

• 论 著 •

培美曲塞与培美曲塞联合奥沙利铂二线治疗晚期胃癌的疗效对比

武文娟,段 钰[△]

(江苏省苏北人民医院肿瘤科,江苏扬州 225001)

摘要:目的 对比探讨培美曲塞与培美曲塞联合奥沙利铂二线治疗晚期胃癌的临床疗效及不良反应情况。方法 选取 2012 年 2 月至 2016 年 5 月该院住院并接受过一线化疗的晚期胃癌患者 25 例,分为两组。其中对照组 12 例,单用培美曲塞治疗;观察组 13 例,采用培美曲塞联合奥沙利铂进行治疗。21 d 为 1 个疗程,3 个疗程后对比两组患者的治疗效果及不良反应发生情况。结果 经过 3 个疗程,两组部分缓解、稳定、进展和治疗有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);随访 1 年观察组的生存率 76.9%,明显高于对照组的 33.3%,差异有统计学意义($P<0.05$)。疗程结束后,与对照组相比观察组患者的生存质量(社会生活、日常生活、焦虑抑郁及总分)均明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者化疗不良反应(血液毒性、神经毒性等)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与单用培美曲塞相比,培美曲塞联合奥沙利铂作为二线药物治疗晚期胃癌可延长患者生存期并提高患者生存质量,且临床安全性好。

关键词:培美曲塞; 奥沙利铂; 晚期胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.017 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)20-3021-03

Contrast efficacy of pemetrexed and pemetrexed combined with oxaliplatin as second-line treatment for advanced gastric cancer

WU Wenjuan, DUAN Yu[△]

(Department of Oncology, Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy and adverse reactions of pemetrexed and pemetrexed combined with oxaliplatin as second-line treatment for advanced gastric cancer. **Methods** Twenty-five cases of advanced gastric cancer receiving the first-line chemotherapy in the hospital from February 2012 to May 2016 were selected and divided into two groups. The control group(12 cases) used the pemetrexed treatment alone, while the observation group(13 patients) were given the pemetrexed combined with oxaliplatin treatment. One course of treatment lasted for 21 d, the therapeutic effects and adverse reactions after three courses in the two groups were evaluated and compared. **Results** After three courses of treatment, PR, SD, PD and RR had no statistically significant difference between the two groups($P>0.05$); the survival rate after 1-year follow-up in the observation group was 76.9%, which was significantly higher than 33.3% in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The life quality(social life, daily life, anxiety and depression scores) after treatment in the observation group were significantly increased compared with the control group, difference was statistically significant($P<0.05$). In the two groups chemotherapy The adverse reactions(blood toxicity, neurotoxicity, etc.) had no statistically significant difference between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Compared with using pemetrexed alone, pemetrexed combined with oxaliplatin as the second-line drug for treating advanced gastric cancer could prolong the survival period and improves the life quality with high clinical safety.

Key words: pemetrexed; oxaliplatin; advanced gastric cancer

胃癌是临床病死率最高的消化道肿瘤,且大部分胃癌患者发现时为晚期,不适合做切除手术,晚期胃癌患者治疗后 5 年生存率 $<5\%$;研究表明化疗可明显延长胃癌患者的生存期,但目前尚无统一标准化的化疗方案^[1]。常规化疗药物以氟尿嘧啶(5-Fu)为基础,随着化疗时间的延长,部分患者对化疗药物的灵敏度逐渐下降,需要更换化疗药物。随着多种抗癌新药的出现,联合化疗逐渐成为新的治疗趋势,可明显提高患者生存质量及生存率^[2]。本研究采取培美曲塞联合奥沙利铂进行二线治疗晚期胃癌患者效果不错,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 2 月至 2016 年 5 月本院住院并接受过一线化疗的晚期胃癌患者 25 例,分为两组。对照组 12 例,其中男 5 例,女 7 例;年龄 35~64 岁,平均(53.1±8.6)岁;病理分类低分化腺癌 2 例,中分化腺癌 4 例,黏液腺癌 3 例,印

