维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)03－0320－03

异环磷酰胺、长春酰胺和顺铂联合治疗晚期非小细胞肺癌

黄仕聪，吴亚梅

(重庆医科大学临床学院肺科，重庆 400016)

【摘 要】目的：评价异环磷酰胺(IFO)、长春酰胺(VDS)和顺铂(DDP)联合治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和毒性反应。方法：52 例晚期 NSCLC 给予 IFO、VDS 和 DDP 联合化疗，第 1～5 天静脉滴注 IFO 1.5～2g/m^2、美安(mesna)400mg，在 IFO 后 0、4、8h 静脉推注；第 1、8 天静脉推注 VDS 4mg；第 1 天静脉滴注 DDP 60mg/m^2。4 周为一个周期，两个周期后评价疗效和毒性反应，随访生存期。结果：IFO、VDS 和 DDP 联合化疗总有效率为 44.2%，初治和复治病例有效率分别为 47.1% 和 38.9%，两组间差别无显著性($P>0.05$)。中位生存期为 8 个月。毒性反应主要是骨髓抑制，表现为白细胞和血小板的减少较为明显，白细胞和血小板下降常出现于给药后第 8～12 天。结论：IFO、VDS 和 DDP 联合治疗晚期 NSCLC 有较好的临床疗效，对复发病例也有较好疗效，毒性反应耐受性较好，如辅以 G－CSF 防治重度骨髓抑制，有较好的临床应用价值。

【关键词】非小细胞肺癌；方案；化疗

【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－07－04

The combined chemotherapy of ifosfamide plus vindesine and cisplatin in advanced non－small cell lung cancer

HUANG Shicong, et al

(*Department of Respiratory Diseases, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and toxicity of the combined chemotherapy of ifosfamide plus vindesine and cisplatin in advanced non－small cell lung cancer. *Methods*: Fifty－two patients with advanced non－small cell lung cancer were treated by the combined chemotherapy of ifosfamide plus vindesine and cisplatin for two cycles: ifosfamide 1.5～2.0g/m^2 iv drip on day 1～5, mesna 400mg iv at 0, 4, 8 hours after using ifosfamide; vindesine 4mg iv on day 1, 8; cisplation 60mg/m^2 iv drip on day 1. The response, toxicity and survival period were evaluated. *Results*: The total response rate was 44.2%. The response rate of patients in primary treatment was 47.1% and that of return cases was 38.9% ($P>0.05$). The median duration of survival was eight months. The major toxicity was the inhibition of bone marrow, especially of leukocyte and platelet. Leukopenia and thrombocytopenia often appeared at day 8～12. *Conlusion*: The combined chemotherapy of ifosfamide plus vindesine and cisplatin is effective in advanced non－small cell lung cancer including the return cases, and the toxicity is tolerable. If G－CSF is used as a complementary therapy, this regimen could be quite clinically valuable.

【Key words】Non－small cell lung cancer; Regimen; Chemotherapy

肺癌是当今世界上严重威胁人类健康与生命的恶性肿瘤，发病率有明显增高趋向，近年来在我国许多大城市肺癌已成为恶性肿瘤第一位。在癌症死亡中肺癌已是男性的第一位原因，女性为第三死亡原因，预测至 2025 年我国每年死于肺癌者达 90 万人。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 80%，确诊时多为Ⅲb～Ⅳ期，多数无法治愈。异环磷酰胺(ifosfomide, IFO)是新一代抗肿瘤药物，被证实对 NSCLC 有较好的疗效。异环磷酰胺和长春酰胺(VDS)加顺铂(DDP)是近年来新推出的治疗 NSCLC 的联合化疗方案。现将我院 1997 年 9 月至 2001 年 12 月收治资料完整的 52 例 NSCLC 报告如下。

作者介绍：黄仕聪(1966－)，男，主治医师，硕士，主要研究方向：肺癌的早期诊断和治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

经病理组织学或细胞学证实确诊的 NSCLC 52 例，按 1997 年国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期标准均为Ⅲ～Ⅳ期。其中男性 38 例，女性 14 例，平均年龄 63.8 岁±6.3 岁。

