

吉西他滨固定剂量率输注联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

龙庭凤^{1,2*}, 沈丽达^{1,2}, 邓明佳^{1,2}, 李云霞^{1,2}, 胡凤娣^{1,2} (1.昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院内一科, 昆明 650118; 2.云南省肿瘤医院肿瘤化疗研究中心, 昆明 650118)

中图分类号 R979.1 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3025-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.18

摘要 目的:观察吉西他滨固定剂量率输注联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效和安全性。方法:选择10例经病理学或细胞学确诊的晚期NSCLC患者,采用吉西他滨联合顺铂治疗,吉西他滨1000 mg/m²用输液泵以固定剂量率10 mg/(m²·min)输注,即100 min完成静脉滴注,d₁和d₈;顺铂25 mg/m²,连用3 d。21 d为1个化疗周期。每个化疗周期均评价毒性反应,2个化疗周期后评价疗效。结果:10例患者均出现不同程度的血液学毒性反应及非血液学毒性反应,其中5例发生Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少,1例发生Ⅲ度皮疹泛发,3例发生Ⅲ度胃肠道不良反应,2例发生Ⅰ度肝损害,10例患者均未见明显心、肾毒性。4例患者接受2个化疗周期后疗效评价为部分缓解2例,疾病稳定2例,临床获益率为40%。结论:吉西他滨固定剂量率输注联合顺铂治疗晚期NSCLC有效,但可能出现严重的血液学毒性和皮疹泛发,临床上需谨慎选择使用。

关键词 吉西他滨;固定剂量率;非小细胞肺癌;化疗

Clinical Observation of Gemcitabine Infusion at Fixed Dose Rate Combined with Cisplatin in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LONG Ting-feng^{1,2}, SHEN Li-da^{1,2}, DENG Ming-jia^{1,2}, LI Yun-xia^{1,2}, HU Feng-di^{1,2} (1.The First Department of Internal Medicine, Yunnan Province Tumor Hospital & The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China; 2.Tumor Chemotherapy Research Center, Yunnan Institute for Tumor Research, Kunming 650118, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of gemcitabine infusion at fixed dose rate combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: 10 patients with advanced NSCLC confirmed by pathological examination received gemcitabine and cisplatin regimen. Gemcitabine 1000 mg/m² was infused intravenously at fixed rate [10 mg/(m²·min)] for 100 min on first day and eighth day; cisplatin 25 mg/m² was administered for 3 days. A chemotherapy cycle lasted for 21 days. The toxic reactions of 2 groups were evaluated after chemotherapy, and therapeutic efficacy was evaluated after two-cycles. RESULTS: 10 patients suffered from hematologic toxicity and non-hematologic toxicity to different extent. 5 cases suffered from Ⅲ-Ⅳ grade leucopenia, and a case suffered from Ⅲ grade generalized rash, 3 cases suffered from Ⅲ grade gastrointestinal ADR, 2 cases suffered from Ⅰ grade hepatic injury; no heart and kidney toxicity was found in 10 cases. After 2 cycles of chemotherapy, therapeutic efficacies of 4 cases was evaluated; 2 cases achieved partial remission and 2 cases were stable with clinical benefit rate of 40%. CONCLUSIONS: Fixed-dose rate infusion of gemcitabine combined with cisplatin is effective for advanced NSCLC, while it results in severe hematological toxicities and generalized rash. It makes us be prudent to utilize this regimen.

KEY WORDS Gemcitabine; Fixed-dose rate; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy

吉西他滨(Gemcitabine, GEM)是阿糖胞苷类似物,属抗代谢类抗癌药物,该药在体内被转化为双氟脱氧三磷酸胞苷,可掺入DNA使DNA链发生断裂,从而起到细胞毒的作用。GEM联合顺铂是治疗非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)的一线标准化疗方案,有研究表明^[1-2],该方案总有效率为30%左右。GEM在临床上的标准用法是30 min静脉滴注,但有研究表明^[3-6],GEM以10 mg/(m²·min)的固定剂量率(Fixed dose rate, FDR)输注较30 min输注具有明显的药理学优势,有可能提高恶性肿瘤化疗的效果,但由于FDR输注[GEM10 mg/(m²·min)]延长了GEM的用药时间,其毒性反应

