

非小细胞肺癌（NSCLC）的化疗宝典

1 化疗对象的条件

美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态（PS）评分为 0 分、1 分的患者，推荐其化疗；PS 评分为 2 的患者，接受化疗亦有获益。对于 PS 评分 0 分或 1 分的患者，推荐两种细胞毒类药物联合方案。采用含铂类药物方案达到的有效率和患者总生存（OS）优于不含铂方案。若患者有含铂药物治疗禁忌证，方考虑不含铂药物联合治疗。PS 评分为 2 分患者，推荐行单药化疗。对于 PS 评分为 3~4 分患者，推荐最佳支持疗法。

注：体力状况 ECOG 评分标准 Zubrod-ECOG-WHO（ZPS，5 分法）

级别 体 力 状 态

- 0 活动能力完全正常，与起病前活动能力无任何差异。
- 1 能自由走动及从事轻体力活动，包括一般家务或办公室工作，但不能从事较重的体力活动。
- 2 能自由走动及生活自理，但已丧失工作能力，日间不少于一半时间可以起床活动。
- 3 生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅。
- 4 卧床不起，生活不能自理。
- 5 死亡

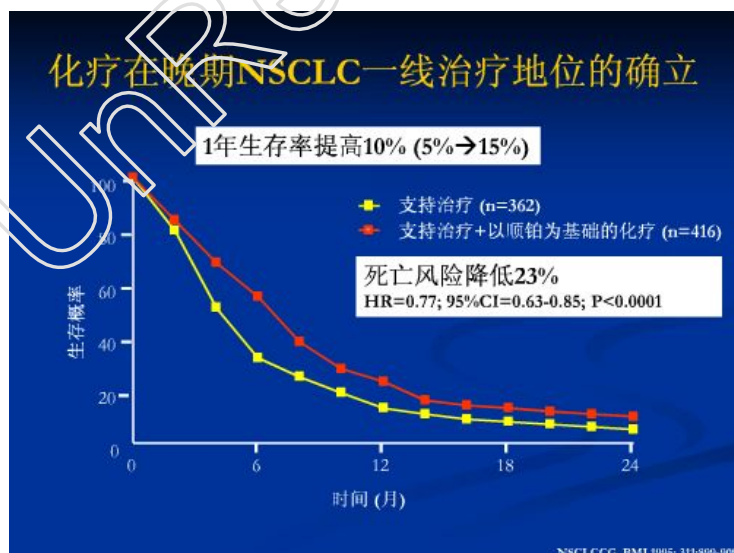
2 化疗方案

2.1 一线化疗方案

2.1.1 一线化疗方案介绍

第二代一线化疗方案：依托泊苷、长春花碱分别联合铂类（顺铂或卡铂）。

第三代一线化疗方案：吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨、培美曲赛分别联合铂类（顺铂或卡铂），其中培美曲赛仅适用于腺癌。



2002 年发表在《新英格兰医学杂志》上的随机对照研究 ECOG 1594 显示，4 种第三代含铂化疗方案（吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨分别联合铂类）治疗组的中位 OS 均无显著差异，在日本进行的 FACS 研究（吉西他滨、伊立替康、紫杉醇、长春瑞滨分别联合铂类）同样证实了这一点。

2005 年勒卡瓦利耶 (Le Chavalier) 等通过荟萃分析证实, 基于吉西他滨的 GC 方案较其他第二、三代方案将 1 年生存率显著提高了 3.9%。斯塔尔 (Stahel) 等人于 2008 年发表的荟萃分析同样证实, 含吉西他滨的一线化疗方案可较不含该药的方案将一年生存率显著提高 5.1%。因此, 可以认为 GC 是第三代含铂化疗中疗效较好的一种方案。

斯卡廖蒂 (Scagliotti) 等人 2008 年发表的 JMDB 研究使化疗在个体化的道路上迈进了一步, 证实尽管培美曲塞+顺铂 (PC) 方案与 GC 方案的 OS 相当, 但病理类型对两者的疗效具有不同的影响: GC 方案对鳞癌和非鳞癌均有很好的疗效, OS 分别为 10.8 个月和 10.1 个月, 非鳞癌患者中 PC 组中位 OS 优于 GC 组 (11.0 个月对 10.1 个月, $P=0.011$)。培美曲塞的作用靶点之一胸苷酸合成酶 (TS) 在非鳞癌细胞中表达水平较低, 因此非鳞癌患者该酶活性可被培美曲塞更大程度地抑制, 这可能是培美曲塞对非鳞癌 NSCLC 疗效较好的原因。

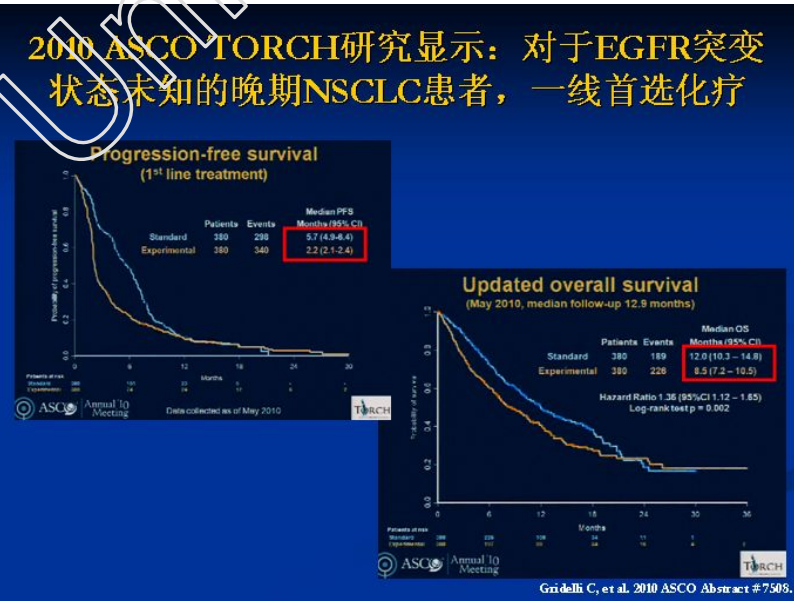
2.1.2 一线化疗方案选择

化疗和TKI的联合未有额外获益

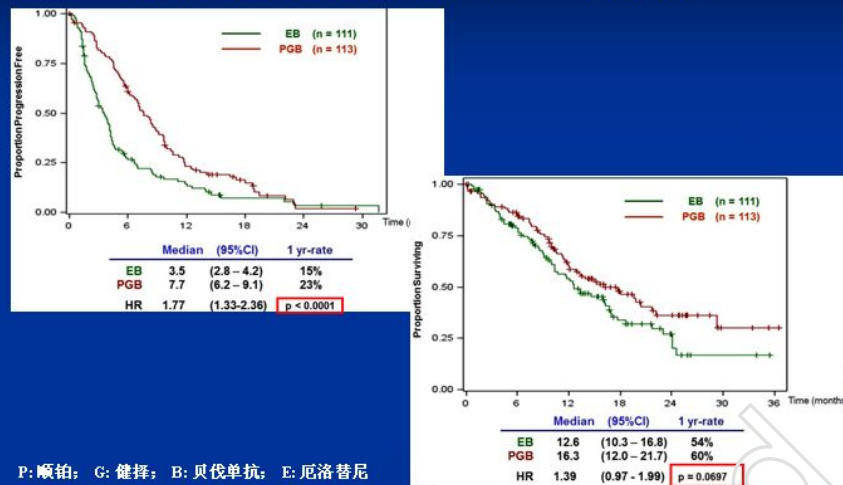
■ 4项III期临床研究显示厄洛替尼或吉非替尼联合化疗与单用化疗相比, 未有额外临床获益

