

肺癌化疗的新进展

中国医学科学院肿瘤医院
冯奉仪

肺 癌

- 发病率在大多数国家明显↑，发达国家男性恶性肿瘤首位，女性为第2、3位。
- 我国近30年发病率亦明显↑，尤其在大城市和工矿区，在城市占男性恶性肿瘤死亡38.08%、女性16.16%，均居首位。
- 从我国分布来看，上海、北京、东北和沿海几个大城市死亡率最高，云南有二个高发区宣威和个旧。

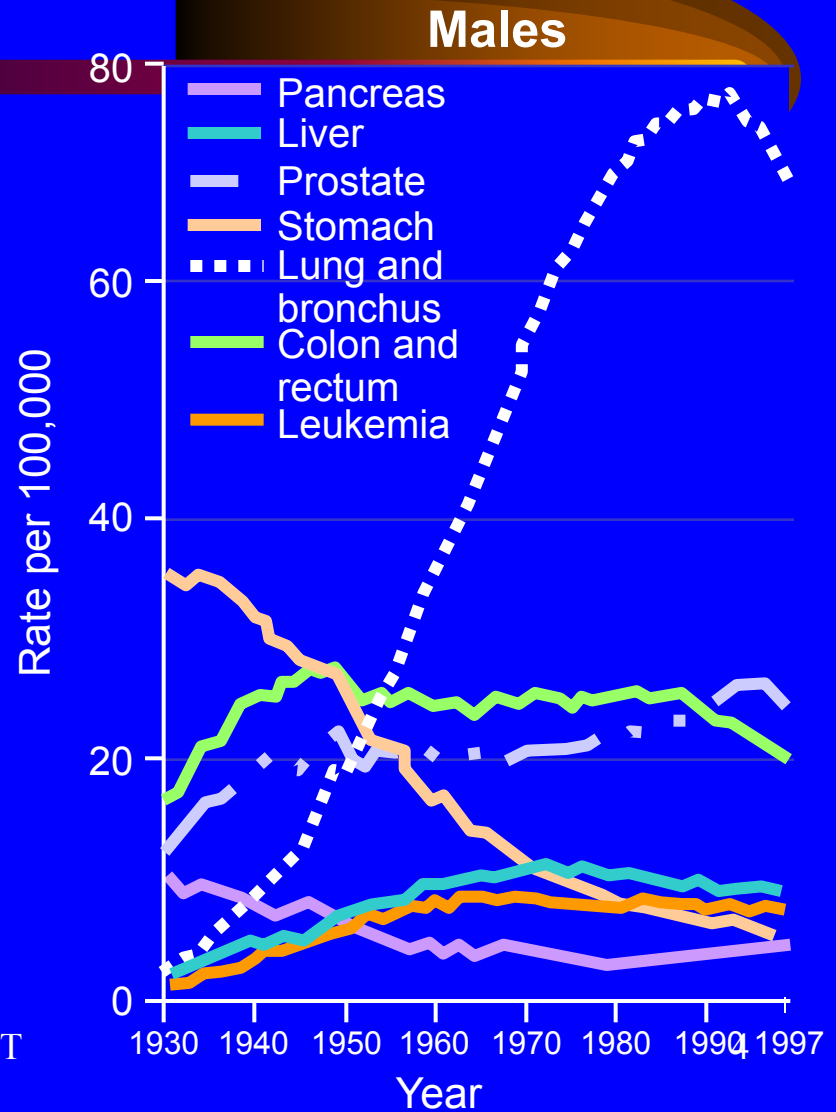
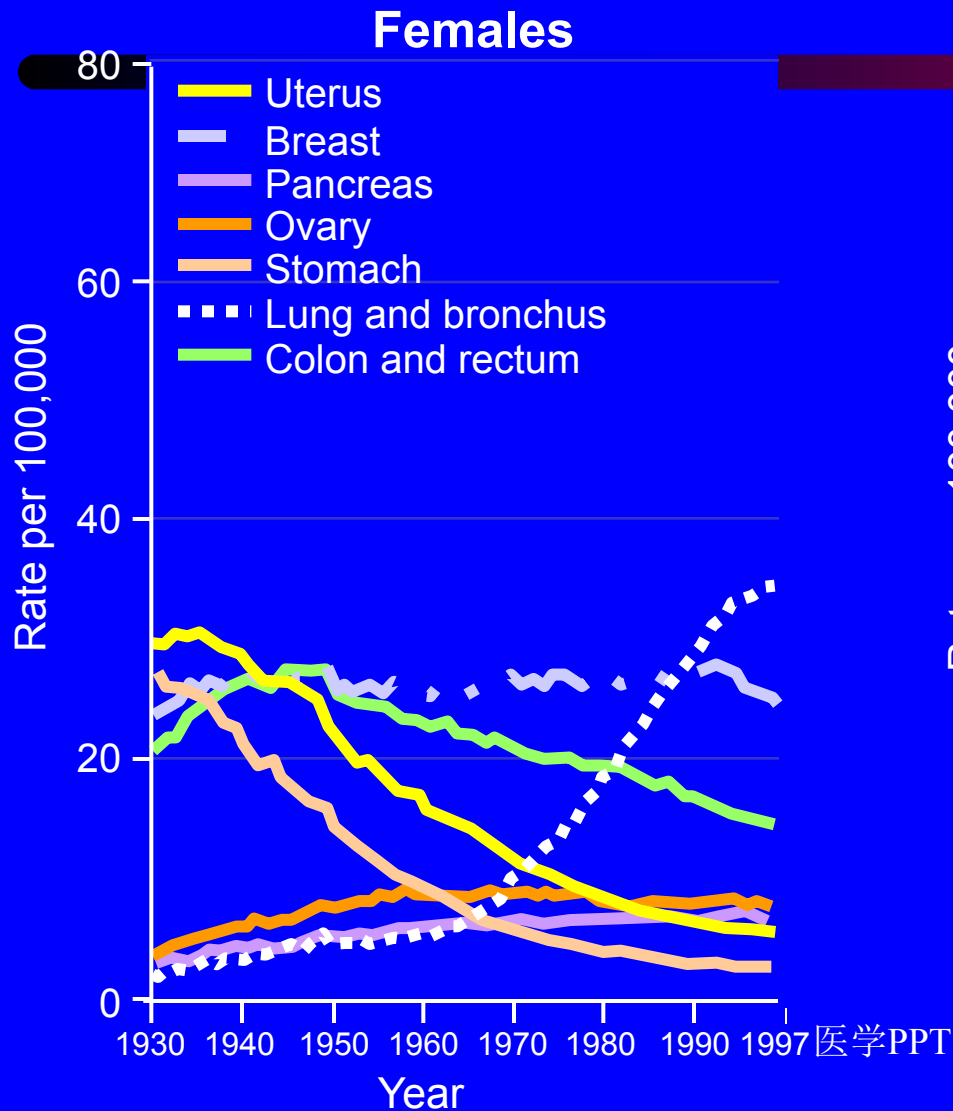
肺 癌

