

肿瘤化疗药物剂量的个体化滴定

陈志刚, 钱晓萍, 刘宝瑞

(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心, 南京 210008)

[摘要] 肿瘤的个体化治疗已成为必然趋势, 个体化治疗不仅仅指药物选择的个体化, 而且也应该包括药物剂量的个体化。目前临床上常常根据体表面积来计算化疗药物的标准剂量, 不能按照药物代谢动力学差异个体化给药, 由此产生的化疗剂量可能存在不足或者过量等弊端。如何根据患者的个体差异, 选择最佳的药物剂量以期达到最佳获益是肿瘤个体化治疗研究的重要课题。近年来人们发现化疗过程中出现的不良反应与肿瘤治疗的远期疗效存在明显的相关性, 并提出通过对化疗不良反应的监测来实行药物的个体化剂量滴定。本文拟结合相关文献就化疗不良反应指导下的个体化药物剂量滴定相关研究进行讨论。

[关键词] 肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 最佳剂量

[中图分类号] R730.53 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1000-7431(2008)11-1012-03

1958年 Pinkel^[1]首次应用体表面积确定了 5 种化疗药物的儿童标准剂量, 受其影响, 采用体表面积来计算多数细胞毒药物的剂量逐渐成为标准。经过近半个世纪的临床实践, 人们渐渐发现由此决定的药物剂量存在诸多弊端。早在 10 多年前, Gume^[2]就指出体表面积与多数细胞毒性药物的人体药物动力学参数缺少明显的相关性。近年 Baker 等^[3]回顾了 1991 年—2001 年 10 年之间共 1 650 例成年患者使用 33 种抗肿瘤药物期临床试验中的药物代谢动力学参数, 发现仅仅包括紫杉醇在内的 5 种药物可通过体表面积来计算药物剂量减少了个体间药物代谢动力学的差异。有学者认为目前所沿用的利用体表面积来确定细胞毒药物的标准剂量在治疗上可能存在药物剂量不足或者药物过量, 相当一部分的患者并没有从所接受的治疗中获益^[4]。细胞毒性药物具有比较窄的治疗窗, 药物剂量不足往往意味着疗效降低, 而药物过量, 则可导致明显的不良反应, 甚至危及生命, 因此寻找一个能够反映细胞毒性的药物最佳剂量的可监测标志至关重要, 目前该领域相关研究主要集中于对治疗药物代谢动力学参数和个体化不良反应进行监测。治疗药物代谢动力学的监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 目前主要局限在一些大型的研究型机构进行探讨, 临床上暂时难以很好的推广^[5]。化疗药物的不良反应在治疗过程中往往能够比较方便地观察, 便于临床操作研究。一般选择对化疗药物敏感且易于纠正的不良反应标志来进行研究, 药物引起的严重不良作用如博来霉素的对肺具有不良反应, 5 氟尿嘧啶可引起腹泻、手足综合征等, 多为迟发性或者不可逆转的不良反应, 不宜选用^[2]。由于大多数细胞毒药物都具有骨髓不良反应, 并且骨髓对于化疗药物具有相对敏感性, 在细胞集落因子的支持下骨髓抑制相对安全, 因此目前相关研究主要集中在骨髓抑制的观察方面, 一系列研究结果已经提示化疗过程中出现的骨髓抑制与疗效具有统计学相关性, 现就

此综述如下。

1 骨髓抑制程度与疗效的关系

1.1 乳腺癌 早在 1997 年, Saarto 等^[6]通过对 211 例期、期乳腺癌术后接受辅助化疗的患者进行回顾性分析, 发现化疗过程中出现骨髓抑制的患者相对于未出现骨髓抑制的患者具有较好的预后, 单因素分析提示白细胞最低值与无病生存 (disease-free survival, DFS) 期、总生存 (overall survival, OS) 期具有统计学意义 (P 值分别为 0.01 和 0.04), 多因素分析白细胞最低值与 DFS 期、OS 期仍然具有显著相关性 (P 值分别为 0.006 和 0.04), 治疗过程中最低白细胞数值 $4.0 \times 10^9/L$ 、 $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9/L$ 、 $< 3.0 \times 10^9/L$ 的患者中位 DFS 期和 OS 期分别为 80 和 116 个月、90 和 111 个月、126 和 128 个月。

一项对爱丁堡肿瘤中心 1984—1998 年间共计 750 例完成 CMF 方案 6 个周期化疗的早期浸润性乳腺癌女性患者进行回顾性研究^[7], 发现对于那些在化疗过程中出现 ~ 度中性粒细胞减少的患者相对于 0, ~ 度患者 OS 期延长超过 10% ($P < 0.001$), 同样, 出现 ~ 度以上抑制的患者对于 0 ~ 度患者 OS 期也具有明显的延长 ($P = 0.001$)。

