

- following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix [J]. Am J Clin Oncol, 2009, 32 (4): 411-416.
- [8] Wang R, Tao X, Wu X, et al. Number of removed pelvic lymph nodes as a prognostic marker in FIGO stage IB1 cervical cancer with negative lymph nodes [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27 (4): 946-952.
- [9] Mao S, Dong J, Li S, et al. Prognostic significance of number of nodes removed in patients with node-negative early cervical cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42 (10): 1317-1325.
- [10] Ditto A, Martinelli F, Vullo S L, et al. The role of lymphadenectomy in cervical cancer patients: the significance of the number and the status of lymph nodes removed in 526 cases treated in a single institution [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20 (12): 3948-3954.
- [11] Suppasert P, Charoenkwan K, Khunamornpong S. Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 116 (1): 43-46.
- [12] Lores B, Garcia-Estevez J M, Arias C. Lymph nodes and human tumors (review) [J]. Int J Mol Med, 1998, 1 (4): 729-733.
- [13] Kim H S, Kim J H, Chung H H, et al. Significance of numbers of metastatic and removed lymph nodes in FIGO stage IB1 to II A cervical cancer: Primary surgical treatment versus neo-adjuvant chemotherapy before surgery [J]. Gynecol Oncol, 2011, 121 (3): 551-557.
- [14] Lim S, Cho K, Lee S, et al. Effect of number of retrieved lymph nodes on prognosis in FIGO stage I B-II A cervical cancer patients treated with primary radical surgery [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43 (1): 211-219.

• 临床研究 •

白蛋白紫杉醇与多西他赛一线治疗老年晚期肺鳞癌的疗效比较

福建医科大学附属第二医院肿瘤内科 (泉州 362000) 林建光 许天文¹

【摘要】 目的 观察比较白蛋白紫杉醇与多西他赛单药一线治疗老年晚期肺鳞癌患者的疗效及不良反应。方法 回顾性分析我院收治的 120 例老年晚期肺鳞癌患者的临床资料, 其中白蛋白紫杉醇组 60 例、多西他赛组 60 例, 比较两者的疗效及不良反应。结果 白蛋白紫杉醇组与多西他赛组的无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)、缓解率 (RR)、疾病控制率 (DCR) 分别为 5.2 个月和 3.3 个月, 12.4 个月和 9.0 个月, 35.0% 和 21.7%, 70.0% 和 55.0%。白蛋白紫杉醇组的 PFS、OS 优于多西他赛组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而两组 RR、DCR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。白蛋白紫杉醇组失眠、血糖升高不良反应发生率低于多西他赛组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 单药白蛋白紫杉醇一线治疗老年晚期肺鳞癌的疗效优于单药多西他赛, 且不良反应发生率低, 值得推荐。

【关键词】 老年; 晚期肺癌; 鳞癌; 白蛋白紫杉醇; 多西他赛

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)01-0051-03

大多数肺鳞癌患者确诊时已属晚期, 预后较差; 且超过 33% 的肺鳞癌年龄大于 70 岁^[1]。老年患者由于器官功能减退、基础疾病多, 治疗耐受性差, 往往不能接受积极有效的完整治疗, 故老年晚期肺鳞癌患者死亡率明显上升^[2-3]。因此, 如何安全而有效地治疗老年晚期肺鳞癌值得探究。笔者对我院收治的 120 例老年晚期肺鳞癌患者进行回顾性分析, 比较白蛋白紫杉醇与多西他赛单药一线治疗老年晚期肺鳞癌的疗效及不良反应, 以期对老年肺鳞癌的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 收集我院 2013 年 1 月至 2019 年 1

月收治的 120 例老年晚期肺鳞癌患者 (IV 期)。男 116 例, 女 4 例; 70~74 岁患者 62 例, 75~79 岁患者 46 例, 大于 80 岁 12 例。根据治疗方法的不同, 分为白蛋白紫杉醇组和多西他赛组, 每组 60 例。白蛋白紫杉醇组男 59 例, 女 1 例; 吸烟患者 58 例; 平均年龄 74.1 岁。多西他赛组男 57 例, 女性 3 例; 吸烟患者 59 例; 平均年龄 73.8 岁。入选标准: 1) 病理组织学检查确诊的肺鳞癌患者, 且排除其他肿瘤转移; 2) 体力活动状态 (performance status, PS) 评分 ≤ 1 分; 3) 治疗前经心电图、血常规、生化检查, 无明显化疗禁忌; 4) 有可测量的观察病灶; 5) 所有病例至少行 2 个