- NSCLC > 80%，腺/鳞癌比例↑，III/IV期 > 65%
- 占恶性肿瘤死亡人数1/3
- 死亡人数较乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的总和还多
- 80%-90%的肺癌病人最终死于肺癌

CANCER MORTALITY RATES: USA 2002

Age-Adjusted Cancer Death Rates,* for Females by Site, US, 1930-1997

Age-Adjusted Cancer Death Rates,* for Males by Site, US, 1930-1997





小细胞肺癌

小细胞肺癌(SCLC)

- SCLC约占肺癌20-25%通常与吸烟有关。
- 生物学特性恶性程度高，确诊时大多为III/IV期，胜床上分局限期和广泛期，仅少数周围型早期患者可手术治疗。
- 局限期首选化、放疗综合治疗，效果好者选择性的辅以手术。广泛期首选化疗，效果好者选择性放疗。

小细胞肺癌 (SCLC)

- 最大的特点是早期远处广泛转移，确诊时70-90%病人已有临床或亚临床淋巴M或血行M。
- 不治疗MST仅为6-8W，在诊断时尚未转移的小部分病人不治疗MST为12-15W。
- 对化、放疗敏感，近期疗效好但治愈率低，90%以上小细胞肺癌患者治疗后复发急需新药物及治疗方法。

小细胞肺癌的治疗结果

- 局限期

RR 65%~90% (CR45%~75%)

MST 10~16M

5年生存率 18%

- 广泛期

RR 70%~85% (CR20%~30%)

MST 6~12M

5年生存率 1%~2%

小细胞肺癌的治疗：局限期

- 联合化疗（适当增大剂量）
 - EP 依托泊苷+顺铂
 - CDE 环磷酰胺+阿霉素+依托泊苷
 - 4~6个周期,增加疗程无明显临床意义
- 放射治疗
 - 减少局部复发率有可能提高5%的生存率
 - 可能增高治疗相关的死亡率
 - 早期治疗及合并化疗更有效

小细胞肺癌的治疗：广泛期

- 联合化疗 (4~6) 周期
 - EP/EC: 依托泊苷+顺铂或卡铂
 - CAO: 环磷酰胺+阿霉素+长春新碱
- 放疗
 - 减少局部复发率
 - 未提高生存率

