

培美曲塞二钠治疗晚期非小细胞肺癌的效果及毒副作用

左扬松, 濮娟, 沈文沂, 王成师

(南京医科大学康达学院附属涟水人民医院呼吸内科, 淮安 223400)

【摘要】 目的 探讨经一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者使用培美曲塞二钠单药治疗的近远期效果及毒副作用,为晚期 NSCLC 患者二线治疗药物选择提供参考。**方法** 共收集 84 例经一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者,临床分期Ⅲb-Ⅳ期。采用单盲随机数表法将其分为对照组和观察组,两组各 42 例。其中对照组接受多西他赛单药化疗,剂量 75 mg/m²;观察组采用培美曲塞二钠化疗,500 mg/m²,两组均 21 天/周期。持续 4 个周期后采用实体瘤评价标准(RECIST)判定疗效,采用美国国家癌症研究院(NCI)制定的毒性评价标准(CTC)评估两组毒性作用情况。结合 1 年随访统计两组远期生存情况。**结果** 对照组肿瘤治疗有效率(RR)(完全缓解是 CR,部分缓解是 PR;RR 是 CR + PR 例数占总例数比例)和疾病控制率(DCR)分别为 14.29%(6/42)、64.29%(27/42),观察组 RR 和 DCR 分别为 16.67%(7/42)、69.05%(29/42),两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组白细胞下降、恶心呕吐、脱发、肝功能损伤发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.421, 4.613, 4.459, 5.126, P$ 均 < 0.05)。对照组和观察组 6 个月、1 年生存率和总生存期(OS)比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者采用培美曲塞二钠治疗,化疗近远期效果同多西他赛,但毒性作用明显减轻,未出现严重不良反应,安全性良好,可作为晚期 NSCLC 患者二线治疗药物的优先选择。

【关键词】 癌,非小细胞肺;培美曲塞;治疗结果;毒性作用

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.017

Observation of short-term and long-term efficacy and toxicity of pemetrexed disodium in the treatment of advanced NSCLC after first-line chemotherapy failure Zuo Yangsong, Pu Juan, Shen Wenyi, Wang Chengshi (Department of Respiratory, Lianshui People's Hospital, Kangda College, Nanjing Medical University, Huai'an 223400, China)

Corresponding author: Pu Juan, Email: lspuj@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the short-term and long-term efficacy and toxicity of pemetrexed disodium monotherapy in patients with advanced non-small cell carcinoma (NSCLC) who failed to first-line chemotherapy, and to provide references for the selection of second-line drugs for advanced NSCLC patients. **Methods** A total of 84 patients with advanced NSCLC who failed to first-line chemotherapy were enrolled in this hospital. The clinical stage was stage Ⅲb to Ⅳ. The patients were divided into control group and observation group by single blind random number table, 42 cases in each group. The control group received docetaxel single-drug chemotherapy at a dose of 75 mg/m², while the observation group received pemetrexed disodium chemotherapy at a dose of 500 mg/m². Both groups received 21 days/cycle for four cycles. The efficacy was assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) solid tumor evaluation criteria, and the toxicity and side effects were assessed by the Common Terminology Criteria (CTC) developed by the National Cancer Institute (NCI). The long-term survival of the two groups was analyzed with 1-year follow-up. **Results** Response rate (RR) and disease control rate (DCR) were 14.29% (6/42) and 64.29% (27/42) in the control group, while RR and DCR in the observation group were 16.67% (7/42) and 69.05% (29/42), respectively. There were no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidences of leukopenia, nausea, vomiting, alopecia and liver function damage in the observation group were significantly lower than those in the control group ($\chi^2 = 0.035, 0.032, 0.035, 0.024$, all $P < 0.05$). There were 2 cases and 3 cases in the control group and the observation group who lost follow-up in one year. There was no significant difference in the 6-month, 1-year survival rate and to-

作者简介:左扬松,主任医师,Email:126zys@sina.com

通信作者:濮娟,主任医师,Email:lspuj@sina.com

tal survival time (OS) between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Pemetrexed disodium can be used for advanced NSCLC patients with first-line chemotherapy failure. The short-term and long-term effect of chemotherapy is similar to that of docetaxel, and the toxicity and side effects are obviously reduced. The safety of pemetrexed disodium is remarkable. It can be used as a preferred choice for second-line therapy.