临床研究	入组人数	研究分组	PRR/TTP(月)	mOS(月)
INTACT 1	1093	顺铂+健择®+吉非替尼 500 mg/d	5.5	9.9
		顺铂+健择®+吉非替尼 250 mg/d	5.8	9.9
		顺铂+健择®+安慰剂	6.0	10.9
INTACT 2	1097	卡铂+紫杉醇+吉非替尼 500 mg/d	4.6	8.7
		卡铂+紫杉醇+吉非替尼 250 mg/d	5.3	9.8
		卡铂+紫杉醇+安慰剂	5.0	9.9
TRIBUTE	1059	组1: 卡铂+紫杉醇+厄洛替尼 150 mg/d	5.1	10.6
		组2: 卡铂+紫杉醇+安慰剂	4.9	10.5
		6周后组1用厄洛替尼, 组2用安慰剂维持治疗		
TALENT	1172	顺铂+健择®+厄洛替尼 150 mg/d	6	10.8
		顺铂+健择®+安慰剂	6.2	11

Giaccone G, et al. J Clin Oncol 2004; 22(5): 777-84.
Herbst RS, et al. J Clin Oncol 2004; 22(5): 785-94.
Herbst RS, et al. J Clin Oncol 2005; 23(25): 5892-9.
Park JO, et al. J Clin Oncol 2007; 25(12): 1545-52.



2011 ASCO INNOVATIONS研究再次证实 EGFR突变状态未知者，一线化疗！



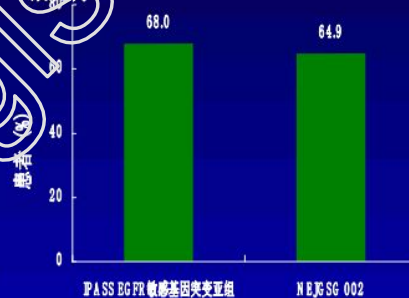
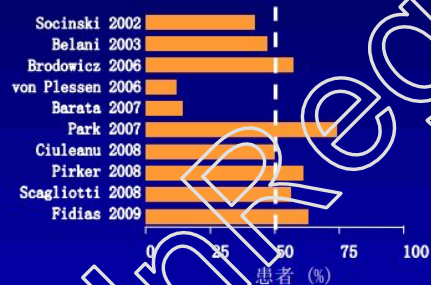
P: 顺铂; G: 健择; B: 贝伐单抗; E: 厄洛替尼

Thomas M, et al. 2011 ASCO Abstract #7407, 德国

EGFR敏感突变患者的治疗顺序

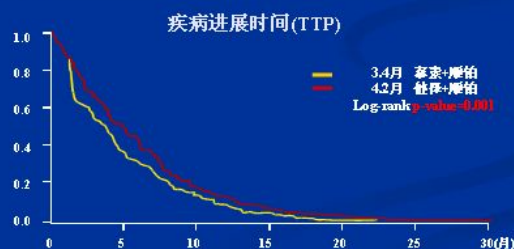
即使在体力状态良好的患者中 (PS评分0-1)，一线化疗后仍有高达近50%的患者不接受后续治疗

对于EGFR基因敏感突变患者，易瑞沙一线治疗后，仍有近50%的患者仍可接受后续的含铂化疗



ECOG 1594研究证明：健择®/顺铂方案的TTP时间显著长于其他方案

	TC	GC	TxC	TCh
总缓解率(%)	21%	22%	17%	17%
疾病进展时间(月)	3.4	4.2*	3.7	3.1
中位生存期(月)	7.8	8.1	7.4	8.1
1年生存率	31%	36%	31%	34%
2年生存率	10%	13%	11%	11%



Schiller et al. N Engl J Med. 2002; 346:92-98.

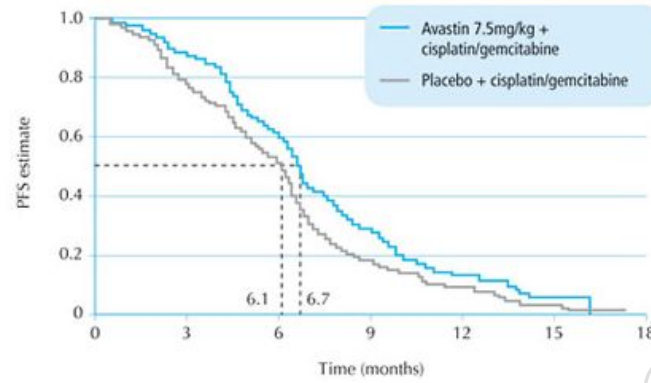
2.1.3 阿瓦斯汀和爱必妥

阿瓦斯汀(Bevacizumab, Avastin, 贝伐单抗)是重组的人源化单克隆抗体。2004年2月26日获得FDA的批准,是美国第一个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药。适应症:结直肠癌、非鳞-非小细胞肺癌。

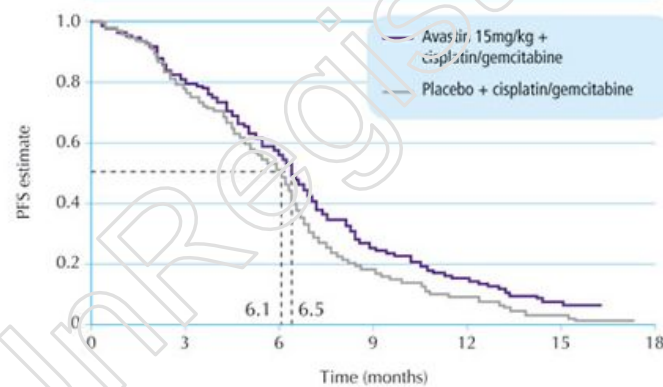
Dowlai 等进行 ECOG_4599 研究后发现,化疗联合贝伐单抗治疗前胞间黏附分子(ICAM)基础值低的患者较基础值高者预后更好,两者的疾病缓解率为29%和13%($P=0.03$),1年生存率为65%和25%($P=0.04$)。因此,该研究提出ICAM基础值低的患者更适宜贝伐单抗联合化疗这一观点。在贝伐单抗联合其他靶向药方面近来也取得一定的进展,如Miller 等进行研究发现,转移或复发的NSCLC患者经贝伐单抗+化疗一线治疗后,随机接受贝伐单抗或贝伐单抗+厄洛替尼维持治疗,结果,贝伐单抗+厄洛替尼组PFS优于单独使用贝伐单抗组(中位PFS分别为4.8个月和3.7个月,风险比为0.722,95%可信区间0.592~0.881, $P=0.0012$),这提示贝伐单抗+厄洛替尼维持治疗是一个非常有价值的治疗方法。该药主要的不良反应为高血压及咯血,不过目前研究均显示在评估大量使用贝伐单抗联合化疗的晚期NSCLC患者后发现,明显的出血及高血压、充血性心力衰竭等事件发生率较低。