¹ 通信作者, Email: xutianwen53@163.com

周期化疗并行疗效评价；6) 年龄 ≥ 70 岁。排除标准：1) 驱动基因阳性患者；2) 脑转移患者。两组性别、年龄等具有可比性 ($P>0.05$)。

1.2 方法：观察组采用白蛋白紫杉醇（美国新基公司）260 mg/m²，第 1 天；21 天为 1 周期；治疗前无需地塞米松预处理。对照组采用多西他赛（江苏恒瑞公司）75 mg/m²，第 1 天；21 d 为 1 周期；治疗前需要预处理，用药前 1 天开始口服地塞米松片 8 mg，2 次/d，口服 3 d。若出现 3~4 级不良反应，下一周期方案调整为上一周期剂量的 75%。疗效评价标准：2 周期化疗结束后给予疗效评价。根据 RECIST 1.1 标准进行疗效评价，分为完全缓解 (CR)，部分缓解 (PR)，疾病稳定 (SD) 和进展 (PD)；以 CR+PR 计算有效率 (RR)，以 CR+PR+SD 计算疾病控制率 (DCR)。3~4 级不良反应为重度反应。随访：所有患者随访日期截止至 2019 年 12 月，均以住院、门诊加电话形式随访。

1.3 统计学分析：利用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析与处理，其中计量资料比较使用 t 检验，计数资料比较使用卡方检验，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 化疗近期疗效：60 例白蛋白紫杉醇组中，CR

为 3 例，PR 为 18 例、SD 为 21 例、PD 为 16 例；ORR 为 35.0%，DCR 为 70.0%。60 例多西他赛组中，CR 为 1 例，PR 为 12 例、SD 为 20 例、PD 为 23 例；ORR 为 21.7%，DCR 为 55.0%。两组的 ORR、DCR 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 生存情况：全组患者的随访时间为 3~20 个月，截止至随访期 120 例全部死亡。白蛋白紫杉醇组无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为 5.2 个月，总生存期 (overall survival, OS) 为 12.4 个月；而多西他赛组 PFS 为 3.3 个月，OS 为 9.0 个月；两组 PFS、OS 有比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3 不良反应：两组主要化疗不良反应为白细胞下降、血小板下降、贫血、肝功能损害、血糖升高、乏力、恶心呕吐、便秘、肌肉酸痛、失眠。两组间不良反应比较见表 1，白蛋白紫杉醇组的失眠、血糖升高不良反应低于多西他赛组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。白蛋白紫杉醇组有 1 位患者因出现 3 级乏力，4 周期化疗后未继续接受化疗；而多西他赛组有 1 位患者因出现 4 级血小板下降，3 周期化疗后未继续接受化疗；余患者均能够耐受化疗不良反应。

表 1 两组不良反应发生情况比较

不良反应	白蛋白紫杉醇组					多西他赛组					P 值*
	1 级	2 级	3 级	4 级	1~4 级不良反应发生率	1 级	2 级	3 级	4 级	1~4 级不良反应发生率	
白细胞下降	23	7	2	0	53.3%	20	12	3	2	61.7%	0.356
血小板下降	15	4	1	0	33.3%	16	4	1	0	35.0%	0.847
贫血	18	4	3	0	41.6%	19	8	2	0	48.3%	0.463
血糖升高	7	0	0	0	11.7%	21	0	0	0	35.0%	0.003
肝功能损伤	4	2	0	0	10.0%	4	1	0	0	8.3%	0.752
乏力	12	9	1	0	36.7%	15	9	0	0	40.0%	0.707
恶心呕吐	12	2	0	0	23.3%	9	1	0	0	16.7%	0.361
便秘	12	8	1	0	35.0%	14	5	1	0	33.3%	0.847
肌肉酸痛	15	3	1	0	31.7%	14	4	1	0	31.7%	0.929
失眠	6	0	0	0	10.0%	18	3	0	0	35.0%	0.001

注：* 两组 1~4 级不良反应发生率比较。

3 讨论

肺鳞癌是具有独特分子生物学特征的恶性肿瘤，其表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变和间变性淋巴瘤激酶融合 (ALK) 基因重排率低，缺乏有效的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 靶向治疗，目前各大指南均建议患者选择联合铂类双药治疗。但老

年晚期肺鳞癌患者，器官功能减退、基础疾病多，化疗耐受差，特别我国老年患者体质明显不如欧美国家患者，故中国大部分肺鳞癌患者拒绝双药联合铂类化疗，而选择多西他赛、吉西他滨、紫杉醇、长春瑞滨等单药化疗。

