

顺铂时辰给药合并羟基喜树碱治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

吴江,袁志敏,林晓辉,余海清,张岚,庞世权

Cisplatin Chronotherapy and Non-chronotherapy Combined with HCPT in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

WU Jiang, YUAN Zhi-min, LIN Xiao-hui, YU Hai-qing, ZHANG Lan, PANG Shi-quan

Department of Oncology, Eighth People's Hospital, Shenzhen 518101, China

Abstract Objective To evaluate chemotherapy efficacy and toxicity of Cisplatin chronotherapy and non chronotherapy combined with HCPT on advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Fifty-nine cases of stage b~ advanced non-small cell lung cancer were random divided into two groups, one group treated with Cisplatin chronotherapy and HCPT regimen, the other treated with Cisplatin non chronotherapy and HCPT regimen. The dose of two drugs was the same in two groups [Cisplatin 14 mg/ (m² · d), HCPT 6 mg/ (m² · d)], two drugs were intravenous drip d₁₋₅; the Cisplatin chronotherapy group, Cisplatin was given on at eighteen o'clock, HCPT was given in routine (at half past nine), the Cisplatin non chronotherapy group, the Cisplatin and HCPT was given in routine, the treatment was recycled every 21 days, the therapeutic effect and side-effects was evaluated over 2 cycles. **Results** In chronotherapy group, PR was 13 cases, SD was 13 cases, PD was 4 cases, CR + PR was 43.3%, in non chronotherapy group, PR was 9 cases, SD was 17 cases, PD was 3 cases, CR + PR was 31.0%, (P=0.051), In chronotherapy group, median survival time was 6.62 months, 12 months survival rate was 30.4% (9/30), 18 months survival rate was 13.3% (4/30), in non chronotherapy group, median survival time was 5.06 months, 12 months survival rate was 24.1% (7/29), 18 months survival rate was 3.4% (1/29), The side effects was the same in two groups. **Conclusion** Cisplatin chronotherapy combined with HCPT is regarded as a valuable regimen for advanced non-small cell lung cancer, but it needs to be further studied and evaluated in randomized trial.

Key words: Cisplatin; Hydro Camptothecin; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Chronotherapy

摘要:目的 探索顺铂(DDP)时辰给药与常规给药合并羟基喜树碱(HCPT)治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和副作用。方法 59例 b~ 期非小细胞肺癌患者随机分为两组,顺铂时辰给药合并羟基喜树碱组(时辰化疗组)和顺铂、羟基喜树碱常规给药组(常规化疗组),两组顺铂和羟基喜树碱的剂量相同,顺铂 14 mg/ (m² · d),羟基喜树碱 6 mg/ (m² · d),两药连用 5 天,21 天为 1 周期,时辰化疗组顺铂在 18 00 用药,其他用药时间相同。每例连用两周期以上评价疗效。结果 时辰化疗组 PR 13 例,SD 13 例,PD 4 例,有效率(CR + PR)43.3%,常规化疗组 PR 9 例,SD 17 例,PD 3 例,有效率 31.0%,两组比较 P = 0.051。时辰化疗组中位生存期 6.62 个月,12 个月生存率 30.4% (9/30 例),18 个月生存率 13.3% (4/30)。常规化疗组中位生存期 5.06 个月,12 个月生存率 24.1% (7/29),18 个月生存率 3.4% (1/29);时辰化疗组的有效率和生存期较常规组有优势。血液学毒性和消化系统等副作用两组相仿。结论 顺铂时辰给药合并羟基喜树碱治疗晚期非小细胞肺癌有临床应用价值。

关键词: 羟基喜树碱;顺铂;非小细胞肺癌;化疗;时间治疗学

中图分类号:R730.53;R734.2;R96 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)11-0877-04

0 引言

化学治疗是晚期非小细胞肺癌的主要手段之一,铂类化疗药物目前仍然是 NSCLC 的基础药物,

铂类与第三代化疗药物联合是目前广泛应用的化疗方案。羟基喜树碱是从我国特有的珙桐科植物喜树(Camptotheca auminata decaisne)中分离得到的纯天然抗肿瘤药物,其有广谱抗癌作用、不易产生多药抗药性、与多种抗癌药合用有较高疗效。抗癌药物在不同时间应用,其疗效和毒性是随着生物日周期节率的改变而波动,其范围可达 50% 或更多,这称