Avail 试验显示,贝伐单抗联合吉西他滨/顺铂能明显延长TTP及提高缓解率。并且临床研究中已证实,贝伐单抗两种不同剂量(7.5 mg/kg及15 mg/kg)的疗效及无疾病进展时间(PFS)相似,因此提供了7.5mg/kg这一更经济的剂量选择,并可降低药物不良反应。

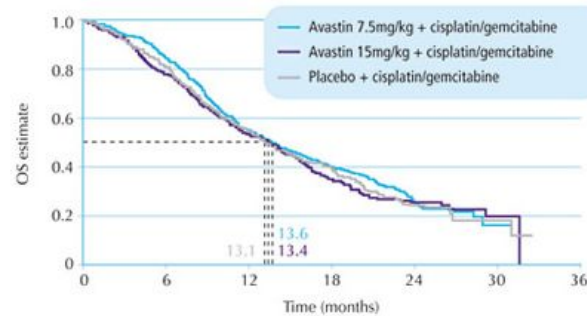
	Placebo + cisplatin/gemcitabine (n=347)	Avastin 7.5mg/kg + cisplatin/gemcitabine (n=345)
HR (95% CI)	—	0.75 (0.62–0.91)
p value	—	0.0026
Median PFS (months)	6.1	6.7



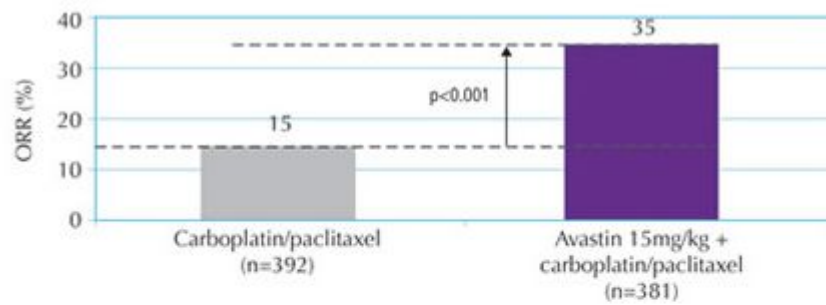
	Placebo + cisplatin/gemcitabine (n=347)	Avastin 15mg/kg + cisplatin/gemcitabine (n=351)
HR (95% CI)	—	0.82 (0.68–0.98)
p value	—	0.0301
Median PFS (months)	6.1	6.5



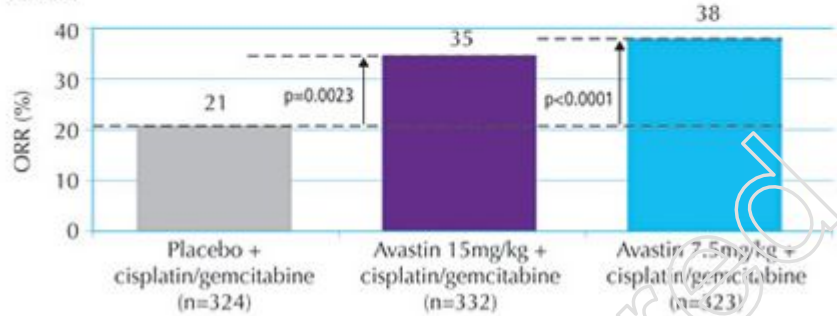
	Placebo + cisplatin/gemcitabine	Avastin 7.5mg/kg + cisplatin/gemcitabine	Avastin 15mg/kg + cisplatin/gemcitabine
HR (95% CI)	—	0.93 (0.78–1.11)	1.03 (0.86–1.23)
p value	—	0.42	0.76
Median OS (months)	13.1	13.6	13.4



E4599



AVAil



	Placebo + cisplatin/ gemcitabine (n=326)	Avastin 7.5mg/kg + cisplatin/ gemcitabine (n=331)	Avastin 15mg/kg + cisplatin/ gemcitabine (n=329)
Patients with ≥1 severe AE of special interest (%)	15	22	26
Hypertension	2	7	9
Proteinuria	0	2	3
Wound-healing complications	0.6	0	0.3
GI perforation	0.6	0	0.3
Arterial thromboembolic events	5	2	3
Venous thromboembolic events	7	8	7
Bleeding	2	4	5
Haemoptysis	0.3	0.9	0.9
CHF	0.3	1.2	1.2

http://www.oncologia-la.com/en-us/product_info/avastin/LungCancer/Pages/EfficacyofAvastin.aspx

Improvements in outcome with the addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel chemotherapy

Outcome	Carboplatin + paclitaxel	Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab	P value
Median survival (months)	10	12.5	0.0075
Response rate	10%	27.7%	<0.0001
Time to progression (months)	4.5	6.4	<0.0001
2-yr survival rate	16.9%	22.1%	0.007
1-yr progression-free survival rate	6.4%	14.6%	<0.0001

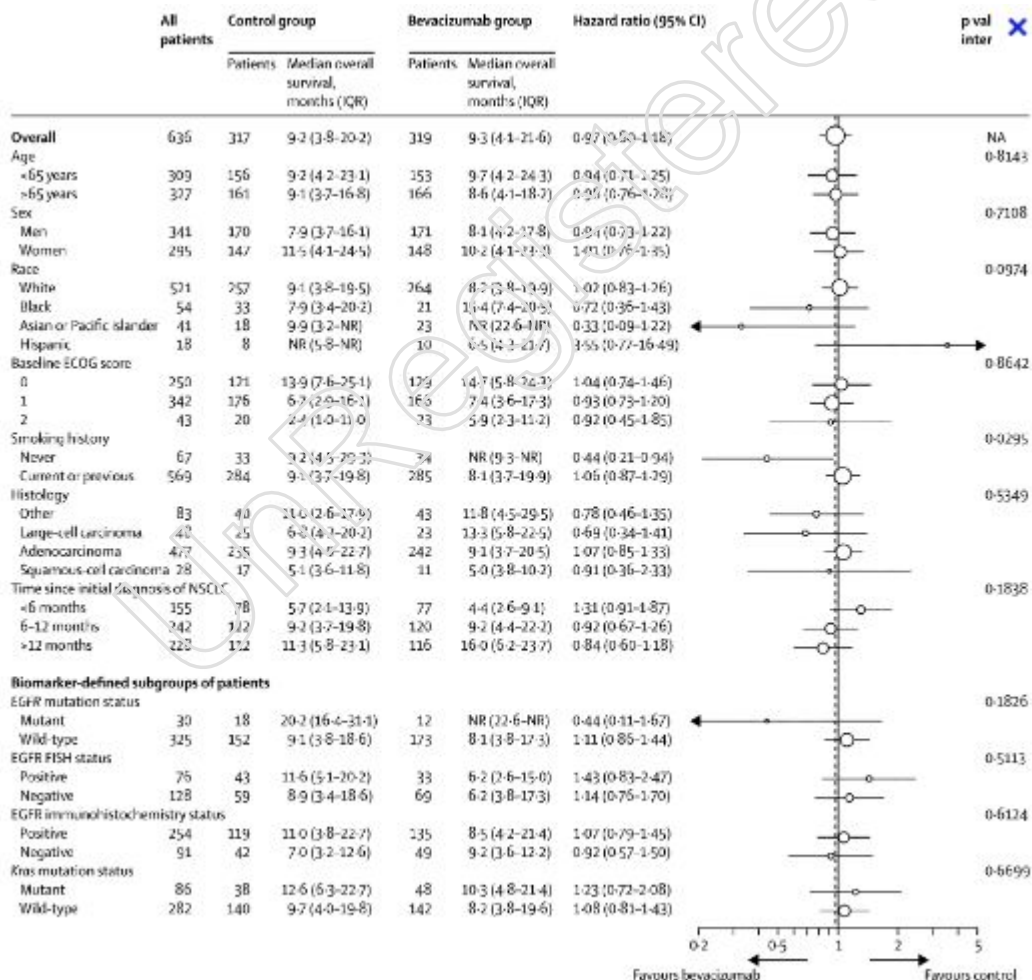
Carboplatin/Paclitaxel +/- Avastin: Toxicity and Treatment-Related Deaths

