

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2004.02.17

· 临床研究 ·

# VIP 化疗方案治疗小细胞肺癌的疗效观察

吴昌归 戚好文 戴艳丽 李树钧

**【摘要】** 目的 评价 VIP 化疗方案(异环磷酰胺 + 顺铂 + 鬼臼乙叉甙)对小细胞肺癌(SCLC)的治疗价值。方法 按入院顺序随机将 120 例局限型 SCLC 初治患者分成 VIP 治疗组和 EP 治疗组(顺铂 + 鬼臼乙叉甙),分别治疗 3 周期后评价各组的完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)和总有效率(RR),并比较各组的毒副反应发生率。此外,还对 25 例 EP 方案治疗失败的 SCLC 患者,采用 VIP 方案解救治疗,观察其 CR、PR、SD、PD 和 RR。结果 在 118 例可评价的患者中,两方案对初治局限型 SCLC 患者的 RR 分别为 89.6% 和 78.3% ( $P > 0.05$ ),其毒性反应相当,但 VIP 方案的 CR 率为 43.1%,明显高于 EP 方案(25.0%) ( $P < 0.05$ );VIP 方案对 EP 方案治疗无效或复发病例 CR 率为 13.0%,PR 率为 39.1%,PD 为 47.8%,RR 为 52.2%。结论 VIP 方案作为局限型 SCLC 患者的一线方案疗效优于标准 EP 方案,而且还可用于 EP 方案治疗失败病例的解救治疗。

**【关键词】** 小细胞肺癌 化疗 异环磷酰胺 鬼臼乙叉甙

**【中图分类号】** R734.2;R730.53

**Therapeutic efficacy of chemotherapy with VIP for small cell lung cancer** WU Changgui, QI Haowen, DAI Yanli, LI Shujun. Department of Respiratory Diseases, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, P. R. China

Corresponding author: WU Changgui, E-mail: changgui@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the effect of combination chemotherapy with etoposide plus ifosfamide and cisplatin (VIP) for small cell lung cancer (SCLC). **Methods** One-hundred and twenty patients with localized SCLC who never received chemotherapy were randomly divided into VIP regimen group and EP regimen group. The response and toxicity were evaluated after 3 cycle chemotherapy with VIP or EP respectively. In addition, salvage chemotherapy by VIP was given to 25 patients, who had progression or recurrence of the cancer after treatment with EP regimen, and the response was assessed after 3 cycles of the treatment. **Results** In 118 evaluable patients, response rate was 89.6% for VIP regimen group and 78.3% for EP regimen group. There was no remarkable difference of response rates between the two groups. Toxicity of the two regimens was similar. However, complete response rate for VIP regimen group (43.1%) was significantly higher than that for EP regimen group (25.0%) ( $P < 0.05$ ). In 23 patients who were progressive or relapsed after treatment with EP regimen, the complete response, partial response, progression and total response were 13.0%, 39.1%, 47.8% and 52.2% respectively. **Conclusion** VIP regimen may be used as the first-line chemotherapy for localized SCLC, its efficacy is superior to that of EP regimen. VIP can also be used as salvage chemotherapy regimen for patients with SCLC who failed to EP regimen chemotherapy.

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

异环磷酰胺(IFO)为环磷酰胺的同分异构体,其抗癌谱与环磷酰胺有相当大的区别,具有广谱抗癌活性。我科于 1995 年开始使用江苏恒瑞制药有限公司生产的 IFO 与顺铂(DDP)、鬼臼乙叉甙(VP-16)联合的 VIP 方案对小细胞肺癌(SCLC)的疗效进行了临床

观察,现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 病例选择标准** 初治患者:1)经病理或细胞学证实的初治局限型 SCLC;2)有客观可测量的肿瘤病灶;3)克氏(Karnofsky)评分  $\geq 60$  分,预计生存期 4 个月以上;4)血液学、心脏、肝肾功能基本正常,无严重

未控制的内科疾病和感染 5)患者无第二个未治愈的肿瘤和进行其它的临床研究 6)不同时使用其它抗肿瘤药物、免疫治疗及放疗者。

EP 方案(VP-16 + DDP)治疗失败患者:除克氏评分 >75 分外,其它条件同上述。

1.2 临床资料 本研究首先选择 120 例初治 SCLC 患者,其中男性 67 例,女性 53 例,年龄 31 ~ 71 岁,克氏评分 60 ~ 100 分,中位评分为 80 分。所有病例按入院顺序随机分成“VIP 方案组”和“EP 方案组”。两组一般资料见表 1。二种化疗方案的周期均为 21 天,于第 3 周期结束时评价疗效。此外我们对 25 例 EP 方案治疗失败患者(包括初治后 3 个月内复发者 20 例,初治后呈持续进展的 5 例)采用 VIP 方案解救治疗 3 周期,于第 3 周期结束时评价疗效。

