

长春瑞滨联合顺氯氨铂的改良时辰化疗方案治疗中晚期 NSCLC 的临床观察

张燕,王敬然,李娜,董建红,来艳辉,孙园园(石家庄市第一人民医院肿瘤科,河北 石家庄 050011)

摘要:目的 观察和比较长春瑞滨联合顺氯氨铂(简称 NP 方案)改良时辰化疗方案和常规化疗方案治疗非小细胞肺癌的近期疗效、临床受益率及不良反应。方法 对 61 例Ⅲ-Ⅳ的非小细胞肺癌患者随机分为时辰化疗组和常规化疗组,治疗两个周期后进行疗效及不良反应的评价。结果 时辰化疗组 30 例,有效率为 60%,其中复治 21 例,有效率 57.4%;常规化疗组 31 例,有效率 58.1%,其中复治 20 例,有效率 45.0%;两组比较总有效率无统计学差异,但复治患者相比有效率有显著统计学差异;时辰化疗组不良反应明显低于常规化疗组。结论 NP 改良时辰化疗方案同常规化疗方案相比,对复治患者具有明显增高的有效率,并且具有更好的耐受性。

关键词:长春瑞滨;顺氯氨铂;时辰化疗;非小细胞肺癌

中图分类号:R734.200.053 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2005)07-0669-03

The clinical observation of the changed time-chemotherapy effect of vinorelbine plus cisplatin combination in advanced non-small-cell lung cancer

ZHANG Yan, WANG Jing-ran, LI Na, DONG Jian-hong, LAI Yan-hui, SUN Yuan-yuan

ABSTRACT:OBJECTIVE To evaluate and compare the efficacy and toxicity of time chemotherapy and normal chemotherapy for treatment of non-small-cell lung cancer. **METHODS** Methods 61 patents with non-small-cell lung cancer were randomized into two groups; one was treated with time chemotherapy regimen, and the others with normal chemotherapy regimen. each case was assessed after 2 courses of treatment. **RESULTS** 30 cases in time chemotherapy group had a response rate of 60%, among them, 21 cases retreated had a response rate of 57.4%, 31 cases in normal chemotherapy group had a response rate of 58.1%, among them, 20 cases retreated had a response rate of 45.0%, between them, there was no significant difference in total curative effects. but for the retreated cases, the response rate in time chemotherapy group was higher than that in normal chemotherapy group, and the toxicity is slighter. **CONCLUSION** Compared to normal chemotherapy, NP changed time-chemotherapy regimen could clearly increase the response rate espassially for the retreated cases and can be well tolerated.

KEY WORDS Vinorelbine; Cisplatin; Time-chemotherapy; Non-small-cell lung cancer

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌占肺癌总数的 75%~80%,而其中又有近 80%左右的肺癌患者就诊时就已处于晚期,很大一部分患者需要依赖全身化疗来延长生存期和提高生活质量。而非小细胞肺癌属于对化疗

相对不敏感的肿瘤,如何提高非小细胞肺癌的疗效一直都是临床重点关注的问题。长春瑞滨是近几年研制出的一种半合成长春碱类抗癌药,由其与顺氯氨铂组成的 NP 方案,因其有效率较为稳定,成为治疗 NSCLC 的一线方案。为进一步

探索提高临床受益率和减轻不良反应,提高化疗患者生存质量的治疗方法,我医院根据人体的生物节律特点,根据药物的时辰药理学和时辰毒理学特点,结合具体实施中患者的可接受程度,应用 NP 改良时辰化疗方案,与常规用法相比治疗了 61 例 NSCLC 患者,对其近期疗效和不良反应进行了比较,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

61 例非小细胞肺癌患者均经病理或细胞学证实,男性 44 例,女性 17 例;平均年龄 59a(35~75a)。临床分期Ⅲa 期 12 例,Ⅲb 期 19 例,Ⅳ期 30 例,病理类型:腺癌 25 例,鳞癌 22 例,腺鳞癌 7 例,大细胞癌 7 例,既往治疗情况:初治 20 例,复治 41 例(其中术后复发 16 例,术后转移 5 例,化疗后复发或进展 20 例)复治者结束化疗至少一个月以上,且既往 6 个月内未曾应用过长春瑞滨,卡氏评分均在 60 分以上,无严重心、肝、肾及骨髓功能异常。

