

培美曲塞联合铂类一线药物治疗 晚期非鳞型非小细胞癌的疗效观察

杨 健¹, 陈世唏², 徐卫东²

(1. 江苏省淮安市金湖县中医院, 江苏 淮安, 211600; 2. 江苏省肿瘤医院, 江苏 南京, 210000)

摘 要: **目的** 探讨培美曲塞联合铂类一线药物在晚期非鳞型非小细胞癌患者中的临床疗效及安全性。**方法** 选取晚期非鳞型非小细胞癌患者 74 例, 观察组 39 例采用培美曲塞联合顺铂的治疗方案, 对照组 35 例给予顺铂治疗。治疗 2 个周期后对 2 组患者治疗效果进行评价, 观察患者治疗期间的不良反应与并发症的发生情况。**结果** 观察组患者部分缓解率为 38.5%, 显著高于对照组 20.0%, 进展率为 7.7%, 显著低于对照组 17.1%。观察组患者出现恶心呕吐、腹痛腹泻、脱发、神经毒性、血小板减少、白细胞减少、肝功能受损的毒性反应较对照组并无显著差异。**结论** 培美曲塞联合顺铂可在不增加患者化疗不良反应的同时显著提高非鳞型非小细胞型肺癌患者化疗的临床疗效。

关键词: 晚期非鳞型非小细胞肺癌; 培美曲塞; 疗效; 安全性

中图分类号: R 734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2018)01-065-03 DOI: 10.7619/jcmp.201801020

Effect observation of pemetrexed combined with platinum on the treatment of patients with advanced non- squamous non-small cell lung cancer

YANG Jian¹, CHEN Shixi², XU Weidong²

(1. Jinhu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huai'an, Jiangsu, 211600;

2. Jiangsu Provincial Tumor Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210000)

ABSTRACT: Objective To explore the efficacy and safety of pemetrexed combined with platinum in the treatment of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 74 patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer were collected, 35 cases in the control group were treated with cisplatin, and 39 cases in observation group was treated with pemetrexed combined with cisplatin. After two cycles of treatment, therapeutic effect, toxic reaction and complications were compared between two groups. **Results** The partial remission rate of the observation group was 38.5%, which was significantly higher than 20.0% of the control group, and the rate of progress was 7.7%, which was significantly lower than 17.1% of the control group. The adverse reactions and complications such as nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea, alopecia, neurotoxicity, thrombocytopenia, leukocyte reduction and liver function damage showed no significant differences between two groups. **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin can significantly improve the clinical efficacy of chemotherapy in patients with non-squamous cell lung cancer without increasing the adverse effects of chemotherapy.

KEY WORDS: advanced non-squamous non-small cell lung cancer; pemetrexed; efficacy; safety

非鳞型非小细胞肺癌包括非鳞型大细胞癌及腺癌, 发病率占所有肺癌的一半左右^[1-4]。对于晚期非鳞型非小细胞癌临床治疗目标为最大限度地减少不良反应的基础上通过治愈或延缓疾病进展、延长生存期、改善症状及生活质量^[5-8]。65%

以上非鳞型非小细胞癌患者在确诊时已超过手术切除范围^[9], 50% 患者可能出现转移, 故化疗治疗方法在非鳞型非小细胞癌的治疗中占有极重要的地位^[10]。临床化疗药物主要有铂类、抗代谢药、紫杉类。本研究对 74 例晚期非鳞型非小细胞

癌患者进行分组化疗,观察其疗效及不良反应发生情况,综合评价培美曲塞联合铂类药物的临床治疗意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2017年1月入院的74例晚期非鳞型非小细胞癌患者为研究对象,其中男52例,女22例,年龄35~75岁,平均 (56.2 ± 4.3) 岁,患者入院时常有咳嗽、痰中带血、胸闷、胸痛、体质量下降、发热、呼吸困难、声音嘶哑、吞咽困难、上腔静脉综合征等临床表现,后经影像学检查(胸部X线检查、胸部CT检查、MRI磁共振)、支气管检查、组织细胞学检查、组织活检对患者进行疾病诊断及肿瘤位置大小确定。经影像学检查(CT、MRI)及实验室检查,ECOG评分0分19例,1分53例,2分2例,同时病理类型腺癌58例,大细胞16例,ⅢB期24例,Ⅳ期50例。患者按入院顺序及知情同意为原则随机分为2组,对照组35例给予顺铂治疗,观察组39例采用培美曲塞联合顺铂进行治疗。2组患者性别、年龄、疾病严重程度等无显著差异($P > 0.05$),所有研究患者均首次进行化学治疗并排除严重心血管疾病、凝血功能障碍、恶液质、水电解质、肝肾功能障碍、酸碱平衡紊乱、胃肠道梗阻、严重感染、高热、精神疾病等患者,排除中期失访及未能按医嘱治疗患者。

