

培美曲塞与吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的对比研究

李玉梅, 刘 静, 周争光, 汪 蕊, 吴 穷

[摘要] **目的:**探讨培美曲塞与吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及不良反应。**方法:**分析晚期 NSCLC 一线化疗病人 46 例,采用培美曲塞联合顺铂化疗组 22 例(培美曲塞组),吉西他滨联合顺铂化疗组 24 例(吉西他滨组)。比较 2 组病人的近期疗效、中位无疾病进展生存时间(PFS)和不良反应发生情况。**结果:**培美曲塞组和吉西他滨组的客观缓解率分别为 36.4% 和 29.2%,疾病控制率分别为 62.5% 和 45.8%,中位 PFS 分别为 6.5 个月和 6.0 个月,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组病人不良反应均可耐受。培美曲塞组和吉西他滨组粒细胞减少分别为 36.4% (8/22) 和 66.7% (16/24),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**培美曲塞或吉西他滨联合顺铂治疗晚期 NSCLC 的临床疗效相似,但前者不良反应发生率减低,病人耐受性较好,值得临床推广。

[关键词] 肺肿瘤;培美曲塞;吉西他滨

[中图分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.06.007

Comparative study between pemetrexed and gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

LI Yu-mei, LIU Jing, ZHOU Zheng-guang, WANG Rui, WU Qiong

(Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy and toxicity of pemetrexed or gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:** Among 46 patients with advanced NSCLC, 22 cases were treated with pemetrexed combined with cisplatin (pemetrexed group) and 24 cases were treated with gemcitabine combined with cisplatin (gemcitabine group). The short-term efficacy, median disease-free progression survival (PFS) time and adverse reactions between two groups were compared. **Results:** The objective remission rate, disease control rate and median PFS in pemetrexed group and gemcitabine group were (36.4% and 29.2%), (62.5% and 45.8%), and (6.5 and 6.0 months), respectively, and the differences of the objective remission rate, disease control rate and median PFS between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). The adverse reactions in two groups were tolerable. The rates of neutrophil reduction in pemetrexed group and gemcitabine group were 36.4% (8/22) and 66.7% (16/24), respectively, and the difference of which between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** The clinical effect between pemetrexed combined with cisplatin and gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced NSCLC is similar, but the pemetrexed combined with cisplatin is less toxicities, good tolerability, worthy of application.

[Key words] non-small-cell lung cancer; pemetrexed; gemcitabine

目前,肺癌在世界许多国家发病率和死亡率都在逐年增加^[1],在我国恶性肿瘤致死率中居于首位^[2],其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占 80% 以上,多数病人就诊时已属于疾病晚期,失去手术治疗机会。对于晚期 NSCLC,分子靶向治疗和化疗成为主

要治疗选择^[3]。但晚期 NSCLC 病人一线治疗选择分子靶药物之前需要进行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变检测,并且靶向药物价格不菲。对于 EGFR 基因突变状态不明确病人,含铂类药物联合化疗方案是合适的治疗选择。现将我院采用培美曲塞或吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 的临床效果作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2017 年 4 月收治的晚期 NSCLC 病人 46 例,均符合以下标准;所

[收稿日期] 2017-12-19 [修回日期] 2018-06-06

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(1708085QH216)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤内科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 李玉梅(1983-),女,硕士,主治医师,讲师。

[通信作者] 吴 穷,硕士研究生导师,副主任医师,副教授。E-mail: qiongwu68@aliyun.com

有病人均经细胞学或组织病理学确诊为 NSCLC; 参照美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 肺癌分期标准 (第 7 版), 临床分期为 III b 期/IV 期的 NSCLC 病人; 至少有一个影像学可测量病灶; Karnofsky 评分 ≥ 70 分; 预期生存期 ≥ 3 个月; 治疗前检查血常规、肝肾功能、心电图大致正常; 既往均未接受过任何抗肿瘤治疗; 确诊后一线采用培美曲塞或吉西他滨联合顺铂方案化疗。病人的基本特征及临床特点见表 1。其中男 25 例, 女 21 例, 年龄 36 ~ 76 岁。KPS 评分 70 ~ 90 分, 确诊时分期为 III b 期 18 例 (39.1%), IV 期 28 例 (60.9%); 病理类型为肺非鳞癌 (包括腺癌、大细胞癌) 29 例, 肺鳞癌 17 例。2 组病人性别、年龄、临床分期、病理分型等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1), 具有可比性。

