

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2002.06.11

GP 和 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效对比研究

田路稳 王志明 刘地发

【摘要】 目的 评价吉西他滨 + 顺铂 (GP) 和诺维本 + 顺铂 (NP) 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和毒副作用。方法 应用 GP (吉西他滨 1.0 g/m² 第 1、8、15 天 + 顺铂 30 mg/m² 第 1~3 天) 和 NP (诺维本 30 mg/m² 第 1、8 天 + 顺铂 30 mg/m² 第 1~3 天) 分别治疗晚期 NSCLC 36 例和 40 例。结果 GP 和 NP 的有效率分别为 52.8% 和 47.5% ($P > 0.05$), 中位生存期分别为 9.8 和 8.7 月 ($P > 0.05$)。主要毒副作用为血液学毒性, 两组间比较, 白细胞减少发生率分别为 58.3% 和 92.5% ($P < 0.01$), 其中 III~IV 度的发生率分别为 16.7% 和 52.5% ($P < 0.01$); 血小板减少发生率分别为 55.6% 和 45.0% ($P > 0.05$), III~IV 度的发生率分别为 33.3% 和 10.0% ($P < 0.05$)。结论 GP 和 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效相近, 耐受性好。

【关键词】 吉西他滨 诺维本 顺铂 联合化疗 非小细胞肺癌

【中图分类号】 R734.2 ; R730.53

The comparison of efficacy between GP and NP regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

TIAN Luwen, WANG Zhiming, LIU Difa. Department of Medicine, The Affiliated Haiian Hospital, Nantong Medical College, Haiian, Jiangsu 226600, P. R. China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and toxicity of GP (gemcitabine + cisplatin) and NP (navelbine + cisplatin) regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Seventy-six cases of advanced NSCLC were enrolled. Among them, 36 received GP (gemcitabine 1.0 g/m² D1, 8, 15 + cisplatin 30 mg/m² D1-3), meanwhile 40 were administrated NP regimen (navelbine 30 mg/m² D1, 8 + cisplatin 30 mg/m² D1-3). **Results** The overall response rates of GP and NP were 52.8% and 47.5% respectively ($P > 0.05$), and the median survivals were 9.8 and 8.7 months respectively ($P > 0.05$). The main toxicity was hematological toxicity. The incidences of leukopenia were 58.3% and 92.5% in GP and NP respectively ($P < 0.01$), and those of grade III-IV leukopenia were 16.7% and 52.5% respectively ($P < 0.01$). There was no significant difference in thrombocytopenia incidence between the two groups, however, GP group had a remarkably higher incidence of grade III-IV thrombocytopenia (33.3%) than NP group (10.0%) ($P < 0.05$). **Conclusion** Efficacy of GP regimen is similar to that of NP and both of them can be well tolerated by patients.

【Key words】 Gemcitabine Navelbine Cisplatin Combination chemotherapy Non-small cell lung cancer

近年来,肺癌的发病率在逐年上升,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占80%^[1],而其中约2/3为失去手术机会的晚期NSCLC。因此,探索有效的联合化疗方案以提高生存率成为研究的热点。1999年1月至2001年5月,我们应用吉西他滨(gemcitabine)和顺铂(cisplatin, DDP)联合治疗晚期NSCLC 36例,并与同期应用诺维本(navelbine, NVB)和 DDP 联合治疗晚期NSCLC 40例比较,观察两组方案的临床疗效及毒副

作用,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料 76例NSCLC患者均为初治者,所有病例均经细胞学或组织学证实,并随机单盲分成治疗组(GP组)和对照组(NP组)。GP组36例,男25例,女11例,年龄32~69岁,平均51.6岁,鳞癌12例,腺癌21例,腺鳞癌3例。NP组40例,男27例,女13例,年龄35~66岁,平均52.4岁,鳞癌15例,腺癌23例,腺鳞癌1例,未分化癌1例。两组在年龄、性别、病

理类型等方面比较均无显著差异。两组病例 Karnofsky 评分 ≥ 70 分, 预计生存期大于 3 个月, 化疗前血象、肝肾功能及心电图均正常, 所有病例化疗后未合用放疗。