可能也会发生改变。因此,笔者观察了FDR输注GEM联合顺铂治疗晚期NSCLC患者的临床疗效和安全性,旨在探讨FDR输注GEM在临床上的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年1月—2012年8月在云南省肿瘤医院接收治疗的10例晚期NSCLC患者,按国际抗癌联盟(Union for international cancer control, UICC)2009版肺癌TNM分期,病期均为Ⅳ期,8例为已接受过化疗复发或转移的患者,2例为初治患者。其中,男性6例,女性4例;年龄39~64岁,平均(51.7±8.16)岁;鳞癌4例,腺癌6例。入选标准:(1)经病理学或细胞

* 主治医师,博士。研究方向:肿瘤化疗。电话:0871-68100060

学确诊的晚期 NSCLC 患者; (2) 功能状态评分 (KPS) 均 ≥ 70 分; (3) 预计生存期 ≥ 3 个月; (4) 治疗前所有患者无明显肝、肾功能损害, 白细胞计数 (WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/L$, 血小板计数 (PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$, 心电图检查等均未发现化疗禁忌证。所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

采用 GEM 联合顺铂治疗, GEM (江苏豪森药业股份有限公司) $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$, 用输液泵以 $\text{FDR } 10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ 输注, 即 100 min 静脉滴注, d_1 和 d_8 ; 顺铂 (云南个旧生物药业有限公司) $25 \text{ mg}/\text{m}^2$, 连用 3 d。21 d 为 1 个化疗周期。常规使用 5-羟色胺 3 (5-HT₃) 受体拮抗药和甲氧氯普胺止呕治疗; 视患者具体情况及有无禁忌证, 酌情使用地塞米松。退出标准: (1) 患者依从性差, 不能完成试验; (2) 2 个化疗周期后疗效评价为疾病进展; (3) 严重不良反应不能耐受; (4) 患者主动要求退出; (5) 患者发生其他课题组认为应该退出的情况。

1.3 毒性反应分级

参照美国国立癌症研究院不良事件通用毒性标准第 3 版 (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3.0, NCI-CTCAE V3.0) 对血液学及非血液学毒性反应标准分级进行毒性反应评价, 分为 I ~ IV 度。

1.4 疗效判定标准

每个化疗周期均评价毒性反应; 2 个化疗周期后根据影像学资料评价疗效。按 2000 年实体瘤的疗效评价标准 (RECIST) 分为完全缓解 (Complete response, CR)、部分缓解 (Partial response, PR)、疾病稳定 (Stable disease, SD) 和疾病进展 (Progressive disease, PD)。总有效率 (RR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 $\times 100\%$; 临床获益率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料及 KPS 评分

患者一般资料及 KPS 评分详见表 1。

表 1 患者一般资料及 KPS 评分

Tab 1 General information of patients and KPS score

患者编号	性别	年龄, 岁	病理类型	KPS 评分
1	男性	39	腺癌	80
2	男性	40	鳞癌	80
3	女性	45	腺癌	80
4	女性	61	腺癌	70
5	男性	64	鳞癌	70
6	男性	60	鳞癌	80
7	女性	58	腺癌	80
8	男性	42	腺癌	90
9	男性	55	鳞癌	80
10	女性	53	腺癌	80

2.2 患者毒性反应

血液学毒性方面, 10 例患者各化疗周期均有不同程度白细胞、血小板降低, 多发生于第 4~15 天。III ~ IV 度白细胞减少 5 例, I ~ II 度 5 例; IV 度血小板减少 2 例, I ~ II 度 5 例; I 度血红蛋白 (Hb) 减少 4 例。

非血液学毒性方面表现: (1) 消化道不良反应主要表现为恶心呕吐, 其中 I ~ II 度 7 例, III 度 3 例; I 度肝功能损伤 2 例, 经治疗后均好转。(2) 皮肤不良反应表现为皮肤瘙痒和皮疹,