戒细胞癌 3 例。观察组 13 例,其中男 6 例,女 7 例;年龄 33~68 岁,平均(52.5±9.1)岁;病理分类低分化腺癌 3 例,中分化腺癌 3 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 3 例。两组患者年龄、性别、病理分类等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者及家属均对本研究知情同意并签订知情同意书,本研究得到医院伦理委员会批准同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)所有患者均经病理学检查或者细胞学检查确诊为晚期胃癌,并经过综合评估不适合进行根治性手术治疗,预计生存期 ≥ 3 个月;(2)既往曾接受过含紫杉类、5-Fu 及其衍生物、表阿霉素(EPI)、顺铂(DDP)或草酸铂化疗无效或治疗后病情再次进展,但均停止化疗超过 1 个月。排除标准:(1)对化疗药物敏感,血常规和血生化指标均未在化疗标准允许范围的患者;(2)排除心脑血管及其他系统重大疾病患者;(3)排除不遵循医嘱或伴有精神障碍沟通不畅患

者等^[3]。

1.3 方法 对照组患者单纯给予培美曲塞(江苏豪森药业集团有限公司,普来乐,国药准字 H20051288)治疗:给药前 1 d、当天和第 2 天患者均需口服地塞米松(每次 4 mg,2 次/天);给药前 1 周开始口服叶酸直至化疗结束(400 μg/d);且需在给药前 1 周肌肉注射维生素 B₁₂,治疗过程中每 2 个月进行 1 次肌肉注射(每次 1 000 μg);治疗当日按 500 mg/m² 培美曲塞溶于 100 mL 生理盐水静脉滴注,用药时间需超过 15 min。观察组,给药前进行适当的水化和利尿治疗,而后在对照组基础上于治疗 1~3 d 静脉滴注奥沙利铂(按 25 mg/m² 溶于 250 mL 0.9%生理盐水,滴注时间超过 2 h);第 1 天给药应在培美曲塞滴注结束后 30 min 进行。两组患者均以 21 d 为 1 个治疗疗程,所有患者均给予 3 个疗程的治疗。

1.4 观察指标 3 个疗程结束后评价化疗疗效,根据 RECIST1.0 版评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),治疗有效率(RR)=CR+PR,疾

病控制率(DCR)=CR+PR+SD。统计两组患者入组后 1 年生存率。不良反应情况参考药物毒性判断 2.0 版(NCI-CTC 2.0),主要包括血液学毒性(粒细胞减少)、神经毒性(患者出现情绪异常、认知功能障碍以及周围神经病变等症状)。采用生活质量评定量表评价两组患者生活质量(得分越高代表生活质量越好)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对数据处理分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者疗效及 1 年生存率对比 经过 3 个疗程,两组患者 PR、SD、PD 和 RR 比较差异无统计学意义($P>0.05$);随访 1 年观察组的生存率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效及 1 年生存率对比[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR	DCR	1 年生存率
对照组	12	0(0.0)	4(33.3)	3(25.0)	5(41.7)	4(33.3)	7(58.3)	4(33.3)
观察组	13	0(0.0)	5(38.5)	4(30.8)	4(30.8)	5(38.5)	9(69.3)	10(76.9)
χ^2		0.000	0.071	0.103	0.322	0.071	0.322	4.812
<i>P</i>		1.000	0.790	0.748	0.571	0.790	0.571	0.028

2.2 两组患者生存质量比较 疗程结束后,与对照组相比观察组患者的生存质量(社会生活、日常生活、焦虑评分、抑郁评分及总评分)均明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者生存质量比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	社会生活	日常生活	焦虑评分	抑郁评分	总评分
对照组	12	2.10±0.28	1.62±0.11	1.63±0.14	1.68±0.13	1.91±0.21
观察组	13	2.82±0.23	2.33±0.12	2.35±0.18	2.25±0.21	2.32±0.25
<i>t</i>		7.049	15.379	11.095	8.075	4.420
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 两组患者不良反应发生情况对比 两组患者化疗不良反应(血液毒性、神经毒性等)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率[n(%)]