1.2 治疗方法

患者化疗前均给予托烷司琼注射液(西南药业股份有限公司,国药准字H20060470)静滴。2组患者均给予顺铂 75 mg/m^2 (江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20040813);观察组患者在治疗前1周肌注维生素 B_{12} $1000 \mu\text{g}/\text{次}$ (太极集团四川太极制药有限公司,国药准字H51023501),同时在化疗期间伴随服用叶酸 $400 \mu\text{g}/\text{d}$ (上海玉安药业有限公司,国药准字H20020536),观察组在顺铂治疗基础上给予培美曲塞 500 mg/m^2 (南京先声东元制药有限公司,国药准字H20133215)。治疗前1d、当天及第2天服用地塞米松 $4 \text{ mg}/\text{次}$,2次/d(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44024469)。21d为1个治疗周期,患者治疗均持续2个周期。治疗期间严密监视患者是否出现不良反应,化疗后不良反应是否消失,如化疗不良反应严重须按医嘱

停止化疗。

1.3 疗效评价

WHO实体瘤疗效评价标准:利用治疗前后对肿瘤大小的测量采用双径乘积的大小对化疗治疗效果进行评价,完全缓解(CR)即病灶双径之积减少50%以上,部分缓解(PR)为双径之积减少小于50%,稳定(SD)为病灶无扩大,进展(PD)即病灶扩大并出现腹水等伴随情况。化疗后观察患者不良反应出现情况,根据WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准将患者分为0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据统计分析,计量资料均以均数 $\pm$ 标准差表示,计数资料以百分比表示。两组治疗前各指标比较均采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组患者部分缓解率为38.5%,高于对照组20.0%,进展率为7.7%,低于对照组17.1%,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。观察组患者出现恶心呕吐、腹痛腹泻、脱发、神经毒性、血小板减少、白细胞减少、肝功能受损的毒性反应较对照组并无显著差异,见表2。

表1 2组患者治疗疗效比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD
观察组	39	5(12.8)	15(38.5)*	16(41.0)	3(7.7)*
对照组	35	3(8.6)	7(20.0)	20(57.1)	6(17.1)

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表2 2组患者治疗后毒性反应发生情况

毒性反应	观察组($n=39$)					对照组($n=35$)				
	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
恶心呕吐	17	15	5	4	0	12	14	6	4	0
腹泻腹痛	23	12	4	2	0	14	14	5	3	0
脱发	4	28	6	1	0	1	30	4	1	0
神经毒性	10	14	15	2	0	3	16	15	2	0
血小板减少	10	19	5	2	0	9	19	6	2	0
白细胞减少	15	15	5	2	0	14	15	5	2	0
肝功能受损	12	15	7	2	0	11	17	6	2	0

3 讨论

铂类已成为中国临床癌症化疗药物极为常用的药物^[11-12],在中国的抗癌化疗治疗方案中以铂类为主或有铂类参与的治疗方案占有化疗方案的80%左右^[13-15]。铂类药物与细胞核内基因

DNA 结合, 干扰 DNA 的正常复制引起癌细胞死亡, 同时, 线粒体 DNA 与铂类药物可形成络合物导致线粒体无法进行核苷酸切除修复^[16-17]。铂类药物常见不良反应较多, 包括骨髓抑制、胃肠道毒性、肾毒性、耳毒性、神经毒性、肝毒性及过敏等, 故要在化疗后严密观察患者不良反应发生情况。

