

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2006.01.18

· 临床研究 ·

长春瑞滨联合顺铂与长春瑞滨联合奥沙利铂 治疗晚期 NSCLC 的随机对照临床研究

王晓华 侯梅 曹丹 勾红峰 杨雨

【摘要】 背景与目的 长春瑞滨联合顺铂是治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的主要化疗方案之一,但副反应较重。本研究的目的是比较长春瑞滨联合顺铂与长春瑞滨联合奥沙利铂治疗晚期 NSCLC 的临床疗效和毒副作用。方法 126 例不能手术或术后复发转移的 ~ 期 NSCLC 患者随机分组,接受长春瑞滨联合顺铂或长春瑞滨联合奥沙利铂方案,化疗 2~3 个周期后评价疗效。结果 长春瑞滨联合顺铂组有效率为 48.4%,部分缓解率为 45.2%;长春瑞滨联合奥沙利铂组有效率为 42.2%,部分缓解率为 40.6%,两组近期疗效比较无显著性差异($P>0.05$)。长春瑞滨联合顺铂组 + 度白细胞下降 25 例(40.3%),长春瑞滨联合奥沙利铂组仅 10 例(15.6%),两组比较有显著性差异($P<0.05$); + 度消化道反应在长春瑞滨联合顺铂组为 11 例(17.7%),长春瑞滨联合奥沙利铂组仅 3 例(4.7%),亦有显著性差异($P<0.05$)。长春瑞滨联合顺铂组发生神经毒性 7 例(11.7%),长春瑞滨联合奥沙利铂组有 60 例(93.8%),有显著性差异($P<0.05$)。结论 长春瑞滨联合顺铂和长春瑞滨联合奥沙利铂是治疗晚期 NSCLC 较有效的方案。与长春瑞滨联合顺铂方案相比,长春瑞滨联合奥沙利铂方案疗效相似,消化道反应及血液学毒性较轻,而神经毒性反应发生率较高。

【关键词】 非小细胞肺癌 随机试验 长春瑞滨 顺铂 草酸铂

【中图分类号】 R734.2;R730.53

Randomly clinical study of vinorelbine/ cisplatin and vinorelbine/ oxaliplatin regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer WANG Xiaohua, HOU Mei, CAO Dan, GOU Hongfeng, YANG Yu. Department of Medical Oncology, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

Corresponding author: WANG Xiaohua, E-mail: wxh10252004@126.com

【Abstract】 **Background and objective** vinorelbine/ cisplatin is an important regimen for advanced non-small lung cancer (NSCLC), but the side effect is severe. This study aims to compare the efficacy and toxicity of vinorelbine/ cisplatin and vinorelbine/ oxaliplatin regimens in the treatment of advanced NSCLC. **Methods** One hundred and twenty six inoperable or recurrent patients with stage and NSCLC were randomized into vinorelbine/ cisplatin group and vinorelbine/ oxaliplatin group. All of them were treated by the two regimens responsively for 2 or 3 cycles. **Results** The overall response rate was 48.4% (30/ 62) for vinorelbine/ cisplatin group and 42.2% (27/ 64) for vinorelbine/ oxaliplatin group, the partial response rate was 45.2% (28/ 62) and 40.6% (26/ 64) respectively. There was no statistically significant difference of overall response rate between two groups ($P>0.05$). The major side effects were leukopenia and gastrointestinal reaction, 25 patients (40.3%) in vinorelbine/ cisplatin group and 10 patients (15.6%) in vinorelbine/ oxaliplatin group had grade + leukopenia ($P<0.05$). Eleven patients (17.7%) in vinorelbine/ cisplatin group and 3 patients (4.7%) in vinorelbine/ oxaliplatin group had grade + gastrointestinal reaction ($P<0.05$). Seven patients (11.7%) in vinorelbine/ cisplatin group and 60 patients (93.8%) in vinorelbine/ oxaliplatin group had neurotoxicity ($P<0.05$). **Conclusion** Both vinorelbine/ cisplatin and vinorelbine/ oxaliplatin regimens are effective for advanced NSCLC. Compared with vinorelbine/ cisplatin regimen, vinorelbine/ oxaliplatin regimen has less bone marrow toxicity and gastrointestinal toxicity but higher neurotoxicity.

