

长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察

蓝海兵

(江西护理职业技术学院 南昌 330029)

摘要:目的:观察长春瑞滨(盖诺)联合顺铂(NP 方案)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及毒副作用。方法:42 例经病理或细胞学诊断为非小细胞肺癌患者,采用国产长春瑞滨 25mg/m²,第 1、8 天静滴;顺铂(DDP)60~80mg/m²,第 1~3 天静滴,28d 为 1 个周期。结果:CR 3 例,PR15 例,SD16 例,PD 8 例,总有效率(CR+PR)为 42.9%。主要毒副反应为白细胞减少及胃肠反应。结论:长春瑞滨联合顺铂治疗晚期 NSCLC 疗效确切,毒副反应可耐受。

关键词:非小细胞肺癌;长春瑞滨;顺铂;化疗;疗效观察

Abstract: Objective: To observe the efficacy and toxicity of vinorelbine combined with cisplatin (NP regimen) in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Methods: 42 patients with advanced NSCLC were confirmed by pathology or cytology. NVB were used 25mg per centiare on days 1 and days 8; DDP were used 60 to 80 mg per centiare on days 1 to days 3. A Period includes 28 days. to evaluate the efficacy and toxicity after 2 periods at least. Results: Complete response was observed in 3 patients and partial response was observed in 15 patients. The overall response rate was 42.9%. The main toxicity was leucopenia and vomiting. Conclusions: The results indicate NP regimen for advanced NSCLC is promise, and the toxicities are tolerable.

Key words: Non-small-cell lung cancer; Vinorelbine; Cisplatin; Chemotherapy; Curative effect Observation

中图分类号: R 734.2

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2006)05-0008-03

原发性支气管肺癌(简称肺癌)为当前世界各地最常见的恶性肿瘤之一。据美国癌症协会(ACS)估计,在 2002 年美国肺癌死亡占癌症死亡总数的 27%~28%。我国城市人口的肿瘤死亡中,肺癌由原来的第 4 位上升到第 1 位,在农村上升最快的也是肺癌。肺癌按组织病理学分为小细胞肺癌抑制环氧酶,使血小板膜蛋白乙酰化,血小板膜上的花生四烯酸不能被合成为过氧化物 PGG₂、PGH₂ 和 TXA₂,因而能阻止血小板的聚集和释放反应,从而起到抗血栓的作用,是使用最广的抗血栓制剂^[1],但其不能抑制血小板的分泌和在损伤上皮的黏附,对于 ADP 等其它刺激产生的血小板激活也没有明显的抑制作用^[2],且 10%~45% 患者出现阿司匹林抵抗(该现象更多发生于女性和老年人,确切机制尚不清楚),使该药的应用产生局限性。在血栓形成过程中,血小板聚集是其发展过程的一个关键环节,当血小板和内皮细胞释放多种聚集激动剂时,通过一种抗血小板药物抑制血小板聚集的能力有限^[3]。合理的措施就是联合应用作用机制不同的一种抗血小板药物干预血栓形成的多个不同环节,以增强阿司匹林相对较弱的抑制血栓效果^[4]。阿魏酸钠是传统活血化瘀中药川芎、当归等的主要成分阿魏酸的钠盐,其化学名为 3-甲氧基-4-羟基桂皮酸钠盐二水合物,是一种选择性 TXA₂ 合成酶抑制剂,其作用有增加血浆环鸟苷酸(CGMP)的水平,抑制 ADP 和胶原诱导的血小板聚集、5-HT 从血小板中释放、环氧酶活性及血小板合成 PGE₂ 和 PGF_{2α}。两者合用能形成互补,增强抗血小板效果,以预防不同血管床的缺血再发^[5]。

本组观察表明,单用一种抗血小板药物阿司匹林的显效率是 60.0%,而联合阿魏酸钠后的显效率是 81.7%,2 组显效率的不同表明单用阿司匹林只影响 TXA₂,对于血栓形成的其它途径则显得能力有限。两者联用,不但对 TXA₂ 释放有明显抑制作用,而且在抑制血小板功能方面也有协同作用。且阿魏酸钠为非肽类内皮素受体拮抗剂,可拮抗内皮素引起的血管收缩、升压作用,增加 NO 的合成,松弛血管平滑肌及抑制胆固醇的合成,因此阿魏酸钠能增加缺血区的血流量,促进