1.2 给药方法 GP 组: gemcitabine 1.0 g/m^2 加生理盐水 250 ml 静滴, 30 min 内滴完, 第 1、8、15 天; DDP 30 mg/m^2 加生理盐水 500 ml 静滴第 1~3 天。NP 组: NVB 30 mg/m^2 加生理盐水 40 ml 静脉注射第 1、8 天, DDP 用法与 GP 组相同。化疗前用枢丹镇吐加地塞米松减轻胃肠道反应, 配合水化, 28 天为一个周期, 治疗 2~3 个周期后进行疗效评价。化疗后如白细胞降至 $3.0 \times 10^9/\text{L}$ 以下, 则给予重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF), 以便使白细胞恢复, 完成化疗。

1.3 疗效及毒副作用判断标准 疗效评价标准按 WHO 标准^[2], 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。毒副作用按 WHO 抗癌药物毒性反应分度标准评价。缓解期为自 CR 或 PR 起至肿瘤复发或进展的时间, 生存期为自化疗开始至死亡或未次随访的时间。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 临床疗效 GP 组: CR 2 例, PR 17 例, SD 12 例,

PD 5 例, 有效率 (CR+PR) 为 52.8%; 中位缓解期 9.2 月。NP 组: CR 1 例, PR 18 例, SD 13 例, PD 8 例, 有效率 47.5%; 中位缓解期 8.1 月。所有病例均随访至 2001 年 5 月, 随访率 100%。GP 组已死亡 26 例, 10 例仍在随访中, 中位生存期 9.8 月 (5~20 月); NP 组已死亡 34 例, 6 例仍在随访, 中位生存期 8.7 月 (4~18 月)。两组间比较, 有效率、中位缓解期和中位生存期均无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.2 毒副作用 常见的毒副作用为血液学毒性。GP 组: 白细胞减少发生率为 58.3%, 其中 III~IV 度占 16.7%; 血小板减少发生率为 55.6%, 其中 III~IV 度占 33.3%。NP 组: 白细胞减少发生率为 92.5%, 其中 III~IV 度占 52.5%; 血小板减少发生率为 45.0%, 其中 III~IV 度占 10.0%。两组间比较, NP 组白细胞减少发生率和 III~IV 度白细胞减少发生率明显高于 GP 组 ($P < 0.01$); 两组间血小板减少发生率无显著差异 ($P > 0.05$), 但 GP 组 III~IV 度血小板减少发生率明显高于 NP 组 ($P < 0.05$)。非血液学毒性中, NP 组恶心、呕吐和静脉炎、脱发的发生率明显高于 GP 组 ($P < 0.01$), GP 组失眠发生率明显高于 NP 组 ($P < 0.05$)。全组未发生肾功能异常和与化疗有关的死亡病例。全组毒性反应见表 1。

表 1 GP 和 NP 方案化疗的毒副作用比较

Tab 1 Comparison of toxicities between GP and NP regimens in the treatment of advanced NSCLC

Toxicity	GP group (n = 36)						NP group (n = 40)					
	0	I	II	III	IV	%	0	I	II	III	IV	%
Leukopenia	15	9	6	4	2	58.3	3	6	10	14	7	92.5*
Thrombocytopenia	16	3	5	8	4	55.6	22	9	5	4	0	45.0
Anemia	17	8	7	4	0	52.8	20	9	6	5	0	50.0
Nausea/vomiting	20	6	8	2	0	49.4	9	15	9	7	0	77.5*
Impaired liver function	33	2	1	0	0	8.3	35	3	2	0	0	12.5
Alopecia	32	2	2	0	0	11.1	24	6	10	0	0	40.0*
Peripheral neurotoxicity	34	2	0	0	0	5.6	37	3	0	0	0	7.5
Phlebitis	35	1	0	0	0	2.8	31	7	2	0	0	22.5*
Erythra	34	2	0	0	0	5.6	40	0	0	0	0	0
Insomnia	32	4	0	0	0	11.1	39	1	0	0	0	2.5**

Comparing with GP regimen, *, $P < 0.01$; **, $P < 0.05$

3 讨论

吉西他滨, 又名健择 (gemzar), 是 1996 年美国 FDA 批准的新的抗代谢类抗癌药物, 并首次注明为一线治疗晚期 NSCLC 和胰腺癌的药物。它的化学结构为盐酸双氟脱氧胞苷, 为脱氧嘧啶的类似物, 作为细胞周期特异性药物, 主要作用于 DNA 合成期, 即 S 期细

