

非小细胞肺癌患者紫杉醇3周方案给药后关键药代动力学参数 $T_c > 0.05$ 与临床毒性相关性研究

赵冰清, 焦园园, 史蕤, 张艳华*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

【摘要】目的: 对接受紫杉醇联合顺铂3周方案的非小细胞肺癌患者药代动力学差异进行研究, 分析非小细胞肺癌患者中紫杉醇关键药代动力学参数 $T_c > 0.05$ (血浓度 $0.05 \mu\text{M}$ 以上时间) 与临床毒性的相关性, 为紫杉醇的治疗药物监测提供依据。方法: 应用纳米增强免疫比浊法检测非小细胞肺癌患者紫杉醇化疗后 $(24 \pm 6) \text{h}$ 的血药浓度, 采用群体药物动力学模型计算出 $T_c > 0.05$ 值, 同时观察化疗后出现的不良反应, 按照 NCI-CTC v4.0 毒副反应评价标准进行分级。结果: 全组 16 例患者共进行 32 次化疗, 有效周期 29 次 (可测算出 $T_c > 0.05$), 共发生不良反应 25 例次, 包括骨髓抑制、胃肠道反应, 无因不良反应而中断治疗者。将患者按照紫杉醇在体内暴露情况分为两组: 正常暴露组和高暴露组。骨髓抑制的发生率在两组中存在显著差异 ($P=0.003$), 恶心呕吐的发生率无显著性差异 ($P=0.483$)。对两组 III 度以上骨髓抑制的发生率进行比较, 发现两组间存在差异, 但无统计学意义 ($P=0.052$)。结论: 通过测算紫杉醇 $T_c > 0.05$ 值可以了解紫杉醇在患者体内的暴露情况, 从而判断患者发生骨髓抑制的风险。但由于本研究中样本量有限, 尚需大样本的临床研究进一步证实上述结论。

【关键词】 非小细胞肺癌; 紫杉醇; 药代动力学; 不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)04-0050-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.010

[收稿日期] 2015-12-08

[基金项目] 北京药学会临床药学基金项目 (肿瘤患者紫杉醇 3 周方案给药后关键药代动力学参数 $T_c > 0.05$ 与临床毒性相关性研究)

[作者简介] 赵冰清, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)88196338; E-mail: bingqingzhao@sina.com

[通讯作者]* 张艳华, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)88196206; E-mail: zyh8812@163.com

Relationship between the key pharmacokinetic parameter $T_c > 0.05$ and clinical toxicity in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving three-weekly paclitaxel

ZHAO Bing-qing, JIAO Yuan-yuan, SHI Rui, ZHANG Yan-hua*

(Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research Ministry of Education, department of pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Objective: To study the PK parameter differences in NSCLC patients treated with three-weekly paclitaxel combined with cisplatin, and to analyze the relationship between $T_c > 0.05$ and clinical toxicities. **Methods:** The serum concentration at (24 ± 6) hours after starting PTX infusion in NSCLC patients were measured by particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA). $T_c > 0.05$ values were calculated by population pharmacokinetics. Adverse reactions were closely monitored and stratified by NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event). **Results:** In this prospective study, there were 16 patients in total. 29 cycles of chemotherapy with $T_c > 0.05$ values were completed. 25 cases of adverse reactions were reported, mainly about bone marrow suppression and gastrointestinal reactions, and no treatment interruption happened due to intolerable adverse effect. Patients were then subdivided into high-exposure group and low exposure group according to paclitaxel levels. The incidence of bone marrow suppression was significantly different between the two groups ($P=0.003$), but the incidence of nausea/vomiting ($P=0.483$) and grade III and IV myelosuppression ($P=0.052$) did not show significant difference between the two groups. **Conclusion:** $T_c > 0.05$ value can be used to estimate the paclitaxel exposure in non-small cell lung cancer patients as well as to predict myelosuppression risk in this population. However, due to the limited sample size, future clinical studies are still needed to validate this relationship.