(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。非小细胞肺癌为肺癌的主要类型,占肺癌的 80%。然而肺癌起病隐匿,确诊时约 2/3 患者失去手术机会。对晚期肺癌化学治疗为主要手段之一。长春瑞滨(NVB)是 1974 年法国研究者 Pierre 半合成的长春生物碱类抗肿瘤药物,在非小细胞肺癌治疗中显示出明显的损伤神经功能的恢复。通过统计学分析,治疗组和对照组的显效率差异有显著性(P<0.05),治疗后 2 组患者神经功能缺损程度评分比较,差异度有显著性(P<0.05),说明联合应用抗血小板药物治疗急性脑梗死比单用抗血小板药物疗效显著。这种联合疗法治疗急性脑梗死效果显著,未发生明显不良反应,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] Helgason CM, bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke[J]. Stroke, 1994, 25: 2 331~2 336
- [2] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 380
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381
- [4] 高福岭. 阿司匹林在血栓性疾病中的应用体会[J]. 中华名医论坛, 2005 (2): 52
- [5] 贾蒙. 抗血小板药物的研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(6): 534
- [6] Altman R, Scazziota A, Rouvier J, et al. Effects of ticlopidine or ticlopidine plus aspirin on platelet aggregation and ATP release in normal volunteers: why aspirin improves ticlopidine antiplatelet activity[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 1999, 5: 243~246
- [7] Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes PURSUIT Investigators. Platelet II b/ III a in Unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy[J]. Am J Cardiol, 1999, 83: 1 147~1 151
- [8] 林迎辉, 陈文为. 阿魏酸钠的药理作用及分子改进前景[J]. 药理学报, 1994, 29(9): 717~720

(收稿日期: 2006-04-14)

疗效。长春瑞滨联合顺铂(DDP)是国际推荐的治疗晚期非小细胞肺癌的一线方案之一。长春瑞滨自 20 世纪 90 年代进入欧洲市场,国内外学者进行了前瞻性疗效观察,国外文献报道 NVB+DDP 治疗 NSCLC 的有效率通常是 30%~50%,中位生存期 30~50d^[1-3]。近几年国内文献报道 NVB+DDP 治疗 NSCLC 有效率为 40%~53%^[4-6]。本研究选择晚期非小细胞肺癌患者共 42 例,应用 NP 方案进行化疗。现总结报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 42 例病人均来源于 2002 年 1 月~2005 年 3 月南昌大学医学院第二附属医院呼吸科的住院患者。其中男性 38 例,女性 4 例;年龄 44~78 岁,中位年龄 59.5 岁;病理组织学诊断:腺癌 4 例,鳞癌 38 例;临床分期:III 期 23 例,IV 期 19 例。均为初次化疗。

1.2 入选标准 42 例 NSCLC 患者均由病理或细胞学证实,全部病例 Karnofsky 评分 ≥ 70 分,预计生存期 > 3 个月,有可测量的临床客观病灶或影像学观察指标,可以进行疗效评价,且治疗前血常规、肝肾功能及心电图正常。肺癌临床分期标准按照 WHO(1997)TNM 分期标准^[7]。

1.3 治疗方法 长春瑞滨(连云港豪森制药有限公司生产)25mg/m²+生理盐水 100mL,快速静脉滴注,20~30min 滴完,第 1、8 天静滴;顺铂(山东齐鲁制药有限公司生产)60~80mg/m²+0.9%生理盐水 500mL 静滴,第 1~3 天。治疗过程中常规给予胃复安、恩丹西酮、地塞米松止吐,适当增加补液、利尿、支持等治疗。部分病人用利血生或粒细胞集落刺激因子(瑞血新或特尔津)治疗白细胞减少。治疗过程中复查血常规、肝肾功能、电解质 1~2 次/周。28d 为 1 个周期,治疗期间根据患者病情复查胸片或 CT 片,至少 2 个周期后进行疗效评价。