收稿日期:2007-07-04;修回日期:2007-08-09

作者单位:518101 广东深圳市第八人民医院肿瘤科

作者简介:吴江(1956-),男,本科,主任医师,主要从事肿瘤内科的研究工作

为时辰耐受性和时辰效力(Chrono-tolerance and efficacy)。研究发现烷化剂、铂类、蒽环类、嘧啶拮抗剂等细胞毒药物的药代动力学参数可随给药时间的不同而发生这种波动,法国 Levi F 等将上述几类药物的特性引入临床,开展大肠癌等的时辰化疗并取得颇为满意的效果。顺铂的时辰用药与羟基喜树碱治疗晚期非小细胞肺癌少有报道,我们 2001 年 3 月至 2003 年 11 月采用顺铂(DDP)时辰用药与常规用药合并羟基喜树碱对 59 例晚期非小细胞肺癌进行分组治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

59 例经病理学确诊的晚期非小细胞肺癌患者,男 44 例,女 15 例,年龄 42~83 岁,中位年龄 58.3 岁。初治 46 例,复治 13 例(复治病人曾用紫杉醇+卡铂方案 8 例,诺维本+卡铂 1 例,诺维本+顺铂 2 例,紫杉醇+健择 2 例)。复治患者在本次化疗前停止放、化疗一个月以上,所有病人化疗前检查肝肾功能及血像无异常,心电图或超声心动图正常;全部病例均有可测量病灶。

59 例病人随机分为 2 组:顺铂时辰给药+羟基喜树碱组(时辰化疗组)和顺铂常规给药+羟基喜树碱组(常规化疗组)。时辰化疗组 30 例,男 23 例,女 7 例, B 期 8 例, C 期 22 例;腺癌 18 例,鳞癌 11 例,大细胞癌 1 例;脑转移 5 例,骨转移 10 例,肝转移 3 例,胸膜转移并胸腔积液 5 例,心包转移并心包填塞 1 例,合并肺炎 6 例。KPS 评分 90 分 6 例,80 分 10 例,70 分 8 例,60 分 5 例,50 分 1 例;初治 22 例,复治 8 例。常规化疗组 29 例,男 21 例,女 8 例, b 期 10 例, c 期 19 例;腺癌 17 例,鳞癌 12 例;脑转移 4 例,骨转移 9 例,肝转移 1 例,胸膜转移并胸腔积液 4 例,心包转移并心包填塞 1 例,合并肺炎 7 例。KPS 评分 90 分 7 例,80 分 10 例,70 分 6 例,60 分 5 例,50 分 1 例;初治 24 例,复治 5 例。两组病人在年龄、性别、分型、分期、KPS 评分、初治和复治病人的例数等方面均有可比性。

1.2 方法

1.2.1 化疗药物与剂量 DDP14 mg/(m²·d), HCPT6 mg/(m²·d), 静滴,第 1~5 天,化疗前常规给予恩丹西酮+地塞米松止呕;21 天为 1 周期,每例病人最少应用 2 周期以上。白细胞降至 II 度时应用 G-CSF。心包填塞和大量胸腔积液病人先穿刺抽液,解除心包填塞和积液压迫后即给予化疗;合并肺炎患者在有效抗感染控制炎症后给予化疗。

1.2.2 用药时间 时辰化疗组:HCPT 每天 9:30

开始,静滴 40 min,DDP 每天 18:00 开始,静滴 60 min。常规化疗组:HCPT 每天 9:30 开始,静滴 40 min,DDP 每天于 HCPT 应用后静滴 60 min。

1.2.3 观察指标 接受化疗 2 周期以上(含 2 周期)者方可评价,疗效评定按 RECIST 评定标准(测定肿瘤最大直径的变化率),分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),无变化(SD),进展(PD),有效率为 CR+PR。化疗的毒副反应按 WHO 抗癌药物常规毒副反应分级(Ⅰ~Ⅳ级)标准进行评价。生存期从开始化疗至死亡或未次随访时间计算。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计分析软件,²检验。

2 结果

2.1 疗效与生存期

59 例病人均完成 2 周期以上的化疗并能进入评价。时辰化疗组中 7 例化疗 2 周期,13 例 3 周期,3 例 4 周期,4 例 5 周期,3 例 6 周期,无 CR 病例,PR13 例,SD13 例,PD4 例。常规化疗组中 9 例化疗 2 周期,14 例 3 周期,2 例 4 周期,2 例 5 周期,2 例 6 周期,无 CR 病例,PR9 例,SD17 例,PD3 例。两组患者生存疗效见表 1。复治病人时辰化疗组 PR3 例(3/8,37.5%),而复治病人常规化疗组无 PR 病人。

表 1 两组患者疗效比较 n(%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR
时辰化疗组	30	0(0.0)	13(43.3)	13(43.3)	4(13.4)	13(43.3)
常规化疗组	29	0(0.0)	9(31.0)	17(58.6)	3(10.4)	9(31.0)

P=0.051

中位生存期和总生存期:时辰化疗组分别为 6.62 个月和 9.65 个月,常规化疗组 5.06 个月和 7.34 个月,时辰化疗组和常规化疗组的生存情况,见表 2。