多西他赛是紫杉醇类二代抗肿瘤药，通过抑制

细胞内微管网的正常重组,将细胞周期阻断于 M 期,从而抑制肿瘤细胞有丝分裂和细胞增殖达到抗肿瘤目的。本研究多西他赛单药一线治疗老年肺鳞癌的疗效与 Choi 等^[4]报道相符,但 3~4 级不良反应发生率降低,特别是 3~4 级白细胞下降发生率明显降低,考虑本研究中部分患者使用长效粒细胞刺激因子有关。

白蛋白紫杉醇是新型紫杉醇类抗肿瘤制剂,主要的活性成分是紫杉醇,以人血白蛋白为载体,不需要聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂载体。其利用肿瘤组织对白蛋白代谢性摄取的高主动性,通过 gp60 穿胞途径以及酸性分泌蛋白 (SPARC) 途径来提高肿瘤内外的药物浓度,提高了抗肿瘤疗效;同时也避免了传统紫杉醇因含有蓖麻油而导致的过敏反应^[5]。2012 年美国 Socinski 等^[6]学者开展的对比白蛋白紫杉醇联合卡铂或紫杉醇联合卡铂一线治疗非小细胞肺癌患者Ⅲ期临床试验,亚组分析显示肺鳞癌患者中白蛋白紫杉醇联合卡铂 RR 优于紫杉醇联合卡铂组。Gridelli 对上述Ⅲ期临床试验进行回顾性研究^[7],发现白蛋白紫杉醇联合卡铂组 RR、OS 优于紫杉醇联合卡铂组;但白蛋白紫杉醇联合卡铂组也发现较高的不良反应发生率。本研究白蛋白紫杉醇单药组的 OS 12.4 个月,比 Gridelli 开展的Ⅲ期回顾性研究 OS 16.9 个月减少,考虑可能与 Socinski 开展的Ⅲ期临床试验纳入Ⅲb 期患者有关,也考虑白蛋白紫杉醇联合卡铂增加 OS 有关;但 3~4 级不良反应发生率明显减少,大部分患者能够耐受不良反应,具有较高的满意度。

本研究白蛋白紫杉醇组 PFS、OS 均明显好于多西他赛组;且白蛋白紫杉醇组失眠、血糖升高不良反应低于多西他赛组。既往的第 3 代化疗药物紫杉醇、多西他赛、吉西他滨单药治疗老年晚期肺鳞癌的研究,OS 均不到 1 年。IFCT-0501 研究表明老年肺鳞癌患者接受紫杉醇单药化疗,OS 为 6.2 个月^[8];韩国学者开展的Ⅱ期临床试验单药多西他赛一线治疗肺鳞癌患者 OS 为 7.8 个月^[4];国外学者 Sederholm 牵头的Ⅲ期吉西他滨单药一线治疗晚期肺鳞癌患者 OS 为 6.2 个月^[9]。故通过上述数据比较,我们可以看出选择白蛋白紫杉醇单药一线治疗老年晚期肺鳞癌患者,疗效较好。

综上所述,白蛋白紫杉醇一线治疗老年晚期肺鳞癌的疗效优于多西他赛,且大部分患者能够耐受不良反应。故对于畏惧化疗不良反应或者体力状况

差的老年晚期肺鳞癌患者,可优先考虑白蛋白紫杉醇一线治疗。随着检查点抑制剂 (PD-1) 的出现,且在肺鳞癌患者中取得不错的疗效^[10-11],接下来我们将开展国产 PD-1 抑制剂联合白蛋白紫杉醇一线治疗老年晚期肺鳞癌临床试验,期待进一步研究结果。

参考文献

- [1] Toh C K, Ong W S, Lim W T, et al. A decade of never-smokers among lung cancer patients-increasing trend and improved survival [J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19 (5): e539-e550.
- [2] Socinski M A, Obasaju C, Gandara D, et al. Current and emergent therapy options for advanced squamous cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13 (2): 165-183.
- [3] Sacco P C, Maione P, Palazzolo G, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer in the elderly [J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12 (9): 783-792.
- [4] Choi J H, Choi J, Chung S M, et al. The clinical efficacy and safety of four-weekly docetaxel as first-line therapy in elderly lung cancer patients with squamous cell carcinoma [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2018, 81 (3): 219-225.
- [5] Yardley D A. nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery [J]. J Control Release, 2013, 170 (3): 365-372.
- [6] Socinski M A, Bondarenko I, Karaseva N A, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (17): 2055-2062.
- [7] Gridelli C, Chen T, Ko A, et al. nab-Paclitaxel/carboplatin in elderly patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of a Phase III trial [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1445-1451.
- [8] Quoix E, Zalcman G, Oster J P, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 378 (9796): 1079-1088.
- [9] Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (33): 8380-8388.
- [10] Mok T, Wu Y L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2019, 393 (10183): 1819-1830.
- [11] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (21): 2040-2051.