1.2 材料与药品

BBS 可控速化疗输液泵;长春瑞滨,去长春花硷,顺氯氨铂。

1.3 治疗方法

所有患者均采用大静脉穿刺置管以备化疗

NP 改良时辰化疗方案(以下简称:时辰组):长春瑞滨 25mg/m,17:00~19:00pm, D1,D8;顺氯氨铂 80mg/m,15:30~16:30pm,最高血药浓度点为 16:00pm, D2,顺氯氨铂前后常规水化利尿。

NP 常规化疗方案(以下简称:常规组):药物剂量同上,时间为 8:00~12:00am。

表 2 时辰组和常规组不良反应的比较

Tab 2 The comparison about toxicity for time chemotherapy group and normal chemotherapy group

不良反应	时辰组				总计 例(%)	常规组				总计 例(%)
	I	II	III	IV		I	II	III	IV	
HGB	5	1	0	0	6(20.0)	5	6	2	2	15(48.4)
WBC	5	3	1	0	9(30.0)	9	8	6	3	26(83.8)
PLT	4	1	0	0	5(16.7)	3	4	2	0	9(29.0)
UREA	3	0	0	0	3(10.0)	4	2	1	0	7(22.6)
恶心、呕吐	1	1	0	0	2(6.7)	2	3	2	2	9(29.0)
脱发	11	6	1	0	8(26.7)	9	7	4	3	23(74.2)
周围神经	2	1	0	0	3(10.0)	4	4	1	0	9(29.0)
毒性										
心脏毒性	0	1	0	0	1(3.3)	3	1	1	0	5(16.1)

两组患者不良反应对比结果显示,时辰化疗组均明显低于常规组,尤其是Ⅲ-Ⅳ度不良反应,时辰组除 1 例Ⅲ度骨髓抑制和脱发外几乎为零,而且不良反应也几乎仅发生于复治者。

3 讨论

有证据提示,人体肿瘤保存着昼夜节律性细胞动力学同步性^[1],由于正常细胞及癌细胞的 DNA 合成峰植不同。避开正常细胞分裂活跃时间,并在癌细胞分裂活跃的时期给予

上述方案每 3 周重复,化疗中均同等剂量应用萸丹西酮止吐。化疗两周期后评价疗效

1.4 疗效及不良反应评价标准

每个病例完成两个周期化疗后进行疗效评价,所有病例均经 X 线摄片、B 超或 CT 检查,至少有一项可测量病灶作为评价疗效的依据。疗效按 WHO 通用标准进行评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD),总有效率为 CR + PR。不良反应按 WHO1981 年标准进行评定。

2 结果

2.1 疗效

两组患者的疗效比较见表 1。

表 1 时辰组和常规组的疗效比较

Tab 1 The comparison of response for time chemotherapy group and normal chemotherapy group

组别	例数	CR	PR	NC	PD	有效率(%)	x	P
时辰组	30	6	12	11	1	60.0	1.28	>0.05
常规组	31	3	15	5	8	58.1		
时辰组复治患者	21	4	8	7	1	57.4	3.41	<0.05
常规组复治患者	20	1	8	4	7	45.0		

时辰组化疗后总有效率(CR + PR)为 60.0%,常规组为 58.1%,疗效无显著性差异,但是对复治组患者,时辰组疗效明显高于常规组,有显著性统计学差异。

2.2 不良反应

两组患者主要不良反应见表 2。由于治疗中多数患者采取深静脉置管化疗,故静脉炎的发生未做统计。

大剂量抗癌药的时辰给药方式就可减少不良反应,并使疗效可增加数倍,从而提高生存质量,延长生存期。

长春瑞滨是 1974 年法国研制一种半合成长春硷类抗癌药^[2]学证实,长春瑞滨在人体内主要分布于肝、肺组织,其作用机制是通过阻滞微管蛋白聚合形成微管和诱导微管解聚,是细胞分裂停止于有丝分裂中期^[4,5],药动学研究表明 NVB 可在肺内呈持续性增高^[3],且 NVB 与 DDP 联合有协同作用。其组成的 NP 方案治疗晚期 NSCLC 已广泛应用于临床,国内

