

节拍化疗

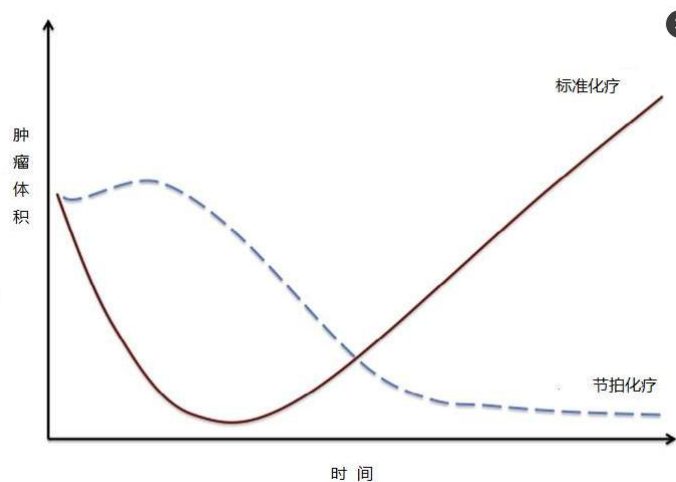
一、概念

标准化疗是给患者最大耐受剂量，以尽最大可能消灭肿瘤细胞。但标准化疗只能杀死多数敏感肿瘤细胞，留下了耐药肿瘤细胞。多数患者在化疗结束后一段时间，肿瘤又生长回来了。多数化疗方案具有较大的毒副作用，而且降低患者的免疫力。

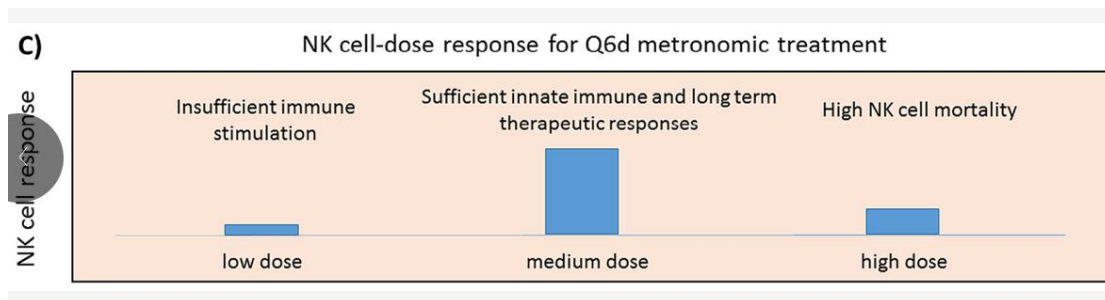
为此 Bmwder、Kerbel 等学者相继提出了，“连续性给予低剂量的化疗药物从而效抑制肿瘤血管生长而控制肿瘤”等内涵的节拍化疗（metronomic chemotherapy）概念。它指采用低剂量化疗药物，即相当于常规剂量的 $1/10-1/3$ ，不间断持续性或高频率（每周 1-3 次）给药的化疗模式，其实质是抗肿瘤血管生成化疗。

二、评估

采取节拍化疗可以直接杀死或抑制内皮细胞增殖，减轻毒副作用，降低血栓发生率，免疫激活，延缓耐药，便于长期给药和靶向药联用；但作为患者应该要考虑到剂量不足而损失疗效的风险。