1.2 非小细胞肺癌 DiMaio 等^[8]通过对 3 个期临床试验中共 1 265 例晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的数据进行了分析。主要分为 2 组: 界标 (landmark) 组共 436 例, 入组标准为先后共接受 6 个周期的化疗, 方案包括长春新碱 + 吉西他滨、长春新碱 + 顺铂和吉西他滨 + 顺铂, 并且在随机分组后的 180 d 仍存活; 剩余 (out of landmark) 组共 829 例, 包括接受化疗不足 6 个周期或者随机分组后 OS 不足 180 d 的患者。所有接受分析的患者只有在出现 ~ 度中性粒细胞减少时才允许使用粒细胞集落因子治疗, 不允许预防性使用粒细胞集落因子, 治疗过程中 d 1、d 8 时分别查血常规, 根据患者情况可适当推迟治疗或者改变方案治疗, 但不进行减量治疗。为了排除化疗药物不同对骨髓抑制情况的影响, 统计分析选用同方案治疗组组间分层对照。在统计中, 将中性粒细胞减少按照 WHO 标准

[作者简介] 陈志刚 (1979—), 男 (汉族), 硕士研究生

Correspondence to: LIU Bao-nui (刘宝瑞)

E-mail: baonui@nju.edu.cn

分为:中性粒细胞无抑制组,中度抑制组($< 30\%$)和重度抑制组($\geq 30\%$)。分析首要终点为 OS 时间,界标组 OS 时间定义为:从化疗前随机化分组算起至死亡或者最后 1 次随访时间;剩余组 OS 时间定义为:随机分组后至死亡或者最后 1 次随访时间。相关研究结果提示:界标组总共有 228 人出现骨髓抑制,其中中度抑制 32% (138/436),重度抑制 21% (90/436),中位随访时间为 13 个月(6~43 个月),中性粒细胞无抑制组中位生存时间(median survival time, MST)为 31.7 周,中度抑制组为 43.7 周,重度抑制组为 42.0 周($P=0.012$),多变量分析提示在年龄、分期、性别、组织类型等方面,中性粒细胞减少为唯一一个可预测预后的因素($P=0.022$)。同样在其他组,中性粒细胞无抑制组 MST 为 19.1 周,中度抑制组为 25.0 周,重度抑制者 28.6 周($P=0.013$),多变量分析同样提示中性粒细胞减少为唯一一个可预测预后的因素($P=0.014$)。

1.3 胃癌 关于胃癌治疗中骨髓抑制与疗效相关的研究主要集中在日本。Nakata 等^[9]通过对 23 名晚期胃癌患者接受顺铂及 S-1 治疗的一期临床研究分析,提出晚期胃癌化疗中出现中性粒细胞的减少与 OS 期具有一定的相关性。其后, Yamanaka 等^[10]对 1 055 例接受顺铂及 S-1 治疗的晚期胃癌患者进行分析,总共有 293 例(28%)的患者发生中性粒细胞减少, $< 30\%$ 73 例(7%), $30\% \sim 50\%$ 156 例(15%), $> 50\%$ 及其以上 64 例(6%)。患者总 MST 为 302 d,中性粒细胞无抑制者 MST 为 254 d, $< 30\%$ 抑制者为 355 d, $30\% \sim 50\%$ 抑制者为 459 d, $> 50\%$ 抑制者为 480 d($P<0.0001$);发生 $< 30\%$ 中性粒细胞减少的患者与未发生减少者相比所用的药物剂量并没有增加,相反却有所减少。同时文中特别提及,化疗过程中那些白细胞总数 $< 9.0 \times 10^9/L$ 的患者具有较差生存期。

1.4 小细胞肺癌 Banerji 等^[11]对其所在医院 1998—2004 年间共 173 名行依托泊苷联合顺铂 EP 方案一线化疗至少 4 个周期的患者进行回顾性研究,根据 NCI 美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)制定不良反应标准将化疗期间中性粒细胞减少分为 2 组, A 组为 $< 30\%$, B 组为 $\geq 30\%$ 。研究结果表明, A 组患者 OS 为 47 周, B 组患者 OS 为 60 周, $P=0.008$ 。再将 2 组患者按照局限期和广泛期分组,局限期中出现 $< 30\%$ 中性粒细胞减少的患者 OS 为 52 周, $30\% \sim 50\%$ 患者 OS 为 84 周, ($P=0.04$)。在广泛期患者中 2 组间差异无统计学意义($P=0.1$)。在广泛期中性粒细胞减少与预后缺少相关性,可能与该研究入组的广泛期患者体能状况评分较低有关,这些患者往往死于非血液不良反应,从而掩盖了骨髓抑制与预后的相关性。最后作者对比 2 组患者接受的治疗剂量,发现 B 组患者接受的相对剂量强度反而比 A 组低(86.6% vs 95.5%)。