Toxicity	Carboplatin/ Paclitaxel (N=427)	Carboplatin/Paclitaxel + Avastin (N=420)	P Value
Hematologic (grade 4)			
Neutropenia	16.8%	25.5%	0.002
Thrombocytopenia	0.2%	1.6%	0.04
Anemia	0.9%	0%	NS
Nonhematologic (grade ≥3)			
Hemorrhage	0.7%	4.4%	<0.001
Hypertension	0.7%	7.0%	<0.001
Venous Thrombosis	3.0%	3.8%	NS
Arterial Thrombosis	1.0%	1.9%	NS

Treatment-Related Deaths:

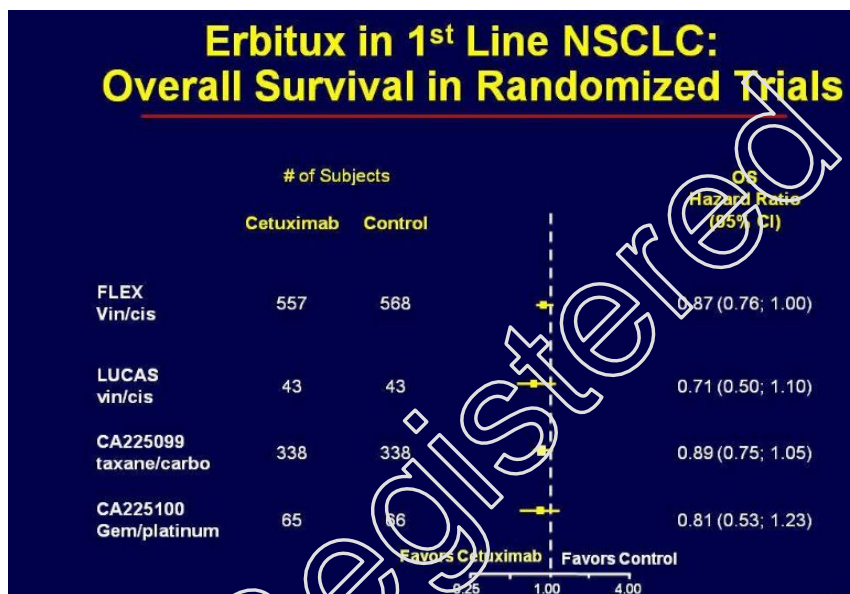
- 15 with carbo/paclitaxel/avastin vs. 2 with chemo alone
- 5 cases of hemoptysis with carbo/paclitaxel/avastin vs. 0 with chemo alone

Sandler et al. *N Engl J Med*. 2006;355:2542; Sandler et al. *ASCO*. 2005 (abstr 4).



爱必妥 (Cetuximab, Erbitux, 西妥昔单抗) 是第一个获得批准的靶向作用于表皮生长因子受体 (EGFR) 的 IgG1 单克隆抗体。适应症: Kras 突变阴性的 EGFR 高表达的结直肠癌、非小细胞肺癌。爱必妥是第一个在治疗非小细胞肺癌时可以使所有组织学亚型肺癌病人都能显著延长生存期的靶向治疗药物。

有多个国家参与的 III 期临床研究（FLEX 研究）中，有 1100 多名病人入组，其肿瘤包括了非小细胞肺癌中所有的组织学亚型（鳞状细胞癌和腺癌），且为被临床评价为 IIIB 期或 IV 期的肺癌病人（94% 为临床 IV 期的病人）。其中，17% 的病人 ECOG 评分为 2 分，即预后相对较差的病人。这些病人被随机分为两组：一组为爱必妥联合化疗的联合治疗组，接受爱必妥联合以铂类为基础的化疗方案的治疗；另一组为化疗组，接受单纯化疗方案的治疗。研究结果显示，在一线治疗方案中，接受了爱必妥联合化疗的病人生存期显著延长：对比于单纯化疗组，联合治疗组的中位生存期延长了 1.2 个月（10.1 个月 对 11.3 个月）。同时，在临床应用当中，爱必妥的耐受性较好，毒副反应容易控制。FLEX 研究数据也证实了之前完成的爱必妥联合化疗一线治疗非小细胞肺癌的结果，显示在化疗基础上加用爱必妥后提高了治疗有效率并且延长了病人的生存期。



Taxane/Cisplatin ± Erbitux (Cetuximab) in Advanced NSCLC: Early Results

Endpoint	Chemo/Erbitux (N=338)	Chemo Alone (N=338)	HR and P Value
Median PFS per IRRC, mos	4.40	4.24	HR=0.902 P=0.2358
Median PFS per investigators, mos	4.30	3.78	HR=0.766 P=0.0015
ORR per IRRC, %	25.7	17.2	P=0.0066
ORR per investigators, % (95% CI)	26.9 (22.3-32)	22.8 (18.4-27.6)	NR

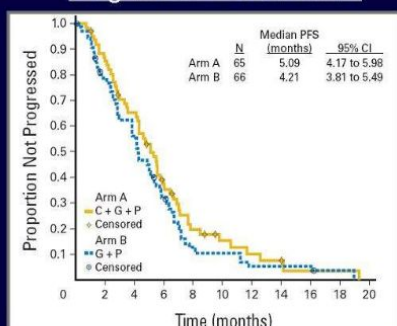
P < 0.05 is statistically significant NR = Not reported

Lynch. IASLC. 2007. Discuz!