培美曲塞为一种新型多靶点抗叶酸抑制剂通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程, 主要阻碍细胞 DNA 合成, 作用于细胞 S 期, 抑制细胞复制, 从而抑制肿瘤生长^[18]。培美曲塞通过细胞膜上叶酸载体蛋白系统进入细胞后在叶酰谷氨酸合成酶的作用下转化为多谷氨酸, 多谷氨酸在细胞内半衰期较长, 可保持较长时间的抑瘤活性, 多谷氨酸在体内细胞中积累抑制 TS 及 GARFT 的活性^[19]。有报道^[20]称培美曲塞也可作用于细胞 G₁、G₂ 期抑制 RNA 及蛋白质的合成。多谷氨酸化过程发生在肿瘤细胞内, 在正常组织浓度中水平很低, 故培美曲塞抗叶酸代谢的活性具有较好的肿瘤特异性。培美曲塞与其他抗叶酸代谢药物并无交叉耐药, 可与其他化疗药物叠加使用, 且不易出现耐药性。

本研究结果显示, 观察组患者部分缓解率为 38.5%, 显著高于对照组 20.0%, 进展率为 7.7%, 显著低于对照组 17.1%。即培美曲塞对晚期非鳞型非小细胞肺癌具有极好的治疗作用, 可以明显延长患者无进展生存期。比较 2 组患者不良反应的发生情况, 观察组患者出现恶心呕吐、腹痛腹泻、脱发、神经毒性、血小板减少、白细胞减少、肝功能受损的毒性反应相较于对照组并未有任何增加, 即与铂类药物叠加使用不会增加化疗药物的不良反应, 安全性好, 非常适合非鳞型非小细胞癌患者的后期维持治疗。

参考文献

- [1] FERLAY J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893 - 2917.
- [2] 马丽霞. 培美曲塞二钠联合顺铂治疗二线晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(10): 5 - 6.
- [3] Yang J C. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian never-smoker patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: final overall survival results from a randomized phase 3 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11: 370 - 379.
- [4] 亓崇东, 徐建平, 朱礼阳, 等. EGFR 基因突变在非小细胞肺癌胸水细胞块中的检测分析[J]. *贵州医药*, 2017, 41(1): 3 - 5.
- [5] Paz-Ares LG. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 2895 - 2902.
- [6] 姜金. 培美曲塞联合铂类对比吉西他滨联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌的 meta 分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(1): 43 - 48.
- [7] 张茹霞, 蔡东焱, 吴小红, 等. 多西他赛培美曲塞和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂二线治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效与安全性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(11): 869 - 872.
- [8] Scagliotti G. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 64 - 70.
- [9] Cheng Y. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 3258 - 3266.
- [10] 胡兴胜. 培美曲塞及吉西他滨分别联合初治顺铂治疗晚期非小细胞肺癌安全性和有效性的随机对照研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(10): 569 - 575.
- [11] 邹茵. 培美曲塞与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(16): 1878 - 1880.
- [12] Boye M. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian never-smoker patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: quality of life results from a randomized phase III trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17: 150 - 160.
- [13] 郑博. 应用培美曲塞为基础方案化疗的晚期非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变与生存的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(46): 3659 - 3662.
- [14] Niho S. Dose-escalation study of thoracic radiotherapy in combination with pemetrexed plus Cisplatin followed by pemetrexed consolidation therapy in Japanese patients with locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(1): 62 - 69.
- [15] 施勋. 培美曲塞或吉西他滨联合卡铂一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(3): 221 - 223.
- [16] 黄汉生. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(5): 497 - 499.
- [17] 唐金凤. 培美曲塞联合顺铂对晚期非小细胞肺癌的临床效果比较 [J]. *肿瘤药学*, 2012, 2(1): 44 - 47.
- [18] Minami S. Pemetrexed as indispensable drug for the treatment of nonsquamous non-small cell lung cancer: the role in induction and maintenance therapy [J]. *Can Cell Microenviron*, 2014, 1: e157 - e157.
- [19] Masters G A. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3488 - 3515.
- [20] Stinchcombe TE. Pemetrexed with platinum combination as a backbone for targeted therapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17: 1 - 9.