

培美曲塞联合奈达铂与联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的有效性及安全性比较

黎启菊, 刘娱, 边界, 陈方红

凉山彝族自治州第一人民医院肿瘤科, 四川 西昌 615000

摘要: **目的** 对比在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中采用培美曲塞联合奈达铂和培美曲塞联合顺铂的有效性和安全性。**方法** 纳入 2011 年 10 月至 2013 年 10 月 60 例晚期 NSCLC 患者作为研究对象,抽签法随机分为两组,各 30 例。观察组行培美曲塞联合奈达铂方案治疗(静脉滴注培美曲塞剂量 500 mg/m²,奈达铂剂量 75 mg/m²,辅以叶酸、地塞米松口服,维生素 B₁₂肌内注射,注意水化),对照组行培美曲塞联合顺铂方案治疗(培美曲塞剂量方法同观察组,联合顺铂 75 mg/m² 静脉滴注,辅以甘露醇、氯化钾、生理盐水,充分水化)。两组均以 3 周为 1 个周期,共治疗 4~6 个周期。随访记录两组患者无病进展时间(PFS)和 2 年生存率,比较两组治疗期间不良反应和生活质量变化情况。**结果** 治疗 4 周期后进行疗效评定,观察组 PFS 显著高于对照组[(7.52 ± 1.47)个月 vs (5.01 ± 0.91)个月, $P < 0.01$],2 年生存率稍高于对照组,但差异无统计学意义(36.67% vs 16.67%, $P > 0.05$)。生活质量评分观察组治疗期间较治疗前无明显变化($P > 0.05$);对照组则显著低于治疗前($P < 0.01$),且治疗中各周期均显著低于观察组同周期($P < 0.05$, $P < 0.01$)。观察组贫血、脱发及血小板下降等药物不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 培美曲塞联合奈达铂用于晚期 NSCLC 较联合顺铂疗效更好,可显著延长 PFS,有助于改善患者生存期,且不良反应少,对患者生活质量无显著影响,安全性高。

关键词: 非小细胞肺癌; 培美曲塞; 奈达铂; 顺铂; 有效性; 安全性; 无病进展时间; 生存率

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1178-04

Efficacy and safety of pemetrexed combined with nedaplatin compared with pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

LI Qi-ju, LIU Yu, Bian Jie, CHEN Fang-hong

Oncology Department, People's Hospital of Yi Autonomous Prefecture of Liangshan, Liangshan, Sichuan 615000, China

Corresponding Author: LIU Yu, E-mail: 1214927162@qq.com

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of pemetrexed combined with nedaplatin with pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty cases of advanced NSCLC patients from October 2011 to October 2013 were select as study objects. All patients were randomly divided into two groups (30 cases each) through the lottery method. The observation group received pemetrexed combined with nedaplatin therapy (intravenous infusion of pemetrexed 500 mg/m² and nedaplatin 75 mg/m², supplemented by oral folic acid, dexamethasone, intramuscular injection of vitamin B₁₂, pay attention to the hydration). The control group received pemetrexed combined with cisplatin therapy (the dose and method of pemetrexed was same as observation group, combined with intravenous infusion of cisplatin 75 mg/m², supplemented with mannitol, potassium chloride, normal saline, and fully hydrated). Both groups were treated with 4 to 6 cycles (3 weeks a cycle). The progression free survival (PFS) and 2-year survival rate were recorded in the two groups, and the adverse reactions and quality of life were compared between the two groups. **Results** After 4 cycles of treatment the PFS of observation group was longer than control group [(7.52 ± 1.47) m vs (5.01 ± 0.91) m, $P < 0.01$], but there was no statistical difference between two groups in the 2-year survival (36.67% vs 16.67%, $P > 0.05$). Before and after the treatment, there was no significant change in observation group's quality of life

