

奈达铂联合化疗与顺铂联合化疗方案治疗 晚期非小细胞肺癌的临床观察

邓立力 徐玉清 杨 宇 于常华

哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科 (哈尔滨市 150086)

摘要 目的: 对比分析含奈达铂联合化疗方案和含顺铂联合化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效和不良反应。方法: 70 例中晚期非小细胞肺癌患者, 其中奈达铂治疗组(A 组) 34 例, 顺铂治疗组(B 组) 36 例。结果: A 组有效率 (32.35%) 和 B 组有效率 (34.28%) 无显著差异 ($P>0.05$); A 组胃肠道反应 (23.53%) 发生率明显低于 B 组 (69.44%) ($P<0.01$); 两组肾脏毒性无明显差异; 两组白细胞下降发生率分别为 26.47% 和 25.00%, 无显著差异; 血小板下降 A 组 (52.94%) 较 B 组 (27.78%) 显著 ($P<0.05$)。结论: 奈达铂治疗中晚期非小细胞肺癌的有效率不低于顺铂, 胃肠道毒性显著减轻, 且从临床的实用性和便利性上考虑, 奈达铂更容易为临床医生和患者所接受。

关键词 奈达铂 顺铂 非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8179(2005)16-0941-04

Clinical Observation of the Regimen for Nedaplatin and Cisplatin Chemotherapy in the Treatment with Advanced Non- small Cell Lung Cancer

Deng Lili Xu Yuqing Yang Yu et al

Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin

Abstract Objective: To detect the efficacy and the side effect of the regimen for combined chemotherapy with Nedaplatin and cisplatin in the treatment of advanced non- small cell lung carcinoma. Methods: A total of 70 patients with advanced non- small cell lung carcinoma were divided into the Nedaplatin group (group A, $n=34$) and the traditional group (group B, $n=36$). Results: The efficacy of group A was 32.35% and group B was 34.28%. There was no significant difference between the two groups in curative effect ($P>0.05$). A lower response rate of digestive reaction and nephrotoxicity (23.53%) occurred in group A, compared to that occurred in group B (69.44%), with a significant difference between the two groups ($P<0.01$). There was no significant difference between two groups in the incidence of leukopenia (26.47%, 25.00%) and response rate of nephrotoxicity (2.94%, 11.11%). There was a higher thrombocytopenia response rate (52.94%) in group A than in group B (27.78%), with a significant difference between the groups ($P<0.05$). Conclusions: There is no significant difference between Nedaplatin and Cisplatin regimens and there is a lower digestive reaction and nephrotoxicity response rate than in Cisplatin group. Considering that it is clinical pragmatic and convenient, Nedaplatin is easy to be accepted by the patients and clinicians both.

Key words Nedaplatin cisplatin Non- small- cell lung Cancer (NSCLC)

铂类制剂是一类在非小细胞肺癌(NSCLC)化疗中广泛应用的重要抗癌药物。以顺铂(DDP)为基础的联合化疗方案疗效较高,但由于顺铂的肾毒性和消化道毒性限制了它的临床应用。奈达铂(NDP,捷佰舒)是新的顺铂衍生物,它作为一种新一代铂类抗肿瘤药物,对 NSCLC 有一定疗效,同时显著降低了肾脏和消化道毒性^[1]。我们回顾了自 2004 年 8 月至 2004 年 12 月,用含奈达铂联合化疗方案和含顺铂联合化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌 70 例,对其疗效和不良反应进行了对比分析,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

全部病例均经病理学或细胞学诊断证实,并具有客观可测量病灶;Karnofsky 评分 ≥ 60 分;全部患者按国际 TNM 分期均为 III~IV 期;血常规、肝、肾功能、心电图基本正常;无化疗禁忌证;预期生存期在 3 个月以上;无严重的药物过敏史;无其他恶性肿瘤病史。全部 70 例患者,均为初治病例,奈达铂治疗组(A 组)34 例,年龄 34~73 岁,中位年龄 45 岁;组织学分型,腺癌 19 例,鳞癌 10 例,腺鳞癌 2 例,支气管肺泡癌 3 例;低分化 17 例,中分化 12 例,高分化 5 例;临床分期,按照国际抗癌联盟(UICC)肺癌分期标准,IIIa 期 8 例,IIIb 期 10 例,IV 期 16 例;转移部位包括骨转移 16 例,肝转移 9 例,锁骨上淋巴结转移 10 例,脑转移 2 例。顺铂治疗组(B 组)36 例,年龄 23~67 岁,中位年龄 45 岁;组织学分型,腺癌 20 例,鳞癌 8 例,腺鳞癌 1 例,支气管肺泡癌 7 例;低分化 14 例,中分化 16 例,高分化 6 例;临床分期,IIIa 期 9 例,IIIb 期 14 例,IV 期 13 例;转移部位包括骨转移 18 例,肝转移 11 例,锁骨上淋巴结转移 8 例。经检验两组患者临床特征无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