表 2 两组生存情况 [n(%)]

组别	n	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
时辰化疗组	30	21(70.0)	18(60.0)	9(30.0)	4(13.3)	1(3.3)
常规化疗组	29	14(48.2)	10(34.5)	7(24.1)	1(3.4)	1(3.4)

注:两组经统计学处理未见明显差异(P>0.05)

2.2 毒副反应

两组化疗病人的毒副反应主要有白细胞减少、脱发、乏力、恶心呕吐,其发生率和程度两组无明显差异,大部分的毒性反应均为 I~II 度。时辰化疗组有 1 例 79 岁女性患者,第二疗程后疗效达 PR,但第三疗程因没有及早地预防性给予 G-CSF,第八天白细胞减少至 0.17×10⁹/L,血小板 II 度下降(29×

表 3 两组毒副反应比较

毒性反应	时辰化疗组						常规化疗组					
	0	1	2	3	4	~ (%)	0	1	2	3	4	~ (%)
白细胞减少	13	9	5	2	1	56.7	14	5	7	2	1	51.7
血小板减少	27	0	2	1	0	10.0	26	3	1	0	0	13.8
贫血	24	2	2	2	0	20.0	23	2	3	1	0	20.7
恶心呕吐	21	6	3	0	0	30.0	19	7	3	0	0	34.5
乏力	16	6	5	3	0	46.7	14	7	6	2	0	51.7
脱发	0	16	14	0	0	100.0	0	14	15	0	0	100.0
腹泻	27	3	0	0	0	10.0	25	4	0	0	0	13.8
肾功能异常	29	1	0	0	0	3.3	29	0	0	0	0	0.0
肝功能异常	30	0	0	0	0	0.0	29	0	0	0	0	0.0
心电图异常	30	0	0	0	0	0.0	29	0	0	0	0	0.0

10⁹/L), 给予足够剂量的 G-CSF 和输注白细胞未能恢复, 最后并发严重肺炎死亡。其他病人在给予 G-CSF 后在下周期化疗前白细胞均能恢复正常; 两组血小板下降和贫血发生率不高; 基本不影响肝肾功能、心脏功能; (时辰化疗组有 1 例一度肾功能损害, 经治疗后可恢复正常), 见表 3。

3 讨论

在非小细胞肺癌的病人中, 65% ~ 80% 的患者在确诊时已属中晚期, 大部分失去手术机会, 化学治疗在此占有重要地位。铂类化疗药物作为治疗 NSCLC 的基础药物, 与其他化疗药物联合仍然扮演着重要的角色; 羟基喜树碱主要作用于 S 期细胞, 作用靶点是 DNA 拓扑异构酶 I (TOPOI), 参与调节 DNA 的拓扑构象, 涉及 DNA 复制、修复及 RNA 转录, 导致双链 DNA 断裂和不可逆的 DNA 复制停滞, 最后致细胞凋亡; 近来研究其作用机制时发现羟基喜树碱能使 HL160 细胞产生典型的凋亡变化, 还能促进 HL160 细胞和 U937 细胞向成熟方向分化, 说明羟基喜树碱对癌细胞有诱导分化作用, 由于具有独特的作用位点, 有广谱抗癌作用, 不易产生多药抗药性, 与铂类、鬼臼类、嘧啶拮抗剂、阿霉素、TOPO II 抑制剂和细胞因子联合应用有增加疗效的协同作用, 但若与以上药物在同一时间给药却无协同作用甚至相反而产生拮抗作用, 疗效降低^[1,2]。抗癌药物的时辰化疗是根据药物的时辰耐受性和时辰效力 (Chrono-tolerance and Chrono-efficacy) 原理, 即药物在不同时间应用, 其疗效和毒性是随着生物日周期节率的改变而波动, 其范围可达 50% 或更多^[3-6]。不同的化疗药物在其治愈率高峰期时间给药可提高疗效, 研究发现烷化剂、铂类、阿霉素、氟尿嘧啶等在已知的峰值浓度时间用药, 剂量与常规或在谷值浓度时间相同, 但疗效提高。法国 Levi F

