

· 病例报告与分析 ·

高剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗晚期肺腺癌无病生存15年1例并文献回顾*

杨 晟 石远凯 何小慧 韩晓红 胡兴胜 赵丽雅 林 华

关键词 高剂量化疗 造血干细胞移植 非小细胞肺癌 紫杉醇
doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20142176

患者男,36岁,于1998年4月因“胸闷、气短、咯血2月”就诊于外院,查胸部CT示右肺上叶前段一类椭圆形软组织影,边缘见细毛刺。临床考虑右肺癌可能,遂给予右肺上叶切除加淋巴结清扫术。术后病理经中国医学科学院肿瘤医院复阅,确诊为右上肺低分化腺癌,病理分期为I B期。术后行丝裂霉素/长春地辛/顺铂三药联合方案辅助化疗4周期,此后定期复查。

患者于1999年3月来院复查,胸部CT示双肺转移,查痰细胞学发现癌细胞。患者既往体健,吸烟23年,40支/日。身高174 cm,体重77 kg,体表面积为1.92 m²,KPS评分100。体格检查无明显异常体征。于1999年3月开始接受长春瑞滨联合顺铂方案化疗4周期(长春瑞滨50 mg 静脉输注,第1天,40 mg 静脉输注,第8天;顺铂80 mg 静脉输注,第2、3天;21天为1周期),其后复查CT评价疗效达完全缓解(complete response, CR)。6月21日开始接受长春瑞滨/顺铂方案联合粒细胞集落刺激因子动员造血干细胞,具体为长春瑞滨50 mg 静脉输注,第1、5;顺铂80 mg 静脉输注,第2、3天;重组人粒细胞集落刺激因子(格拉诺赛特)250 mg/日,皮下注射,自第11至第16天。出现以下不良反应(按CTCAE 4.0标准回顾性分级):乏力1度、贫血2度、白细胞减少2度、中性粒细胞减少2度。于1999年7月6日至7日行自体外周血干细胞采集,共采集造血干细胞4.57×10¹⁰个。同年7月26日开始接受紫杉醇联合依托泊苷、异环磷酰胺方案高剂量化疗,具体为紫杉醇570 mg 持续输注24 h,第-8天;210 mg 持续输注24 h,第-7天(总量406 mg/m²),依托泊苷500 mg/d 静脉输注,第-6天至第-3天,200 mg 静脉输注,第-2天(总量1 146 mg/m²),异环磷酰胺5.0 g/d 静脉输注,第-6天至第-2天(总量13 000 mg/m²);美司钠3.2 g/日,静脉输注,第-6天至第-2天。于1999年8月3日给予干细胞回输。高剂量化疗期间出现以下不良反应:白细胞减少4度、中性粒细胞减少4度、血小板减少4度、贫血3度、发热性中性粒细胞减少4度;皮疹1度、关节疼痛3度、口腔黏膜炎3度、食欲减退1度、恶心1度、腹泻3度、外周感觉神经毒性3度、外周运动神经毒性3度、肛周溃疡2度、低钾血症3度。经抗感染、对症支持治疗后毒性消失,未遗留神经毒性。此后患者定期

复查,截至2014年10月未见肿瘤复发,生活质量良好。

小结 标准剂量化疗对晚期肺癌的疗效有限。粒细胞集落刺激因子的临床应用,以及干细胞采集、冻存、复苏技术的发展,使得大幅度提高化疗剂量成为可能。一些研究探索采用造血干细胞支持下的高剂量化疗治疗晚期肺癌,多数研究集中在小细胞肺癌上。

高剂量化疗治疗非小细胞肺癌的资料相对有限。目前国内尚无病例报告和临床研究数据。国外尚无对照试验报告,但有一些小宗的临床研究结果(表1)。高剂量化疗治疗非小细胞肺癌的早期研究数据来自于纳入多种肿瘤患者的临床试验。Williams等率先报告了针对非小细胞肺癌的I/II期试验。该试验使用了两种双药联合方案,虽缓解率较高,但没有CR的患者,并且缓解期和生存期均不长。较显著的非血液学毒性包括胃肠道毒性、出血性膀胱炎和心肌病。治疗相关死亡率达13%。

