

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2004.03.14

• 临床研究 •

IEP 与 EP 方案治疗小细胞肺癌的随机临床试验

周辉 汪安兰 黄芝华 周文伟

【摘要】 目的 观察 IEP 方案与 EP 方案治疗小细胞肺癌的疗效和安全性。方法 64 例小细胞肺癌患者按随机数字表法分为 IEP 组和 EP 组, 每组 32 例。结果 64 例患者均可评价疗效和毒副反应。IEP 组总有效率、局限期和广泛期有效率分别为 84.4% (27/32)、100.0% (15/15) 和 70.6% (12/17), EP 组分别为 75.0% (24/32)、85.7% (12/14) 和 66.7% (12/18), 两组间比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)。IEP 组中位缓解期和 1 年生存率分别为 6 月和 62.5%, EP 组分别为 5 月和 56.2% ($P > 0.05$)。两组共同的毒性反应为骨髓抑制, IEP 组 III~IV 度白细胞下降、恶心、呕吐、脱发发生率均明显高于 EP 组 ($P < 0.01$)。结论 IEP 和 EP 方案均为治疗小细胞肺癌的有效方案, 毒性反应可耐受。两方案临床疗效相似, 均可作为治疗小细胞肺癌的一线方案。

【关键词】 小细胞肺癌 异环磷酰胺 顺铂 足叶乙甙 化疗

【中图分类号】 R734.2

Randomized clinical trial of IEP and EP regimens in the treatment of patients with small cell lung cancer ZHOU Hui, WANG Anlan, HUANG Zhihua, ZHOU Wenwei. Department of Medical Oncology, Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan 410006, P. R. China

Corresponding author: ZHOU Hui

【Abstract】 Objective To observe and compare the efficacy and safety of IEP and EP regimens for small cell lung cancer (SCLC). **Methods** Sixty four patients with SCLC pathologically proved were randomly divided into IEP group ($n = 32$) and EP group ($n = 32$). **Results** All the 64 patients were evaluable for response and toxicity. In IEP group, the total responsive rate, responsive rates of limited stage patients and extensive stage patients were 84.4% (27/32), 100.0% (15/15) and 70.6% (12/17) respectively; while in EP group, those were 75.0% (24/32), 85.7% (12/14) and 66.7% (12/18) respectively. The median duration of remission was 6 months and 1-year survival rate was 62.5% in IEP group, and 5 months and 56.2% in EP group. There was no significant difference in response rate, median duration of remission and 1-year survival between the two groups ($P > 0.05$). The main toxicity was myelosuppression. Incidences of leukopenia at grade III-IV, nausea, vomiting and alopecia were significantly higher in the IEP arm than those in the EP arm ($P < 0.01$). **Conclusion** High response rates and tolerable toxicities are attainable for small cell lung cancer treated with IEP and EP. IEP regimen shows a similar response rate compared with EP regimen. They might be considered as relevant regimens in initial patients with small cell lung cancer.

【Key words】 Small cell lung cancer Ifosfamide Cisplatin Etoposide Chemotherapy

小细胞肺癌(SCLC)是一种恶性程度较高的肿瘤,占肺癌的 20% ~ 25%^[1],对化疗高度敏感。我们自 1998 年 1 月至 2001 年 1 月以异环磷酰胺(IFO)、顺铂(DDP)、足叶乙甙(VP-16)组成的 IEP 方案和由 DDP、VP-16 组成的 EP 方案治疗小细胞肺癌 64 例,按随机数字表法分为两组,对比观察其疗效和安全性。现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料 全组 64 例患者均系病理或细胞学确诊的新发病例,近 1 月内未接受抗肿瘤治疗, Karnofsky 计分 ≥ 70 分,预计生存期 > 3 月,有明确可测量的病灶,化疗前血常规,肝、肾功能,心电图正常。将 64 例患者按随机数字表法分为 IEP 组和 EP 组。其中 IEP 组 32 例,男性 29 例,女性 3 例;年龄 25~71 岁,中位年龄 53 岁;局限期 15 例,广泛期 17 例。EP 组

32 例, 男性 26 例, 女性 6 例; 年龄 39~72 岁, 中位年龄 50 岁; 局限期 14 例, 广泛期 18 例。比较两组病例的临床病理特征, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 IEP 方案: IFO 1.5 g/m² 静脉滴注, 第 1~3 天; 美安 (Mesna) 400 mg/次, 静脉注射, 分别于 IFO 注射后 0、4、8 小时各 1 次; VP-16 0.1 g 静脉滴注, 第 1~3 天; DDP 30 mg/m² 静脉滴注, 第 1~3 天, 同时水化和利尿。EP 方案: VP-16 0.1 g 静脉滴注, 第 1~5 天; DDP 30 mg/m² 静脉滴注, 第 1~3 天, 同时水化和利尿。每 21 天为一周期, 化疗止吐采用恩丹西酮, WBC < 2.5 × 10⁹/L 者采用 G-CSF 等对症支持治疗。全部病例均接受 2~6 周期化疗, 完成 2 周期后评价疗效。局限期患者行 2~3 周期化疗后, 常规行原发灶、肺门及纵隔根治性放疗, DT 为 40~50 Gy/4~5 周; 广泛期患者完全缓解或部分缓解后行原发灶、肺门及纵隔或病灶区域姑息性放疗, 放疗剂量同上。