($P > 0.05$); While in the control group, quality of life score was lower than pretreatment ($P < 0.01$), and the score was lower than observation group at the same period in the treatment ($P < 0.05, P < 0.01$). The incidence of adverse reactions (such as anemia, alopecia, and platelet descend) was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion** In the treatment for advanced NSCLC, pemetrexed combined with nedaplatin could have a better curative effect than combined with cisplatin, which could prolong PFS significantly and help to improve patient's survival time. While it has fewer adverse reactions and higher safety, which have no significant effect on the quality of life of patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; Pemetrexed; Nedaplatin; Cisplatin; Efficacy; Safety; Progression free survival; Survival rate

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌主要病理类型,其早期症状缺乏特异性,有资料显示 70% 以上 NSCLC 患者被确诊时已处于晚期或局部晚期^[1],远期生存率低。NSCLC 的异质性已被临床公认,基于此,近年来有学者提出个体化治疗方案^[2],但其化疗效果仍不容乐观,有研究甚至发现 4~6 个周期以后的延长化疗并不能换来生存获益,反而增加了蓄积毒性^[3]。因此,寻找一种合理的化疗方案成为研究热点。培美曲塞属新型多靶点抗叶酸药物,已被美国食品药品监督管理局批准为 NSCLC 二线治疗药物并获得临床认可^[4]。奈达铂是第 2 代铂类抗癌药,既往研究证实奈达铂单用较顺铂毒副作用更少^[5]。本研究对比培美曲塞联合奈达铂或联合顺铂的安全性和有效性,为临床晚期 NSCLC 两药联合化疗方案提供参考。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2011 年 10 月至 2013 年 10 月我院 60 例晚期 NSCLC 患者作为研究对象,男 34 例,女 26 例;年龄(48.75 ± 10.36)岁;鳞癌 41 例,腺癌 19 例;临床分期:Ⅲ期 35 例,Ⅳ期 25 例。抽签法随机分为两组,每组 30 例。两组患者基本资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 两组基本资料比较 [$n=30$,例(%)]

项目	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	49.02 \pm 9.93	48.63 \pm 10.11	0.151	0.881
性别				
男	16(53.33)	18(60.00)	0.272	0.602
女	14(46.67)	12(40.00)		
病理分型				
鳞癌	19(63.33)	22(73.33)	0.693	0.405
腺癌	11(36.67)	8(26.67)		
临床分期				
Ⅲ期	20(66.67)	15(50.00)	1.714	0.190
Ⅳ期	10(33.33)	15(50.00)		

1.2 纳入标准 (1)均经组织病理学确诊;(2)功能状态评分(PS) ≤ 2 分;(3)预计生存期 > 3 个月;(4)心肺功能基本正常;(5)均签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)入院前肝肾功能严重不全;(2)妊娠哺乳期患者;(3)合并有其他恶性肿瘤患者;(4)精神意识障碍者;(5)对试验药物过敏者;(6)未按计划化疗或治疗期间撤回知情同意书者。

1.4 治疗方案

1.4.1 观察组 培美曲塞(国药准字 H20080624,江苏奥赛康药业)+奈达铂(国药准字 H20064295,江苏奥赛康药业)。培美曲塞剂量为 500 mg/m^2 ,稀释至 100 ml 后静脉滴注,滴注时间不应少于 10 min。首次给药前 5 d 至末次给药后 21 d,每日口服叶酸 1 次,400 μg /次。首次给药前 1 周内肌内注射维生素 B₁₂ 1 次,以后每 3 周肌内注射 1 次,1 000 μg /次。给药前 1 d 开始连续口服地塞米松,4 mg/次,2 次/d。奈达铂 75 mg/m^2 ,稀释至 500 ml 静脉滴注,2 h 滴完。每日尿量 $< 1 500 \text{ ml}$ 患者化疗完成后补液 1 000 ml。3 周为 1 个周期,共 4~6 个周期。

1.4.2 对照组 培美曲塞(国药准字 H20080624,江苏奥赛康药业)+顺铂(国药准字 H20040813,江苏豪森药业)。培美曲塞用法同观察组;顺铂 75 mg/m^2 ,稀释至 200 ml 后静脉滴注。给药前 12 h 静脉滴注 10% 氯化钾 20 ml + 1 000 ml 生理盐水,化疗后静脉滴注 20% 甘露醇 250 ml 和 10% 氯化钾 60 ml + 2 000 ml 生理盐水,进行充分水化治疗。3 周为 1 个周期,共 4~6 个周期。