A 组:化疗方案:NDP+吉西他滨 9 例,NDP+长春瑞滨 15 例,NDP+紫杉醇 6 例,NDP+多西紫杉醇 4 例。NDP 80~100mg/m²加入生理盐水 500ml,静脉滴注,滴注时间不少于 1 小时,滴完后继续点滴输液 1 000ml 以上,每周期给药 1 次,4 周为一周期。吉西他滨 1 000mg/m²,静脉滴注,第 1,8 天。长春瑞滨

25mg/m²,快速静脉滴注,第 1,8 天。紫杉醇 135~175/m²,静脉滴注,第 1 天。多西紫杉醇 75mg/m²,第 1 天。B 组:化疗方案:DDP+吉西他滨 7 例,DDP+长春瑞滨 18 例,DDP+紫杉醇 8 例,DDP+多西紫杉醇 3 例。DDP 60~80mg/m²,分 2 天,常规水化利尿。其他药物的用法同 A 组。以上方案化疗前均常规应用 5-HT₃受体拮抗剂止吐。两组均 28 天为 1 个周期,均在用药 2~3 个周期后进行疗效评价。

1.3 评价标准^[2]

参照 WHO 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD),以 CR+PR 为有效率。疾病进展时间(TTP)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末次随访的时间。化疗毒性反应评价,参照 WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度评价标准,分为 0~IV 度共 5 个级别。

1.4 统计学方法

有效率和不良反应比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效观察

A 组患者共完成化疗 86 个周期,其中三周期 18 例,二周期 16 例。化疗二周期以上者可评价疗效,共 34 例。B 组患者共完成化疗 86 个周期,其中三周期 15 例,二周期 20 例,一周期 1 例,可评价疗效 35 例。两组有效率比较,见表 1。

表 1 两组有效率比较 例

组别	例数	CR	PR	NC	PD	有效率	P
A	34	1	10	13	10	32.35	>0.05
B	35	0	12	15	8	34.28	

2.2 远期疗效观察

随访 3~8 个月,A 组中位 TTP 和中位生存期分别为 4.6 个月和 6.8 个月,B 组中位 TTP 和中位生存期分别为 4.8 个月和 6.5 个月,两组中位 TTP 和中位生存期无显著差异($P>0.05$)。

2.3 不良反应

两组全部患者均可评价毒副作用,B 组 1 例患者因严重恶心、呕吐仅完成 1 周期治疗。两组不良反应对比结果见表 2。

表 2 两组不良反应比较 例

不良反应	A 组			B 组			P
	I+II	III+IV	%	I+II	III+IV	%	
贫血	12	4	47.06	11	5	44.44	>0.05
白细胞下降	8	1	26.47	7	2	25.00	>0.05
血小板下降	12	6	52.94	7	3	27.78	<0.05

(续表 2)

不良反应	A 组			B 组			P
	I + II	III+IV	%	I + II	III+IV	%	
食欲不振	8	1	26.47	17	10	75.00	<0.05
恶心、呕吐	6	2	23.53	16	9	69.44	<0.05
肝脏损害	4	0	11.76	5	0	13.89	>0.05*
肾脏损害	1	0	2.94	4	0	11.11	>0.05*
腹泻	1	0	2.94	1	0	2.78	>0.05