1.5 卵巢癌 Rocconi 等^[12]对 255 例根据国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) I~III 期的卵巢上皮癌患者进行研究,所有患者均完成 6 个周期的紫杉醇+卡铂方案的化疗,其中 80% (203 例)患者化疗期间中性粒细胞最低值 $< 1.0 \times 10^9/L$,将中性粒细胞明显

减少的 203 例患者与剩余的 52 例患者相比, 2 组患者在年龄、种族、体质指数、肿瘤分期等方面均无明显差异,结果发现,中性粒细胞明显减少组相对于无明显减少组无进展生存(progress free survival, PFS)期分别为 14 个月和 6 个月($P=0.01$), OS 期分别为 45 个月和 29 个月($P=0.03$)。

1.6 其他 如骨肉瘤^[13]等方面也有报道提示化疗过程中骨髓抑制与远期疗效存在统计学相关性,不再重复叙述。

2 不良反应指导下的剂量滴定

鉴于以上临床相关研究提示化疗过程中发生骨髓抑制与肿瘤预后具有一定相关性,一些学者提出根据化疗过程中不良反应来滴定化疗药物的个体化给药剂量^[2]。总体概括为 FMT (prine dose, modified dose, toxicity-adjusted dose) 原则。大致分 3 步:(1)根据目前沿用的体表面积计算标准剂量或者根据经验确定用药剂量;(2)结合患者已知存在的可能影响药物代谢或者药物清除的因素(如肝肾功能情况)对药物剂量进行适当调整;(3)根据第二步确定的药物剂量作用于患者个体的治疗情况,权衡不良反应,确定后继治疗的剂量,实时更改调整药物剂量,使患者在可耐受毒性的前提下接受足量化疗。根据该原则, Bergh 等^[14]在一项 SBG9401 的一期临床研究中,把 525 名年龄小于 60 岁的具有高危因素的女性乳腺癌患者随机分为 2 组,一组在粒细胞集落因子支持下,根据血液毒性,适时增减化疗药物的剂量使该组患者在化疗中出现 $< 30\%$ 白细胞和(或)血小板减少,共行 9 周期的 FEC 方案化疗;另外一组采用 3 个周期标准剂量的 FEC 方案化疗,其后在外周血干细胞或者骨髓移植的支持下行大剂量环磷酰胺 6000 mg/m^2 +塞替派 500 mg/m^2 +卡铂 800 mg/m^2 联合静脉滴注至少 96 h 化疗。结果发现,与大剂量化疗组比较,适时调节药物剂量组明显延长 DFS 期和 OS 期(log-rank 检验法 P 值分别为 0.013 和 0.012)。该临床研究在一定程度上也反映了 FMT 原则的疗效优势。

3 问题与展望

根据化疗相关反应来调整化疗药物剂量是肿瘤个体化化疗的重要体现,可使更多肿瘤患者能够得到足量化疗,获得更大收益。Kvinnslund^[15]认为,一个个体如果应用标准药物剂量化疗骨髓没有抑制,不是说明患者很好耐受,而是提示药物剂量不足,需要增加药物剂量。肿瘤化疗过程中接受足量化疗至关重要,特别是对于那些手术后行规范性辅助化疗的患者没有可测量指标,化疗疗效的即时评价缺少相关的可行性标准,寻求临床可行的观察指标,做到个体化给药,那么治疗会变得有据可依,有的放矢。

以化疗过程中出现的不良反应,如白细胞或者中性粒细胞的减少作为疗效的间接标志指导临床药物剂量的调整(toxicity-adjusted dose, TAD)有别于简单意义上的大剂量化疗,其并不是简单地认为剂量越大越好,而是追求合适的最佳剂量。事实上多个研究提示骨髓抑制组用药的剂量强度相对于没有骨髓抑制组并没有明显提高,甚至有所减