表 1 2 组病人的一般资料比较

临床特征	n	观察组	对照组	χ^2	P
性别					
男	25	9	16	3.07	>0.05
女	21	13	8		
年龄/岁					
<50	9	5	4	0.02 ^Δ	>0.05
≥ 50	37	17	20		
KPS 评分/分					
<80	20	11	9	0.73	>0.05
≥ 80	26	11	15		
临床分期					
III b 期	18	9	9	0.06	>0.05
IV 期	28	13	15		
病理分型					
非鳞癌	29	16	13	1.70	>0.05
鳞癌	17	6	11		

^Δ 示校正 χ^2 值

1.2 治疗方案 观察组采用培美曲塞联合顺铂方案 (培美曲塞 500 mg/m² 静脉滴注第 1 天, 顺铂 25 mg/m² 静脉滴注第 2 ~ 4 天), 对照组 24 例采用吉西他滨联合顺铂方案 (吉西他滨 1.0 g/m² 静脉滴注第 1、8 天, 顺铂 25 mg/m² 静脉滴注第 2 ~ 4 天)。2 组均以 3 周为 1 个周期, 至少化疗 2 个周期。观察组在应用培美曲塞前 1 周开始口服叶酸 400 μ g, 每日 1 次, 至末次使用培美曲塞后 21 d。治疗前 1 周肌内注射 VitB₁₂ 1 mg, 此后每 3 个周期肌内注射 1 mg, 至治疗结束。化疗前 24 h, 每次口服地塞米松 4 mg, 每日 2 次, 连用 3 d。2 组病人都给予止吐、护

胃等对症支持治疗。化疗间歇期复查血常规及生化常规, 出现 II 度及以上骨髓抑制或肝肾功能异常时, 积极给予升血、保护肝肾功能等对症治疗。每 2 个周期评估疗效。

1.3 疗效评定和毒性分级 依据实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1 版) 予以评价。完全缓解 (CR): 所有靶病灶消失; 部分缓解 (PR): 基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$; 病情进展 (PD): 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶; 病情稳定 (SD): 基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或增加但未达 PD。有效率 (RR) = (CR + PR)%, 疾病控制率 (DCR) = (CR + PR + SD)%。不良反应: 采用 WHO 分级标准评定化疗药物常见不良反应情况, 分为 0 ~ IV 度。连续用药 2 ~ 3 个周期或以上评价疗效。

1.4 随访 46 例病人都获得随访。无疾病进展生存期 (progression-free survival, PFS), 指自病人开始用药, 至疾病进展或任何原因引起死亡的时间。病人的 PFS 通过住院、门诊或电话随访获得, 末次随访时间为 2017 年 12 月 31 日。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验、秩和检验及生存分析 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 2 组病人疗效比较 46 例中位随访时间 7 个月。所有病人都可评价疗效, 培美曲塞组与吉西他滨组 RR 分别为 36.4% 和 29.2%, DCR 分别为 62.5% 和 45.8%, 2 组疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。培美曲塞组中位 PFS 6.5 个月 (95% CI 5.4 ~ 7.5), 吉西他滨组中位 PFS 6.0 个月 (95% CI 4.9 ~ 7.0), 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 2 2 组病人临床疗效比较

分组	n	CR	PR	SD	PD	有效率/%	u_c	P
观察组	22	0	8	5	9	36.4		
对照组	24	0	7	4	13	29.2	0.80	>0.05
合计	46	0	15	9	22	32.6		

2.2 2 组病人不良反应比较 2 组病人最常见不良反应为血液学毒性和胃肠系统反应, 其中 2 组间恶心、呕吐、便秘、血小板减少、贫血、转氨酶升高、脱发、乏力发生率差异均无统计学差异 ($P > 0.05$); 而观察组粒细胞减少发生率明显少于对照组 ($P < 0.05$) (见表 3)。

表 3 2 组病人的不良反应发生率比较[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	粒细胞减少	血小板减少	贫血	恶心呕吐	转氨酶升高	便秘	脱发	乏力
观察组	22	8(36.4)	5(22.7)	5(23.8)	7(31.8)	2(9.1)	4(18.2)	3(13.6)	3(13.6)
对照组	24	16(66.7)	8(33.3)	6(29.2)	12(50.0)	4(16.7)	5(20.8)	4(16.7)	3(12.5)
χ^2	—	4.22	0.64	0.16	1.56	0.10 ^Δ	0.02 ^Δ	0.02 ^Δ	0.10 ^Δ
<i>P</i>	—	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Δ 示校正 χ^2 值