【Key words】 Non-small cell lung cancer Random trial Vinorelbine Cisplatin Oxaliplatin

为了比较长春瑞滨联合顺铂与长春瑞滨联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的临床疗效和毒副作用, 我科于 2002 年 7 月至 2005 年 1 月对 126 例 NSCLC 患者随机给予长春瑞滨联合奥沙利铂或长春瑞滨联合顺铂化疗, 现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料 126 例 NSCLC 患者均为经病理学或细胞学确诊、不能手术或手术后复发转移的病例, 有客观疗效观察指标, 卡氏评分 70 分, 心电图及肝肾功均在正常范围, 预计生存期 > 3 个月。随机分为长春瑞滨联合顺铂组与长春瑞滨联合奥沙利铂组。长春瑞滨联合顺铂组 62 例, 男性 43 例, 女性 19 例, 年龄 30 ~ 71 岁, 中位年龄 56 岁, 其中初治 40 例, 复治 22 例, A 期 8 例, B 期 21 例, C 期 33 例, 腺癌 28 例, 鳞癌 30 例, 腺鳞癌 4 例; 长春瑞滨联合奥沙利铂组 64 例, 男性 40 例, 女性 24 例, 年龄 32 ~ 72 岁, 中位年龄 58 岁, 初治 39 例, 复治 25 例, A 期 7 例, B 期 23 例, C 期 34 例, 腺癌 34 例, 鳞癌 22 例, 腺鳞癌 7 例, 大细胞未分化癌 1 例。两组患者一般资料比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 长春瑞滨联合顺铂组: 长春瑞滨 25 mg/m² 静脉冲入第 1、8 天, 顺铂 30 mg/m² 静脉滴注第 1 ~ 3 天。长春瑞滨联合奥沙利铂组: 长春瑞滨用法相同, 奥沙利铂 125 mg/m² 静脉滴注, 第 1 天。两组长春瑞滨静冲前后均给予地塞米松 5 mg 快速滴注, 化疗前后静注恩丹西酮 8 mg。每例至少治疗 2 周期。

1.3 评价标准 按照 WHO 实体瘤疗效判定标准, 分为完全缓解 (complete response, CR), 部分缓解 (partial response, PR), 稳定 (stable disease, SD), 进展 (progressive disease, PD), CR + PR 为有效。取得 CR 或 PR 者在 4 周后行影像学检查再次证实。

按照 WHO 毒性评定标准分为 0 ~ 度^[1]。

1.4 统计学方法 所有统计均用 SPSS8.0 分析软件包完成, 检验水准 = 0.05。应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 近期疗效 长春瑞滨联合顺铂组有效率为 48.4%, 部分缓解率为 45.2%; 长春瑞滨联合奥沙利铂组有效率为 42.2%, 部分缓解率为 40.6%, 两组近期疗效比较无显著性差异 ($\chi^2 = 3.77, P > 0.05$) (表 1)。

表 1 长春瑞滨联合顺铂组与长春瑞滨联合奥沙利铂组近期疗效比较

Tab 1 Comparison of chemotherapeutic response between vinorelbine/ cisplatin and vinorelbine/ oxaliplatin groups

Group	N	CR	PR	SD	PD	CR + PR *
Vinorelbine/ cisplatin	62	2(3.2%)	28(45.2%)	13(21.0%)	19(30.6%)	48.4%
Vinorelbine/ oxaliplatin	64	1(1.6%)	26(40.6%)	16(25.0%)	21(32.8%)	42.2%