[**Keywords**] Carcinoma, non-small-cell lung; Pemetrexed; Treatment outcome; Toxic actions

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型,占肺癌患者总数的80%~90%;临床确诊的NSCLC患者中有相当大比重已属于中晚期,其预后及生活质量不容乐观^[1-2]。晚期NSCLC临床治疗主要采用铂类为基础的联合化疗,比如常见的铂类加紫杉醇、长春瑞宾的一线治疗方案,可延长患者生存期和改善生活质量^[3];但一线治疗的有效率仅为25%~30%,加上患者年龄较大、机体条件差、身体耐受性低以及毒性作用明显,容易导致一线治疗不耐受而中止或治疗失败^[4]。因此一线化疗失败的晚期NSCLC患者选择合适的二线治疗方案尤为重要,相关癌症指南也仅给出推荐治疗药物^[5-9]。本研究选择两种常用的二线化疗药物培美曲塞二钠和多西他赛进行比较,探讨培美曲塞二钠单药二线治疗晚期NSCLC患者的近远期疗效和毒性作用,为临床合理治疗、改善晚期NSCLC患者生存质量等提供临床证据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 纳入我院2016年1月至2017年6月期间收治的84例晚期NSCLC患者。采用单盲随机数表法分为对照组和观察组,各42例。对照组男27例,女15例;年龄范围42~74岁,年龄(56.14 ± 7.25)岁;临床分期Ⅲb期29例,Ⅳ期13例;组织学类型腺癌32例,鳞癌10例;抽烟史37例。观察组男26例,女16例;年龄范围41~75岁,年龄(56.08 ± 7.31)岁;临床分期Ⅲb期27例,Ⅳ期15例;腺癌34例,鳞癌8例;抽烟史39例。两组晚期NSCLC患者性别、年龄、临床分期、组织学类型及抽烟史等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明分组较为均衡,具有可比性。所有患者均签署知情同意书,本研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)均经过胸部X线、CT或MRI等影像学及病理学检查确诊的NSCLC患者,临床病理分期Ⅲb至Ⅳ期;(2)经一线化疗治疗失败,且距离上次化疗时间>1个月;(3)年龄40~75岁,且预计生存时间 ≥ 3 个月;(4)获得患者及(或)家属的知情同意。排除标准:(1)患有

严重的心、肝、肾等器质性病变或其他恶性肿瘤者;(2)合并急性感染、自身免疫性疾病、精神意识障碍无法正常沟通者。

1.3 方法 两组患者化疗前1周均口服叶酸片(0.4毫克/次,1次/天),直至整个化疗周期结束后3周,治疗前1d、治疗当天和治疗后1d连续3d口服地塞米松(4毫克/次,2次/天),治疗前5d肌注维生素B₁(1次/天)等。对照组采用多西他赛注射液(江苏奥赛康药业股份有限公司生产)单药化疗,剂量75 mg/m²,化疗前30 min肌注异丙嗪25 mg。观察组采用培美曲塞二钠(南京先声东元制药有限公司生产)化疗,静脉滴注500 mg/m²,1次/天。两组均21天/周期,持续4个周期。治疗期间每周定期检查血常规、肝功能和心电图等,积极给予对症处理。两组患者化疗结束后通过电话、上门拜访、微信/QQ、来院复查(频率)等形式均随访1年。

1.4 评价方法

1.4.1 近期疗效评价 采用国际通用的实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[10]进行近期疗效判定,评判者为本院2名具有5年以上工作经验的肿瘤科医师。判定标准:①完全缓解(CR):病灶完全消失且持续时间至少4周;②部分缓解(PR):病灶最大双径乘积减小 $\geq 50\%$,且维持时间至少4周;③稳定(SD):病灶最大双径乘积减小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$,且无新病灶出现,维持时间至少4周;④进展(PD):病灶最大双径乘积增大 $\geq 25\%$,出现新的病灶。肿瘤治疗有效率(RR) = (CR + PR)/总数,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD)/总数。

1.4.2 毒性作用评价 采用美国国家癌症研究院(NCI)制定的毒性评价标准(CTC)评估两组毒性作用情况。

1.4.3 远期随访评价 对两组患者进行1年随访,统计两组远期生存情况,主要包括6个月生存率、1年生存率和总生存期(OS)情况,OS为肿瘤临床试验中最佳的疗效终点,是指从随机化分组开始至任何原因导致死亡的时间。