英国的一项研究采用了两个类似的4药方案,研究中CR率和总缓解率均很高,但缓解持续时间和总生存期都欠理想。其非血液学毒性并不严重,治疗相关死亡率与Williams的研究持平。

一项德国的协作研究选择了经常规化疗后达完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)的患者给予高剂量化疗。在高剂量化疗后,多数患者能改善或维持既往的缓解状态。但与既往的研究相比,缓解持续时间和总生存期并无改善。此项研究的治疗相关死亡率较之前报告的研究有所下降。

上述研究采用了以烷化剂和铂类为基础的高剂量化疗方案。在此后的研究,相对较新的药物紫杉醇被纳入到化疗方案中来。De Giorgi等^[1]的研究汇总了欧洲骨髓移植组(European Group for Bone Marrow Transplantation, EBMT)15年间的病例,包括了经多种诱导方案和预处理方案的患者。36例患者中,大部分(27例)在高剂量化疗前接受1或2周期的动员/诱导化疗。全组的完全缓解率为8%,总缓解率为44%,5例(14%)稳定(stable disease, SD),15例(42%)进展(progressive disease, PD)。中位随访48个月时,全组中位生存期为7个月。1例III B期患者经多周期高剂量化疗后无病生存超过71

作者单位:中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科,国家新药(抗肿瘤)临床研究中心,抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室(北京市100021)

*本文课题受国家“九五”攻关课题(编号:A20199610396-906-01-12),卫生部优秀青年科技人材专项基金(编号:B121994002),人事部归国留学人员启动基金(B311994001),高等学校博士学科点专项科研基金(编号:20010023018、20050023045、B201995002),霍英东高等院校青年教师基金(编号:B231996001)资助

通信作者:石远凯 syuankai@cicams.ac.cn

个月,而1例IV期患者在经1周期高剂量化疗后无病生存超过149个月,仍在随访中。这2例提示诱导治疗的疗效可预示高

剂量治疗方案后的转归。无治疗相关死亡,重要的3度及以上毒性包括:外周神经毒性、乏力、口腔炎。

表1 高剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

Table 1 Clinical trials of high dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation for advanced non-small cell lung cancer

Author	Study phase	Patient characteristics	Patient number	Stem cell mobilizing chemotherapy	High dose chemotherapy	Response	Median OS	TRM
Williams	Phase I/II	Stage IV	15	NR	CTX/ TSPA; CTX/ TSPA/ MEL; 1 cycle	CR 0/13 (0%); PR 7/13 (47%)	16 weeks	2/15 (13%)
Gomm	Phase I/II	Stage III B/IV	23	NR	CTX/ IFO/ HN/ MMC; DDP/ IFO/ HN ₂ / MMC; 1 cycle	CR 5/23 (22%); RR 17/23 (74%)	6 months	3/23 (13%)
Fetscher	Phase I/II	Various stages; With PR or CR after pre-specified chemotherapy	25	VP-16/IFO/DDP/EPI	VIC-E; EPI/ VP-16/ CBP/ IFO; 1 cycle	23/24 (92%) maintained prior responses; 1/24 NC.	17 months (stage I-III B); 10 months (stage IV)	1/25 (4%)
De Giorgi	Retrospective	Stage III B/IV	36	Various regimens: EPI/ DDP; Other cisplat-in-based regimens; CTX/ VP-16; CTX/PTX; CTX/ Ara-C	Various regimens: CBP/ PTX; DDP/TSPA alternated with DDP/ CNU; CBP; CTX/VP-16± BCNU; MEL-containing; 1 cycle or multiple cycles	CR 3/36 (8%); PR 13/36 (36%)	7 months	0
De Giorgi	Pilot study	Stage III B/IV	16	EPI/DDP	CBP/PTX; 3 cycles	CR 2/16 (12%); PR 5/16 (30%)	5 months (stage IV)	0
Schilder	Phase II	Marginally resectable, stage III A/III B	10	VP-16	CBP/PTX; 2 cycles	RR 4/10 (40%); pCR 1/10	124 weeks	0