等开展将草酸铂、氟尿嘧啶和醛氢叶酸钙等药对结直肠癌的时辰化疗并取得颇为满意的效果^[7-9]。

顺铂在 18:00 给药不但疗效高, 而且副作用也较其他时间用药减低。另外还注意到用药时间不同, 病人的药物排泄差别也大, 比如顺铂在患者起床前的 1 h 静脉给药, 其用药 30 min 内尿排泄浓度和用药 4 h 尿中最大浓度及 4 h 内排泄率均高于其他时间^[10]。但临床上顺铂的时辰用药与羟基喜树碱治疗晚期非小细胞肺癌少有报道。本组应用顺铂时辰用药方法和羟基喜树碱联合治疗 b 和 c 期 NSCLC 病人并与顺铂常规时间给药法比较, 结果顺铂时辰给药组 30 例病人有效率 (CR + PR) 43.3%, 而顺铂常规给药组有效率 31.0%, 尽管两组有效率在统计学上无明显差异 (P = 0.051), 但疗效仍显示有改善的趋势; 值得注意的是顺铂时辰给药组对复治患者仍有效, 提示有进一步增加临床病例使用顺铂时辰给药观察的必要; 顺铂时辰给药组中位生存期 6.62 个月, 总生存期 9.65 个月, 12 个月生存率 30.0% (9/30 例), 与有关文献报道的以铂类为基础的兩药方案疗效和生存期相近^[11]; 顺铂常规给药组中位生存期和总生存期分别为 5.06 个月和 7.34 个月。时辰化疗组和常规化疗组的 6 个月生存率分别是 70.0% (21/30) 和 48.27% (14/29), 9 个月生存率分别是 60.0% (18/30) 和 34.5% (10/29), 12 个月生存率分别是 30.0% (9/30) 和 24.1% (7/29), 时辰化疗组存活 18 个月有 4 例, 常规化疗组 1 例, 虽然两组有效率和生存期在统计学上未见显著差异, 但顺铂时辰化疗较顺铂常规给药有优势。

顺铂联合羟基喜树碱的毒性反应较少, 主要毒性反应为白细胞减少和脱发, 两组 59 例病人白细胞减少共有 32 例, 其中大部分为中度 (81.3%, 26/32), 轻度仅 6 例 (18.7%), 贫血和血小板减少不严重, 表明这两药对骨髓抑制毒副作用不大;

但值得注意的是一例白细胞 度减少的 79 岁女性患者,第二疗程后疗效达 PR,但由于没有采用预防性给予 G-CSF,第三疗程第八天白细胞就减少至 $0.17 \times 10^9/L$,血小板 度下降($29 \times 10^9/L$),此时给予足够剂量的 G-CSF 和输注白细胞未能恢复,最后并发严重肺炎死亡,这提示对老年患者在化疗时用药需个体化,多周期用药可能对骨髓抑制有蓄积毒性,应及时提早应用 G-CSF 预防白细胞的严重减少,以避免严重的化疗相关并发症发生。两组病人均有可逆性的 ~ 度脱发。其次的毒性反应为恶心呕吐和乏力,均为 ~ 度,可耐受,对症处理后较快消失。时辰化疗组肾功能轻度损害 1 例,表现为可逆性的尿毒氮(BUN)和肌酐(Cr)轻度升高;无心脏和肝脏毒性,提示本方案在身体状况评分较差和年龄偏大的病人应用亦能耐受。

本组晚期 NSCLC(尤其以 期为主)的病人应用顺铂时辰用药联合羟基喜树碱方案治疗,临床疗效较好,毒性反应可耐受,有较满意的临床获益率,临床有进一步研究应用价值。

参考文献:

[1] 潘启超, 胥彬. 肿瘤药理学与化疗治疗学[M]. 郑州:河南医

- 科大学出版社,2000,191-194.
- [2] 刘建. 羟基喜树碱类药物作用机制及在合并治疗中机理的研究[J]. 中国肿瘤临床,1998,25(5):223-251.
- [3] Levi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cancer[J]. Pathol Biol (Paris),1996,44(7):631-644.
- [4] Levi F. Chrono-chemotherapy and dose intensity [J]. Bull Cancer,1995,82(suppl 1):29-36.
- [5] Focan C. Marker rhythms for cancer chronotherapy. From laboratory animals to human beings [J]. In Vivo,1995,9(4):283-298.
- [6] Focan C. Circadian rhythms and cancer chemotherapy [J]. Pharmacol Ther,1995,67(1):1-52.
- [7] Levi F. Chronotherapy for gastrointestinal cancer [J]. Curr Opin Oncol,1996,8(4):334-341.
- [8] Levi F, Zidani R, Misset JL, et al. Randomised Multicenter trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy [J]. Lancet,1997,350(9079):681-686.
- [9] Levi F. Chronopharmacology of anticancer agents. Physiology and pharmacology of biological rhythms [M]. Berlin:Springer Verlag,1997. 299-331.
- [10] 何绍雄,宋开源,苏兆虞. 时间药理学与时间治疗学 [M]. 天津:天津科学出版社,1998. 164-165,246-251.
- [11] 宋恕平,梁军,苗志敏. 中国临床肿瘤学教育专辑(2005) [M]. 青岛:中国海洋大学出版社,2005. 41-43.

[编辑校对:刘红武]