【Keywords】 non-small cell lung cancer; paclitaxel; pharmacokinetic; adverse effects

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。对于中早期可手术患者,外科手术是首选治疗方法,术后5年生存率在30%~40%,10年生存率在20%左右徘徊^[1]。但由于手术治疗本身存在局限性,迫使人们探讨联合其他的治疗手段能否提高肺癌手术治疗效果的问题。我国原卫生部2011年制定的《原发性肺癌诊疗规范》以下简称《规范》中明确指出:完全性切除的Ⅱ-Ⅲ期非小细胞肺癌推荐术后辅助化疗。《规范》中对于非小细胞肺癌患者的辅助化疗推荐含铂两药方案。目前一些Ⅱ、Ⅲ期研究证明,紫杉醇联合铂类作为非小细胞肺癌患者围手术期辅助化疗方案可显著延长生存,部分患者5年生存率可提高12%^[2-3]。

紫杉醇是临床应用广泛的抗肿瘤药物,具有独特、显著的抗肿瘤活性,可稳定 β 微管蛋白并阻止其解聚,使细胞停止在有丝分裂期。现已单药或作为联合方案用于乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、食管癌等多种实体肿瘤的治疗。该药常见的不良反应包括急性过敏样反应、骨髓抑制(剂量限制性毒性)与神经毒性(剂量限制性毒性)等,且存在显著个体差异^[4]。国外已有研究证实在非小细胞肺癌及卵巢癌中,血药浓度 $0.05 \mu\text{M}$ 以上时间

($T_c > 0.05$)是表征紫杉醇体内暴露量的关键药代动力学(PK)参数,其与紫杉醇的毒性和临床疗效相关, $T_c > 0.05 \mu\text{M}$ 的靶向范围为26~31h^[5-7]。随着紫杉醇群体药物动力学与分析检测技术的发展,对紫杉醇进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),预测紫杉醇治疗的风险与疗效并指导剂量选择与调节,对促进紫杉醇的合理用药具有重要意义。

本试验旨在探讨中国人群非小细胞肺癌患者紫杉醇“3周方案”用药后 $T_c > 0.05$ 值与其临床毒性的关系,明确该指标作为紫杉醇临床毒性生物标记物的价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2014年12月至2015年8月在北京大学肿瘤医院胸外科就诊的非小细胞肺癌患者16例,所有患者既往均未接受过含紫杉醇方案化疗。其中男性11例,女性5例。患者年龄41~71岁,中位年龄60岁,年龄 ≥ 65 岁3例。均经组织病理学和(或)细胞学确诊,其中腺癌11例,鳞癌5例。患者体力状况PS评分0~2分;并进行血常规、尿

常规、肝功能、肾功能及心电图等检查，均无化疗禁忌证。所有患者均接受 TP 方案化疗：紫杉醇 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 加入生理盐水 250 mL 中静脉滴注 3 h，第 1 天；顺铂 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 加入生理盐水 500 mL 中静脉滴注，第 1、2 天；每 3 周重复。其中紫杉醇用药前规范预处理。化疗前 30 min 常规给予 5-HT₃ 受体拮抗剂、阿瑞吡坦止吐治疗。化疗期间监测血常规、肝肾功能及其他不良反应，出现不良反应后及时给予对症治疗。

1.2 生物样本测定与参数计算

每周期紫杉醇静脉给药后 (24 ± 6) h，抽取外周血 2 mL 于 K2EDTA 抗凝采血管，准确记录采血时间。采血后 10 min 内将血样放置于 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ ，1 h 内分离血浆， $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min，取 $2 \mu\text{L}$ 血浆检测紫杉醇血药浓度。样本可以在 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ 保存不超过 1 周，或 -20°C 以下保存 30 d。在实验室使用 MyPaclitaxel 试剂盒（Saladax，复星诊断）测定血浆紫杉醇药物浓度，使用群体药物动力学软件 Drug Exposure Calculatortm（Version 1.0）计算 $\text{Tc} > 0.05$ 。