表 1 VIP 方案组和 EP 方案组患者一般资料

Tab 1 General data of patients treated with VIP regimen and EP regimen chemotherapy

Group	N	Male	Female	Average age	Average KPS score
VIP	60	35	25	41	80
EP	60	32	28	43	82

1.3 治疗方法 1)VIP 化疗方案:IFO 1.2 g/(m<sup>2</sup> · d),于第 1 ~ 4 天静脉滴注,同时加用美司那;VP-16 100 mg/(m<sup>2</sup> · d),于第 1 ~ 4 天静脉滴注;顺铂 20 mg/m<sup>2</sup>,于第 1 天静脉滴注。2)EP 方案:VP-16 120 mg/m<sup>2</sup>,分别于第 1 天、第 3 天和第 5 天静脉滴注;DDP 60 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注。3)对 EP 方案治疗失败的病例,采用 VIP 方案化疗 3 周期。

1.4 评价标准 按 WHO 统一评价标准,疗效分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。治疗有效率(RR)为 CR + PR 例数占总例数的百分比。毒性反应分为 0 ~ IV 度。

1.5 统计分析方法 本研究中的计数资料采用卡方检验, P < 0.05 为有显著性差异。

## 2 结果

2.1 初治肺癌患者 VIP 和 EP 方案治疗反应对比 在 VIP 组 2 例因为血小板过低和红细胞低等毒性反应退出观察,58 例完成了 3 个周期化疗;在 EP 组,所有患者均完成了 3 周期的化疗。VIP 方案与 EP 方案治疗反应对比见表 2,从表中可以看出,两组 RR 分别为 89.6% 和 78.3%,无统计学差异( $\chi^2 = 2.7984, P = 0.0944$ ),但 VIP 方案的 CR(43.1%)明显高于 EP 方案(25.0%),有显著性差异( $\chi^2 = 4.3135, P < 0.05$ )。经过治疗后有相当一部分患者的临床症状得到改善,生活质量有所提高。咳嗽、呼吸困难、胸痛、咯血等症状在 VIP 方案组改善率分别为 86.2%(50/58)、75.7%(44/58)、77.6%(45/58)、91.4%(53/58);在 EP 方案组分别为 91.7%(55/60)、73.3%(44/60)、71.7%(43/60)、86.7%(52/60)。两组相比均无明显差异( $P > 0.05$ )。

2.2 VIP 方案解救治疗反应 EP 方案治疗失败的 25 例患者中采用 VIP 方案治疗 1 周期后,1 例因白细胞低,1 例因克氏评分 < 60 退出观察,23 例完成 3 周期治疗,CR 3 例(13%),PR 9 例(39.1%),PD 11 例(47.8%),RR 12 例(52.2%)。咳嗽、咯血、胸痛和呼吸困难改善率分别为 73.9%(17/23)、47.8%(11/23)、39.1%(9/23)和 43.5%(10/23)。

2.3 毒副作用 VIP 和 EP 方案血液学毒副作用对比,见表 3。两种方案对白细胞、血小板和红细胞的生存抑制作用无明显统计学差异( $P$  均 > 0.05),且多为 I ~ III 度,IV 度反应者少见,部分患者可不出现血液学异常。其它毒副反应见表 4,多数患者出现恶心、呕吐,少数患者可出现血清转氨酶、血清肌苷或血尿素氮升高。虽然 VIP 方案组转氨酶、血清肌苷或血尿素氮升高和出血性膀胱炎的发生略高于 EP 方案组,但两组间比较无统计学差异( $P$  均 > 0.05)。

表 2 VIP 和 EP 方案化疗有效率比较

Tab 2 Comparison of response rate between VIP and EP regimen chemotherapy for localized SCLC

Group	N	CR	PR	SD	PD	RR
VIP group	58	25(43.1%)	27(46.6%)	3(5.2%)	3(5.2%)	52(89.6%)
EP group	60	15(25.0%)	32(53.3%)	6(10.0%)	7(11.6%)	47(78.3%)
$\chi^2$		4.3135	0.5425	0.4107	0.8756	2.7984
P value		0.0378	0.4614	0.5216	0.3495	0.0944