BCNU: carmustine; CBP:carboplatin; CR: complete response; CTX: cyclophosphamide; DDP: cisplatin;EPI: epirubicin; HN2: mustine; IFO: ifosfamide; MEL: melphalan; MMC: mitomycin C; NC: no change; NR: not reported; OS: overall survival; pCR: pathologic complete response; PR: partial response; PTX: paclitaxel; RR: response rate; TRM: treatment related mortality; TSPA: thiotepa; VP-16: etoposide

意大利的一项预试验(pilot study)探索在一周期含蒽环类和铂类方案动员后,使用连续3周期含紫杉类和铂类高剂量化疗的可行性。结果表明,此方案可行,但疗效不佳。

不同于其他研究,Schilder等^[2]的II期试验是在临界性可切除的患者中进行的,入组患者均为III A或III B期。患者在依托泊苷单药联合粒细胞集落刺激因子动员后,接受2周期高剂量紫杉醇/卡铂方案化疗,之后若适合手术则手术治疗。此方案的缓解率为40%,另有20%的病例略微缓解(minor response, MR),且耐受性相当良好。作为新辅助治疗的试验,该研究因病理缓解率低于预期而提前终止。

总之,初期的研究中治疗相关死亡率较高,随后的研究已经改善了高剂量化疗的安全性和可行性。但即使在后期的研究中,疗效提高也并不显著。在部分研究中,高剂量化疗带来了较高的缓解率,但缓解持续时间均较为短暂,总生存期也无明显延长。并且,高剂量化疗的不良反应较为严重,这不仅会影响患者的生活质量,并且决定了一般状态较好、无严重合并症的人群才适宜接受此种治疗。而非小细胞肺癌患者以老年为多,使高剂量化疗的适用性受到限制。高剂量化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的地位并未确立,在临床实践中也很少使用。

但本中心报告的此例IV期非小细胞肺癌患者,经高剂量化疗后已经持续无病生存15年以上。高剂量化疗联合自体造血干细胞移植的确给此例患者带来了生存获益。总结此例的经验,疗效理想的原因可能在于:

首先,这是1例对化疗异常敏感的病例。此例在常规化疗后达到了完全缓解。既往数据显示,对标准剂量化疗的敏感性是预测高剂量化疗疗效的重要因素^[1]。前述研究中,在高剂量化疗前达到完全缓解的病例很少,这或许有助于解释总体疗效不佳的原因。例如,在EBMT的研究中,常规化疗方案诱导治疗后,部分缓解率为31%,并无一例达完全缓解^[1]。本例患者能够达到完全缓解,也可能与诱导化疗较为充分有关。此例患者在造血干细胞动员采集前进行了4个周期常规剂量的化疗,而既往的研究中多数病例均是在1或2个诱导动员周期后开始高剂量化疗。

其次,本例患者接受了合适的高剂量化疗方案。应用于本例的高剂量化疗方案含有紫杉醇这一新机制的药物,并且方案中药物种类和药物剂量均较为充分。联合使用三个不同作用机制的药物有助于降低肿瘤细胞耐药的几率。需要考虑到,既往研究纳入患者的中位年龄高于本例患者,故而为了保障安全性采用两药方案是合理的。我们给予本例患者三药联合方案是基于此患者年轻且一般状况较好,而此方案未必适用于所有的患者。

此外,在IV期病例中,此患者的病变相对较为局限,未出现肺外器官的转移。这可能也是此患者预后较好的原因之一。

实际上,在前述全组患者疗效不佳的临床研究中,也存在个别疗效很好的病例,尽管其无病生存期均不及本例报告。例如,德国研究中持续CR超过46个月1例、EBMT回顾性研究中IV期患者无病生存超过149个月1例、意大利预试验中