外研究报道^[6-8], NP 方案治疗晚期 NSCLC 的总有效率为 33% ~ 57% 之间。

本研究根据人体生物节律性, 结合人体细胞 - 肿瘤细胞不同特点, 按照动物试验得出的结论, 顺氯氨铂在下午 16 点应用疗效最高而不良反应最轻, 长春瑞滨的最佳应用时间点则在下午 17 ~ 19 点,。考虑既往研究中多采用长时间持续滴注的方法, 在具体实施过程中往往因严重影响到患者正常生活而不易被接受, 因此, 本研究中将方案进行改良, 仍将浓度最高点设在最佳时间点, 但是缩短了用药时间, 疗效未受影响, 而患者耐受情况更好。因此可以认为, NP 改良时辰化疗方案既考虑到药物的时辰药理特点, 又兼顾到具体应用中的方便性和耐受性, 既提高了疗效又易于被患者所接受, 本常规组报告结果总有效率为 58.1%, 与国内外有关报道接近。而时辰组总有效率为 60%, 略高于常规组和国内报告数据, 经比较无统计学差异, 也可能与样本数较少有关, 但值得注意的是, 对于复治患者时辰组有效率则明显高于常规组。可以认为对于复治患者, 应用时辰化疗方法可以在一定程度上提高疗效减少耐药发生。目前我们在进一步追踪统计两组患者的疾病进展时间和生存期情况, 以后将做进一步报告。此外, 更令人振奋的是, 时辰组的不良反应明显低于常规组, 尤其Ⅲ ~ Ⅳ度不良反应, 除有一例Ⅲ度骨髓和一例Ⅲ度脱发外几乎为零, 而且这两患者为经过数次化疗的复治患者。故而, 有希望在此基础上进一步加大剂量强度。

综上所述, 长春瑞滨联合顺氯氨铂的改良时辰化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌, 有效率较高, 不良反应轻微, 用药

方便, 具有良好的耐受性, 值得在临床推广使用。

参考文献

- [1] 李暑平, 李福平. 昼夜节律性癌治疗[J]. 国外医学 肿瘤学分册, 1994 21(1): 12.
- [2] 长春瑞滨加顺氯氨铂治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 中国癌症杂志, 2001, 11 (4): 338.
- [3] 潘启超. 长春碱类的新进展 - 失碳长春碱 [J]. 癌症, 1996, 15 (3): 228.
- [4] Fellous A, Meiniger V, Binet S, *et al.* Action of navelbine (NVB) on microtubules - Role of Tau and MAP2 Proteins [A]. In: Pierre Fabre Oncologie eds. Navelbine update and new trends 1st ed [C]. France: John Libbey Eusotext Ltd, 1991, 9.
- [5] 张湘茹, 孙燕, 孔维红, 等. 去长春花碱加顺氯氨铂治疗晚期非小细胞肺癌 42 例 [J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(1): 60.
- [6] 孙晓峰, 吴军莉, 冯继锋. NVB-DDP 联合治疗晚期非小细胞肺癌 42 例 [J]. 肿瘤防治研究, 1997, 24(6): 385.
- [7] Rodrigues J, Marod A, Malzyner A, *et al.* Phase II Study navelbine and cisplatin for the treatment of advanced non-small cell lung cancer preliminary results (meeting abstract) [C]. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol, 1996, 15A: 1179-1180.
- [8] 姚文秀, 王更利, 杨多涛, 等. 异长春花碱, 顺氯氨铂联合方案治疗晚期非小细胞肺癌 47 例近期疗效观察 [J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 4(1): 75.

收稿日期: 2005-04-30