*: $\chi^2 = 3.77, P > 0.05$

2.2 毒副反应 两组主要毒副反应均为骨髓抑制和恶心呕吐, 长春瑞滨联合顺铂组 + 度白细胞下降率为 40.3%, 而长春瑞滨联合奥沙利铂组 + 度白细胞下降率仅为 15.6%, 两组相比有显著性差异 ($\chi^2 = 14.25, P < 0.05$)。长春瑞滨联合顺铂组 + 度恶心呕吐发生率为 17.7%, 长春瑞滨联合奥沙利铂组 + 度恶心呕吐发生率为 4.7%, 两组相比有显著性差异 ($\chi^2 = 18.76, P < 0.05$)。长春瑞滨联合奥沙利铂组神经毒性发生率 (93.8%) 显著高于长春瑞滨联合顺铂组 (11.7%), 两组相比有显著性差异 ($\chi^2 = 86, P < 0.05$)。长春瑞滨联合顺铂组肾功能异常高于长春瑞滨联合奥沙利铂组, 但两组相比无显著性差异 ($\chi^2 = 1.43, P > 0.05$) (表 2)。

3 讨论

长春瑞滨是一种新的半合成长春碱类化合物, 作用机制为通过阻止微管蛋白聚合形成和诱导微管解聚, 从而使细胞分裂停止于有丝分裂中期, 属于细胞周期特异性药物。长春瑞滨对轴索微管的亲和力差, 较高浓度时才对轴索微管有影响, 其神经毒性很低。长春瑞滨是现有药物中治疗 NSCLC 最有效的药物之一。在欧洲的一项多中心的研究中, 单用长春瑞滨治疗 206 例晚期 NSCLC 患者, 其 1 年生存率为 34%, 中位生存期为 36 周, 总有效率为 14%, 与其他方案相比不失为一种合适的选择^[2]。铂类药物的主要作用靶点是增殖细胞的 DNA。晚期 NSCLC 的化疗中顺铂被认为是最有活性的药物之一, 但由于其肾脏毒性、听神经毒性及强烈的呕吐反应, 临床应用受到一定限制。

表 2 长春瑞滨联合顺铂组与长春瑞滨联合奥沙利铂组间主要毒副反应比较

Tab 2 Comparison of main toxicities between vinorelbine/cisplatin and vinorelbine/oxaliplatin regimens

Toxicity	Vinorelbine/ cisplatin	Vinorelbine/ oxaliplatin	P value
Anemia			> 0.05
0	37 (59.7 %)	45 (70.3 %)	
+	23 (37.1 %)	19 (29.7 %)	
++	2 (3.2 %)	0 (0)	
Leucopenia			< 0.05
0	2 (3.2 %)	14 (21.9 %)	
+	35 (56.5 %)	40 (62.5 %)	
++	25 (40.3 %)	10 (15.6 %)	
Thrombocytopenia			> 0.05
0	8 (12.9 %)	10 (15.6 %)	
+	39 (62.9 %)	40 (62.5 %)	
++	15 (24.2 %)	14 (21.9 %)	
Nausea and vomiting			< 0.05
0	1 (1.6 %)	21 (32.8 %)	
+	50 (80.6 %)	40 (62.5 %)	
++	11 (17.7 %)	3 (4.7 %)	
Neurotoxicity			< 0.05
0	55 (88.7 %)	4 (6.3 %)	
+	7 (11.3 %)	59 (92.2 %)	
++	0 (0)	1 (1.6 %)	
Renal toxicity			> 0.05
0	59 (95.2 %)	64 (100.0 %)	
+	3 (4.8 %)	0 (0)	
++	0 (0)	0 (0)	