其中 I 度 2 例, III 度 1 例 (该例因发生 III 度皮疹泛发且合并白细胞减少 IV 度, 更改为 GEM 标准方案或其他化疗方案)。其他非血液学毒性还包括乏力、纳差、脱发、便秘等, 但程度均较轻。10 例患者均未见明显心、肾毒性。患者毒性反应详见表 2。

表 2 患者毒性反应统计

Tab 2 Toxic reaction of patients

患者编号	毒性反应						
	WBC	Hb	PLT	皮疹	胃肠道	肝功能	肾功能
1	I	0	I	0	II	0	0
2	III	0	0	0	II	0	0
3	II	0	II	I	II	0	0
4	III	0	I	0	III	I	0
5	II	I	0	I	I	0	0
6	III	0	I	0	II	0	0
7	IV	I	I	III	II	I	0
8	II	0	0	0	I	0	0
9	II	I	IV	0	III	0	0
10	IV	I	IV	0	III	0	0

2.3 患者疗效评价

6 例患者行 1 个化疗周期后, 因血液学毒性和严重皮肤不良反应, 更改为 GEM 标准方案或其他化疗方案, 未能对 FDR 输注 GEM 联合顺铂治疗的有效性进行评价。4 例患者完成 2 个化疗周期后, 于第 3 个化疗周期前进行疗效评价, 结果 PR 2 例, SD 2 例, 临床获益率为 40%。患者疗效评价详见表 3。

表 3 患者疗效评价

Tab 3 Evaluation of therapeutic efficacy

患者编号	化疗周期	疗效评价
1	2	SD
2	1	
3	2	PR
4	1	
5	2	PR
6	1	
7	1	
8	2	SD
9	1	
10	1	

3 讨论

在抗肿瘤治疗过程中, 不同的给药方式以及不同的药物剂量可以导致治疗反应的不同, 从而得到不同的治疗效果。GEM 是细胞周期特异性抗肿瘤药, 药物进入体内后, 经脱氧胞苷激酶磷酸化转化为抗肿瘤作用的活性物质吉西他滨三磷酸盐, 竞争性抑制 DNA 链的延长, 导致 DNA 片段形成和细胞死亡, 在此过程中其脱氧胞苷激酶是限速酶, 其酶活性与 GEM 化疗疗效及敏感性密切相关^[7]。有研究显示^[1-5], 标准 30 min 输注时由于吉西他滨代谢酶过饱和从而影响细胞内吉西他滨三磷酸盐的累积, 使临床疗效降低; 而当 GEM 以 FDR 输注时, 血浆中吉西他滨浓度维持在 15~20 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 使细胞内活性成分吉西他滨三磷酸盐达到最高浓度, 从而提高疗效, 因此 GEM 抗肿瘤作用具有时间依赖性。Tempero M 等^[8]进行的 II 期临床试验表明, GEM 以 FDR 输注治疗晚期胰腺癌, 疗效优于标准的 30 min 静脉滴注, 主要表现为中位生存期 (8 个月 vs. 5 个月, $P=0.013$)、1 年生存率 (28.8% vs. 9.0%, $P=0.014$) 和 2 年生存

率(18.3% vs. 2.2%, $P=0.007$)均有不同程度的改善,提示GEM的输注率可能对其疗效有影响,可获得更好的生存期。而在另一项针对晚期胰腺癌患者的Ⅲ期随机临床试验中,FDR输注GEM给药组与GEM标准给药组相比,中位生存期有所提高(6.2个月 vs. 4.9个月, $P=0.04$),但该结果未达到试验规定的有效性标准,并且FDR输注GEM给药组的Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少和血小板减少更常见^[9]。因此,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)专家组将FDR输注GEM给药10 mg/(m²·min)视为标准的GEM 30 min输注方案的合理替代用法,作为2B类证据推荐(2B类是基于低水平证据提出的建议,专家组基本同意,无明显分歧)。本研究10例患者中有4例完成2个化疗周期,患者疗效评价为PR 2例、SD 2例,临床获益率为40%,提示该方案治疗有效。