* 用校正公式计算

3 讨论

铂类制剂在 NSCLC 的治疗中具有非常重要的地位,含铂类的联合化疗方案是 NSCLC 治疗的基本化疗方案。国际肺癌辅助治疗研究(IALT)协作组^[3]将 1995 年至 2000 年底参加含 DDP 的第一、第二代方案的 1 867 例患者进行了总结,发现与术后观察组相比死亡风险比为 0.86 ($P<0.03$),5 年生存率增加 4.1%(从 40.4%到 44.5%),复发风险比为 0.83 ($P<0.003$),5 年无瘤生存率 (DFS) 增加 5.1%(从 34.3%到 39.4%),从而肯定了术后含顺铂方案辅助化疗的价值^[4]。但是由于顺铂有较严重的肾毒性和胃肠道副反应,影响了它的临床应用。奈达铂即顺-甘醇酸二氨合铂 (cis-diamminoglycolatoplatinum, nedaplatin), 是日本盐野义制药公司开发的一个第二代有机铂类抗癌药物,1995 年 6 月在日本首次批准上市^[5]。作为顺铂的同功异质体,奈达铂对各种动物肿瘤具有更宽的剂量域,显示更优越的治疗效果,对动物肾毒性、消化道毒性也明显减轻。它的抗癌作用机制与顺铂相同,主要是与核苷反应生成核苷-铂复合物,以与 DDP 同样的途径与 DNA 碱基结合,通过阻碍 DNA 复制而发挥抗肿瘤效果,它的一个显著特点是其水溶性是 DDP 的大约 10 倍,主要用于治疗头颈部癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、食管癌、膀胱癌、睾丸肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌等^[6]。

日本 II 期临床研究报告,NDP 的抗癌活性高于或与 DDP 相似,且治疗指数明显大于 DDP,对 DDP 耐药者使用 NDP 仍有效。他们采用 NDP+长春地辛 (VDS) 与 DDP+长春地辛 (VDS) 对比方案,比较两者的有效性和安全性,结果显示两组有效率分别为 12.5%和 15.8%, $P>0.05$,两组无显著差异。副反应中恶心呕吐、食欲不振的发生率 NDP 组明显低于 DDP 组,而血小板减少发生率 NDP 组明显高于 DDP 组^[5]。徐瑞华等^[5]对国产奈达铂的 II 期临床研究亦显示,NDP+VDS 治疗初治的 NSCLC 的有效率 (27.6%) 与

DDP+VDS 的有效率 (25.8%) 无显著性差异,而胃肠道反应和肾毒性较低。在骨髓抑制方面,NDP 组主要是血小板降低明显。另据国外研究证明,NDP 联合化疗面较宽,与多种化疗药物,如紫杉醇、吉西他滨、依立替康等联合具有良好疗效^[1,7,8],对于铂类耐药的 NSCLC 患者,应用 NDP 单药救援化疗,仍有 17%的有效率,提示 NDP 和 DDP 可能无完全交叉耐药性^[9]。

我们观察了 34 例含 NDP 化疗方案和 36 例含 DDP 化疗方案在治疗 NSCLC 的有效性和安全性,结果显示, A 组有效率 32.35%, B 组有效率 34.28%, $P>0.05$, 两组无显著差异。两组中位 TTP 分别为 4.6 个月和 4.8 个月,中位生存期分别为 6.8 个月和 6.5 个月,均无显著差异,与文献报道^[5]相似。不良反应方面, A 组胃肠道反应的发生率明显低于 B 组,其中 A 组主要发生的是 I~II 度 (6/34),且经 5-HT₃ 受体拮抗剂止吐处理后均能很快缓解;而 B 组 III~IV 度恶心呕吐的发生率较高 (9/36),其中 1 例患者因为严重的胃肠道反应而于化疗一周期后退出了临床试验。在肾脏毒性方面,两组未观察到明显差异,可能是由于观察例数较少及化疗周期相对较少所致,有待于更大的样本研究。在骨髓抑制方面,两组白细胞下降发生率分别为 26.47%和 25.00%,无显著差异;血小板下降 A 组较 B 组显著,其中 I~II 级血小板下降 35.29%, III~IV 级血小板下降 17.65%,且降低多发生于用药后 7~10 天,14 天后全部恢复正常。

另外值得一提的是,在过去非小细胞肺癌的治疗中一个主要问题是依从性不好,由于铂类制剂的较严重副反应,仅有 50%的计划方案能够顺利完成,因此,如何使患者能耐受化疗,既能保证接受应有的剂量强度,同时又有很好的生活质量 (QOL),显然是非小细胞治疗成功的核心问题。本组研究中,在患者的 QOL 方面, A 组不需要像 B 组那样进行大量水化, A 组输液量多为 1 000ml 左右 (30/34), B 组