1.4 肺癌治疗反应的评价标准^[8-9] (1)客观疗效的评定(按照 WHO 统一评价标准);(2)主观疗效的评定和抗癌药物毒性反应的评定标准(按照 WHO 通用评价方法和抗癌药物毒性反应分度标准)。

1.5 统计方法 采用四格表的 χ^2 检验,计算 χ^2 值确定 P 值。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 42 例患者中,CR 3 例(7.1%),PR 15 例(35.7%),SD 16 例(38.1%),PD 8 例(19.0%),总有效率(CR+PR)42.9%。其中腺癌有效率 50.0%,鳞癌有效率 42.1%,III 期有效率 39.1%,IV 期有效率 47.4%。2 组有效率均无明显差异。见表 1、表 2。

表 1 NP 方案对不同病理类型晚期非小细胞肺癌疗效例

病理类型	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR(%)
腺癌	4	1	1	2	0	50.0
鳞癌	38	2	14	14	8	42.1

注:2 组比较, $\chi^2=0.051, P > 0.05$ 。

表 2 NP 方案对不同临床分期非小细胞肺癌疗效例

临床分期	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR(%)
III 期	23	2	7	9	5	39.1
IV 期	19	1	8	7	3	47.4
合计	42	3	15	16	8	42.9

注:2 组比较, $\chi^2=0.2365, P > 0.05$ 。

2.2 毒副作用 见表 3,主要为骨髓抑制及恶心、呕吐。白细胞下降达 83.3%(35/42),III、IV 度下降达 11.9%(5/42);血红蛋白下降达 42.9%(18/42),多为 I 度;血小板下降达 7.1%(3/42);恶心、呕吐发生率 54.8%(23/42),用 5-羟色胺受体拮抗剂后严重的恶心呕吐明显减少;局部静脉炎发生率为 2.4%(1/42);周围神经病变发生率为 0%;脱发发生率为 14.3%(6/42)。全组病人均无肝肾功能损害,无治疗相关性死亡。

表 3 NP 方案对晚期非小细胞肺癌毒性反应例

毒性反应	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	发生率(%)
白细胞下降	7	21	9	4	1	83.3
血红蛋白下降	24	15	2	1	0	42.9
血小板下降	39	3	0	0	0	7.1
呕吐	19	10	8	5	0	54.8
脱发	36	6	0	0	0	14.3
局部静脉炎	41	1	0	0	0	2.4
周围神经炎	42	0	0	0	0	0

3 讨论

3.1 化疗在晚期 NSCLC 治疗中的必要性 NSCLC 为肺癌的主要类型,约占 80%,其中 65%以上确诊时已属 III、IV 期。IIIa 期 NSCLC 主张给予新辅助化疗(NAT)后争取手术切除和多学科综合治疗。IIIb、IV 期 NSCLC 属晚期肺癌,其治疗目的是减轻症状,延长生命,获得较好的生活质量,而化疗就是主要治疗手段之一。既往一直把缓解率作为评价晚期 NSCLC 新治疗方案的疗效指标,而目前不再仅以此为主要目的,认为必须重视生存期的延长、生活质量(QOL)的改善及症状的控制。2003 年美国临床肿瘤协会(ASCO)年会认为,化疗能延长晚期 NSCLC 患者的生存期;同时指出不可手术切除的 NSCLC III 期应选择以铂类为主的联合化疗方案;IV 期 NSCLC 一线化疗用药应选择两药联合化疗方案,非含铂方案可能替代含铂方案作为一线用药;IIIb 期和 IV 期 NSCLC 除少数病理分期为 T₁N₀M₀ 之外,大都已丧失手术机会,主张非手术治疗。如一般情况允许,可考虑化疗和放疗以及支持治疗,能缓解症状,提高生活质量。然而对卡氏评分小于 60~70 分者不宜化疗,否则有可能加重病情。

