

培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌

万 鸿¹, 杨亚东² (湖北省黄冈市中心医院: 1. 肿瘤科; 2. 急诊医学科 438000)

【摘要】 目的 探讨分析培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效、不良反应及影响疗效的因素。
方法 从 2009 年 10 月至 2012 年 6 月黄冈市中心医院收治的晚期非小细胞肺癌患者中选取 80 例, 将其分为观察组(40 例)和对照组(40 例), 观察组患者予培美曲塞联合顺铂进行全身化疗, 对照组患者予多西他赛联合顺铂进行治疗, 21 d 为 1 个周期, 治疗 4 个周期后观察两组患者的临床疗效, 随访记录其中位生存期及 1 年生存率, 比较两组患者化疗后不良反应的发生情况, 并对影响两组患者疗效的因素进行分析。**结果** 化疗后观察组患者总有效率为 47.5%(19/40), 对照组患者总有效率为 45.0%(18/40), 两组差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后随访 1 年发现, 观察组患者中位生存期为 12.2 个月, 1 年生存率为 45.0%(18/40), 对照组患者中位生存期为 11.3 个月, 1 年生存率为 42.5%(17/40), 两组差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组患者白细胞减少、骨髓抑制和消化道反应的发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者呕吐和肝、肾功能损害等不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。分析影响疗效的因素发现, 治疗有效的患者中 TNM 分期 III b 期与 IV 期比例、鳞癌与非鳞癌比例、小病灶与大病灶和弥漫病灶比例、不吸烟与吸烟比例均显著高于治疗无效的患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌具有较好的临床疗效, 且不良反应少; TNM 分期、病理类型、病灶类型和吸烟状态可能是影响临床疗效的主要因素。

【关键词】 培美曲塞; 顺铂; 非小细胞肺癌; 不良反应; 多西他赛

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.13.043 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)13-1841-02

肺癌是近 50 年来大多数国家报道发病率和病死率增长最快的一种疾病, 男性肺癌的发病率和病死率占有恶性肿瘤的第 1 位^[1]。发病早期患者多无明显的临床症状或者症状轻微, 随着病情发展, 患者出现咳嗽、咯血、胸痛、声音嘶哑和消瘦等临床表现, 确诊时多已发展到晚期, 失去最佳的手术治疗时机, 化疗成为最主要的治疗方法。通过化疗可杀死肿瘤细胞, 提高患者的生存时间, 环磷酰胺、长春新碱、卡铂等为常用的化疗药物^[2]。本文研究培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和不良反应情况, 并对影响疗效的因素进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2009 年 10 月至 2012 年 6 月本院收治的晚期非小细胞肺癌患者中选取 80 例, 所有患者均经病理或细胞学检查确诊为非小细胞肺癌, 且失去最佳手术治疗机会, 近 1 个月未接受过放、化疗, 在告知患者或其家属并签署知情同意后, 将其分为观察组(40 例)和对照组(40 例)。观察组男 29 例, 女 11 例; 年龄 47~67 岁, 平均(52.4±4.1)岁; 病程为 4~24 个月, 平均(11.3±3.1)个月; 其中鳞癌 23 例, 非鳞癌 17 例; 按国际 TNM 分期 III b 期 22 例, IV 期 18 例。对照组男 27 例, 女 13 例; 年龄 45~64 岁, 平均(52.3±5.2)岁; 病程 3~24 个月, 平均(12.4±3.2)个月; 其中鳞癌 24 例, 非鳞癌 16 例; 按国际 TNM 分期 III b 期 21 例, IV 期 19 例。所有患者均无其他重要脏器疾病, 肝、肾功能基本正常, 均无手术史及药物过敏史, 两组患者在性别、年龄、病情等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者化疗开始后每隔 3 d 查一次血常规和尿常规, 定期检查肝功能及肾功能。观察组患者给予培美曲塞 500 mg/m² 静脉滴注, 滴注时间大于 10 min, 顺铂 75 mg/m² 分第 1~3 天给药, 同时给药前 1 d 和给药后 2 d 给予地塞米松 4 毫克/次, 2 次/日; 化疗前 1 周开始口服叶酸 400 微克/次, 1 次/日, 连续服用至最后一次注射培美曲塞后 21 d; 化疗前 1 周给予患者维生素 B₁₂ 1 mg 肌肉注射, 每隔 9 周注射