3 讨论

目前,含铂两药化疗方案如紫杉类、长春瑞滨、吉西他滨、培美曲塞等联合顺铂是晚期 NSCLC 常用的一线方案^[3-4]。除了在无驱动基因的晚期非鳞 NSCLC 中,一线推荐培美曲塞联合铂类化疗之外,在其他不同组织类型的晚期 NSCLC 中,各种化疗方案之间,如何选择,孰优孰劣,并无指南推荐。

国外一项非劣效性研究^[5]在 1725 例 ECOG 评分 0~1 分的晚期 NSCLC 病人中比较了顺铂分别联合培美曲塞和吉西他滨的疗效。使用培美曲塞联合顺铂方案的肺腺癌或大细胞肺癌病人生存期得到改善(12.6 个月和 10.9 个月);而鳞状细胞癌病人使用吉西他滨联合顺铂方案生存期得到改善(10.8 个月和 9.4 个月)。与吉西他滨组病人相比,培美曲塞组病人不良反应发生率显著降低的有:3/4 度粒细胞减少、贫血、血小板减少;发热性中性粒细胞减少、脱发。治疗相关死亡率相近方面,培美曲塞组 9 例,占 1.0%;吉西他滨组 6 例,占 0.7%。证实培美曲塞用于晚期非鳞 NSCLC 一线化疗的地位,而晚期肺鳞癌病人一线治疗更倾向于选择紫杉醇或吉西他滨药物联合铂类的方案。

胡兴胜等^[6]报道,采用培美曲塞及吉西他滨联合顺铂治疗局部晚期或转移性 NSCLC 初治病人,发现非鳞癌病人中培美曲塞组总缓解率显著高于吉西他滨组,2 组的生存率却无明显差异,培美曲塞组可以减少血液学不良反应和脱发的发生率。母丹等^[7]在晚期 NSCLC 中也得出类似结果。王丽等^[8]研究表明,晚期非鳞 NSCLC 病人初治采用培美曲塞联合卡铂或者顺铂疗效并无显著差异。临床可以根据病人具体情况酌情选择,比如有骨转移病人可以选择顺铂,而肾功能轻度异常者则可以选择卡铂。说明对于晚期非鳞 NSCLC,培美曲塞联合铂类是优选的一线化疗方案。分析培美曲塞对非鳞癌和鳞癌病人疗效不同的原因,可能与鳞癌中胸苷酸合成酶蛋白水平显著提高相关^[9-10],该酶的异常高表达可能导致鳞癌病人对培美曲塞耐药。KALIKAKI

等^[11]报道 EGFR 突变型晚期 NSCLC 病人较野生型病人对化疗更加敏感。李俊等^[12]研究晚期肺腺癌病人选择培美曲塞联合铂类疗效时也得出类似结论。近期有国外研究报道^[13]一线 EGFR-TKI 治疗失败后选择培美曲塞化疗仍然有效。另有研究^[14]发现,晚期 NSCLC 病人中,有驱动基因 ALK-ROS1 基因重排者,选择培美曲塞维持治疗疗效较好。提示在未来的临床观察中,可以参照以上研究结果,进行培美曲塞相关疗效预测指标的探索。

本研究结果显示,培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 的 RR 36.4%,而吉西他滨联合顺铂组为 29.2%;2 组的 DCR 分别为 62.5% 和 45.8%。培美曲塞组中位 PFS 6.5 个月,吉西他滨组 6.0 个月。前者疗效数值上高于后者,但差异无统计学意义($P>0.05$),与国内研究^[6]结果一致,与国外研究^[5]结果不完全相符,考虑与本研究病例数少有关。不良反应方面,培美曲塞联合顺铂组中性粒细胞减少发生率明显少于吉西他滨组,降低了临床病人中性粒细胞减少性发热的概率,并缩短住院时间,病人具有更好的耐受性和依从性,与胡兴胜等^[6]研究结果一致。不同的是,未能得出血小板降低、贫血和脱发方面不良反应发生率的显著差异,考虑与本组病人例数偏少及顺铂剂量分开(25 mg/m² 静脉滴注第 2~4 天)使用有关。与既往研究不同之处,本组病人年龄偏大(中位年龄大于 60 岁),顺铂分开使用,但研究结果与既往研究^[5,15]相比,疗效相似,不良反应减少,值得临床推广,尤其适用于老年病人。