3.2 NP 方案的临床疗效观察 长春瑞滨属长春生物碱类药物,与长春新碱(CVR)、长春碱(CLB)、长春酰胺(VDS)同属一类。主要作用于微管蛋白,使分裂的细胞不能形成纺锤体而使细胞分裂停止于中期,从而阻止癌细胞分裂繁殖,导致细胞死亡。长春瑞滨治疗 NSCLC,单一用药的总有效率(CR+PR)为 31%~37%^[10]。由于长春瑞滨独特的抗肿瘤作用,FDA 已于 1994 年 12 月批准将单制剂的长春瑞滨与 DDP 联合应用作为晚期 NSCLC 患者的一线治疗药物,这是近 20 年来第一种被用于治疗 NSCLC 的新药。长春瑞滨的最大耐受量为 30mg/m²,低于 20mg/m² 则减效或无效,因此常用 25mg/m² 溶于 100mL 0.9%氯化钠快速滴注。Chevalier 等^[11] 进行多中心随机研究治疗中将 612 例初治 NSCLC 分为 3 组,即长春瑞滨+DDP、长春酰胺(VDS)+DDP、单用长春瑞滨,其有效率分别为 30%、19%和 14%,中位生存期分别为 40 周、32 周和 31 周,一年生存率分别为 35%、27%和 30%,

说明 NP 方案在 NSCLC 化疗中体现出明显的优越性。国内多篇报道长春瑞滨加 DDP 联合用药近期有效率为 40%~53%。毛迪生等^[2]报道应用国产盖诺+顺铂治疗晚期非小细胞肺癌有效率为 44%；李志彪等^[3]报道应用国产盖诺+联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 58 例，总有效率 48.3%，中位生存期 9 月。张弓等^[4]报道国产及进口长春瑞滨加顺铂治疗非小细胞肺癌疗效比较，进口组有效率为 52.8%，国产组为 50.0%，无明显差异性。张述耀等^[5]研究了盖诺与诺维本分别联合顺铂治疗 NSCLC 的总有效率无显著性差异 ($P>0.05$)；对组织学分型有效率亦无显著性差异 ($P>0.05$)。鉴于国产盖诺价廉等优势，本研究使用国产长春瑞滨联合顺铂治疗 42 例初治 III、IV 期 NSCLC，结果显示 CR 3 例 (7.1%)，PR 15 例 (35.7%)，总有效率 (CR+PR) 为 42.9%。III 期 NSCLC CR 2 例 (8.7%)，PR 7 例 (30.4%)，总有效率 (CR+PR) 39.1%；IV 期 NSCLC CR 1 例 (5.3%)，PR 8 例 (42.1%)，总有效率 (CR+PR) 为 47.4%，均与国内外文献报道接近。同时观察到 NP 方案对鳞癌、腺癌疗效及对 III 期、IV 期 NSCLC 疗效均无统计学差异，与现今国内外文献报道一致。本课题观察到 IV 期患者的有效率稍高于 III 期患者，经 χ^2 检验认为两者有效率无明显差异，有待进一步观察远期疗效。由于患者的各种原因，如经济原因放弃治疗、转诊他院或转为手术治疗等，42 例中仅有部分患者完成 4~6 个周期的化疗，故本研究仅观察了近期疗效，有待于进一步追踪所有患者的疗后生存时间。

