

[文章编号] 1000-2200(2015)06-0754-03

· 临床医学 ·

培美曲赛联合铂类治疗晚期 非小细胞肺癌的安全性和有效性观察

孙翠玲,徐晓宇,高莹莹,谢小缺,胡文军

[摘要] **目的:**探讨培美曲赛对初治或复治晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的安全性和有效性。**方法:**经病理学或细胞学确诊的晚期 NSCLC 患者 41 例,其中一线治疗 18 例,二线治疗 23 例。培美曲赛 500 mg/m²(第 1 天)+顺铂 25 mg/m²(第 2、3、4 天)或卡铂 AUC=5(第 1 天)静脉滴注,每 3 周为 1 个周期;评价安全性及有效性。**结果:**18 例一线治疗患者中无完全缓解病例,部分缓解 7 例,稳定 4 例,进展 7 例,有效率 38.89%,疾病控制率 61.11%,中位无疾病进展时间 6.8 个月。23 例二线治疗患者中无完全缓解病例,部分缓解 2 例,稳定 9 例,进展 12 例,有效率 8.70%,疾病控制率 47.83%,中位无进展生存时间 2.6 个月。2 组主要不良反应为乏力、白细胞下降、贫血和胃肠道反应。**结论:**培美曲赛联合铂类方案一线、二线治疗晚期 NSCLC 疗效确切,安全性高,耐受性较好。

[关键词] 癌,非小细胞肺;培美曲赛;顺铂;卡铂

[中图分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.06.018

Safety and effectiveness of pemetrexed combined with platinum in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

SUN Cui-ling, XU Xiao-yu, GAO Ying-ying, XIE Xiao-que, HU Wen-jun

(Department of Oncology, The People's Hospital of Fuyang, Fuyang Anhui 236000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the safety and effectiveness of the pemetrexed in the treatment of the initial or recurrent advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:** The 18 cases of the first-line treatment and 23 cases of the secondary-line treatment in 41 cases with advanced NSCLC identified by pathology or cytology were treated with 500 mg/m² of pemetrexed at the first day combined with 25 mg/m² of cisplatin at 2,3 and 4 days or 5 AUC of carboplatin at the first day by intravenous drip, 3 weeks for a course. The safety and effectiveness of treatment were evaluated. **Results:** Partial response in 7 cases, stabilization in 4 cases, progress in 7 cases and no complete response cases in 18 cases with the first-line treatment were found, the effective rate and disease control rate were 38.89% and 61.11%, respectively, and the median progression-free survival time of which was 6.8 months. Partial response in 2 cases, stabilization in 9 cases, progress in 12 cases and no complete response cases in 23 cases with the second-line treatment were found, the effective rate and disease control rate were 8.70% and 47.83%, respectively, and the median progression-free survival time of which was 2.6 months. The major adverse reactions in two groups included fatigue, white blood cells decreasing, anemia and gastrointestinal tract reaction. **Conclusions:** The effects of pemetrexed combined with platinum in the first-line and second-line treatment of advanced NSCLC are good, high safety and good tolerance.

[Key words] carcinoma, non-small cell lung; pemetrexed; cisplatin; carboplatin

据统计,全球范围内每年约有 140 万人被诊断为肺癌,近 20 年来中国肺癌发病率也在不断上升,其中约 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1],65%~70% 的患者确诊时为不宜手术的 IIIb/IV 期患者。以铂类为基础的化疗,被认为是基因突变状态不明的晚期 NSCLC 的一线标准治疗^[2]。培美曲赛为多靶点抗叶酸化疗药物,具有抑制肿瘤细胞增殖的作用^[3],作为治疗晚期

NSCLC 的一线、二线药物被越来越多地应用^[4]。2010 年 3 月至 2013 年 10 月,我科应用含培美曲赛方案治疗 41 例晚期 NSCLC,疗效确切,安全性高,耐受性好,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择晚期 NSCLC 患者 41 例,均经病理学或细胞学证实,有可测量的临床观察指标,肝肾功能及血常规正常,近 1 个月内未接受其他抗肿瘤治疗。其中男 26 例,女 15 例;年龄 24~78 岁。功能状态评分:0~1 分 34 例,2 分 7 例。吸烟 5 例,不吸烟 36 例。肿瘤分布:肺内原发灶、纵隔淋巴结、

[收稿日期] 2014-05-28

[作者单位] 安徽省阜阳市人民医院 肿瘤科,236000

[作者简介] 孙翠玲(1974-),女,副主任医师。

浅表淋巴结、肺脏、肝脏、脑、骨、胸膜、恶性胸腔积液及肾上腺转移。一线化疗 18 例,均为腺癌;其中联合顺铂 13 例,联合卡铂 5 例。二线治疗 23 例,其中腺癌 15 例,腺鳞癌 1 例,大细胞癌 1 例,低分化癌 2 例,分化 2 例,未明确分类 2 例;联合顺铂 14 例,联合卡铂 9 例;一线接受紫杉醇联合铂类化疗 10 例,接受吉西他滨联合铂类 6 例,接受长春瑞滨联合铂类 2 例,接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗 5 例。