综上,对于晚期 NSCLC,培美曲塞联合顺铂与吉西他滨联合顺铂相比,疗效相似,但前者不良反应发生率低,病人更容易耐受。本研究不足之处在于,作为回顾性分析,样本量偏小,仅随访 PFS,未分析病人 EGFR 状态及胸苷酸合成酶水平与化疗的相关性,进一步可扩大样本量,随访 2 组病人的总生存期,检测并分析病人 EGFR 状态及胸苷酸合成酶水平与疗效的关系,为临床个体化选择合理治疗方案提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115.
- [3] HASSAN LA, HASSAN O, YANG YW, et al. Lung cancer: biology and treatment options [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1856(2):189.
- [4] MASTERS GA, TEMIN S, AZZOLI CG, et al. 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(30):3488.
- [5] 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.
- [6] 胡兴胜, 焦顺昌, 张树才, 等. 培美曲塞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.
- [7] 母丹, 叶璐, 付波. 培美曲塞或紫杉醇联合顺铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2017, 26(6):493.
- [8] 王丽, 史美祺, 夏国豪, 等. 培美曲塞联合顺铂或卡铂一线治疗ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(2):241.
- [9] ZHENG Z, LI X, SCHELL MJ, et al. Thymidylate synthase in situ

- protein expression and survival in stage I non-smallcell lung cancer [J]. Cancer, 2008, 112(12):2765.
- [10] 范洪峰, 芮晓艳, 张艳喜, 等. TS 和 RRM1 表达与培美曲塞、吉西他滨联合卡铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌疗效的关系 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(5):776.
- [11] KALIKAKI A, KOUTSOPOULOS A, HATZIDAKI D, et al. Clinical outcome of patients with nonsmall cell lung cancer receiving front line chemotherapy according to EGFR and K-RAS mutation status [J]. Lung Cancer, 2010, 69(1):110.
- [12] 李俊, 徐同鹏, 郭人花, 等. EGFR 基因突变状态与晚期肺腺癌一线化疗疗效的相关性 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(8):883.
- [13] PARK S, KEAM B, KIM SH, et al. Pemetrexed singlet versus nonpemetrexed-based platinum doublet as second-line chemotherapy after first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor failure in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations [J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(4):630.
- [14] LIANG Y, WAKELEE HA, NEAL JW. Relationship of driver oncogenes to long term pemetrexed response in non-small cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(5):366.
- [15] 杨新杰, 张卉, 张权, 等. 培美曲塞或吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床随机对照研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(6):453.

(本文编辑 姚仁斌)

(上接第 718 页)

纳米碳混悬液应用于甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫,有助于保护甲状旁腺功能,降低术后低钙血症发生,对改善预后有重要意义^[8]。还有学者^[9]发现,甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫时应用纳米碳混悬液,可保护喉返神经,减少对喉返神经的损伤。尽量保留神经周围未黑染部分,理论上可帮助保留喉返神经部分血供,起到保护喉返神经作用^[10]。但本研究观察时间相对较短,未对喉返神经损伤情况进行观察,有待进一步探讨。

综上所述,甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫中应用纳米碳混悬液,可提高淋巴结清扫彻底性,也有助于保护甲状旁腺功能,值得临床推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] BACHAR G, BUDA I, COHEN M, et al. Size discrepancy between sonographic and pathological evaluation of solitary papillary thyroid carcinoma [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(11):1899.
- [2] 邓维叶, 李浩, 陈艳峰, 等. 纳米碳混悬液在甲状腺乳头状癌术中应用的研究 [J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2014, 8(6):451.
- [3] 李红强, 殷德涛, 王勇飞, 等. 纳米碳混悬液在甲状腺乳头状

癌中央区淋巴结清扫中疗效评价 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2015, 9(5):398.

- [4] ZHANG JZ, HU B. Sonographic features of thyroid follicular carcinoma in comparison with thyroid follicular adenoma [J]. J Ultrasound Med, 2014, 33(2):221.
- [5] 李朝军, 殷向党, 张哲, 等. 纳米碳混悬注射液在甲状腺癌中央区淋巴结清扫术中的应用效果分析 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(7):1108.
- [6] 初海迪, 姜立新, 郑海涛, 等. 纳米碳在甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫中的对照研究 [J/CD]. 中华普外科学术杂志(电子版), 2015, 9(5):57.
- [7] 王军武, 冉崇福. 纳米碳混悬液在甲状腺肿瘤手术中对甲状旁腺保护作用的研究 [J]. 西南国防医药, 2014, 24(6):609.
- [8] 娄朝胜, 吴贤, 詹静, 等. 纳米碳混悬液应用于甲状腺癌颈淋巴结清扫的价值分析 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(6):1057.
- [9] 陈树环, 吴志宇. 淋巴示踪剂在中央区淋巴结清扫手术和甲状腺全切除术的应用效果 [J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):760.
- [10] 彭喆, 田文, 姚京, 等. 中央区淋巴结清扫术对甲状腺乳头状癌病人甲状旁腺功能的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(7):684.

(本文编辑 卢玉清)