1.4.3 随访 两组患者治疗 4 周期后进行疗效评定,疗效评定达完全缓解(CR)的则停止治疗,进入随访;疗效评定未达到 CR 的则按原方案继续治疗 2 周期后,再停止治疗进入随访。疗效标准^[6]: CR,目标病灶消失,病变淋巴结短轴缩小至 10 mm 以内;部分缓解(PR),基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;稳定(SD),基线病灶长径总和增加但未达 PR 或基线病灶长径总和增加但未达 PD;进展(PD),基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶。

1.5 观察指标 (1)随访记录两组无疾病进展时间(PFS)和 2 年生存率。PFS 指开始接受治疗至治疗结束后无任何有记录的肿瘤进展的时间。(2)根据

肿瘤患者生活质量评分(QOL)编制生活质量调查表,分别在治疗开始前,治疗1、2、3及4周期时评分,内容包括食欲、精神、睡眠、疼痛、疲乏、家庭和社会关系、日常生活及自身情绪等8项内容,满分60分,评分越高,生活质量越好。(3)根据抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO,2008)记录治疗期间不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 选用SPSS 19.0统计学软件对数据进行处理。计数资料以频数和百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行组 t 检验,多时点比较采用重复测量的方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗随访结果 观察组24例治疗4周期,6例治疗6周期;对照组20例治疗4周期,10例治疗6周期,两组治疗时间相当($\chi^2 = 1.364, P = 0.243$)。所有患者均完成随访,观察组PFS显著高于对照组[(7.52 ± 1.47)个月 vs (5.01 ± 0.91)个月, $P < 0.01$];2年生存率稍高于对照组,但差异无统计学意义(36.67% vs 16.67%, $P > 0.05$)。见图1、图2。

2.2 两组生活质量评分比较 生活质量评分观察组

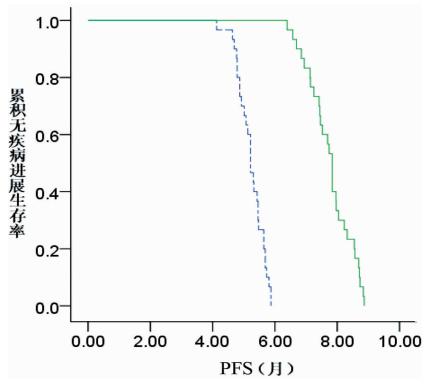


图1 两组无疾病进展生存率曲线比较

治疗期间较治疗前无明显变化($P > 0.05$);对照组则显著低于治疗前($P < 0.01$),且治疗后各周期均显著低于观察组同周期($P < 0.05, P < 0.01$)。见表2、图3。

2.3 两组不良反应比较 观察组贫血、脱发及血小板下降等药物不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.01, P < 0.05$)。见表3。(1)两组胃肠道反应以恶心呕吐为主,根据WHO分级标准,I、II度观察组11例,对照组7例,可耐受,未处理,其余均为III、IV度患者,给予5-羟色胺受体拮抗剂或联用地塞米松处理,症状缓解。(2)观察组10例均为轻中度贫血;对照组贫血21例中13例为轻中度,嘱休息、补充蛋白质和维生素C,对照组8例补充铁剂治疗。(3)两组患者均给予还原型谷胱甘肽预防性护肝,丙氨酸转氨酶(ALT)升高在正常值2倍以内,血清肌酐(Scr)升高未超过正常值1.5倍,未行其他干预。(4)两组脱发给予补充维生素E和冷敷处理后缓解。(5)血小板下降观察组6例中仅1例低于 $50 \times 10^9/L$;对照组13例中有6例低于 $50 \times 10^9/L$,均给予血小板生成素治疗;对照组2例低于 $25 \times 10^9/L$,给予输注血小板治疗;其余嘱患者休息,补充维生素,均未行特殊干预。