1.2 治疗方案 培美曲赛(江苏豪森药业股份有限公司生产)联合铂类(顺铂或卡铂),培美曲赛 500 mg/m² 第 1 天静脉滴注(静滴)(滴注时间 > 10 min) + 顺铂 25 mg/m² 第 2、3、4 天静滴;或培美曲赛 500 mg/m² 第 1 天静滴 + 卡铂 AUC = 5 第 1 天静滴,每 3 周为 1 个周期。对于化疗 2 个周期无进展的患者,给予 4 ~ 6 个周期化疗。所有患者用药前 1 周开始给予口服叶酸 400 μg,每日 1 次,持续到培美曲赛结束后的第 21 天;用药前 1 周给予维生素 B₁₂ 1 000 μg 肌内注射,每 9 周 1 次,可在培美曲赛的同一天肌内注射;用药前 1 天、用药当天和用药后 1 天口服地塞米松 4.0 mg,每日 2 次。上述化疗方案均在治疗中给予常规预防性止吐及必要性预处理,加强对症支持治疗,必要时给予重组人粒细胞集落刺激因子等治疗。

1.3 评定标准 每 2 周期后进行化疗疗效及不良反应的评价。按照实体瘤疗效评价 1.0 标准^[5]进行疗效评价。近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。以 CR + PR 计算有效率(RR),以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。根据国立癌症研究所的常规毒性判定 3.0 标准^[6]评价不良反应。无进展生存时间(PFS)为化疗开始至疾病进展或死亡时间。

2 结果

2.1 疗效 41 例共完成化疗 134 个周期。其中 18 例一线治疗的患者共完成化疗 68 个周期,无 CR 病例,PR 7 例,SD 4 例,PD 7 例,RR 38.89%,DCR 61.11%,中位 PFS 为 6.8 个月。23 例二线治疗的患者共完成化疗 66 个周期,无 CR 病例,PR 2 例,SD 9 例,PD 12 例,RR 8.70%,DCR 47.83%,中位 PFS 为 2.6 个月。

2.2 不良反应 41 例均可评价不良反应,主要为白细胞和血小板下降、恶心、呕吐、腹泻、肝功能损害、肾毒性、耳毒性、神经毒性、乏力、皮疹、黏膜炎

等。全组无 IV 级不良反应,无需要化疗减量或终止化疗者,未出现化疗相关性死亡。化疗期间因骨髓抑制需用重组人粒细胞集落刺激因子者 11 例(26.83%)(见表 1)。

表 1 41 例 NSCLC 患者化疗不良反应(n)

不良反应	一线治疗(n=18)					二线治疗(n=23)				
	I级	II级	III级	IV级	发生率/%	I级	II级	III级	IV级	发生率/%
白细胞下降	11	3	2	0	88.89	11	4	2	0	73.91
血小板减少	3	0	0	0	16.67	3	0	0	0	13.04
皮疹	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0	0.00
恶心、呕吐	13	3	0	0	88.89	14	2	0	0	69.57
腹泻	2	0	0	0	11.11	1	0	0	0	4.35
乏力	7	2	1	0	55.56	10	2	0	0	52.17
黏膜炎	1	0	0	0	5.56	2	0	0	0	8.70
耳毒性	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0	0.00
神经毒性	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0	0.00
肾毒性	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0	0.00
肝功能损害	2	0	0	0	11.11	0	0	0	0	0.00

3 讨论

第 3 代化疗药物联合铂类方案是目前突变状态不明的晚期 NSCLC 一线治疗的首选。研究^[7]显示,培美曲赛能明显抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸胺核苷甲酰基转移酶的活性,它们均为重要的叶酸依赖性辅酶,培美曲赛正是通过对这些关键酶活性进行多靶点抑制,使得嘌呤和胸腺嘧啶核苷生物合成减少,从而影响肿瘤细胞 DNA 和 RNA 合成。国外一项前瞻性、随机、多中心、III 期临床试验(JMDB)^[8]证实培美曲赛联合顺铂一线治疗晚期肺腺癌亚组的 PFS 为 5.5 个月,RR 为 31.9%。胡兴胜等^[9-10]研究结果表明,培美曲赛联合顺铂可以作为晚期 NSCLC 安全有效的一线治疗方案。因此,2009 年 NCCN 中国版也推荐培美曲赛联合顺铂治疗晚期 NSCLC 一线标准治疗。本研究显示,培美曲赛联合铂类一线治疗晚期 NSCLC 的 RR 为 38.89%,中位 PFS 为 6.8 个月,与国内外报道相似。