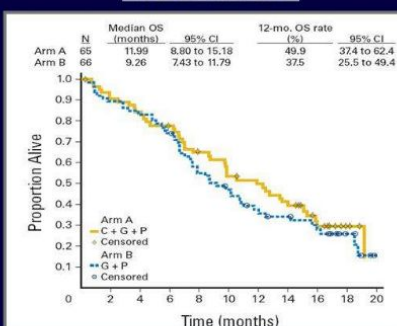
Efficacy Endpoints: Platinum/Gemcitabine with vs. without Erbitux

- Response rate 28% (chemo/erbitux) vs. 18% (chemo alone)

Progression-Free Survival



Overall Survival



Butts, J Clin Oncol 2007

Discuss!

Table 2. Clinical studies of first-line combination of cetuximab and chemotherapy in patients with advanced NSCLC.

Study [reference]	Phase of clinical development	Combination therapy investigated	Number of patients	Objective response rate (%)	Progression-free survival (months)	Median survival time (months)
LUCAS [19]	II	Cetuximab, cisplatin, and vinorelbine	43	35	5.0	8.3
		Cisplatin and vinorelbine	43	28.0	4.6	7.3
BMS 100 [18]	II	Cetuximab, cisplatin, and gemcitabine	65	27.7	5.1	11.9
		Cisplatin and gemcitabine	66	18.2	4.2	9.3
FLEX [26]	III	Cetuximab, cisplatin, and vinorelbine	557	36.0	4.8	11.3
		Cisplatin and vinorelbine	567	29.0	4.8	10.1
BMS 099 [25]	III	Cetuximab, carboplatin, and a taxane	338	25.7	4.4	9.7
		Carboplatin and a taxane	338	17.2	4.24	8.4

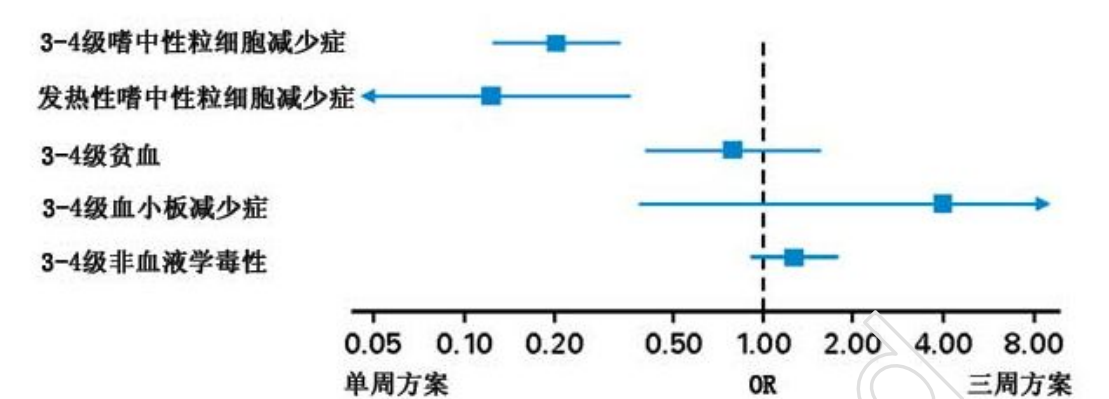
2.2 二线化疗方案

NSCLC 一线治疗后如果治愈或者明显好转，接下来是进行维持治疗或者观察等待出现病情进展后再进行治疗，目前建议一线治疗痊愈或者明显好转的 NSCLC 患者给予维持治疗要好。二线治疗是指一线治疗后病情出现了进展的患者要给与二线治疗。若疾病再度恶化，此时所给予之治疗即为第三线用药。

Shepherd 主持进行了一项前瞻性随机研究，对比了多西紫杉醇单药与最佳支持治疗（BSC）在既往含铂方案化疗失败的晚期 NSCLC 二线治疗中的情况。患者随机分为多西紫杉醇 100 mg/m² 组（49 例）、多西紫杉醇 75 mg/m² 组（55 例）和 BSC 组。结果显示，多西紫杉醇的有效率为 7.1%。多西紫杉醇与 BSC 相比，到进展时间分别为 10.6 周 vs. 6.7 周（P<0.001），中位生存期为 7.0 个月 vs. 4.6 个月（P=0.047）；多西紫杉醇 75 mg/m² 组患者生存获益更加明显（7.5 个月 vs. 4.6 个月，P=0.010；1 年生存率 37% vs. 11%，P=0.003）。

Di Maio 等病例个人资料进行了一项 Meta 分析，对比了多西紫杉醇 3 周方案

和每周方案在晚期 NSCLC 二线治疗的情况。结果显示，两种方案的中位生存期分别为 27.4 周和 26.1 周 ($P=0.24$)，嗜中性粒细胞缺少性发热在每周方案更少见 ($P<0.00001$)，贫血、血小板降低以及非血液学毒性 两种方案之间没有统计学差异 (图 1)



培美曲塞被批准用于 NSCLC 二线治疗主要是基于一项大规模的III期随机对照临床研究 (JMEI) 的结论。Hanna 等将 571 例既往不含培美曲塞或多西紫杉醇的一线化疗失败、ECOG 评分 0~2 的晚期 NSCLC 患者随机分为两组，即培美曲塞 500 mg/m² 组 (同时补充维生素 B₁₂ 和叶酸) 和多西紫杉醇 75 mg/m² 组，每三周重复直至疾病进展或出现不可耐受的毒副作用。结果发现两组的有效率分别是 9.1% 和 8.8% ($P=0.105$)，中位无进展生存均为 2.9 月，中位生存期 8.3 月 vs. 7.9 月 ($P=NS$)，1 年生存率均为 29.7%。多西紫杉醇组较培美曲塞组的 3~4 级粒细胞缺乏 ($P<0.001$)、粒缺性发热 ($P<0.001$)、粒缺性感染 ($P=0.004$)、粒缺性发热所致住院 ($P<0.001$)、G-CSF 支持治疗 ($P<0.001$)、各级的脱发 ($P<0.001$) 更常见。Hanna 等认为，在晚期 NSCLC 二线治疗中，培美曲塞疗效与多西紫杉醇相似，但毒副反应明显降低，应当可以作为 NSCLC 二线标准治疗的选择。

2.3 其它二线治疗药物

Ramlau 等进行了一项多中心、开放、III期随机临床试验，对比了口服拓扑替康与多西紫杉醇在既往治疗的晚期 NSCLC 的疗效。共入组 829 例患者，意向性分析发现，口服拓扑替康组和多西紫杉醇组 1 年生存率分别为 25.1% 和 28.7%，二者生存率 3.6% 的差异达到了预定的非劣效性检验目标，中位生存期分别为 27.9 周和 30.7 周 ($P=0.057$)，中位 TTP 为 11.3 周和 13.1 周 ($P=0.02$)，两组的有效率均为 5%。多西紫杉醇组较口服拓扑替康组 3~4 级中性粒细胞缺乏更常见 (60% vs. 50%)，拓扑替康组较多西紫杉醇组 3~4 级贫血和血小板降低更常见 (26% vs. 10%，26% vs. 7%)。结论认为，口服拓扑替康可作为晚期 NSCLC 二线治疗要求口服治疗患者的选择。