少^[11,14]。

虽然目前相关研究提示化疗过程中出现的不良反应,特别是骨髓抑制与远期疗效具有一定的相关性,并且在一些前瞻性临床研究中得到证实,但在临床应用中仍然存在较多不足和需要解决的问题:(1)理论上缺少充足的证据支持,Kvinnslund^[15]认为的肿瘤细胞和正常组织细胞具有相同的遗传素质,所以化疗过程中正常组织特别是血液细胞的不良反应往往间接提示有足够的化疗药物到达肿瘤细胞并起作用。Kaestner等^[16]则认为肿瘤细胞与正常细胞具有不同的遗传素质,正常细胞和肿瘤细胞对于化疗药物敏感性存在差异,用药物对正常组织细胞的杀伤来标记对肿瘤细胞的杀伤具有不科学性。目前多数学者认为,化疗所致的中性粒细胞的减少与肿瘤干细胞的杀伤存在相关性,通过化疗所致的骨髓抑制这一外在标志可以一定程度上反映肿瘤干细胞的杀伤作用,从而影响患者的PFS期及OS期^[12,17]。对于这一现象的合理解释还需要进一步的基础研究来提供更多的理论支持。(2)以骨髓不良反应为标记的TAD的应用范围也有一定的局限性。细胞毒药物并不是都有显著的剂量限制性骨髓不良反应,因此对于这类药物并不适用这一原则。另外,化疗过程中发生血液不良反应往往可以用生长因子予以纠正,但是随着化疗药物剂量的增加往往会出现非血液方面的不良反应,因此一些预期可能出现难以纠正的严重不良反应的患者应该排除在该原则之外。(3)PMT原则的第三步TAD在使用单药化疗的患者剂量调整相对容易,但对于那些含有多个骨髓毒性的药物联合化疗时剂量的调整相对较为困难。临床过程中往往无法明确骨髓抑制的出现是归因于哪个具体药物,需要剂量调整时是其中一种药物增减剂量还是所有药物同时增减剂量,具体剂量如何增减,这些具体操作细节仍需要进一步摸索。

目前相关研究多为对临床资料的回顾性分析,前瞻性研究鲜有报导,今后仍需要前瞻性随机临床研究的开展,应选择剂量限制性毒性是骨髓抑制的药物,进行前瞻性研究,比较个体化剂量与传统标准剂量的疗效。另外,目前细胞毒药物不良反应的研究大多局限在骨髓抑制方面,一些分子靶向药物如埃罗替尼(特罗凯)、西妥昔单抗(C225)的皮疹不良反应往往提示与疗效具有一定的相关性^[18],因此细胞毒药物是不是有其他的不良反应与疗效相关,仍有待进一步的研究总结。期待通过不懈努力,能够确立一些临床可操作的观察指标,指导临床药物的个体化剂量滴定,使多数肿瘤患者能够接受最佳药物剂量化疗,从而获得更好的远期疗效。

参考文献

- [1] PNKEL D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1958, 18(7): 853-856.
- [2] GURNEY H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(9): 2590-2611.
- [3] BAKER SD, VERWEIJ J, ROWNSKY EK, et al. Role of body

surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(24): 1883-1888.

- [4] GURNEY H. How to calculate the dose of chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(8): 1297-1302.
- [5] BLEYZAC N, SOULLET G, MAGRON P, et al. Improved clinical outcome of paediatric bone marrow recipients using a test dose and Bayesian pharmacokinetic individualization of busulfan dosage regimens[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(8): 743-751.
- [6] SAARTO T, BLOMQUIST C, RISSANEN P, et al. Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage and breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1997, 75(2): 301-305.
- [7] CAMERON DA, MASSIE C, KERR G, et al. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(10): 1837-1842.
- [8] DIMAD M, GRDELLIC, GALLO C, et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomized trials[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(9): 669-677.
- [9] NAKATA B, TSUJIIA, MITACHI Y, et al. Moderate neutropenia with S-1 plus low-dose cisplatin may predict a more favourable prognosis in advanced gastric cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006, 18(9): 678-683.
- [10] YAMANAKA T, MATSUMOTO S, TERAMUKA I, et al. Predictive value of chemotherapy-induced neutropenia for the efficacy of oral fluoropyrimidine S-1 in advanced gastric carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(1): 37-42.
- [11] BANERJUI, ASHLEY S, COWARD J, et al. The association of chemotherapy induced neutropenia on treatment outcomes in small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2006, 54(3): 371-377.
- [12] ROCCONIRP, MATTHEWS KS, KEMPER MK, et al. Chemotherapy-related myelosuppression as a marker of survival in epithelial ovarian cancer patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 336-341.
- [13] CORTES EP, HOLLAND JF, WANG JJ, et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma[J]. *N Engl J Med*, 1974, 291(19): 998-1000.
- [14] BERGH J, WIKLUND T, ERIKSTEN B, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study[J]. *Lancet*, 2000, 356(9239): 1384-1391.
- [15] KVNNSLAND S. The leucocyte nadir, a predictor of chemotherapy efficacy[J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(11): 1681.
- [16] KAESTNER SA, SEWELL GJ. Chemotherapy dosing part 1: scientific basis for current practice and use of body surface area[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(1): 23-37.
- [17] WICHAM S, LIU S, DONTU G. Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4): 1883-1890.
- [18] AGERO AL, DUSZA SW, BENVENUTO-ANDRADE C, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55(4): 657-670.

[收稿日期] 2008-01-21

[修回日期] 2008-05-19

[本文编辑] 林琳