对于一线化疗失败后的 NSCLC 患者,多西紫杉醇及培美曲赛二钠为目前推荐的二线化疗方案^[11]。一项有 571 例患者入组的大型随机 III 期临床研究^[12](JMEI 研究),对比单药培美曲赛与多西他赛二线治疗 NSCLC,无论 RR(9.1% vs 8.8%)、中位生存期(8.3 个月 vs 7.9 个月)还是 1 年生存率(均为 29.7%),差异均无统计学意义,但是中性粒细胞

下降、粒细胞性发热及脱发等药物性不良反应,培美曲赛组显著降低。所以,2004年8月,美国FDA批准培美曲赛作为局部晚期或转移性NSCLC的二线治疗药物。国内临床研究^[13]比较培美曲赛与多西他赛单药或联合顺铂治疗,培美曲赛组较多西他赛有效率相近或略高(28.4% vs 27.6%),安全性明显高于多西他赛组。2006年NCCN治疗指南中也推荐培美曲赛可以二线治疗晚期NSCLC。本研究显示,23例二线治疗患者中无CR病例,PR 2例,SD 9例,PD 12例,DCR 47.82%,中位PFS为2.6个月,与临床报道^[14]数据相似。

培美曲塞无论用于一线化疗,还是二线化疗,出现较多的不良反应均为胃肠道反应、白细胞减少及乏力,主要是I~II级,III~IV级不良反应少见,没有因为化疗所致不良反应而终止化疗的病例,安全性较高。

[参 考 文 献]

- [1] 孙燕,石远凯. 内科肿瘤学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2007:161-162.
- [2] 李江,刘鸿生,刘超英,等. 培美曲赛联合顺铂与多西他赛联合顺铂二线方案治疗晚期肺腺癌的临床对比研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(14):1127-1128.
- [3] 张冠中,焦顺昌. 培美曲赛治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 山东医药,2011,51(15):113-114.
- [4] 吴尉,朱跃红,袁以军,等. 吉西他滨或培美曲赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床比较研究[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(8):576-577.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaertsc J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline

(version 1.1) [J]. Eur J Cancer,2009,45(2):228-247.

- [6] Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials[J]. J Clin Oncol,2004,22(1):19-22.
- [7] Rossi A, Maione P, Bareschino MA, et al. The emerging role of histology in the choice of first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer; implication in the clinical decision-making[J]. Curr Med Chem,2010,17(11):1030-1038.
- [8] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced stage non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [9] 胡兴胜,焦顺昌,张树才,等. 培美曲赛及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治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.
- [10] 王丽,史美祺. 培美曲赛联合铂类一线治疗晚期肺腺癌疗效[J]. 江苏医药,2012,38(11):1290-1292.
- [11] 张玉梅,李春姍,陈逸恒. 培美曲赛单药维持化疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(13):48-50.
- [12] Adjei AA, Mandrekar SJ, Dy GK, et al. Phase II trial of pemetrexed plus bevacizumab for second-line therapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer; NCCTG and SWOG Study N0426[J]. J Clin Oncol,2010,28(4):614-619.
- [13] 狄杰,周海燕. 培美曲赛与多西紫杉醇二线治疗肺非鳞癌的临床比较[J]. 山东医药,2011,51(36):101-102.
- [14] 韩金娣,方健,聂黎. 培美曲赛治疗晚期肺腺癌的疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(21):1722-1724.

(本文编辑 刘璐)

(上接第753页)

- [3] 徐玉婷,赵瑞波. 亚低温对大鼠缺血性脑损伤后 SOCS3 表达的影响[J]. 临床与实验病理学杂志,2012,28(8):903-906.
- [4] Yang C, Hong T, Shen J, et al. Ketamine exerts antidepressant effects and reduces IL-1 β and IL-6 levels in rat prefrontal cortex and hippocampus[J]. Exp Ther Med,2013,5(4):1093-1096.
- [5] Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer [J]. Cytokine Growth Factor Rev,2011,22(2):83-89.
- [6] Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele Impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases [J]. PLoS Genet, 2013, 9(4): e1003444.
- [7] Woo P, Humphries SE. IL-6 polymorphisms; a useful genetic tool

for inflammation research? [J]. J Clin Invest, 2013, 123(4): 1413-1414.

- [8] Chen MF, Chen PT, Lu MS, et al. IL-6 expression predicts treatment response and outcome in squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Mol Cancer,2013,12(1):26.
- [9] 连碧君,杨佳佳,李宝宝,等. IL-6在CNS损伤修复中的作用[J]. 神经解剖学杂志,2009,25(6):691-694.
- [10] Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease[J]. Nature Genetics,2013,45(1):25-33.
- [11] Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies[J]. Lancet,2012,379(9822):1205-1213.

(本文编辑 刘畅)