小细胞肺癌有效的药物

- 单药有效率在30%以上

CTX IFO HN2 ADM MTX VCR

VP-16 CBP DDP HMM TAXENS

TPT CPT-11

- 单药有效率在30%以下或有待证实

BCNU CCNU We-CCNU PCB

VDS ACNU

国内SCLC综合治疗的结果

年代	化疗方案	例数	生存率
1975~1981	COPP	157	7%(5年)
1983~1988	COME	428	19%(5年)
1989~1992	CE-CAP	198	24%(3年)

SCLC有效的化疗方案

- COME

CTX 800mg-1200mg iv d1、8

VCR 1-2mg iv d1、8

MTX 10-20mg iv or im d3、5、10、12

VP-16 100mg iv d3~7

3周为1周期，2~3周期为一疗程

- CAO

CTX 1000mg/m² iv d1

ADM 45mg/m² iv d1

VCR 2mg iv d1

3周为1周期，2~3周期为一疗程

SCLC有效的化疗方案

- EP

VP-16 100mg/m² iv d1~3

DDP 25mg/m² iv d1~3

3周为1周期，2~3周期为一疗程

- CE

CBP 300mg/m² iv d1

VP-16 100mg/m² iv d3~7

4周为1周期，2~3周期为一疗程

- CODE

DDP 25mg/m²/w iv w1~9

VCR 1mg/w iv W1、2、4、6、8

ADM 40mg/m²/w iv d1 W1、3、5、7、9

VP-16 80mg/m²/w iv W1、3、5、7、9

80mg/m²/w po d2、3 W1、3、5、7、9

9周为一疗程

SCLC的治疗现状

- DDP+VP-16或CTX+ADM+VCR的缓解率可高达90%
- 80%~90%病人在完成治疗的数月后复发
- 急需二线治疗
- 由于耐药性产生，一般二线治疗的效果很差

SCLC治疗的新选择

- 1996年Topotecan (TPT)的疗效首次在一
线治疗失败的晚期卵巢癌病人中得到验
证
- 1998年11月，美国FDA批准TPT用于治疗
一线化疗失败的SCLC，为SCLC的治疗
开辟了新的途径

TPT与其它药联合用药顺序

- 先DDP后TPT，肾小管亚临床毒性可增加骨髓毒性
- 先VP16后TPT，可有协同作用
- 先TPT后G-CSF (先G-CSF或同时注射可增强TPT骨髓抑制2-3倍)
- 苯妥英钠可增加TPT的清除影响疗效
- 丙磺舒可降低TPT清除要注意剂量

TPT单药与CAO联合化疗比较

- 大量临床资料显示

TPT单药与CTX+ADM+VCR三药联合化疗在二线治疗复发性SCLC具有同样的疗效和安全性

TPT与CAO化疗方案

- TPT

TPT 1.5mg/m² 30分钟静脉滴注
连续5天 21天一个周期

- CAO

CTX 1000mg/m² IV D1

ADM 45mg/m² IV D1

VCR 2mg IV D1

21天一周期

TPT与CAO比较

	TPT	CAO
病例数	107	104
完全缓解	0	1.0%
部分缓解	24.3%	17.3%
疾病稳定	19.6%	11.5%
疾病恶化	45.8%	52.9%
CR+PR	24.3%	18.3% P=0.257

TPT与CAO比较

	TPT	CAO
	N=107	N=104
	中位时间	
缓解期(W)	14.1	14.6
进展时间(W)	13.3	12.1
生存时间(W)	24.7	22.0
	P=NS	

TPT与CAO毒性比较

- TPT在38%的疗程中出现IV度中性粒细胞减少症，而CAO组的发生率为51%，没有统计学差异
- TPT组易出现贫血和血小板减少症
- CAO组更多见非血液学毒性 (恶心、呕吐、尤其是神经毒性)，并需减量

TPT治疗复发SCLC

研究者	病例	CR	PR	CR+PR	MST
Ardizzoni	45	6	11	17(37.8%)	6.9M
Perez-soler	32	3	3	6(11%)	20.0W
Eckhardt	36	3	4	7(19%)	26.6W
SCHILLER	107	0	26	26(24.3%)	24.7W
von Pawel	57	1	7	8(14%)	25.7W

TPT II期临床试验 (EORTC)

- 300例复发SCLC分为敏感病人(一线化疗后3个月以上复发)和耐药病人(一线化疗中恶化或化疗后3个月内复发)
- 总RR22%,敏感组38% (6例CR),耐药组6.4% (病情恶化多),两组显著性差异
- SD中耐药组40%， 敏感组31%
- RT7.6月， 缓解病人的MST12.5月， 敏感组MST6.9月， 耐药组MST4.7月P=0.0027

TPT II期临床试验 (RORTC)