关于节拍化疗的一个函数图



所以节拍化疗的剂量控制比较需要把握，这个剂量不可过小，也不可过大，要适量。小了起不到刺激免疫和杀伤肿瘤细胞的作用，太大，副作用过大，降低免疫力。

节拍化疗可以长期使用，特别是适合于靶向治疗患者尝试性的联合使用，使用节点建议在肿瘤指标连续上涨或者或者肿瘤缓慢长大的时候，用节拍化疗联合本身服用的有效靶向药物。

三、节拍化疗方案

（一）常规化疗药物减量节拍

1、吉西他滨节拍（很赞的一个方案）

副作用非常温和，药力强大；具体参考方案如下：健择（吉西他滨）500mg/m²，静脉滴注 30 分钟，第 1、8、15 天，28 天为 1 周期。化疗前 30 分钟肌注苯海拉明 50mg，静注地塞米松 10mg，静脉滴注盐酸格拉司琼 3mg。当白细胞 $<3.0\times 10^9/L$ 时，给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）治疗。后面这些辅助治疗，可以灵活调整的，有几个病友这些全没用，也没啥副作用

（二）口服化疗药物

1、长春瑞滨软胶囊

微管蛋白抑制剂因能够抑制血管内皮迁移而在节拍化疗中有独

特的优势，长春瑞滨作为唯一的口服微管蛋白抑制剂，可作用于血管内皮细胞，通过抑制微管蛋白达到抗血管生成，抑制肿瘤血管生成，同时因口服方便而能够实现连续高频给药，是节拍化疗法的理想选择。

长春瑞滨由肝中 CYP3A4 酶代谢，与强 CYP3A4 抑制剂合用时，会增加血药浓度；与强 CYP3A4 诱导剂合用时，会降低血药浓度。

长春瑞滨与靶向药物联合使用时，需要考虑药物相互作用。比如长春瑞滨和特罗凯都由肝中 CYP3A4 酶代谢，二药联用时，会增加血药浓度。

长春瑞滨软胶囊表面破损，里面的刺激性液体流出，接触到皮肤，口腔粘膜或眼睛，会产生有害作用，如果不慎接触到，须立即用清水或生理盐水冲洗接触部位。若患者不慎咀嚼或吮吸了酒石酸长春瑞滨软胶囊，立即用清水或生理盐水漱口。

MOVE 研究是一个临床 II 期研究，研究口服长春瑞滨对进展期老年非小细胞肺癌患者的临床疗效，入组对象是 43 名 IIIB/IV 期的 NSCLC 患者，年龄 70 岁以上，生命预估至少 3 个月的患者，给药方式是口服长春瑞滨胶囊每天 50mg，随餐服用，每周 1、3、5 给药，直至疾病进展或患者不耐受。研究结果显示，客观有效率为 18.6%，其中共有 7 例部分缓解和 1 例完全缓解，疾病控制率为 58.1%，中位无进展时间 5 个月，中位总生存期 9 个月。常见不良反应为贫血（44%）、疲劳（32.4%）和腹泻（10.5%），各类 3/4 级不良事件发生率小于 1%。

长春瑞滨软胶囊（Navelbine）	
适应症：	非小细胞肺癌。
法国皮尔法伯制药公司，诺维本，20mg*1 粒，¥890；30mg*1 粒，¥1290	
江苏豪森药业股份有限公司，盖诺，20mg*2 粒，¥600	
标准方案：	每次 60mg/m ² ，早饭后服用，每周一次，给药二周，停药 1 周，为一个疗程。可根据患者的状态适当增减给药量。
节拍方案：	每次 40mg，早饭后服用，每周三次，每三周一个疗程。最低剂量每次 20mg，每周三次。
与特罗凯 100mg 每天一次联用时，	没有发现 3 级以上不良反应。
不良反应：	骨髓抑制、周围神经炎、胃肠道毒性、口腔炎和脱发等。
辅助药物：	昂丹司琼，8mg BID；胃复安，10mg TID。
禁忌药物：	苯妥英钠、伊曲康唑和奥美拉唑等。
服药二周后检查	血红蛋白、白细胞、嗜中性粒细胞和血小板计数。