1.3 不良反应评价方法

观察、处理紫杉醇顺铂方案每周期给药后出现的胃肠道反应、过敏样反应、骨髓抑制、神经毒性等不良反应，按照 NCI-CTC v4.0 毒副反应评价标准进行分级。

1.4 统计学方法

按照紫杉醇给药后 $\text{Tc} > 0.05$ 值是否高于 31 h 将其分组，正常暴露组（ $\text{Tc} > 0.05$ 值 $< 31 \text{ h}$ ），高暴露组（ $\text{Tc} > 0.05$ 值 $\geq 31 \text{ h}$ ）。使用 Fisher 精确检验分析不同组别化疗后不良反应之间的差异。所有统计计算均由 SPSS 20.0 软件完成。

2 结果

全组 16 例患者共进行 32 次化疗，有效周期 29 次（可测算出 $\text{Tc} > 0.05$ ），初始共发生不良反应 25 次，包括骨髓抑制、胃肠道反应及腹泻，涉及 14 例患者，无因不良反应而中断治疗者。将患者按照紫杉醇在体内暴露情况分为两组：正常暴露组和高暴露组。两组人口学特征比较无统计学差异。紫杉醇给药后正常暴露组与高暴露组的不良反应发生率见表 1。Fisher 精确检验结果表明：骨髓抑制的发生率在两组中存在显著差异（ $P=0.003$ ），而恶心呕吐的发

表 1 紫杉醇给药后正常暴露组与高暴露组不良反应差异 . $n/\%$

不良反应	不良反应发生率		P 值
	高暴露组 ($n=8$)	正常暴露组 ($n=21$)	
恶心呕吐	87.5	95.24	0.483
I 度	37.5	23.81	
II 度	37.5	38.09	
III - IV 度	12.5	9.52	
骨髓抑制	87.5	23.8	0.003
I 度	25	9.52	
II 度	25	9.52	
III - IV 度	37.5	4.76	
腹泻	12.5	0	0.052
I - II 度	0	0	
III - IV 度	12.5	0	

生率无显著性差异（ $P=0.483$ ），说明骨髓抑制的发生和紫杉醇 $\text{Tc} > 0.05$ 值具有一定的相关性。对两组 III 度以上骨髓抑制的发生率进行比较，发现两组间存在差异，但无统计学意义（ $P=0.052$ ）。本试验中，有 1 例患者化疗后发生 III 度腹泻，因病例数太少，未做统计学分析。

3 讨论

紫杉醇是从植物中提取的一种二萜类化合物，是一种新型抗微管剂，目前已广泛应用于多种实体瘤治疗，且因肿瘤类型不同覆盖新辅助治疗、辅助治疗与解救治疗等不同阶段。目前临床上紫杉醇的给药剂量通常是以病人体表面积（body surface area, BSA）来估测的，然而临床研究数据显示，基于 BSA 给药时紫杉醇在不同患者中的血药浓度差异很大^[5,8]，患者个体间清除率差异可达 10 倍以上^[5]。西方人群的临床试验表明，紫杉醇在患者体内的暴露情况与其导致的 III - IV 度骨髓抑制及外周神经毒性相关^[5-6]。基于暴露量的剂量调整，可在保证疗效的前提下降低毒性^[9]。通过测定紫杉醇给药后特定时间段的血药浓度可计算得出其 $\text{Tc} > 0.05$ 值。掌握患者 $\text{Tc} > 0.05$ 可帮助了解紫杉醇在患者体内的暴露情况，从而有依据的判断患者出现严重不良反应的风险，进而采取降低给药剂量或预防性给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）治疗等措施，保证患者化疗耐受性。