表 3 VIP 和 EP 化疗方案血液学毒副作用比较

Tab 3 Comparison of hematologic toxicity between VIP and EP regimens

Group	N	Leukopenia					Thrombocytopenia					Anemia				
		0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
VIP group	60	7	17	18	16	2	12	19	21	6	2	16	23	15	4	2
EP group	60	7	15	17	20	1	10	21	14	13	2	12	14	21	9	4
$\chi^2$		0	0.170 5	0.040 3	0.634 9	0	0.222 6	0.15	1.976 5	3.064 1	0	0.745 3	3.016 5	1.428 6	2.156 7	0.175 4
P value		1	0.679 5	0.841	0.425 6	1	0.637	0.698 5	0.159 8	0.08	1	0.388 0	0.075 2	0.233 2	0.149 5	0.675 3

表 4 VIP 和 EP 化疗方案非血液学毒副作用比较

Tab 4 Comparison of the non-hematologic toxicity between VIP and EP regimens

Group	N	Nausea and vomiting					Impaired liver function	Impaired renal function	Hemorrhagic cystitis	Others
		0	I	II	III	IV				
VIP group	60	6	24	22	6	2	8	5	3	0
EP group	60	4	26	25	2	3	3	3	0	0
$\chi^2$		0.436 4	0.137 1	0.314 8	2.142 9	0.208 7	2.502 1	0.133 9	1.367 5	
P value		0.508 9	0.711	0.574 8	0.143 2	0.647 8	0.117 3	0.714 4	0.242 2	

### 3 讨论

SCLC 的治疗目前仍无突破,虽然化疗联合胸部放疗的有效率有所增加,但其毒副反应如食管炎等也明显增加,且对长期生存无明显改善,大剂量化疗尚处临床试验阶段,而且其效果尚未得到证实<sup>[1]</sup>。随着抗肿瘤新药的问世,各种不同的组合化疗方案也不断用于临床,以期改善 SCLC 患者的预后。

EP 化疗方案为 SCLC 的标准方案,国外资料报道其近期总有效率为 83%<sup>[2]</sup>,与本研究结果相似。IFO 是环磷酰胺的同分异构体,为细胞周期非特异性抗肿瘤药,其代谢产物 4-羟基异环磷酰胺在肝脏的代谢较慢,有效产物的半衰期长,抗癌作用比 4-羟基环磷酰胺强 10 倍。国外研究表明它对 SCLC 有较好疗效。因此含 IFO 的组合方案在国外已用于 SCLC 的治疗。本研究结果表明,以 IFO 为主的 VIP 化疗方案对初治 SCLC 患者的总有效率为 86.2%,略高于标准 EP 方案的总有效率(78.3%),但其差异无统计学意义。VIP 组的完全缓解率为 43.1%,明显高于 EP 组(25%),具有显著统计学差异( $P < 0.05$ )。两方案的毒副反应主要为骨髓造血功能的抑制,白细胞、血小板和红细胞的减少程度基本相当,其它非血液学毒性反应为恶心、呕吐、血清转氨酶和血清肌酐一过性轻度升高,仅在 VIP 方案治疗中有 3 例出现了出血性膀胱炎,经用美司那和碱化尿液等处理均得到控制。因此我们认为,VIP 方案可以作为 SCLC 的一线治疗方案,短期疗效优于 EP 方案。

患者,其中位无病生存时间为 12 个月,而广泛型患者则为 4 个月。部分患者在初治后 3 个月内复发,称顽固性 SCLC,对原初治方案效果通常很差,因而预后极差<sup>[3]</sup>。3 个月后复发者称敏感性 SCLC,对初治方案可能有效,其预后相对较好。本研究所选 EP 方案治疗失败病例均系顽固性 SCLC。有研究资料表明,用环磷酰胺、阿霉素和长春新碱(CAV)联合化疗或拓朴替康单药治疗顽固性 SCLC 病例,总有效率分别为 24.3% 和 18.3%<sup>[4]</sup>。我们采用 VIP 方案作为 EP 方案治疗失败患者的解救治疗,总有效率为 43.5%,疗效显著优于文献所报道的结果,这可能与所选择初、复治化疗方案不同有关。

总之,VIP 方案化疗可作为 SCLC 的一线治疗,也可用于其它一线化疗方案治疗失败病例的解救治疗。

### 参 考 文 献

- 1 Pasini F, Durante E, De Manzoni D, et al. High-dose chemotherapy in small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002 22(6B): 3465-3472.
- 2 Ihde DC, Mulshine JL, Kramar BS, et al. Randomized trial of high vs standard dose etoposide (VP16) and cisplatin in extensive stage small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1991, 10(1): 240.
- 3 Simon GR, Wagner H; American College of Chest Physicians. Small cell lung cancer. *Chest* 2003, 123(1 Suppl): 259S-271S.
- 4 von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17(2): 658-667.

(收稿 2003-08-06 修回 2003-11-05)

(本文编辑 张世雯)