一次。对照组患者给予多西他赛 75 mg/m² 加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注, 滴注时间大于 1 h, 顺铂 75 mg/m² 分第 1~3 天给药, 同时给药前 1 d 和给药后 2 d 给予地塞米松 4 毫克/次, 2 次/日。两组患者均 21 d 为 1 个周期, 连续治疗 4 个周期。

1.3 观察指标 治疗 4 个周期后观察两组患者的临床疗效, 治疗后随访记录其中位生存期及 1 年生存率, 比较两组患者化疗后不良反应的发生情况, 并对影响两组患者疗效的因素进行分析。

1.4 疗效评定 世界卫生组织关于实体瘤疗效评价标准^[3]: (1)完全缓解(CR)表现为肿瘤完全消失; (2)部分缓解(PR)表现为肿瘤体积缩小 50%以上; (3)稳定(SD)表现为肿瘤体积减少不到 50%或增长未超过 25%; (4)疾病进展(PD)表现为肿瘤增大超过 25%或出现新病灶。总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 全部数据均在 SPSS17.0 软件上统计, 其中计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 见表 1。化疗后观察组患者 CR 有 12 例, PR 有 7 例, 总有效率为 47.5%(19/40), 对照组患者 CR 有 11 例, PR 有 7 例, 总有效率为 45.0%(18/40), 两组总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者的临床疗效比较[n(%), n=40]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	12(30.0)	7(17.5)	6(15.0)	5(12.5)	19(47.5)
对照组	11(27.5)	7(17.5)	8(20.0)	4(10.0)	18(45.0)

2.2 两组患者治疗后远期疗效比较 治疗后随访 1 年发现, 观察组患者中位生存期为 12.2 个月, 1 年生存率为 45.0%(18/40), 对照组患者中位生存期为 11.3 个月, 1 年生存率为

42.5% (17/40), 两组治疗后远期疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 治疗后两组患者不良反应情况比较 见表2。治疗后观察组患者白细胞减少、骨髓抑制和消化道反应的发生率显著少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者呕吐和肝、肾功能损害等不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表2 两组患者治疗后不良反应情况比较 [$n(\%)$, $n=40$]

组别	白细胞减少	骨髓抑制	消化道反应	呕吐	肝、肾功能损害
观察组	3(7.5) [△]	4(10.0) [△]	10(25.0) [△]	7(17.5)	10(25.0)
对照组	5(12.5)	6(15.0)	14(35.0)	8(20.0)	11(27.5)

注:与对照组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 影响疗效因素探讨 见表3。治疗有效的患者中 TNM 分期 III b 期与 IV 期比例、鳞癌与非鳞癌比例、小病灶与大病灶和弥漫病灶比例、不吸烟与吸烟比例均显著高于治疗无效的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表3 影响疗效因素探讨 (n/n)

组别	n	III b 期/ IV 期	鳞癌/ 非鳞癌	小病灶/ 大病灶 和弥漫病灶	不吸烟/ 吸烟
治疗有效	37	29/8 [△]	24/13 [△]	21/16 [△]	30/7 [△]
治疗无效	43	23/20	30/13	26/17	32/11

注:与治疗无效患者相比, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

肺癌是我国发病率和病死率最高的疾病之一, 男性肺癌发病率高于女性, 发病率和病死率居男性恶性肿瘤的第1位。大量研究表明, 长期吸烟、接触铝制品、石棉、锌以及电离辐射等均为导致肺癌发生的常见病因^[4]。患者临床表现十分复杂, 早期症状比较轻微或者无明显临床表现, 患者常在体检时发现瘤体; 随着病情的发展, 患者出现咳嗽、咯血、胸痛、胸闷等临床不适感, 去医院就诊时发现已是晚期, 错过了最佳的治疗时机。非小细胞肺癌主要包括鳞癌、腺癌和大细胞癌, 约占肺癌总数的80%以上, 调查研究证明吸烟是非小细胞肺癌发病的最主要危险因素。晚期非小细胞肺癌发现时多已经处于 III 期或 IV 期, I、II、III a 期患者多采取手术治疗, 手术后采取放疗、化疗进行辅助治疗, 对于 III b 期和 IV 期的患者已经失去手术时机, 只能采取化疗、放疗或中医治疗来提高患者的生存质量, 延长生存期, 尽量争取带瘤长期生存^[5]。