Krzakowski 等在 2007 年 ASCO 年会报道了长春氟宁 320 mg/m² 对比多西紫杉醇 75 mg/m² 二线治疗既往铂类失败的 NSCLC 的III期随机研究的结果。长春氟宁是一种新的长春花碱类微管抑制剂，Bennouna 等已证明了其在 NSCLC 的作用和活性。该III期研究共入组了 1098 例患者，长春氟宁组与多西紫杉醇组比较，有效率分别为 4.4% 和 5.5%，疾病稳定率分别为 36.0% 和 39.6%，中位生存期分别为 6.7 个月和 7.2 个月 ($HR=0.973$)。结论认为，长春氟宁二线治疗 NSCLC

与多西紫杉醇疗效相似，可作为晚期 NSCLC 二线治疗的选择之一。

美国华盛顿大学医学院 Govindan 等人报告一项多中心 II 期临床研究称：对于化疗过的非亚裔晚期 NSCLC 患者，使用替吉奥（S-1）单药的耐受性良好，而且疗效可与其他已批准的药物想媲美。该报告发表在 2011 年 2 月 15 日的《JThoracOncol》在线版上。

S-1 是一种新型的口服氟脲嘧啶制剂，在日本 NSCLC 患者中已显示有一定疗效，且耐药性良好。研究人员从美国 21 个中心入组了 57 例晚期 NSCLC 患者，都是只接受过一次化疗。对所有患者予 S-1(30mg/m², q12h, 连续 14 天后休息 7 天)化疗，直至符合停药标准为止。主要的研究终点为客观缓解率。

根据独立评估结果，研究结果如下：客观缓解率和疾病稳定率分别是 7.1% 和 48.2%，疾病控制率为 55.3%。无进展生存期 2.9 个月，中位总生存 7.3 个月，1 年的生存率为 31.6%。各组织学亚型患者生存期没有明显的差异。患者对 S-1 的耐受性良好，最常见的因治疗引起的不良反应有恶心(54%)和腹泻(49%)。

2.4 铂类的选择

顺铂 顺铂名为顺式-二氨二氯合铂（II），又称顺氯氨铂，于 1969 年开始应用于临床。

卡铂 卡铂名为 1，1-环丁二羧酸二氨合铂（II），是美国施贵宝公司、英国癌症研究所以及 Johnson Matthey 公司于 80 年代合作开发的第二代铂族抗癌药物。卡铂的特点主要有（1）化学稳定性好，溶解度比顺铂高 16 倍。（2）毒副作用低于顺铂，主要毒副作用是骨髓抑制，通过自身骨髓移植和采用克隆刺激因子可防止骨髓的毒性。（3）作用机制与顺铂相同，对于那些无法耐受剧烈胃肠道反应或者肾功能欠佳的患者，可以考虑选用卡铂来代替顺铂，顺铂与卡铂 90% 交叉耐药。（4）与非铂类抗癌药物无交叉耐药性，可以与多种抗癌药物联合使用。

阿迪索尼（Ardizzoni）等对 9 项临床试验共 2968 例患者数据进行荟萃分析后发现，顺铂组客观有效率（ORR）高于卡铂组[30%对 24%，比值比（OR）为 1.37，P<0.001]，后者死亡风险较高（HR 为 1.07，P=0.1）。而亚组分析显示，在非鳞癌和接受第三代新药联合治疗的患者中，卡铂组死亡风险显著高于顺铂组（HR 为 1.12 对 1.11）。顺铂组主要毒副作用为 3~4 级恶心、呕吐（18%对 8%，P<0.001）和肾毒性（1.5%对 0.5%，P=0.018），而卡铂组更易发生 3~4 级血小板减少症（12%对 6%，P<0.001）。

Table 3. Response rate in the nine trials included in the meta-analysis*

Trial (reference)	No. of patients (regimen)	Objective response (%)	OR (95% CI)	P†
Klastersky, 1990 (25)	114 (P-E)	24	1.87 (0.97 to 3.63)	.063
	114 (C-E)	14		
Jelic, 2001 (26)	112 (P-M-Vd)	37	1.09 (0.63 to 1.90)	.761
	104 (C-M-Vd)	35		
Bisset, 2001 (27)	20 (P-TPZ)	25	1.95 (0.42 to 8.95)	.393
	21 (C-TPZ)	14		
Rosell, 2002 (28)	309 (P-T)	27	1.09 (0.76 to 1.56)	.646
	309 (C-T)	25		
Schiller, 2002 (29)	303 (P-T)	21	1.40 (0.93 to 2.11)	.110
	299 (C-T)	16		
Zatloukal, 2003 (30)	87 (P-G)	41	1.70 (0.92 to 3.15)	.092
	89 (C-G)	29		
Fossella, 2003 (31)	408 (P-D)	32	1.47 (1.08 to 2.00)	.014
	406 (C-D)	24		
Mazzanti, 2003 (32)	62 (P-G)	42	1.59 (0.76 to 3.34)	.218
	58 (C-G)	31		
Paccagnella, 2004 (33)	74 (P-M-Vb)	42	1.31 (0.68 to 2.51)	.414
	79 (C-M-Vb)	35		
Total	1489 (P)	30	1.37 (1.16 to 1.61)	<.001
	1479 (C)	24		

* OR = odds ratio for nonresponse in patients treated with carboplatin versus those treated with cisplatin; CI = confidence interval; P = cisplatin; E = etoposide; C = carboplatin; M = mitomycin; Vd = vindesine; TPZ = tirapazamine; T = paclitaxel; G = gemcitabine; D = docetaxel; Vb = vinblastine.

† Two-sided P values were calculated using Pearson chi-square test and U test.

奈达铂（Nedaplatin, NDP）是日本盐野义制药公司开发的第二代铂类抗肿瘤药物，1995 年在日本首次获准上市，用于治疗头颈部肿瘤、肺癌、食道癌、宫颈癌等。奈达铂的水溶性是顺铂的 10 倍，无需水化，与顺铂、卡铂无完全交叉耐药。主要不良反应为骨髓抑制，表现为白细胞、血小板、白色素减少；其他较常见的不良反应包括恶心、呕吐、食欲不振等消化道症状以及肝肾功能异常、耳神经毒性、脱发等。奈达铂的毒性谱与顺铂不同，其剂量限制性毒性为骨髓抑制所致的血小板减少，骨髓抑制的发生率为 80%，血液学毒性较顺铂高，肾毒性和胃肠道副反应有所降低。

奥沙利铂 奥沙利铂名为左旋反式二氨环己烷草酸铂，Oxaliplatin，是继顺铂和卡铂之后开发的第三代铂类抗癌药物。奥沙利铂由瑞士 Debiopharm 公司研制开发，法国 Sanofi 公司生产销售，1996 年 10 月在法国率先上市，目前还在中国、欧洲及南美洲的其它国家上市。奥沙利铂为一个稳定的、水溶性的铂类烷化剂，是已上市的第一个环己烷二氨基络铂类化合物，也是第一个显现对结肠癌有效的络铂类烷化剂及在体内外均有广谱抗肿瘤活性的铂类抗肿瘤药物。它对耐顺铂和卡铂的肿瘤细胞亦有作用。

