

· 临床研究 ·

两个化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察

刘馨, 顾立学[△]

(辽宁医学院附属第一医院检验科, 辽宁锦州 121001)

摘要:目的 比较培美曲塞二钠和多西他赛单药用于治疗一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效及安全性。方法 选择该院 2006 年 10 月至 2008 年 5 月 NSCLC(ⅢB~Ⅳ期)患者 86 例,随机分为培美曲塞二钠组($n=28$),应用培美曲塞二钠 500 mg/m²,静脉滴注 10 min;多西他赛组($n=58$),应用多西他赛 75 mg/m²,静脉滴注 1 h,均治疗 21 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程后比较疗效。结果 培美曲塞二钠组部分缓解(PR)2 例,稳定(SD)17 例,进展(PD)9 例,总有效率为 7.14%,疾病控制率为 67.86%;多西他赛组 PR 6 例,SD 35 例,PD 17 例,总有效率为 10.34%,疾病控制率为 70.69%。培美曲塞二钠组严重中性粒细胞下降(Ⅲ~Ⅳ度)、血红蛋白下降(Ⅰ~Ⅱ度)和皮疹(Ⅰ~Ⅱ度)发生率(7.14%,10.71%和 10.71%)与多西他赛组(24.14%,58.62%和 0)比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其他不良反应的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 对于一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者,单药使用培美曲塞二钠或多西他赛化疗疗效相似,均安全、有效。

关键词:培美曲塞二钠;多西他赛;非小细胞肺癌;化疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2523-02

Efficacy comparison of two second-line chemotherapy to patients with advanced non-small-cell lung cancer

Liu Xin, Gu Lixue[△]

(Department of Laboratory, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of domestic pemetrexed and docetaxel singly used in treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) who previously failed with first-line chemotherapy. **Methods** 86 patients with stage-ⅢB or stage-Ⅳ NSCLC who couldn't bear or failed in previous first-line chemotherapy were assigned to two groups: 28 patients received pemetrexed 500 mg/m² and 58 patients received docetaxel 75 mg/m². All eligible patients received 2 cycles chemotherapy at least, 31 d for each cycle. **Results** There were 2 cases of PR, 17 cases of SD, 9 cases of PD in P group, and the total response rate was 7.14%, and disease control rate was 67.86%. There were 6 cases of RR, 35 cases of SD, 17 cases of PD, in P group and the total response rate was 10.34%, disease control rate was 70.69%. The decrease rate of neutrophil granulocyte and hemoglobin, and occurrence of rash in P group were significantly different from the corresponding item in P group ($P<0.05$), the occurrences of other adverse reaction of the two groups were almost the same($P>0.05$). **Conclusion** Treatment with pemetrexed and docetaxel results in clinically equivalent efficacy in treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) who previously failed with first-line chemotherapy. Both of the two treatments are safe and effective.

Key words: Pemetrexed; Docetaxel; Non-small-cell lung cancer; Chemotherapy

肺癌的发病率和病死率居世界首位,非小细胞肺癌(Non-small-cell carcinoma, NSCLC)包括鳞癌、腺癌、大细胞癌^[1],约占肺癌总数的 80%~85%。其中 30%~40%的 NSCLC 患者在确诊时已为晚期,失去手术治疗的机会,因此,化疗是治疗晚期 NSCLC 的主要手段之一^[2]。Schiller 等^[3]研究表明,晚期 NSCLC 一线联合化疗的有效率为 17%~21%,一线化疗后仅有较短暂的疾病缓解期,大部分患者需行二线治疗。现将本院应用培美曲塞二钠和多西他赛治疗晚期 NSCLC 患者的疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2006 年 10 月至 2008 年 5 月 NSCLC(ⅢB~Ⅳ期)患者 86 例,随机分为培美曲塞二钠组($n=28$),男 13 例,女 15 例,年龄 36~70 岁,中位 51 岁;多西他赛组($n=58$),男 36 例,女 22 例,年龄 30~75 岁,中位 56 岁。随访从治疗第 1 天开始至死亡或末次,随访时间为 3~29 个月。入选标准:中性粒细胞大于或等于 $1.5 \times 10^9/L$,血红蛋白大于或等于 9.0 g/L,血小板大于或等于 $100 \times 10^9/L$,血清转氨酶小于或等于正常值上限的 2 倍,总胆红素小于或等于正常

值上限的 1.5 倍,血清肌酐小于或等于正常值上限的 1.5 倍或血清肌酐清除率大于或等于 50 mL/min;影像学检查至少有 1 个可测量病灶,该病灶未接受过局部治疗;肺癌一线化疗失败或不能耐受者。

1.2 治疗方法 培美曲塞二钠组应用培美曲塞二钠(江苏豪森药业股份有限公司)500 mg/m² 静脉滴注 10 min,用药前 1 d 服用地塞米松,每次 4 mg,每天 2 次,连服 3 d;用药前 1 周每日口服叶酸 400 μg 至治疗结束后 3 周,每 3 个疗程肌肉注射 1 次维生素 B₁₂ 1 000 μg。多西他赛组应用多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司)75 mg/m² 静脉滴注 1 h;用药前 1 d 服用地塞米松,每次 8 mg,每天 2 次,连服 3 d。所有化疗前均给予 5-羟色胺(5-HT)₃ 受体拮抗剂等预防呕吐。两组均治疗 21 d 为 1 个疗程;采用螺旋 CT 扫描,每 2 个疗程化疗后 20 d 进行评价。

1.3 疗效评价 根据 RECIST 标准进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR:所有可测量病灶完全消失且持续 4 周;PR:病灶最大直径与最大垂直横径乘积总和减少 50%以上,维持此缩小标准至少 4 周;