组别	<i>n</i>	血液毒性	神经毒性	消化道反应	肝功能异常	肾功能异常	脱发
对照组	12	6(50)	7(58.3)	5(41.7)	2(16.7)	2(16.7)	7(58.3)
观察组	13	7(58.3)	7(53.8)	6(46.2)	3(23.1)	3(23.1)	8(61.5)
χ^2		0.037	0.051	0.051	0.160	0.160	0.027
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

我国胃癌患者的发病率和病死率均较高,很多患者发病是

入院检查已是晚期,错失最佳手术的时机,此时只能通过化疗延长患者的生存期^[4]。但是晚期胃癌患者多伴有腹痛、腹胀等消化道症状,不能有效吸收营养造成身体素质下降,对化疗药物的耐受性也较差,特别在经历一线化疗后,很多患者对化疗药物的灵敏度有所降低,血液毒性、神经毒性等化疗不良反应较重^[5]。因此为患者选择一种高效而不良反应小的化疗方案具有重要的临床意义。

培美曲塞是常见的多靶点抗叶酸化疗药物,结构上含有吡咯嘧啶基团,在叶酸依赖性代谢途径中可通过抑制嘌呤和胸腺嘧啶核苷生成,最终抑制肿瘤细胞的生长^[6-7]。该药物目前广泛应用于非小细胞肺癌、乳腺癌的治疗,其有效性和低毒性已经被广泛证实,但用于胃癌治疗的报道较少^[8]。奥沙利铂属于新的铂类抗癌药,属于光谱抗肿瘤药,与 DNA 结合速度是顺铂的 10 倍,可直接破坏肿瘤细胞的 DNA 结构和功能,特别是处于 G₂ 期的肿瘤细胞对本药物最为敏感,可与其他多种化疗药物联用发挥协同作用^[9-10]。

本研究发现经过 3 个疗程,两组患者的 PR、SD、PD 和 RR 比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能由于本研究样本量较小;随访 1 年观察组的生存率 76.9% 明显高于对照组的 33.3%。疗程结束后,对照组较观察组患者的生存质量(社会生活、日常生活、焦虑评分、抑郁评分及总评分)均明显提高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者化疗不良反应(血液毒性、神经毒性等)发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明联合化疗方案安全性好。

综上所述,与单用培美曲塞相比,培美曲塞联合奥沙利铂作为二线药物治疗晚期胃癌可延长患者生存(下转第 3025 页)

显长于对照组, 研究组患者手术治疗距离入院时间明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 研究组患者发生呼吸道感染、呼吸功能障碍以及电解质紊乱的比例明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者发生尿道感染和消化道出血比例的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究结果表明, 研究组患者病情严重, 更需要切开血管以及呼吸机治疗, 而且并发症也较多。可能原因是并发胸部创伤的颈椎损伤更容易影响呼吸功能, 应该保持患者的呼吸畅通, 而且在严重创伤患者中切开气管才能更好地控制通气, 降低病死率^[8-9]。并发胸部创伤的颈椎损伤的创伤严重, 早期手术风险较大, 有的还要采取非手术方式。初期的胸部损伤患者不能进行 CT 以及核磁共振检查, 不能及时给颈椎损伤定位, 手术无法进行, 所以并发胸部创伤的颈椎损伤患者延期手术的比例较高。研究组的并发症发生率高于对照组, 可能的原因是并发胸部创伤的颈椎损伤患者切开气管以及采用呼吸机的比例较高, 气管切开增加了呼吸道、泌尿道感染的可能性, 并导致提升了呼吸功能障碍, 采用呼吸机也增加了感染的风险, 加重病情^[10-11]。且颈椎损伤可能会出现脑性盐耗综合征导致出现电解质紊乱的情况, 并发胸部创伤的颈椎损伤患者伤情更重, 并发电解质紊乱的比例更高^[12-13]。

本研究中研究组患者的平均住院时间明显长于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者的治疗效果以及死亡比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究结果表明, 研究组患者的住院时间较长与选择手术时机有关, 并发胸部创伤的颈椎损伤多选择延期手术, 而且病情较重, 住院时间较长。对照组患者的治愈比例高于研究组, 研究组的病死率高于对照组, 可能是由于样本量较少, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