3.3 NP 方案毒副反应观察分析 据文献报道，长春瑞滨的主要不良反应为骨髓抑制、神经系统反应、恶心、呕吐及脱发等^[6]。张湘茹等^[7]报道采用 NP 方案治疗 42 例 NSCLC 患者，白细胞减少发生率为 100%；吴梅娜等^[8]报道使用 NP 方案治疗 91 例晚期 NSCLC，白细胞减少发生率为 87.9%，III~IV 度白细胞下降占 40.7%，局部静脉炎发生率为 5.5%。本组白细胞减少发生率为 83.3% (35/42)，III~IV 度白细胞下降占 11.9% (5/42)，在使用升白细胞药物 (利血生或特尔津) 之后，白细胞减少发生率明显下降；血红蛋白和血小板下降分别为 42.9% 和 7.1%；恶心、呕吐反应发生率较高为 54.8% (23/42)，但在使用止吐药 (甲氧氯普胺和格拉司琼) 后明显下降；局部静脉炎发生率为 2.4% (1/42)，即刻给予地塞米松封闭和硫酸镁外敷后缓解。对于使用顺铂化疗患者，因胃肠道反应较大，往往延长患者的住院时间。有学者提出使用卡铂代替顺铂进行 NP 方案化疗。卡铂和顺铂的疗效类似，但毒性反应各不相同，顺铂的胃肠道反应大而卡铂的血液毒性大。2003 年的 ASCO 会议有报道使用顺铂和卡铂对生活质量改善无明显差异。因此，对临床上呕吐反应严重且使用止吐药物效果不佳的患者，可以考虑以卡铂代替顺铂治疗。

参考文献

[1] Depierre A, Jacoulet P, Gamier G. Efficacy of Navelbine and vinca alkaloids in the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Oncoloie PF. Navelbine: Update and New Trends [M]. Montrouge: John Libby Eurotext Ltd, 1991. 133

[2] Chevalier TL, Brisgand D, Dourllard 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 multicenter trial including 612 patients [J]. Clin Oncol, 1994, 12(2): 360~367

[3] Chevalier TL, Berthan P, Suffie P. NVB and high-dose PDD in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results of phase I - II study and design of multicenter randomized phase III study [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1990, 116(II): 1 052~1 056

[4] 张湘茹, 孙燕, 孔维红, 等. 去甲长春花碱加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 42 例 [J]. 中华肿瘤, 1998, 20 (1): 60~62

[5] 储大同, 屈凤莲, 张湘茹, 等. NP 和 MVP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的对比研究 [J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26 (12): 914~917

[6] Krikorian A. Pharmacokinetics of navelbine. Oncoloie PF. Navelbine: Update and new trends [M]. Montrouge: John Libby Eurotext Ltd, 1991. 43~52

[7] 朱元珏, 陈文彬. 呼吸病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 1 020~1 021

[8] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 33

[9] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 994~997

[10] 潘启超. 长春碱类的新进展—一失碳长春碱 [J]. 癌症, 1996, 15(3): 228~231

[11] Le Chevalier T, Brisgand D, Pujol JL, et al. Randomized study of navelbine registered and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus navelbine registered alone in 612 patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) [J]. Bull cancer, 1996, 83: 385~394

[12] 毛迪生, 钱江, 厉扬, 等. NP 方案与 EP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(6): 462~463

[13] 李志彪, 翁瑞治. 盖诺联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 58 例 [J]. 广东药学院学报, 2002, 18(1): 66~67

[14] 张弓, 周云峰, 伍纲. 国产及进口长春瑞滨加顺铂治疗非小细胞肺癌近期疗效 [J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(2): 160~161

[15] 张述耀, 陈雷, 黄继红, 等. 盖诺与诺维本分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的比较 [J]. 广东药学院学报, 2002, 18 (1): 67~68

[16] 潘宏铭, 徐农, 耿宝琴. 肿瘤内科诊治策略 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002. 36~45

[17] 吴梅娜, 刘叙仪, 方健. 长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 中国癌症杂志, 2004, 14(2): 184~186

(收稿日期: 2006-01-09)



(上接第 6 页) 伤根据病因可分为 3 类: (1) 外伤性脾损伤; (2) 自发性脾破裂; (3) 医源性脾损伤。该病例无外伤史, 患者剖宫产术前及术中进腹腔均无异常发现, 胎儿娩出后发现了脾损伤。虽有自发性脾破裂可能, 但术中娩胎头时有常规按压宫底的操作, 加之孕晚期脾脏可出现生理性肿大, 而经腹

按压子宫有可能影响到肿大的脾脏。所以本例脾损伤不排除与剖宫术中按压宫底有关。此病例告诫我们, 剖宫产术中不能暴力按压宫底, 要警惕发生脾损伤。

(收稿日期: 2006-01-17)