2、依托泊苷软胶囊

依托泊苷（Etoposide，VP-16）的适应症：小细胞肺癌和非小细胞肺癌。

EGFR 或 ALK 阳性的 NSCLC 在治疗过程中有一定比例的人群会转成小细胞肺癌，可以采用 TKI 联合依托泊苷口服化疗。

依托泊苷是鬼臼脂素类细胞周期特异性药物，作用于 S/G2 期，

靶点拓扑异构酶Ⅱ,可逆,药物浓度依赖型。依托泊苷由肝中 CYP3A4 酶代谢,与强 CYP3A4 抑制剂合用时,会增加血药浓度;与强 CYP3A4 诱导剂合用时,会降低血药浓度。

当患者无法吞服依托泊苷软胶囊时,可以口服依托泊苷注射液,换算比例 70mg 依托泊苷注射液=100mg 依托泊苷软胶囊。依托泊苷剧毒,操作人使用手套和口罩,避免与其直接接触,用注射器抽取需要的剂量,与适量橙汁混合后口服。依托泊苷注射液在阴凉干燥条件下可以保存 10 天。

依托泊苷软胶囊 (Etoposide, VP-16)

适应症: 非小细胞肺癌和小细胞肺癌。

日本化药株式会社, 拉司太特, 25mg*40 粒, ¥862

江苏恒瑞医药股份有限公司, 威克, 50mg*10 粒, ¥236

标准方案: 每天 175-200mg, 空腹服用, 连服 5 天, 停药 3 周, 为一个疗程。可根据患者的状态适当增减给药量。

依托泊苷的半衰期为 6.8 小时, 一天二次比一天一次更合理

节拍方案: 每天 50mg-75mg, 空腹服用, 连续服用三周, 停药一周, 每四周一个疗程。

低剂量连续给药时, 疗效类似, 无 3 级以上不良反应, 依托泊苷的生物利用度是 90%, 而标准方案只有 50%。

不良反应: 骨髓抑制、胃肠道毒性、口腔炎和脱发等。

服药二周后检查血红蛋白、白细胞、嗜中性粒细胞和血小板计数。



3、替吉奥胶囊

替吉奥为复方制剂，其组分为：替加氟，吉美嘧啶和奥替拉西钾。替吉奥是氟嘧啶类细胞周期特异性药物，作用于 S 期。替吉奥由肝中 CYP2A6 酶代谢，与强 CYP2A6 抑制剂合用时，会增加血药浓度；与强 CYP2A6 诱导剂合用时，会降低血药浓度。

替吉奥胶囊（Tegafur, S-1）
适应症：胃癌（中国，日本），非小细胞肺癌（日本）。
日本大鹏药品工业株式会社，爱斯万，20mg*140 粒，¥8000 山东新时代药业有限公司，维康达，20mg*42 粒，¥1680 江苏恒瑞医药股份有限公司，艾奕，20mg*42 粒，¥1500 齐鲁制药有限公司，苏立，20mg*28 粒，¥820
标准方案：每次 40mg/m ² ，一天 2 次，于早饭后和晚饭后各服 1 次，给药四周，停药 2 周，为一个疗程。可根据患者的状态适当增减给药量，起始剂量 40mg/次，最大剂量 75mg/次。
隔日方案：每次 40mg/m ² ，一天 2 次，于早饭后和晚饭后各服 1 次，隔日给药，给药四周，停药 2 周，为一个疗程。
疗效与标准方案类似，不良反应明显降低。
不良反应：骨髓抑制、肝毒性、胃肠道毒性和口腔炎等。 可能会引发或加重间质性肺炎（0.4%）。
服药二周后检查血红蛋白、白细胞、嗜中性粒细胞和血小板计数。



4、方案选择策略推荐

三个口服化疗方案中，替吉奥胶囊的肝毒性和肺毒性相对较大。对于非小细胞肺癌，在肿瘤缓慢进展时，可以考虑靶向药联合长春瑞滨软胶囊化疗。如果有转小细胞肺癌证据，可以考虑靶向药联合依托泊苷软胶囊化疗。

参考专家文献

<http://www.doc88.com/p-6651236414076.html>——程颖