维普资讯 http://www.cqvip.com

从未接受过任何抗肿瘤治疗的初治病例 34 例,以前曾接受过其它化疗方案治疗过的复治病例 18 例,但近四周内未接受抗肿瘤治疗。鳞癌 28 例,腺癌 18 例,低分化癌 6 例。纳入病例要求一般情况较好,血尿常规及肝肾功能基本正常,预计能耐受化疗且生存期在 3 个月以上者,治疗前后均有胸片或 CT 等客观的临床疗效评价指标。

1.2 化疗方案

第 1～5 天静脉滴注 IFO 1.5～2g/m^2,美安(mesna)400mg,在 IFO 后 0、4、8h 静脉推注;第 1、8 天 VDS 4mg 静脉推注;第 1 天 DDP 60mg/m^2,DDP 前常规行水化、利尿;按需给予止吐、支持、G-CSF、对症治疗等,4 周为一个周期。用药期间每周至少复查 2 次血常规,两周期后评价疗效和毒性反应。

1.3 疗效和毒性反应评价

按 WHO 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD)。CR + PR 占病例总数的百分比为有效率。药物的毒性反应按 WHO 抗癌药物毒性反应分为 0～Ⅳ度。初治和复治病例组间有效率比较用卡方检验。

2 结 果

2.1 近期疗效(见表 1)

表 1 IFO、VDS 和 DDP 治疗初治与复治 NSCLC 疗效比较

	n	CR	PR	NC	PD	有效率(%)
初治	34	1	15	13	5	47.1
复治	18	1	6	8	3	38.9
P 值						$P>0.05$

52 例患者中,CR2 例,PR21 例,总有效率(CR + PR)为 44.2%(23/52),其中,初治病例有效率为 47.1%(16/34),复治病例有效率为 38.9%(7/18),初治和复治病例组间有效率无显著性差异($P>0.05$)。初治组中有 1 例肺癌脑转移患者,伴有右侧眼球活动障碍,上眼睑下垂,头颅 CT 提示颅内有单个 3cm 直径占位性病变,两周期化疗后达 CR,颅内转移灶消失,眼睑和眼球活动正常。全组中位生存期 8 个月,生存期最长一例至今无瘤生存已 4 年多。

2.2 毒副反应

本组的主要剂量限制性毒性反应为白细胞下降,共 42(80.8%)例,其中Ⅲ～Ⅳ度下降 18(42.9%)例,血红蛋白和血小板降低分别为 32(61.5%)例和 19(36.5%)例,多数为轻度降低,白细胞和血小板下降常出现于给药后第 8～12 天;虽然在化疗前常规使用了止吐药,恶心呕吐发生率也较高,共 38(73.1)例,其中Ⅰ～Ⅱ度 33(86.8%)例;脱发的发生率较高,达 43(82.7%)例,但多为Ⅰ～Ⅱ度;腹泻、血尿、静脉炎、周围神经炎发生率较低,分别为 3(5.8%)例、4(7.7%)例、2(3.8%)例和 1(1.9%)例,多为Ⅰ～Ⅱ度,经过对症处理后都可以消失。

3 讨 论

多年来 NSCLC 的治疗效果一直没有显著提高,5 年存活率仅 10%～15%。晚期 NSCLC 经支持治疗后中位生存时间仅为 4～5 个月[1]。自从采用以顺铂为主的联合化疗方案等综合治疗后治愈率有所提高,近年来出现了一批新型抗肿瘤药,如异环磷酰胺、健择、紫杉醇等对 NSCLC 的疗效较好。异环磷酰胺是环磷酰胺异构体,与环磷酰胺比较仅是一个氯乙基的位置不同,也是一种潜伏化药物,需要在进入体内经肝脏活化后才有作用,作用优于环磷酰胺。IFO 是细胞周期非特异性烷化剂药物,为第二代磷酰胺类抗肿瘤药物。IFO 加 VDS 和 DDP 方案是近年来新推出的治疗 NSCLC 的联合化疗方案。