胞。在一定的条件下, 也可以阻止 G_1 期向 S 期进展。吉西他滨被认为是细胞前体药物, 被细胞摄入后, 在细胞内产生活性代谢产物——吉西他滨二磷酸盐和三磷酸盐 (dFdCDP 和 dFdCTP), 通过竞争嵌入 DNA 双链, 引起 DNA 双链错误识别 (称为掩蔽链终止作用); 同时也通过“自我增强”作用, 使吉西他滨三磷酸盐在细胞内代谢时间延长, 从而发挥其独特的细胞毒作用, 抑制

肿瘤细胞,引起细胞死亡。

临床前和临床研究均表明,吉西他滨对多种实体瘤有良好的抗肿瘤活性,对 NSCLC 疗效尤为显著,单药的疗效即可达到 20% ~ 25%^[3,4]。吉西他滨联合 DDP 治疗晚期 NSCLC 是目前研究较多的方案,有效率接近 50%^[5,6]。而 NVB 是长春碱类药物,其作用机理是诱导有丝分裂微管解聚,阻滞细胞于有丝分裂中期^[7]。本研究用 GP 和 NP 方案分别治疗晚期 NSCLC 36 例和 40 例。GP 方案的有效率为 52.8%,略高于文献报道^[5,6],可能与选择的病例均为初治有关,中位缓解期和中位生存期分别为 9.2 和 9.8 月。NP 方案的有效率为 47.5%,中位缓解期和中位生存期分别为 8.1 和 8.7 月。两组间比较,有效率、中位缓解期和中位生存期均无显著差异($P > 0.05$)。剂量限制性毒性主要为骨髓抑制。GP 组白细胞减少发生率为 58.3%,NP 组为 92.5% ($P < 0.01$)。GP 组 III ~ IV 度白细胞减少发生率为 16.7%,NP 组为 52.5% ($P < 0.01$)。GP 组血小板减少发生率为 55.6%,NP 组为 45.0% ($P > 0.05$)。GP 组 III ~ IV 度血小板减少的发生率为 33.3%,NP 组为 10.0% ($P < 0.05$)。由此可见,两组药物对骨髓均有抑制,但抑制的范围和程度不同,GP 组对血小板的抑制程度强于 NP 组,临床应用时要引起注意。两组药物的非血液学毒性为恶心、呕吐、肝功能异常、脱发、末梢神经炎、外周静脉炎、皮疹和失眠,其中 NP 组恶心、呕吐、外周静脉炎和脱发的发生率明显高于 GP 组 ($P < 0.01$),但 GP 组引起失眠的发生率高于 NP 组 ($P < 0.05$)。

我们认为 GP 和 NP 方案均为目前治疗晚期

NSCLC 较好的方案,疗效较高,毒副反应较轻,耐受性好。

参 考 文 献

- 1 Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, 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 multi-center trial including 612 patients. *J Clin Oncol*, 1994, 12(2):360-367.
- 2 Binet S, Fellous A, Lataste H, et al. In situ analysis of the action of navelbine on various types of microtubules using immunofluorescence. *Semin Oncol*, 1989, 16(2 Suppl 4):5-8.
- 3 Manegold C, Bergmann B, Chemaissani A, et al. Single-agent gemcitabine *versus* cisplatin-etoposide: Early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 1997, 8(6):525-529.
- 4 Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, et al. Gemcitabine *versus* the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol*, 1997, 15(5):2097-2102.
- 5 Soto Parra HJ, Cavina R, Antonelli G, et al. Superiority of three week *vs* four week schedule of cisplatin (CDDP) and gemcitabine (GEM): Results of a randomized phase II study. *Lung Cancer*, 2000, 29(Suppl 1):48.
- 6 管忠震,陈茹琴,徐光川,等. Gemcitabine 治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究. *癌症*, 1999, 18(3):241-245.
- 7 Fellous A, Meininger V, Binet S, et al. Action of navelbine (NVB) on microtubules -- role of Tau and MAP, proteins. In: Pierre Fabre Oncologie eds. *Navelbine: update and new trends*. 1st ed. France: John Libbey Enrotext Ltd, 1991.9.

(收稿 2001-09-04 修回 2001-12-04)

(本文编辑 李蓓兰)