全部病例输液量超过 2 000ml。因而从临床的实用性和便利性上考虑, A 组更容易为临床医生和患者所接受。

国内有学者在研究奈达铂对耐药性鼻咽癌和非小细胞肺癌的治疗作用中发现, 奈达铂可能对于鳞癌的抗癌作用较为突出^[10]; Takigawa 等^[11]在评价奈达铂和 VDS 联合治疗复发的或顽固的非小细胞肺癌的临床研究报道中认为, 奈达铂和 VDS 治疗非小细胞肺癌可能不是一个令人满意的二线治疗方案, 尽管该联合化疗的耐受性较好; 此外, 奈达铂对 NSCLC 患者肿瘤进展时间 (TTP) 和远期生存期的影响, 也都有待于进一步的临床扩大研究。

我们认为, 奈达铂联合化疗方案在治疗非小细胞肺癌方面是安全有效的, 毒副作用较小, 可以耐受并保证了患者的生活质量。

参考文献

- 1 Matsumoto M, Takeda Y, Maki H, et al. Preclinical in vivo anti-tumor efficacy of nedaplatin with gemcitabine against human lung cancer[J]. Jpn J cancer Res, 2001, 92(1):51~58
- 2 康欣梅, 张清媛, 赵文辉. 紫杉醇联合表阿霉素与诺维本联合表阿霉素治疗晚期乳腺癌的临床对比观察[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(18):1040~1044
- 3 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin- based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small- cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(4): 351~360
- 4 Blum RH. Adjuvant chemotherapy for lung cancer- a new standard of care[J]. N Engl J Med, 2004, 350(4): 404~405
- 5 徐瑞华, 管忠震, 姜文奇, 等. 奈达铂治疗非小细胞肺癌的 II 期临床研究[J]. 癌症, 2002, 21(12):1354~1358
- 6 管忠震, 徐瑞华. 奈达铂临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(13):774~779
- 7 Yamada H, Uchida N, Maekawa R, et al. Sequence- dependent antitumor efficacy of combination chemotherapy with nedaplatin, a newly developed platinum, and paclitaxel[J]. Cancer Lett, 2001, 172(1): 17~25
- 8 Kanzawa F, Koizumi F, Koh Y, et al. In vitro synergistic interactions between the cisplatin analogue nedaplatin and the DNA topoisomerase I inhibitor irinotecan and the mechanism of this interaction[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(1): 202~209
- 9 Fukuda M, Shinkai T, Eguchi K, et al. Phase II study of (glycolate- O, O) diamineplatinum (II), a novel platinum complex, in the treatment of non- small lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1990, 26(6):393~396
- 10 胡晓桦, 谢伟敏, 刘志辉, 等. 奈达铂治疗耐药性鼻咽癌和非小细胞肺癌[J]. 中国癌症杂志, 2003, 13(3):265~266
- 11 Takigawa N, Segawa Y, Ueoka H, et al. Combination of nedaplatin and vindesine for treatment of relapsed or refractory non- small- cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2000, 46(4): 272~278

(2005- 03- 23 收稿)

(2005- 05- 20 修回)

(杨红欣校对)

第二届全国肿瘤学进展学术峰会

第二届全国肿瘤学进展学术峰会将于 2005 年 11 月 17~20 日在江苏省无锡市召开。会议由中国医学科学院肿瘤医院、肿瘤研究所、卫生部全国肿瘤防治办公室联合主办, 中国协和医科大学出版社期刊中心, 北京普美讯医药科技发展有限公司、《癌症进展》杂志、无锡市第二人民医院、北京翰通世纪广告有限公司协办。

为了广大肿瘤工作者及时了解当今肿瘤临床诊治和基础研究最新进展的信息, 掌握国内外肿瘤学临床诊疗和基础研究发展的趋势。本届峰会宗旨:“ 高端互动交流, 精萃经验提升”。届时将邀请国内肿瘤界著名教授、专家作精彩报告。欢迎各位同道参加本届学术峰会, 与会者将获得继续医学教育 I 类学分 8 分。此外, 会议期间将出版《癌症进展》杂志增刊, 欢迎肿瘤学工作者积极投稿, 经专家组审定后刊用。

为了配合此次大会, 向国内外专家及代表展示医药产品的新进展, 大会同期将举办新器械和新药品展览展示活动。为各国专家、学者和厂家提供一个良好的交流平台。