乐铂 乐铂名为 1, 2-双胺甲基环丁烷铂（II）乳酸盐，Lobaplatin，是由德国爱斯达制药有限公司开发研制的又一个第三代铂类抗肿瘤药物。研究表明，该药毒性作用与卡铂相同，且与顺铂无交叉耐药。我国于 1998 年批准乐铂进口。

乐铂对高加索人种治疗非小肺癌无效，对亚洲人非小肺癌的临床试验正在进行中。

2.5 分子标志物

肿瘤组织的分子生物学标志物是否与药物疗效存在一定相关性？就化疗药物而言，尽管数年针对多个基因的临床研究结果初步显示，ERCC1 高表达与 DDP 耐药、RRM1 高表达与吉西他滨耐药、低水平的 TS(胸苷酸合成酶)与培美曲塞、替吉奥治疗敏感相关，但目前尚无充分证据显示应常规检测分子生物标志物来选择化疗药物。

2.6 化疗注意事项

2.6.1 配伍

- （1）必须用葡萄糖水(GS)配伍的：卡铂、奥沙利铂；
- （2）必须用生理盐水(NS)配伍的：顺铂、培美曲塞、长春瑞滨；
- （3）一般用生理盐水(NS)配伍的：依托泊苷、吉西他滨；
- （4）葡萄糖水(GS)或生理盐水(NS)配伍的：紫杉醇、多西他赛。
- （5）紫杉醇必须用玻璃瓶来配，不能用塑料瓶，否则紫杉醇有效成分会吸附在塑料瓶壁，降低效价。
- （6）卡铂溶解后，应在 8 小时内用完，并避光。

2.6.2 副作用预处理

- （1）长春瑞滨：长春瑞滨输注前用利多卡因 50mg 对血管进行冲洗，长春瑞滨应在 10~15min 内快速滴完，滴完后再用生理盐水 20ml+地塞米松 5mg 静推，减

轻血管刺激。

(2) 紫杉醇的脱敏处理，化疗前 12 小时口服 10mg 地塞米松，化疗前再用地塞米松静注 10mg，苯海拉明 20mg。

(3) 为预防液体储留综合症，于多西他赛用药前 1 天开始使用，连用 3 天(地塞米松，口服，一天二次，一次 8mg)

(4) 恶心与呕吐：止吐五联药，胃复安、地塞米松、雷尼替丁/法莫替丁、恩丹西酮/格拉司琼、安定。进清淡易消化食物，少量多餐，少吃甜食和易产气的食物。

(5) 脱发：静脉给药时使用能使头皮温度降到 5℃ 的冰帽。因为头皮降温，使已经接受化疗药物的血液无法大量冲击头发根部的细胞，也就不再有头发脱落反应。

(6) 肾功能：使用顺铂应充分水化，分三天注射。每天补液体量不少于 2000mL，口服百令胶囊。

(7) 肝功能：水飞蓟素（德国产的利加隆）和水飞蓟宾（天津天力士产的水林佳）。

(8) 便秘：火龙果、杜密克、开塞露、灌肠、番泻叶（副作用较大，慎用）。

(9) 口腔炎：保持口腔清洁，早、晚用软毛刷刷牙，餐后用漱口水；口服 VC+VB₂，避免进刺激性食物，必要时予复达欣、甲硝唑抗炎治疗。口腔局部可用 VC+VB₂+蜂蜜涂抹。

(10) 厌食：肠胃康(纽崔莱综合消化酵素胶囊)。

(11) 体重减轻：速愈素、安素，糖尿病人应选择无糖型的复合蛋白粉。

(12) 腹泻：腹泻症状较轻时，可给予蒙脱石散剂（思密达）、洛哌丁胺（易蒙停），同时对症治疗。用口服补液盐（ORS）预防和纠正脱水、补充电解质，口服维生素。

(13) 关节酸痛：芬必得、西乐葆、消炎痛栓。

(14) 中性粒细胞下降：发热性中性粒细胞减少症（febrile neutropenia, FN）是化疗的一个主要且严重的剂量限制毒性反应。美国国立综合癌症网络（NCCN）指南将 FN 定义为：单次口腔体温 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 或 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 超过 1 小时，中性粒细胞 $< 500/\text{ml}$ ，或 $< 1000/\text{ml}$ 但预期 48 小时内会下降至 $\leq 500/\text{ml}$ 。FN 会延长住院时间，增加广谱抗生素的使用，可导致下一疗程化疗剂量的调整，甚至可能影响治疗效果。美国临床肿瘤学会（ASCO）和欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）指南建议，当发生 FN 的几率在 20%或以上时应预防性使用 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)。对于非初次化疗的实体瘤患者及非髓系血液系统肿瘤患者，在化疗前应对患者的情况进行评估，如上次化疗出现了 FN 或剂量限制性中性粒细胞事件，且上次化疗前已使用了 G-CSF，则此次须考虑调整剂量或调整方案；如上次没应用 G-CSF，则此次须预防性使用 G-CSF。出现过一次 FN 的患者下次化疗后再次发生 FN 的几率为 50%~60%，而使用 G-CSF 可使再发风险降低 50%。G-CSF 发挥作用需要一定时间，不主张静脉滴注，皮下注射较合适。

预防性使用抗生素不能明显降低化疗所致粒细胞缺乏症患者院内感染发生率。如果发生感染，首选亚胺培南（泰能），3~5d，如无效改用头孢三代、氨基糖甙类（阿米卡星）或喹诺酮类（左氧氟沙星、莫西沙星），如怀疑耐药球菌感染，换用去甲万古霉素、利奈唑胺。

（15）血小板下降：特比澳（重组人血小板生成素注射液）、血小板输注。

（16）贫血：贫血是患者预后不良的因素，可使死亡风险提高 65%，其原因可能与缺氧导致化疗耐药有关。因此，提高血红蛋白含量不仅可以提高患者的生活质量，还有可能提高化疗的敏感性。食用高铁、高维生素 C、高蛋白的饮食，促进铁的吸收和合成血红蛋白。