本组治疗 52 例晚期 NSCLC 患者,总有效率为 44.2%,其中初治病例组的有效率为 47.1%,复治病例组有效率为 38.9%,但两组间的差别无显著性($P>0.05$),中位生存期为 8 个月,与文献报道基本一致[2]。结果显示,近期疗效与目前推崇的健择加顺铂和紫杉醇加顺铂方案接近[3,4],但总的药物费用却要低得多,有较高的效价比。IFO 能够透过血脑屏障,脑脊液浓度为血浆浓度的 20%,本组一例肺癌脑转移患者经过化疗后达 CR,提示以 IFO、DDP 为主的联合化疗方案对肺癌脑转移有一定疗效。

此方案的毒性反应主要是骨髓抑制,特别是对白细胞和血小板的影响,Ⅲ～Ⅳ度白细胞下降占 42.9%,与文献报道相似[5]。但辅以 G-CSF 治疗后都得以缓解,未出现白细胞减低性发热及感染表现,白细胞和血小板下降常出现于给药后第 8～12 天。此外,脱发的发生率较高,恶心呕吐多为Ⅰ～Ⅱ度合用止吐药物后多能耐受。静脉炎和周围神经炎的发生率均不高,一般不需特殊处理。有 4(7.7%)例发生出血性膀胱炎,化疗结束后未经特殊处理出血停止。为了预防出血性膀胱炎的发生,化疗时应

维普资讯 http://www.cqvip.com

注意及时足量使用膀胱粘膜保护剂 mesna(美安),鼓励病人多饮水,勤排尿,减少尿液在膀胱内的停留时间。

综上所述,经临床治疗及随访观察,IFO 加 VDS 和 DDP 治疗晚期 NSCLC 有较好的疗效,特别是对复治病例也有较高的临床疗效,毒性反应耐受性较好,有较好的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM, et al. Supportive care versus supportive care and chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: Doses chemotherapy make a difference? [J]. Cancer, 1998; 6(1): 1271-1278.

[2] 蔡 莉,王 艳,陈公琰. NVP-IFO-DDP 联合治疗晚期非小细胞肺癌 56 例近期疗效观察[J]. 中国肺癌杂志, 2000; 3(1): 59-60.

[3] Pasquini E, Tassinari D, Niconlini M, et al. Gemcitabine in advanced NSCLC of elderly: A phase Ⅱ study[J]. Ann Oncol, 1998; 4(suppl): A154-157.

[4] Klastersky J, Seulier JP. Dose-finding study of paclitaxel plus cisplatin in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995; 12(suppl): 117-125.

[5] 刘光贤. 异长春花碱、异环磷酰胺、顺铂联合治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中国肺癌杂志, 2002; 5(2): 143-144.

(上接第 286 页)

and quantification of the ESAT-6 protein of Mycobacterium tuberculosis [J]. Infect Immun, 1998; 66(2): 717-723.

[2] Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al. A Mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass cultrue filtrate protein(CFP-10)[J]. Micobiology, 1998; 144(11): 3195-3203.

[3] Sorensen AL, Nagai S, Houen G, et al. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis[J]. Infect Immun, 1995; 63(5): 1710-1717.

[4] Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, et al. Evidence of occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG[J]. Infect Immun, 1996; 64(1): 16-22.

[5] Dillon DC, Alderson MR, Day CH, et al. Molecular and immunological characterization of Mycobacterium tuberculosis CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in Mycobacterium bovis BCG[J]. J Clin Microbiol, 2000; 38(9): 3285-3290.

[6] Vordermeier HM, Whelan A, Cockle PJ, et al. Use of synthetic peptides derived from the antigens ESAT6 and CFP10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2001; 8(3): 571-578.

[7] Van Pinxteren LA, Ravn P, Agger EM, et al. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP-10[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2000; 7(2): 155-160.

[8] Munk ME, Orme IM, Saxena RK. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis [J]. Infect Dis, 2001; 183(1): 175-176.

[9] Horton RM, Hunt HD, Ho SN, et al. Engineering hybrid genes without the use of restriction enzymes: gene splicing by overlap extension[J]. Gene, 1989; 77(1): 61-68.

[10] Horton RM. In vitro recombination and mutagenesis of DNA: SOEing together tailor-made genes. Method in molecular biology: PCR cloning protocols from molecular cloning to genetic engineering[M]. Edited by White BA. 1997; 67: 141-150.

[11] Huston JS, McCartney J, Tai ME, et al. Medical application of single chain antibodies [J]. Intern Rev Immuno, 1993; 10: 195-197.