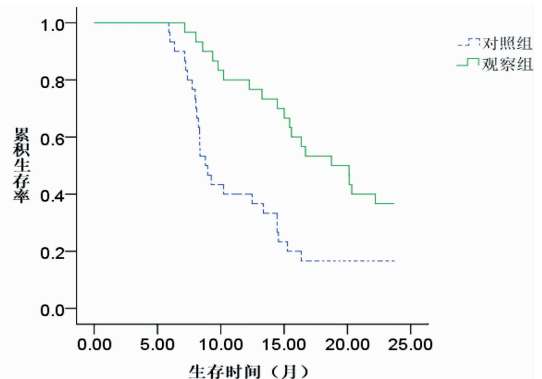


图2 两组2年生存曲线比较

表2 两组治疗期间生活质量评分比较 ($n = 30$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗1周期	治疗2周期	治疗3周期	治疗4周期	F值	P值
观察组	38.56 ± 7.94	36.25 ± 7.45	40.23 ± 8.01	39.23 ± 7.14	40.06 ± 7.65	2.764	0.134
对照组	38.23 ± 7.16	32.05 ± 7.56	30.26 ± 6.54	30.37 ± 6.75	28.69 ± 6.52	17.823	0.000
t值	0.169	2.167	5.280	4.939	6.196		
P值	0.866	0.034	0.000	0.000	0.000		

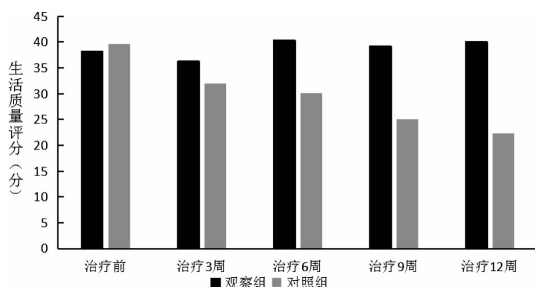


图3 两组治疗期间生活质量评分变化趋势

表3 两组治疗期间不良反应比较 [$n = 30$, 例(%)]

组别	胃肠道反应	贫血	肝肾功能异常	脱发	血小板下降
观察组	13(43.33)	10(33.33)	3(10.00)	5(16.67)	6(20.00)
对照组	18(60.00)	21(70.00)	8(26.67)	13(43.33)	14(46.67)
χ^2 值	1.669	8.076	2.783	5.079	4.800
P值	0.196	0.004	0.095	0.024	0.028

3 讨论

既往多认为总生存率是评价恶性肿瘤治疗方案最重要的临床疗效标准^[7],但随着研究的深入,临床逐渐认识到总生存率受 PS 评分、感染、后续治疗及脑转移等多种因素影响^[8],因此,总生存率作为一线治疗方案的调整依据逐渐受到质疑。PFS 以肿瘤进展作为事件终点,能直接反映初始治疗的生存效益,杜军华等^[9]也认为 PFS 能准确测量肿瘤负荷,是评估肿瘤患者预后的可靠指标。本研究显示,观察组 PFS 显著高于对照组,提示培美曲塞联合奈达铂较顺铂方案可显著延长肿瘤进展时间,其化疗效果更好。

培美曲塞作用于叶酸依赖性代谢途径中胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)及甘氨酸酰胺核苷甲酰基转移酶(GARFT)等多种酶^[10],从而抑制肿瘤细胞的生长。奈达铂抗癌机制与顺铂相似,通过与核苷反应生成核苷-铂结合物,抑制 DNA 复制,但其溶出度是顺铂的 10 倍以上^[11],使奈达铂能迅速被机体吸收,提高生物利用度。既往研究发现奈达铂用于头颈部癌具有抗癌谱广和治疗指数高的优势^[12]。本研究显示,观察组 PFS 显著优于对照组,这可能与奈达铂与其他化疗药物联合应用呈现良好的协同作用有关。但本研究中两组 2 年生存率无统计学差异,这可能与样本量少有关。