1.5 统计学处理 采用EpiData 3.0软件进行数据

双份录入,并对数据进行分析。计数资料以[例(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足正态分布和方差齐性后,组间数据比较行独立 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较 两组均无 CR 病例,对照组 6 例 PR,21 例 SD,15 例 PD,RR 为 14.29% (6/42),DCR 为 64.29% (27/42);观察组 7 例 PR,22 例 SD,13 例 PD,RR 为 16.67% (7/42),DCR 为 69.05% (29/42)。观察组 RR 及 DCR 较对照组差异均无统计学意义。见表 1。

2.2 毒副作用比较 两组患者治疗期间不良反应有血小板减少、白细胞下降、贫血、恶心呕吐、脱发、头晕头痛、心慌胸闷、疲乏、肝功能损伤、腹泻、皮疹。观察组患者白细胞下降、恶心呕吐、脱发、肝功能损伤发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。观察组患者血小板减少、贫血、头晕头痛、心慌胸闷、疲乏、腹泻、皮疹的发生率较对照组差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

2.3 远期随访比较 1 年随访期内,对照组和观察组中分别失访 2 例和 3 例,随访成功率为 95.24%

(40/42)、92.76% (39/42)。观察组 6 个月、1 年生存率及 OS 较对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

多西他赛作为一种半合成强效紫杉类药物,抗肿瘤效果优于紫杉醇,其作用机制是增强微管蛋白聚合,通过抑制微管解聚来改善细胞有丝分裂,使 G2 和 M 期的细胞受阻滞,进而产生抑制肿瘤细胞增殖、减缓肿瘤进展的治疗目的^[11-12]。培美曲塞二钠是一种含有吡咯嘧啶基团的抗叶酸制剂,其抗肿瘤机制主要是抑制叶酸代谢途径中酶活性,破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程,抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 合成,产生抑制肿瘤生长的效果^[13-14]。Gandara 等^[15]报道显示多西他赛和培美曲塞二钠二线治疗Ⅲ-Ⅳ期 NSCLC 患者有积极效果,可延长 OS、无进展生存期(PFS)和 1 年生存率以及改善生活质量等。本研究显示对照组 RR 为 14.29%,DCR 为 64.29%,观察组 RR 为 16.67%,DCR 为 69.05%,两组间差异无统计学意义,和上述文献报道相吻合,提示两种药物治疗晚期 NSCLC 患者的近期疗效相近。1 年随访显示对照组 6 个月、1 年生存

表 1 两组晚期非小细胞肺癌患者治疗结果[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
对照组	42	0(0.00)	6(14.29)	21(50.00)	15(35.71)	6(14.29)	27(64.29)
观察组	42	0(0.00)	7(16.67)	22(52.38)	13(30.95)	7(16.67)	29(69.05)

注:两组疗效比较, $\chi^2=0.091,P=0.214$

表 2 两组晚期非小细胞肺癌患者毒副作用比较[例(%)]

组别	例数	血小板减少	白细胞下降	贫血	恶心呕吐	脱发	头晕头痛	心慌胸闷	疲乏	肝功能损伤	腹泻	皮疹
对照组	42	15(35.71)	18(42.86)	12(28.57)	17(40.48)	10(23.81)	5(11.90)	3(7.14)	4(9.52)	9(21.43)	3(7.14)	4(9.52)
观察组	42	13(30.95)	9(21.43)	11(26.19)	9(21.43)	3(7.14)	4(9.52)	2(4.76)	2(4.76)	2(4.76)	1(2.38)	2(4.76)
χ^2 值		0.214	4.421	0.060	4.613	4.459	0.124	0.213	0.718	5.126	1.050	0.718
P 值		0.643	0.035	0.807	0.032	0.035	0.724	0.645	0.397	0.024	0.306	0.397

表 3 两组晚期非小细胞肺癌患者随访 1 年结果比较

组别	例数	6 个月生存[例(%)]	1 年生存[例(%)]	OS($\bar{x} \pm s$,月)
对照组	40	18(45.00)	10(25.00)	8.41 $\pm$ 2.96
观察组	39	20(51.28)	9(23.08)	8.72 $\pm$ 3.02
$\chi^2(t)$ 值		0.312	0.040	(0.461)
P 值		0.576	0.842	0.646

注:对照组和观察组中分别失访 2 例和 3 例

率分别为 45.00%、25.00%，OS 为 (8.41 ± 2.96) 月，和观察组 51.28%、23.08%、 (8.72 ± 3.02) 月，差异无统计学意义，说明培美曲塞二钠和多西他赛二线治疗晚期 NSCLC 患者的远期疗效基本相同，均对缓解病情和改善预后具有积极作用^[16]。