化疗是治疗非小细胞肺癌的常用手段, 但是一般不能治愈, 全身化疗主要包括口服、静脉注射和肌肉注射等给药方式, 是肿瘤内科治疗的重要组成部分^[6]。临床常用的化疗药物有酰胺、异环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、卡铂、甲氨蝶呤等。多西他赛属于紫杉类化合物抗肿瘤药物, 能够加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用, 通过形成稳定的非功能性维管束来破坏肿瘤细胞的有丝分裂^[7]。多西他赛在细胞内的滞留时间非常长, 主要在肝脏中代谢, 经胆道从粪便中排出。多西他赛多与顺铂联合使用, 使用时先用多西他赛, 再用顺铂, 以免降低多西他赛的消除率。本研究结果发现, 应用多西他赛进行治疗的对照组患者临床总有效率为 45.0%, 其中位生存期为 11.3 个月, 1 年生存率为 42.5% (17/40), 与国、内外医学统计值相近, 但是应用多西他赛出现白细胞减少、骨髓抑制和消化道反应的概率较高, 给患者造成很大的痛苦。培美曲塞是一种新型的人工合成的抗叶酸制剂, 是核苷酸合酶/二氢叶酸还原酶双重抑

制剂, 主要通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程, 从而抑制细胞分裂, 达到抑制肿瘤生长的目的^[8]。培美曲塞主要通过运载叶酸的载体和细胞膜上的叶酸结合蛋白运输系统进入细胞内, 然后在叶酸多谷氨酸合成酶的作用下转变为多谷氨酸, 多谷氨酸通过抑制胸苷酸合成酶和甘氨酸酰胺核苷酸甲酰转移酶的合成来抑制肿瘤细胞的增殖^[9]。2004 年美国食品药品监督管理局批准培美曲塞与顺铂联合应用治疗恶性胸膜间皮瘤。目前, 培美曲塞与顺铂联合已成为治疗局部晚期非小细胞肺癌的二线药物。此外, 多谷氨酸在肿瘤细胞内的半衰期较长, 延长了药物在人体内的作用时间。培美曲塞与顺铂联合使用具有协同作用, 可加强药物疗效。本研究结果显示, 培美曲塞与顺铂联合应用与多西他赛治疗非小细胞肺癌的临床疗效相当, 肿瘤治疗的有效率和中位生存期均相当, 但培美曲塞应用过程中所产生的不良反应显著少于多西他赛。培美曲塞常见的不良反应是白细胞减少和消化道反应, 在服用叶酸和维生素 B₁₂ 后不良反应明显减少, 与多西他赛相比, 不良反应的发生率较低。

本研究结果显示, 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床有效率、中位生存期和 1 年生存率与多西他赛联合顺铂治疗所取得的临床效果相近, 且应用培美曲塞后患者白细胞减少、骨髓抑制和消化道反应的发生率显著减少, 是一种安全有效的治疗方法。分析影响疗效的因素发现, 治疗有效的患者中 TNM 分期 III b 期与 IV 期比例、鳞癌与非鳞癌比例、小病灶与大病灶和弥漫病灶比例、不吸烟与吸烟比例均显著高于治疗无效的患者, 由此说明 TNM 分期、病理类型、病灶类型和吸烟状态可能是影响临床疗效的主要因素。

参考文献

- [1] 王丽, 史美祺, 夏国豪, 等. 培美曲塞联合顺铂或卡铂一线治疗 III B/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): 241-245.
- [2] 王健, 王秀问, 王亚伟, 等. 奥曲肽紫杉醇偶联物靶向治疗小细胞肺癌的实验研究[J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(3): 27-32.
- [3] 郑鸿, 陶莉, 张文. 培美曲塞单药治疗晚期非小细胞肺癌复治患者的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(20): 1679-1680.
- [4] 陶玲, 卓文磊, 杨帆, 等. 培美曲塞联合铂类治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(1): 44-46.
- [5] 毋永娟, 崔荣, 华云旗, 等. 培美曲塞与厄洛替尼维持治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(9): 966-968.
- [6] 胡琼, 任胜祥, 李爱武, 等. 培美曲塞治疗非小细胞肺癌无症状脑转移临床分析[J]. 肿瘤, 2011, 31(8): 756-760.
- [7] 郑积华, 林金容, 谢波, 等. 培美曲塞与多西他赛二线随机分组治疗晚期非小细胞肺癌对比分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(5): 368-370.
- [8] 朱蔚友, 李薇, 郭人花, 等. 培美曲塞联合铂类一线治疗非小细胞肺癌脑转移的临床观察[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(11): 1550-1554.
- [9] 宁瑞玲. 培美曲塞对比多西他赛二线治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 292-293.