本研究中,观察组治疗期间贫血、脱发及血小板下降等不良反应发生率显著低于对照组,严重程度较对照组也有所降低。韩轶群等^[13]对比奈达铂与其他铂类化疗药物,也发现奈达铂药物毒副反应低,本文结论与其一致。刘仁杰等^[14]研究也发现奈达铂与顺铂用于晚期 NSCLC,前者耐受性更好。既往有研究发现铂类药物不良反应多集中于消化系统、血液系统损害及肾功能损伤^[15],本研究给予预防性护肝处理,未发生严重肝肾功能损伤事件,说明治疗期间预防性护肝对降低肝肾损伤不良反应有积极作用。骨髓抑制是较为严重的不良反应事件,应严密监测血小板水平,有学者建议化疗前预防性给予粒细胞集落刺激因子和预防性给予镇吐药有助于降低不良反应发生率,提高患者治疗依从性^[16]。因此,预防性干预处理在降低化疗不良反应中具有较大的应用潜力。

此外,本研究进一步观察化疗后两组生活质量变化情况,发现观察组治疗期间生活质量评分无明显变化,提示培美曲塞联合奈达铂抗癌治疗,患者可获得良好的耐受性,对其生活质量无显著影响。而对照组自化疗开始,生活质量显著降低,这可能与其不良反

应较重有关。

综上所述,培美曲塞联合奈达铂较联合顺铂用于晚期 NSCLC 疗效更好,能显著延长 PFS,改善生存期,且不良反应少,对患者生活质量影响小,安全性较高。

参考文献

- [1] 刘敏,温成泉,高蕾,等. 非小细胞肺癌几种化疗方案的药物流行病学分析[J]. 中国医刊,2014,49(9):83-85.
- [2] 杨景魁,霍小东. 老年非小细胞肺癌个体化治疗的新进展[J]. 医学综述,2014,20(15):2736-2738.
- [3] 王洋,方健,聂黎,等. 非小细胞肺癌脑转移放疗时机的选择及疗效预后分析[J]. 中国肺癌杂志,2016,19(8):508-514.
- [4] Kurata T, Iwamoto T, Kawahara Y, et al. Characteristics of pemetrexed transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3 [J]. Drug Metab Pharmacokinet,2014,29(2):148-153.
- [5] 陈晓东,段琼玉,宣莹,等. 奈达铂与顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效分析[J]. 实用药物与临床,2016,19(1):48-51.
- [6] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学,2004,4(2):85-90,111.
- [7] 杨扬,李喆,许瑞彬,等. 完全胸腔镜下与开胸肺癌根治术治疗非小细胞肺癌的临床比较[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(11):46-49.
- [8] 蒋晓岚,王佳. 非小细胞肺癌骨转移患者预后影响因素分析[J]. 山东医药,2016,56(35):88-90.
- [9] 杜军华,尹宜发. 吉西他滨或多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的近远期疗效观察[J]. 河北医药,2014,36(11):1671-1672.
- [10] 王文明,李绪彤,秦琛. 培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期肺腺癌的临床研究[J]. 中国临床研究,2013,26(8):766-767,773.
- [11] 杨旋洪,孟凡军,林长裕. 奈达铂联合多西他赛治疗非小细胞肺癌的临床效果及其安全性评价[J]. 中国医药导报,2014,11(22):73-76.
- [12] 邓坦,段华新. 多西他赛联合奈达铂诱导化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌的效果和不良反应观察[J]. 中国综合临床,2016,32(12):1100-1102.
- [13] 韩轶群,刘书盈,孙继萍. 多西他赛联合铂类治疗 126 例晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 临床肺科杂志,2013,18(2):219-221.
- [14] 刘仁杰,段天林,李景钊,等. 不同铂类药物联合长春瑞滨治疗晚期非小细胞肺癌临床效果及安全性分析[J]. 中国医药,2015,10(9):1289-1292.
- [15] 王鑫,吉亚君. 培美曲塞联合奈达铂治疗老年晚期肺腺癌的疗效和不良反应[J]. 中国老年学杂志,2014,34(23):6774-6775.
- [16] 张磊,王江峰,毛伟敏. 晚期非小细胞肺癌患者化疗时应用护肝药物的临床意义分析[J]. 医学研究杂志,2014,43(7):87-89.

收稿日期:2017-03-20 修回日期:2017-04-26 编辑:石嘉莹