化疗过程常伴有毒性作用，常见的有白细胞下降，其中以粒细胞下降明显；随着化疗过程的进行，血小板、红细胞水平也会受到影响，易引起贫血，此外消化道、皮肤组织、肝肾功能、神经系统等也易出现毒副症状。本研究中两组血小板减少、贫血、头晕头痛、心慌胸闷、疲乏、腹泻、皮疹的发生情况接近，但观察组白细胞下降、恶心呕吐、脱发、肝功能损伤发生率均明显低于对照组，和文献报道^[17]相似，说明和多西他赛相比，培美曲塞二钠的毒副作用明显较轻，能够减轻晚期 NSCLC 患者的化疗痛苦，尤其适用于年龄较大、体质虚弱和耐受性较差的患者，有助于改善生活质量^[18]。

综上所述，经一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者需积极给予二线治疗，选用培美曲塞二钠治疗可取得同多西他赛相近的抗肿瘤效果，并显著减轻毒性作用，化疗安全性高。

参考文献

- [1] 董雯婷,陈娴,范艳妮,等. 2005 年-2015 年非小细胞肺癌住院病例特征分析及趋势预测[J]. 中国病案, 2018,19(5):50-53.
- [2] 刘聪,刘元水,张学德,等. 晚期非小细胞肺癌靶向药物临床应用进展[J]. 山西医药杂志, 2016,45(22):2627-2630.
- [3] SORIA J C, DSW T, CHIARI R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. [J]. Lancet, 2017, 389(10072):917-929.
- [4] WANG B Y, ZHANG Q S, LUO Y. Confused reference in the article entitle: pharmacogenomics of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer-focusing on DNA repair systems. [J]. Medical Oncology, 2017, 34(6):106-111.
- [5] 卢宏全,黄国定,潘敏丽,等. 恩度联合含铂类化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌胸腔积液急性发作的临床疗效观察[J]. 临床与病理杂志, 2016,36(10):1652-1657.
- [6] POPAT S, MELLEMGAARD A, RECK M, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients

- with non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a network meta-analysis vs new therapeutic options [J]. Future Oncology, 2017, 13(13):1159-1171.
- [7] 徐向勇,王清,许平,等. 晚期非小细胞肺癌组织 ER-CC1 和 BRCA1 表达与铂类化疗敏感性临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017,24(3):178-182.
- [8] 赵青春,张子禾,陈军. 2017 ASCO IV 期非小细胞肺癌指南解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2017,9(9):20-27. DOI:10.12037/YXQY.2017.09-05.
- [9] 2015 版美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南:非小细胞肺癌更新要点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(2):55-55.
- [10] 王正,王娟,郭春惠,等. 应用 RECIST1.1 评价标准评估晚期非小细胞肺癌化疗疗效[J]. 影像研究与医学应用, 2017,1(7):54-55.
- [11] POPAT S, MELLEMGAARD A, RECK M, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a network meta-analysis vs new therapeutic options. [J]. Future Oncology, 2017, 13(13):1159-1171.
- [12] 刘海英,孙贵富. 非小细胞肺癌患者多西他赛化疗前后 T 淋巴细胞亚群的变化及意义[J]. 中国生化药物杂志, 2017,37(5):313-315.
- [13] TANINO R, TSUBATA Y, HARASHIMA N, et al. Novel drug-resistance mechanisms of pemetrexed-treated non-small cell lung cancer. [J]. Oncotarget, 2018, 9(24):16807.
- [14] 孟娟,王美清,李建旺,等. 克唑替尼对比培美曲塞二钠联合顺铂一线治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2018,45(1):63-64.
- [15] GANDARA D R, LEIGHL N, DELORD J P, et al. A Phase 1/1b study evaluating trametinib plus docetaxel or pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. JTO, 2017, 12(3):556-566.
- [16] 田洁,张媛,俞邓枝,等. 培美曲塞二钠或多西他赛单药二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和毒性分析[J]. 实用癌症杂志, 2017,32(7):1146-1148.
- [17] 王青,孙开宇,张文利,等. 培美曲塞二钠和多西他赛对非小细胞肺癌化疗患者血清 Survivin、VEGF 水平的影响[J]. 肿瘤药理学, 2017,7(2):230-234.
- [18] POPAT S, MELLEMGAARD A, RECK M, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a network meta-analysis vs new therapeutic options. [J]. Future Oncology, 2017, 13(13):1159-1171.

(收稿日期:2019-02-20)