1.3 评定标准 疗效及毒性反应评定按 WHO (1981 年) 标准评价, 疗效分别为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD), 总缓解率为 CR+PR。1 年生存率为自化疗开始观察期满 1 年的患者的生存率。毒性反应分为 0~IV 度。

1.4 统计学处理方法 采用 χ^2 检验和 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 (表 1) 全组可评价疗效者 64 例, 其中接受化、放疗联合治疗者, IEP 组 24 例, EP 组 22 例。IEP 组有效率为 84.4%, EP 组为 75.0%, 其差异无显著性 ($P > 0.05$)。总的 1 年生存率: IEP 组与 EP 组分别为 62.5% (20/32) 和 56.2% (18/32) ($P > 0.05$); IEP 组和 EP 组化、放疗联合治疗者 1 年生存率分别为 66.7% (16/24) 与 63.6% (14/22) ($P > 0.05$)。IEP 组缓解期为 1~17 月, 中位缓解期为 6 月; EP 组缓解期为 1~8 月, 中位缓解期为 5 月, 两组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.2 毒副反应 (表 2) 全组可评价毒性反应者 64 例。两组共同的毒性反应为骨髓抑制。两组间比较, III~IV 度白细胞下降发生率 IEP 组明显高于 EP 组, 分别为 68.8% 和 25.0% ($P < 0.01$); III~IV 度血小板下降发生率 IEP 组为 21.9%, EP 组为 12.5% ($P > 0.05$)。两组间恶心、呕吐和脱发发生率亦有显著性差异 ($P < 0.01$)。全组无治疗相关性死亡。

表 1 IEP 和 EP 组疗效比较

Tab 1 Comparison of efficacy between the IEP and EP groups

SCLC	IEP						EP					
	n	CR	PR	SD	PD	CR+ PR (%)	n	CR	PR	SD	PD	CR+ PR (%)
Limited stage	15	7(46.7)	8(53.3)	0	0	15(100.0)	14	5(35.7)	7(50.0)	2(14.3)	0	12(85.7)
Extensive stage	17	3(17.6)	9(52.9)	5(29.4)	0	12(70.6)	18	2(11.1)	10(55.6)	4(22.2)	2(11.1)	12(66.7)
Total	32	10(31.2)	17(53.1)	5(15.6)	0	27(84.4)	32	7(21.9)	17(53.1)	6(18.8)	2(6.2)	24(75.0)

表 2 IEP 和 EP 的毒性反应比较

Tab 2 Comparison of toxicities between the IEP and EP groups

Toxicity	IEP (n = 32)							EP (n = 32)						
	0	I	II	III	IV	Total incidence (%)	Incidence of III-IV (%)	0	I	II	III	IV	Total incidence (%)	Incidence of III-IV (%)
Leukopenia	0	2	8	19	3	100.0	68.8	2	9	13	7	1	93.8	25.0
Thrombocytopenia	14	6	5	5	2	56.2	21.9	18	6	4	3	1	43.8	12.5
Nausea/vomiting	4	8	11	8	1	87.5	28.1	18	8	2	2	2	43.8	12.5
Alopecia	12	8	10	2	0	62.5	6.2	27	4	1	0	0	15.6	0
ALT/AST ↑	15	15	2	0	0	53.1	0	26	3	3	0	0	18.8	0
BUN ↑	29	2	1	0	0	9.4	0	30	2	0	0	0	6.2	0

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; BUN: Blood urea nitrogen

3 讨论

小细胞肺癌的发病率占肺癌总发病率的 20%~30%, 但其肿瘤生物学行为较为突出, 生长速度快, 脏

器转移较早, 预后相对较差^[2]。化疗是该病的主要治疗手段, 肿瘤完全缓解率是获得长期生存的重要依据。EP 方案作为标准的一线化疗方案已成为共识。国内外作者报道 EP 方案治疗小细胞肺癌, 局限期有效率

可达 80% 左右, CR 率为 30% ~ 46%, 其中联合放疗的有效率为 93%, CR 率达 76%; 广泛期有效率为 60%, CR 率为 20% ~ 25%^[3~8]。本组 EP 方案有效率为 75.0%, CR 率为 21.9%, 其中局限期有效率达 85.7%, CR 率为 35.7%, 广泛期有效率为 66.7%, CR 率为 11.1%; 1 年生存率为 56.2%, 与文献报道相似。