Ceribelli A等^[10]的一项Ⅱ期随机对照临床研究比较了FDR输注GEM与标准输注法治疗112例欧洲晚期NSCLC患者的疗效,结果FDR输注GEM在有效率和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)显示出一定的优势,但两者比较差异无统计学意义。该研究还发现,FDR输注GEM在脑转移患者中取得了较高的有效率(67%);而在不良反应方面,Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞下降的发生率为16%,Ⅲ~Ⅳ度血小板下降的发生率为7%。杨琼等^[11]对FDR输注GEM治疗晚期非小细胞肺癌随机对照试验进行Meta分析,涉及648例患者,结果显示FDR输注GEM组与对照组比较,1年生存率提高6%,客观缓解率提高5%,Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少增加25%,血小板减少增加19%,贫血增加8%,恶心呕吐增加4%。Qiu MT等^[12]对FDR输注GEM治疗NSCLC患者的6项临床试验进行Meta分析,涉及867例患者,结果显示FDR输注GEM与标准的30 min输注有相同的总生存率和1年生存率;然而,更容易发生Ⅲ~Ⅳ度血液学毒性反应(中性粒细胞减少,白细胞减少症和贫血)和非血液学(腹泻和疲劳)毒性反应。本研究10例患者中Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少5例,Ⅳ度血小板减少2例,Ⅲ度恶性呕吐3例,3例出现不同程度的皮肤瘙痒和皮疹,其中1例发生Ⅲ度皮疹泛发。本组患者治疗过程中血液学毒性反应明显,且出现了中、重度的皮肤不良反应,因此未进行进一步的对照研究。FDR输注GEM给药毒性较30 min标准用法毒性大的原因可能与GEM输注时间越长,分布体积越广,半衰期越长,抗癌时间越长的药理学特点以及骨髓中造血细胞生长增殖较快(S期的细胞多)的特点有关。

综上所述,本研究采用FDR输注GEM联合顺铂治疗晚期NSCLC患者,有一定的临床获益率,但同时毒性反应明显,其中血液学毒性反应显著增加,且有皮疹泛发的风险,临床选择使用需谨慎。由于本研究样本量较小,且为非随机对照研究,与既往资料相比,治疗的毒性反应比较突出。因此,本结论需谨慎对待。FDR输注GEM给药作为一种新的给药方式,还需临床进一步验证其疗效、毒性反应、最适宜的剂量以及对肿瘤远期生存的影响。

参考文献

[1] Veltkamp SA, Beijnen JH, Schellens JH. Prolonged versus standard gemcitabine infusion: translation of molecular pharmacology to new treatment strategy[J]. *The Oncologist*, 2008, 13(3):261.

[2] Wang LR, Liu J, Huang MZ, et al. Comparison of pharmacokinetics, efficacy and toxicity profile of gemcitabine using two different administration regimens in Chinese patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8(5):307.

[3] Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial[J]. *Gynecol oncol*, 2008, 109(3):329.

[4] 王临润,张国兵,黄明珠.吉西他滨固定速率输注的峰浓度与血液学毒性的相关性研究[J]. *浙江大学学报:医学版*, 2007, 36(4):391.

[5] Caffo O, Fallani S, Marangon E, et al. Pharmacokinetic study of gemcitabine, given as prolonged infusion at fixed dose rate, in combination with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(6):1197.

[6] Mortazavi A, Ling Y, Martin LK, et al. A phase I study of prolonged infusion of triapine in combination with fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(3):685.

[7] Kroep JR, Loves WJ, Van der Wilt CL, et al. Pretreatment deoxycytidine kinase levels predict in vivo gemcitabine sensitivity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(6):371.

[8] Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*. 2003, 21(18):3402.

[9] Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23):3778.

[10] Ceribelli A, Gridelli C, De Marinis F, et al. Prolonged gemcitabine infusion in advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized phase II study of two different schedules in combination with cisplatin[J]. *Cancer*, 2003, 98(2):337.

[11] 杨琼,江志敏,郭双双,等.吉西他滨固定剂量率输注一线治疗晚期胰腺癌随机对照试验的Meta分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(1):57.

[12] Qiu MT, Ding XX, Hu JW, et al. Fixed-dose rate infusion and standard rate infusion of gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of six trials[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(6):861.

(收稿日期:2013-02-04 修回日期:2013-03-24)