（17）神经毒性：VB₆。

（18）胃酸分泌过多：首选雷尼替丁/法莫替丁，奥美拉唑等拉唑类和西米替丁对肝 P450 酶代谢影响较大，不宜使用。

2.6.3 用药顺序和时间

（1）顺铂对细胞色素 P450 酶有调节作用，使紫杉醇的清除率降低 30%，所以要先用紫杉醇，再用顺铂。

（2）肿瘤细胞增殖最活跃的时间除了夜里 4 时，还有下午 4 时，可以下午 4 点前给药，效果较好。

（3）化疗开始前 2 天，结束后 2 天内禁用升白针。

（4）吉西他滨和顺铂联用时，应先用吉西他滨，4 小时后再用顺铂。

（5）止吐药物最好在致吐性药物之前 0.5—1h，给药。

（6）吉西他滨与放疗同时进行会导致严重的放射性肺炎。

（7）吉西他滨和培美曲塞联用时，先用培美曲塞，再用吉西他滨。

（8）依托泊苷与顺铂联用时，先用依托泊苷，再用顺铂。

（9）培美曲塞与顺铂联用时，先用培美曲塞，再用顺铂。

（10）化疗期间可以使用骨转针和止痛药物。

2.6.4 抗生素的影响

（1）头孢噻吩、庆大霉素与顺铂合用时，会加重肾毒性。

（2）头孢类、青霉素类、氨基甙类、四环素类、磺胺类、利福平等药物都能引起血小板降低。

（3）抗生素在使侵入人体的细菌的分裂和生长受到抑制最后溶解和死亡的同时，也导致人体中性粒细胞的破坏。氯霉素、磺胺类、链霉素、阿奇霉素、多黏菌素类、万古霉素、氟哌酸、β-内酰胺类抗生素的氨苄青霉素和头孢霉素类等可能会引起中性粒细胞减少症。安乃近、消炎痛、安痛定、速效伤风胶囊等解热镇痛药；他巴唑、丙基硫氧嘧啶等抗甲状腺药；氯氮平等抗精神病药；异烟肼、利福平、链霉素等抗结核药可能会引起中性粒细胞减少症。

(4) 含卡铂化疗时应用氨基糖苷类抗生素，有病例出现严重听力丧失。

2.6.5 化疗期间指标的检测

化疗前需要检测血常规、肝肾功能、肿瘤指标、心电图、肺部 CT、腹部 B 超、头部增强 MRI（如果需要的话）、骨扫描 ECT（如果需要的话）。可以用 B 超检查腹水和胸水。

化疗的第 7 天、第 10 天、第 15 天必须查血常规和肝肾功能，如果必要，可以在第 3 天也查血。一个疗程结束后查肿瘤指标，二个疗程结束后查影像指标。

3 策略

3.1 化疗疗程次数

化疗药物消灭肿瘤细胞，是按抗肿瘤药一级动力学杀死肿瘤细胞的。即一定量的化疗药物只能杀灭一定百分比的肿瘤细胞。消灭了 99.99% 的肿瘤细胞，但肿瘤的病灶内仍残留着 10^8 个肿瘤细胞。虽然肿块已明显缩小或消失，但这些肿瘤细胞在化疗间歇期仍可能不断的加快增殖。依照 Gompertz 肿瘤生长动力学理论，肿瘤块体积收缩得越小，肿瘤再增殖的速度就越快。化疗前肿瘤负荷越小，对数杀伤作用越强；但如果细胞未被完全消灭，则肿瘤组织生长回原来大小的速度也越快，即残余肿瘤细胞生长速度也越快。肿瘤越大、增殖次数越多，耐药性产生机会越多，与使用的药物无关。

肿瘤细胞分为增殖期细胞和休眠期细胞。而大多数化疗药物对处于增殖期的肿瘤细胞敏感杀灭力较强，而对休眠状态的肿瘤细胞则不敏感。实体瘤很多细胞处于 G_0 期，对大量化疗并不敏感，故提高化疗剂量强度不能杀死这些细胞，在常规治疗间歇期，这些细胞重新回到细胞循环周期中，只能通过反复化疗和剂量密集化疗来杀死这些细胞。

肿瘤的化疗疗程主要看具体的病情和患者的身体情况而定。手术或放疗前的诱导化疗一般是二个疗程，手术后的化疗一般是四个疗程，姑息化疗或者靶向药耐药后的化疗一般是 1-3 个疗程。

3.2 化疗与靶向药的序贯应用

化疗与靶向药序贯应用时，基于药效分离（pharmacodynamic separation）原理，特罗凯等靶向药不应于化疗前 5 天内及后 2 天内使用。

<http://onctalk.com/bbPress/topic.php?id=476>

4 饮食

多吃富含维生素和微量元素的蔬果，避免吃油腻的食品（如肥肉、油炸食品），忌烟酒、咖啡、辣椒。应多选择优质蛋白来源的食物如鸡蛋、牛奶、深海鱼，限制植物蛋白的摄入（黄豆、豆浆），同时避免含有香精、色素及防腐剂等影响肾功能的食物或药物。牛羊肉、狗肉、黄鳝、甲鱼、虾蟹等食物谨慎食用。

5 辅助药物

5.1 提高免疫力的药物及保健品

胸腺肽 α 1（日达仙）、胸腺法新（和日、迈普斯、基泰）、重组人白介素—11、胸腺五肽、香菇多糖、黄芪多糖、参附注射液、参芪注射液、灵芝多糖、螺旋藻、虫草、黄精、黄芪、山药、灵芝、海参、速愈素等。

5.2 补充血象的药物和食物

G-CSF、GM—GSF、地榆升白片、复方皂矾丸、升白胺（盐酸小蘗胺）、贞芪扶正颗粒、东阿阿胶、牛尾汤、骨髓汤、五红汤、鱼鳞汤等。

艾灸关元、足三里、气海。

注：吉西他滨：Gemcitabine，进口名称为健择（Gemzar），国产名称为泽菲、誉捷。

紫杉醇：Paclitaxel，进口名称为泰素（Taxol），国产名称为特素、紫素。

改进剂型有白蛋白纳米紫杉醇（ABRAXANE）、脂质体紫杉醇（力扑素）。

多西他赛：Docetaxel，进口名称为泰素帝（Taxotere），国产名称为艾素、多帕菲。

长春瑞滨：Vinorelbine，进口名称为诺维本（NAVELBINE），国产名称为盖诺、民诺宾，进口和国产均有注射剂和胶囊剂型。

培美曲赛：Pemetrexed，进口名称为力比泰（Alimta），国产名称为赛珍、普来乐。

依托泊苷：Etoposide，进口名称为凡毕士（VePesid），国产名称为注射剂：泰尔定；胶囊剂：威克，拉司太特，泛必治。

长春花碱：Vinblastine。

顺铂：Cisplatin，DDP，进口名称为顺铂，国产名称为顺铂、诺欣。

卡铂：Carboplatin，CBP，进口名称为伯尔定，国产名称为卡铂。

奈达铂：Nedaplatin，NDP，进口名称为捷佰舒，国产名称为奥先达、鲁贝。

奥沙利铂：Oxaliplatin，进口名称为乐沙定，国产名称为奥正南、齐沙、艾恒、艾克博康、草铂、多令、辰雅、佳乐同泰。

络铂（乐铂、洛铂）：Lobaplatin，进口名称为络铂，国产名称为乐铂、洛铂。

注：体表面积计算公式：体表面积（ m^2 ）= $0.0051 \times$ 身高（cm）+ $0.0128 \times$ 体重（kg）-0.1529

药时曲线下面积（AUC）代表药物的生物利用度（药物在人体中被吸收利用的程度），AUC大则生物利用度高，反之则低。