IFO 是环磷酰胺的衍生物, 为第二代磷酰胺类抗肿瘤药物, 抗癌谱广, 治疗小细胞肺癌单药有效率为 40% ~ 50%。在 EP 方案基础上增加 IFO, 即增加剂量强度, 同时提高疗效。国内外学者采用 IEP 方案治疗小细胞肺癌, 获得了显著的成效。Sttinger^[9] 采用 IEP 方案治疗小细胞肺癌, 有效率为 74% ~ 100%, 完全缓解率为 27% ~ 64%, 中位缓解时间、中位生存时间和 2 ~ 3 年的长期生存率等均优于 EP 方案。Loehrer 等^[10] 报道治疗广泛期小细胞肺癌, IEP 组疗效高于 EP 组(73% vs 67%), 1 年生存率为 36% vs 27%, 且生存期延长。Hanna 等^[11,12] 报道联合放疗治疗局限期小细胞肺癌有效率为 68% ~ 100%, CR 率为 47.2% ~ 62%。姜文奇等^[13] 采用 IEP 方案加小剂量 G-CSF 支持治疗小细胞肺癌 19 例, 有效率为 100%, 中位生存期 11 月, 2 例 CR 患者获得 2 年无病生存。本组应用 IEP 方案总有效率为 84.4%, 局限期有效率为 100%, CR 率为 46.7%; 广泛期有效率为 70.6%, CR 率为 17.6%, 1 年生存率为 62.5%, 联合放疗组达 66.7%, 与文献报道相符。本组结果显示 IEP 方案的疗效、完全缓解率、1 年生存率均与 EP 方案相似, 两组间无显著性差异。

两组共同的剂量限制性毒性为骨髓抑制。白细胞下降率 IEP 组明显高于 EP 组($P < 0.01$), 其中 III-IV 度发生率 IEP 组为 68.8%, EP 组为 25.0%。III-IV 度血小板下降发生率 IEP 组为 21.9%, EP 组为 12.5%, 但两组间无显著性差异。血液学毒性经 G-CSF 支持治疗是可逆的, 无治疗相关性死亡。两组消化道反应较轻, 均可耐受。

本研究结果表明, IEP 和 EP 两方案为治疗小细胞肺癌的有效方案。IEP 方案其临床疗效、完全缓解率、中位缓解期、1 年生存率均与 EP 方案相似, 具有较好的耐受性和安全性, 可推荐作为治疗小细胞肺癌的一线方案。两组方案疗效未见统计学差异, 值得扩大病例研究以及进一步观察、比较远期生存率。

参 考 文 献

1 Sun Y. Medical oncology. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001. 647. [孙燕. 内科肿瘤学. 第 1 版. 北京: 人

民卫生出版社, 2001. 647.]

- 2 Zochbauer Muller S, Pirker R, Huber H. Treatment of small cell lung cancer patients. *Ann Oncol*, 1999, 10(Suppl 6): 83-91.
- 3 Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine *versus* cisplatin and etoposide *versus* alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83(12): 855-861.
- 4 Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine *versus* etoposide and cisplatin *versus* alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1992, 10(2): 282-291.
- 5 Rowland KM Jr, Loprinzi CL, Shaw EG, et al. Randomized double blind placebo controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive stage small cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*, 1996, 14(1): 135-141.
- 6 Mennezier B, Jacoulet P, Dubiez A, et al. Concurrent cisplatin/etoposide chemotherapy plus twice daily thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a phase II study. *Lung Cancer*, 2000, 27(3): 137-143.
- 7 Pujol JL, Daures JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(4): 300-308.
- 8 Bai CQ, Qi HW, Mi JX, et al. A comparison of VIP regimen *versus* EP regimen in the treatment for small cell lung cancer. *Cancer Res Clin*, 1998, 10(3): 194-197. [柏长青, 戚好文, 米建新, 等. VIP 方案与 EP 方案治疗小细胞肺癌近期疗效的比较. *肿瘤研究与临床*, 1998, 10(3): 194-197.]
- 9 Sttinger DS. Ifosfamide in the treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1996, 23(3 Suppl 6): 2.
- 10 Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1995, 13(10): 2594-2599.
- 11 Hanna N, Ansari R, Fisher W, et al. Etoposide, ifosfamide and cisplatin (VIP) plus concurrent radiation therapy for previously untreated limited small cell lung cancer (SCLC): a Hoosier Oncology Group (HOG) phase II study. *Lung Cancer*, 2002, 35(3): 293-297.
- 12 Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, et al. Maintenance daily oral etoposide *versus* no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol*, 2002, 13(1): 95-102.
- 13 Jiang WQ, Xu RH, Li YH, et al. Preliminary study of small cell lung cancer treated with VIP regimen. *Chin J Cancer*, 1998, 17(6): 453-455. [姜文奇, 徐瑞华, 李宇红, 等. VIP 方案治疗小细胞肺癌的初步研究. *癌症*, 1998, 17(6): 453-455.]

(收稿: 2003-07-31 修回: 2003-10-15)

(本文编辑 李蓓兰)