本试验通过纳米增强免疫比浊法检测非小细胞

肺癌患者紫杉醇化疗后 (24 ± 6) h 的血药浓度,采用群体药物动力学模型计算出 $T_c > 0.05$ 值,并根据 $T_c > 0.05$ 值是否 ≥ 31 分为两组。最终发现,骨髓抑制的发生率在两组中存在显著差异 ($P=0.003$),进一步对两组Ⅲ度以上骨髓抑制的发生率比较,发现两组间存在差异,但无统计学意义 ($P=0.052$),这可能与本研究入组病例较少有关,尚需进一步扩大样本量进行验证。另外,由于患者化疗后复查血常规均在院外进行,复查时间的不确定性也可能对研究结果造成一定影响。

本试验中患者化疗后恶心呕吐的发生率也相对较高,两组间恶心呕吐发生率较为接近,无统计学差异,表明紫杉醇在体内的暴露情况与恶心呕吐的发生率无明显相关性,这可能与两组患者均采用紫杉醇联合顺铂方案相关。顺铂几乎在所有病人中引起严重的恶心、呕吐^[10]。

本试验入组的患者中未观察到外周神经毒性,这可能与入组的患者均为非小细胞肺癌围术期患者(包括辅助治疗4周期,新辅助治疗2~4周期),化疗周期数较少有关。依照紫杉醇注射液说明书所述,紫杉醇的外周神经毒性属于剂量累积性毒性,患者多在紫杉醇化疗第2到10周期中发生神经症状^[11]。

本试验中,有1例患者化疗后发生Ⅲ度腹泻,排除相关病理性因素后,考虑不排除紫杉醇导致的不良反应。该患者此周期紫杉醇 $T_c > 0.05$ 为32 h,体内紫杉醇暴露量较大,可能为出现严重腹泻的原因之一。但紫杉醇暴露量与腹泻发生的关系未见文献报道,有待进一步研究证实。

结果表明,可以通过测算紫杉醇 $T_c > 0.05$ 值帮助临床医师了解紫杉醇在患者体内的暴露情况,从而判断患者发生骨髓抑制的风险,进而采取调整剂量或预防性给予G-CSF治疗等措施,提升治疗的安全性。另外,对于紫杉醇暴露量与腹泻发生率的相关性由于本试验中样本量有限,未得到明确证实,尚需大样本的临床研究进一步证实。

【参考文献】

- [1] 吴一龙. 手术治疗在肺癌多学科综合治疗中的作用 [M]. // 吴一龙肺癌多学科综合治疗的理论和实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000:59-60.
- [2] Langer C, Li S, Schiller J, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(4):418-423.
- [3] Katz A, Everardo D S. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(31):5043-5051.
- [4] Woo M H, Relling M.V, Sonnichsen D S. et al. Phase I targeted systemic exposure study of paclitaxel in children with refractory acute leukemias[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(3):543-549.
- [5] Joerger M, Huitema A D, Richel D J. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer patients: a study by the European organization for research and treatment of cancer-pharmacology and molecular mechanisms group and new drug development group[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(21):6410-6418.
- [6] Mielke S, Sparreboom A, Steinberg S M. et al. Association of paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(13):4843-4850.
- [7] Joerger M, Kraff S, Huitema A D R, et al. Evaluation of a pharmacology-driven dosing algorithm of 3-Weekly paclitaxel using therapeutic drug monitoring[J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51 (9): 607-617.
- [8] Gianni L, Kearns C M, Gianni A. et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans[J]. J Clin Onc, 1995, 13(1):180-190.
- [9] Joerger M, Pawel J V, Kraff S. et al. Open-label, randomized study of individualized, pharmacokinetically (PK)-guided dosing of paclitaxel combined with carboplatin in advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients[J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (suppl):8051.
- [10] FDA. CISplatin Injection [EB/OL]. (2015-02-27)[2015-08-26]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf.
- [11] FDA. Paclitaxel for injection [EB/OL]. (2015-03-03)[2015-08-26]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020262s051lbl.pdf.