ⅢB期患者持续无病生存超过71个月1例。难题在于,如何在施行高剂量化疗前分辨预期疗效较好的患者。在发现可靠的生物标志之前,较为实用的指标是常规化疗后的缓解状态。

此例患者在高剂量化疗期间出现了较严重的毒性。本方案中的紫杉醇输注时间持续达48小时,可能会加重血液学毒性。此例患者出现了4度的发热性中性粒细胞减少。非血液学毒性除消化道反应外,较特殊的是外周神经毒性和关节痛。这两种毒性都与紫杉醇相关,其中周围神经毒性尤其值得关注。两项在非小细胞肺癌中进行的Ⅱ期临床研究采用了紫杉醇/卡铂方案,其中紫杉醇200~225 mg/m²,卡铂AUC 6;3度外周神经毒性的发生率为10%~20%。在含高剂量紫杉醇的研究中也报告了较高的外周神经毒性发生率。而严重的关节疼痛在前述研究中未见报告,所幸此疼痛为可逆性,经对症处理不致造成严重后果。

诚然,在15年后的今天,随着维持治疗等化疗新策略的发展^[3]和靶向治疗药物的涌现^[4-5],高剂量化疗距晚期非小细胞肺癌的标准治疗已经愈来愈远,在今后也很难成为多数患者的最佳选择。但在多年前药物等治疗手段都很有现实的情况下,结合患者具体情况进行个体化治疗的思路,确实给此例患者带来了获益,并可能会对今后处理患者提供有益的借鉴。

总之,目前尚无充分证据表明高剂量化疗治疗晚期非小细胞肺癌相对于传统化疗的优势。本文报告了1例晚期非小细胞肺癌患者经高剂量化疗后长期无病生存的个案,首次提供了造血干细胞支持下高剂量化疗治疗中国非小细胞肺癌患者的疗效与安全性数据,初步提示对于化疗非常敏感的病例,经过审慎的个体化考量后,采用高剂量化疗有可能给患者带来益处。

参考文献

- 1 De Giorgi U, Blaise D, Lange A, et al. High-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell support for patients with non-small cell lung cancer: the experience of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT) Solid Tumours Working Party[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(11):1045-1048.
- 2 Schilder RJ, Goldberg M, Millenson MM, et al. Phase II trial of induction high-dose chemotherapy followed by surgical resection and radiation therapy for patients with marginally resectable non-small cell carcinoma of the lung[J]. Lung Cancer, 2000, 27(1): 37-45.
- 3 Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8):1009-1020.
- 4 Berge EM, Doebele RC. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: emerging oncogene targets following the success of epidermal growth factor receptor[J]. Semin Oncol, 2014, 41(1):110-125.
- 5 Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10):953-961.

(2014-10-30收稿)

(2014-12-30修回)

(编辑:杨红欣)



作者简介

杨晨 专业方向为肿瘤内科治疗、临床研究与转化性研究。

E-mail: medart@126.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

首届海峡两岸肿瘤生物治疗大会举办

2014年11月21日至23日,由福建省抗癌协会等联合主办的首届海峡两岸肿瘤生物治疗大会暨第一届福建省细胞治疗研讨会在福州隆重召开。来自国内外及海峡两岸著名肿瘤生物治疗专家与300多位参会代表就目前国内外细胞治疗基础研究、临床研究及应用的最新进展进行深入交流与探讨。

全国政协常委、副秘书长、中国协和医科大学免疫学系主任何维教授,福建省肿瘤医院院长、福建省肿瘤生物治疗重点实验室主任、《中国肿瘤临床》编委应敏刚教授,台湾台北市立联合医院副院长、台湾阳明大学干细胞研究中心主任李光申教授等领导专家和专家出席了会议。

会上,专家们介绍了目前细胞治疗及干细胞研究领域最前沿的研究成果。会议就间充质干细胞以及胚胎干细胞在医学上的应用、肿瘤免疫治疗中最新的CART技术及NKT技术、人类肿瘤组织免疫特性Immunoscore TNM研究、基于肝癌临床分期的血清microRNA表达谱标志物研发、脂肪干细胞标记活体示踪及肝病治疗领域应用、生物治疗与鼻咽癌研究现状与发展、DC-CIK辅助晚期结直肠癌治疗临床研究等专题作了精彩报告。

此次大会加强了海峡两岸及国内外知名研究机构的合作交流,促进了肿瘤生物治疗水平的进一步提高,收到了很好的社会效应。

——引自“中国抗癌协会”网站