长春瑞滨联合顺铂方案治疗晚期 NSCLC 的文献报告较多,吴梅娜等的研究显示有效率为 40.6% ~ 50.9%^[3,4],Le Chevalier 等的研究显示有效率为 30%^[5]。奥沙利铂是第三代铂类药物,其在体内与 DNA 结合的速率较顺铂快 10 倍以上,结合牢固,具有更强的细胞毒性,但无肾脏和听神经毒性,胃肠道反应和血液学毒性均较顺铂为低,但外周神经感觉异常常见,一般症状较轻^[6]。Monnet 等的研究显示奥沙利铂对晚期 NSCLC 有效,适合一般状况较差的患者,有效率较其他铂类为高,无严重的血液学和肾脏毒性^[7]。长春瑞滨联合奥沙利铂方案治疗晚期 NSCLC 的文献报告不多。Monnet 等在一项多中心 I 期临床研究中,使用长春瑞滨联合奥沙利铂方案治疗晚期 NSCLC,有效率为 35%^[8],杨兰平等的研究显示有效率为 46.19%,毒副反应轻,耐受性较好^[9]。

从本组治疗结果可以看出,长春瑞滨联合顺铂方案治疗晚期 NSCLC 有效率略高于长春瑞滨联合奥沙利铂方案,但无显著性差异,而且前者的 + 度胃肠

道反应、血液毒性显著高于后者。长春瑞滨联合奥沙利铂方案的神经毒性较长春瑞滨联合顺铂方案为高,但均较轻微,多于数天后症状消失。因此,笔者认为,长春瑞滨联合顺铂与长春瑞滨联合奥沙利铂方案均是治疗晚期 NSCLC 的有效方案,但长春瑞滨联合奥沙利铂方案的胃肠道反应、血液学毒性较低,对于估计不能耐受顺铂的患者,例如肾功能障碍,严重呕吐等,可选择长春瑞滨联合奥沙利铂方案。

参 考 文 献

- 1 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- 2 Le Chevalier T, Brisingand D, Soria JC, et al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2001, 6 Suppl 1: 8-11.
- 3 Wu MN, Liu XY, Fang J, et al. Vinorelbine combined with cisplatin in advanced stage non-small-cell lung cancer. *Chin Onol*, 2004, 14(2): 184-186. [吴梅娜,刘叙仪,方健,等.长春瑞滨联合顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌. *中国癌症杂志*, 2004, 14(2): 184-186.]
- 4 Yan X, Hou M, Gou HF. Randomly clinical study of ITP and NP regimens in the treatment of non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2004, 7(1): 64-66. [鄢希,侯梅,勾红峰. ITP 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究. *中国肺癌杂志*, 2004, 7(1): 64-66.]
- 5 Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard J Y, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*, 1994, 12(2): 360-367.
- 6 Lin WL. Pharmacologic efficacy and clinical efficacy of the oxaliplatin. *Chin J Clin Oncol*, 2000, 27(11): 872-873. [林万隆. 奥沙利铂的药理作用及临床作用. *中国肿瘤临床*, 2000, 27(11): 872-873.]
- 7 Monnet I, Brienza S, Hugret F, et al. Phase study of oxaliplatin in poor-prognosis non-small cell lung cancer (NSCLC). ATTIT. Association pour le Traitement des Tumeurs Intra Thoraciques. *Eur J Cancer*, 1998, 34(7): 1124-1127.
- 8 Monnet I, de CH, Soulie P, et al. Oxaliplatin plus vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: final results of a multicenter phase study. *Ann Oncol*, 2002, 13(1): 103-107.
- 9 Yang LP, Huang HS, Chen H, et al. Time-chemotherapy with Navelbine plus Oxaliplatin regimen in advanced lung cancer. *Chin Clin Oncol*, 2004, 9(1): 11-13. [杨兰平,黄汉生,陈洪,等.长春瑞滨联合草酸铂时辰化疗治疗晚期肺癌. *临床肿瘤学杂志*, 2004, 9(1): 11-13.]

(收稿:2005-07-13 修回:2005-10-08)

(本文编辑 张世雯)