综上所述, 与单纯颈椎损伤相比, 并发胸部创伤的颈椎损伤病情更重, 需要切开气管、呼吸机的比例更高, 住院时间更长, 并发症更多, 应引起临床的足够重视。

参考文献

[1] 陈驾君, 李仁杰, 刘涛, 等. 58 例颅脑及胸部伤伴颈椎损伤

(上接第 3022 页)
期并提高患者生存质量, 但治疗费用较为昂贵, 未来需扩大样本量进行研究。

参考文献

[1] 谭亚琴. 新药在进展期胃癌化疗应用现状及前景[J]. 疾病监测与控制, 2012, 6(10): 593-596.
[2] 焦安娜, 金建华, 陆文斌, 等. 培美曲塞联合顺铂二线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 20(3): 255-257.
[3] 闫洁, 贾永旭, 秦艳茹. 培美曲塞联合顺铂二线治疗进展期胃癌的疗效分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(4): 371-374.
[4] 缪敏, 田广玉, 陈为民. 培美曲塞单药与培美曲塞联合顺铂二线治疗晚期胃癌的疗效对比[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(9): 1244-1246.
[5] 陈艳, 严必忠, 陈平, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂治疗晚期胃癌疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(6):

诊治体会[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(6): 546-547.
[2] 罗飞, 许建中. 从分型系统的发展认识颈椎损伤的诊治要点[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(4): 293-296.
[3] 夏群. 颈椎损伤诊治中必须面对的若干问题[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(9): 772-774.
[4] 邹秋平, 胡岗, 李占飞, 等. 多发伤中颅脑颈椎胸部损伤三者之间的联系[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(4): 309-311.
[5] Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury(revised 2011)[J]. J Spinal Cord Med, 2011, 34(6): 535-546.
[6] 江军歌, 卓亚娟, 朱一飞. 颈椎脊髓损伤高位截瘫患者肺部感染的预防及护理[J]. 中医正骨, 2013, 25(4): 79-80.
[7] 张跃炳. 严重胸部创伤 16 例 CT 诊断分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(16): 51-52.
[8] 马迅, 薛晨晖, 关晓明, 等. 上颈椎损伤的手术方式选择及其疗效分析[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(5): 556-564.
[9] 沈惠良. 颈椎损伤治疗研究中若干热点问题思考[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(4): 289-292.
[10] 杨帆, 宋先舟, 白祥军, 等. 多发伤合并脊柱脊髓损伤的特点分析[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(2): 152-156.
[11] 黄秀红, 丁俊琴, 崔怡, 等. 颈椎损伤患者神经功能恶化的风险评估与护理对策[J]. 中华现代护理杂志, 2013, 19(8): 890-892.
[12] 袁文. 下颈椎损伤的分型、手术时机和治疗方法[J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(5): 385-387.
[13] 张旭鸣, 邱美光, 许志贤, 等. 合并胸部损伤的颈椎损伤多发伤患者临床特点[J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(1): 59-63.

(收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-04-30)

687-689.
[6] 张微, 邹玺, 沈洁, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂方案和紫杉醇脂质体联合替吉奥方案二线治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(20): 2973-2976.
[7] 冯永, 夏晓天, 仲琴, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂在晚期胃癌二线治疗中的应用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(2): 497-498.
[8] 陈凯, 陶敏, 王庆才, 等. 培美曲塞或伊立替康联合草酸铂二线治疗晚期胃癌疗效比较[J]. 苏州大学学报(医学版), 2010, 30(4): 827-830.
[9] 樊翠珍, 初玉平, 戴红. 希罗达和替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的临床疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(8): 725-727.
[10] 刘林, 杨新辉, 王海江, 等. 多西他赛联合奥沙利铂及替吉奥治疗进展期胃癌的疗效及对围手术期影响[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(13): 788-791.

(收稿日期: 2017-02-20 修回日期: 2017-04-28)