- TPT耐受性较好
- 中性粒细胞减少非累积性
- 敏感和耐药组的副作用发生率相似
- IV度血液学副作用的中位持续时间为7天或更短
- 非血液学毒性轻微，严重胃肠道反应少见，不需常规预防性给药。

TPT单药治疗SCLC的疗效

治疗	剂量	病例	CR	PR	CR+PR
	(mg/m ²)	(n)	(例)	(例)	(%)
二线	1.5	74	3	5	10.8
二线	1.5	92	7	13	21.7
二线	1.5	98	1	8	9.2
二线	1.5	28	0	3	10.7
二线	1.5	107	0	26	24.3
二线	1.2*	45	1	6	15.6
一线	2.0	48	0	19	39.6
一线	1.2*	44	2	20	50.0

*中华肿瘤杂志,2001,Vol23, No.2:155-158

TPT的III/IV度血液学毒性

血液学毒性	病例数(141)	百分率	周期数(286)	百分率
白细胞减少	127		227	
III度	49	34.7	62	21.6
IV度	6	4.2	8	2.7
N减少	115		199	
III度	50	35.4	70	20.4
IV度	11	7.8	11	3.8
血小板减少	63		85	
III度	13	9.2	15	5.2
IV度	5	3.8	6	2.0
Hb减少	76		113	
III度	8	5.6	12	4.1
IV度	8	5.6	8	2.7

医学PPT

TPT在10%以上患者出现的非血液学毒性

毒性反应	例数(141)	WHO毒性分级					
		I+II		III+IV		I~IV	
		例数	%	例数	%	例数	%
恶心呕吐		80	56.5	9	6.3	89	63.1
厌食		75	53.1	8	5.6	83	58.8
疲劳		54	38.2	11	7.7	65	46.0
乏力		45	31.8	10	7.0	55	39.0
脱发		28	19.7	1	0.7	29	20.5
腹泻		16	11.2	4	2.8	20	14.1
疼痛		15	10.6	2	1.4	17	12.0

*中华肿瘤杂志2001,Vol23,No.2,155~158

TPT总结

- I期临床试验复发SCLC患者PR达8个月
- II期临床试验初治SCLC有效率39%，平均生存期10个月
- TPT是SCLC一线和二线有效的药物
- 对脑转移有效，63%有N系统症状缓解
- 轻度肾功能损害及肝功能不全病人不必调整剂量


TPT+其它联合

- TPT+DDP+Paclitaxel
- TPT+CTX 有效率29%
- TPT+CBP+Paclitaxel
- TPT+VP16 先用VP16有协同作用
- TPT+IFO 有效率45~70%

PCT方案一线治疗ED-SCLC

	PCT	GC	PET
	(PTX+Carbo+TPT)	(GEM+DDP)	(DDP+VP16+TAXOL)
Number	80	88	88
IV tox (%)	33	27	39
Tox Dea (%)	7	6	8
MTTP (mo)	7	5	6
MS (mo)	12	9	11
1-y sur (%)	50	28	43

*Proc ASCO.2002;21(ptl):297a.Abstract 1184



非小细胞肺癌

UICC肺癌TNM分期(1997)

T: 原发肿瘤

T0: 无原发肿瘤证据

TX: 仅痰癌细胞

T1: $\leq 3\text{cm}$, 未累及主支气管

T2: 任何一条, $>3\text{cm}$ 、累及主支气管但距隆突 $>2\text{cm}$ 、累及脏层胸膜、扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎

T3: 侵犯胸壁、膈肌、纵隔胸膜、心包、距隆突 $<2\text{cm}$ 未累及隆突、全肺不张或阻塞性肺炎

T4: 侵犯纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突、恶性胸水或恶性心包积液、同叶内出现单个或多个卫星结节

N: 淋巴结

NX: 不能确定

N0: 无淋巴结转移

N1: 同侧气管旁和/或同侧肺门

N2: 同侧纵隔和/或隆突下

N3: 对侧纵隔、肺门或同侧、对侧锁上

M: 远处转移

MX: 不能确定

M0: 无远处转移

M1: 有远处转移(包括同侧非原发肿瘤所在肺叶内出现肿瘤结节)

UICC/AJCC肺癌分期（1997年）

0期	原位癌
I A期	T1, N0, M0
I B期	T2, N0, M0
II A期	T1, N1, M0
II B期	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
III A期	T1-3, N2, M0
	T3, N1, M0
III B期	T4, 任何N, M0
	任何T, N3, M0
IV期	任何T, 任何N, M1

非小细胞肺癌的生存率

分期 发生率 (%) 5年生存率 (%)

I	10	>60
II	20	30-50
IIIA	15	15-30
IIIB	15	3-6
IV	40	<1

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/107104123060006061>