用。相对来说,高达 61.54% 的 DCR 更加肯定此方案的可行性。而且口服给药方便,患者多数可以在院外服用,大大减少了住院时间。相对低的价格节省了医疗成本。

综上所述,对于老年患者,一线治疗后复发,即使一线方案包含依托泊苷,尤其是并发症多,不适于联合或静脉化疗者,单药口服依托泊苷软胶囊可考虑作为老年患者的安全有效的二线治疗选择之一。

4 参考文献

1 Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker[J]. Clin Cancer Res, 2012; 18(4): 1138-45.

2 Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, et al. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline[J]. J Thorac Oncol, 2007; 2(4): 348-54.

3 Ettinger DS. New drugs for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small cell lung cancer[J]. Semin Oncol, 2001; 28(2-4): 27-9.

4 Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer[J]. Chest, 2000; 117(4 Suppl 1): 156S-62.

5 Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer; Eastern Cooperative Oncology Group trial 1597[J]. J Clin Oncol, 2003; 21(8): 1550-5.

6 Janssen-Heijnen ML, Maas HA, van de Schans SA, et al. Chemotherapy in elderly small-cell lung cancer patients: yes we can, but should we do it [J]? Ann Oncol, 2011; 22(4): 821-6.

7 陈筱玲, 方 健. 160 例老年小细胞肺癌预后多因素分析[J]. 中国肺癌杂志, 2014; 17(1): 15-23.

8 李志坚, 李 哲, 周勇安, 等. 奈达铂或顺铂联合依托泊苷治疗小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2014; 14(22): 4336-8, 4342.

9 van Maanen JM, Retel J, de Vries J, et al. Mechanism of antitumor drug etoposide: a review[J]. J Natl Cancer Ins, 1988; 80(19): 1526-33.

10 刘 萍. 依托泊苷胶囊联合沙利度胺维持治疗广泛期小细胞肺癌效果观察[D]. 郑州: 郑州大学硕士论文, 2013.

11 Johnson DH, Greco FA, Sturpp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory SCLC: a phase II trial [J]. J Clin oncol, 1990; 8(10): 1613-7.

[2015-07-10 修回]

(编辑 袁左鸣)