[△] 通讯作者, Tel:15941695215; E-mail:lyy66112@163.com。

SD:各病灶两垂直直径乘积之总和和减少小于 50%,或增大小于 25%,维持此标准至少 4 周且无新病灶出现;PD:病灶的双径乘积之和增大 25%以上,或出现新的病灶。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率。毒性分级依据美国国立癌症研究所常见毒性标准进行评价。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。组间比较采用确切概率法检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存率的比较采用 Log-rank 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组不良反应比较[n(%)]

组别	级别(度)	中性粒细胞下降	血红蛋白下降	血小板减少	肝损伤	恶心/呕吐	疲劳	皮疹	肾损伤	腹泻
培美曲塞二钠组	I~II	6(21.43)	3(10.71)	2(7.14)	12(42.86)	0	1(3.57)	3(10.71)	0	0
	III~IV	2(7.14)	1(3.57)	0	0	1(3.57)	1(3.57)	1(3.57)	0	0
多西他赛组	I~II	16(27.59)	34(58.62)*	6(10.34)	21(36.21)	2(3.45)	6(10.34)	0*	2(3.45)	2(3.45)
	III~IV	14(24.14)*	1(1.72)	0	0	0	0	0	0	0

*: $P < 0.05$,与培美曲塞二钠组比较。

3 讨论

化疗是晚期 NSCLC 综合治疗的重要策略之一,其目的主要是延长患者的生存期,提高生活质量。以铂类为基础的两药联合是 NSCLC 一线治疗方案,但一线化疗失败后,如何选择高效、安全的二线治疗方案是研究的热点。患者经一线多疗程化疗后,已较难耐受具严重不良反应的药物,因此,提高生活质量、延长生存期是二线治疗的重要目的。2008 年 NSCLC 临床实践指南(中国版)指出,以铂类为基础的联合化疗失败后,二线治疗的标准方案为多西他赛、培美曲塞或酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼和吉非替尼^[4]。

多西他赛是半合成的紫杉类衍生物,是当前用于进展期 NSCLC 二线治疗的标准化疗药物之一,其单药治疗作为含铂类一线治疗方案失败后的二线治疗方案已被国际学者认可^[5-6]。Shepherd 等^[7]研究表明,二线治疗中多西他赛单药为最佳支持治疗,不管是单药还是联合用药,其有效率为 19%~58.3%,优于一些传统药物,且患者耐受性好。培美曲塞二钠是基于经典的抗代谢类药甲氨蝶呤和氟尿嘧啶基础上研制的新一代抗代谢药^[8-10]。通过破坏细胞内叶酸依赖性代谢抑制细胞复制,进而抑制肿瘤生长,已成为治疗 NSCLC 的二线治疗方案,且获美国药品食品管理局(FDA)批准上市^[11]。Hanna 等^[12]和韩云辉等^[13]研究表明,两药疗效相似,在反应率、中位生存期及 1 年生存率等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),但多西他赛较培美曲塞不良反应高,更易出现 III~IV 度中性粒细胞下降。

本研究结果显示,培美曲塞二钠组患者的总有效率为 7.14%,疾病控制率为 67.86%,多西他赛组患者的总有效率为 10.34%,疾病控制率为 70.69%,两化疗方案差异无统计学意义($P > 0.05$)。培美曲塞二钠组除 1 例患者因出现严重皮疹(IV 度)而降低用量,其余 27 例患者均没有因不能耐受不良反应而调整剂量。多西他赛组有 3 例患者因出现严重的中性粒细胞下降而降低用量,其余 55 例患者均没有因不能耐受不良反应而调整剂量,与 Pujol 等^[14]和 kulkarni 等^[15]研究结果相符。

综上所述,作者认为对于一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者,单药使用培美曲塞二钠或多西他赛二线治疗均安全、有效。但本研究的病例数较少,需扩大病例数进一步研究。

参考文献:

[1] Leignel AD, Giraud P. Non small cell lung cancer[J].

2 结果

两组治疗效果、不良反应见表 1~2。

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD
培美曲塞二钠组	0	2(7.14)	17(60.71)	9(32.14)
多西他赛组	0	6(10.34)	35(60.35)	17(29.31)

Cancer Radiother, 2010, 14 Suppl 1: 61-73.

- [2] Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer: current status and perspectives [J]. J Clin Oncol, 2004, 9(6): 435-443.
- [3] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346: 92-98.
- [4] Adjei AA, Mandrekar SJ, Dy GK, et al. Phase trial of pemetrexed plus bevacizumab for secondline therapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer: NCCT-G and SWOG Study NO 426 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 614-619.
- [5] 胡章华, 钟世寿. DP 方案时辰给药治疗 40 例晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 重庆医学, 2011, 40(5): 430-432.
- [6] 王志东, 刘斌, 邱志华, 等. 多西他赛每周用药时辰化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(11): 853-855.
- [7] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(10): 2095-2103.
- [8] Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase study by the norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first line chemotherapy in advanced non small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3217-3224.
- [9] Dickgreber NJ, Sorensen JB, Paz-Ares LG, et al. Pemetrexed safety and pharmacokinetics in patients with third space fluid [J]. Cancer Res, 2010, 16(10): 2872-2880.
- [10] 王振欣, 陶敏, 戴云. 培美曲塞单药治疗复治进展期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(17): 1340-1341.
- [11] Cohen MH, Johnson JR, Wang YC, et al. FDA Drug Approval Summary: Pemetrexed for injection (Alimta?) for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Oncol, 2005, 10(2): 363-368.
- [12] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, (下转第 2526 页)

表 2 两组脑梗死患者神经功能缺损评分及日常生活能力评定比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	神经功能缺损评分		日常生活能力评定	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	20.45±6.00	10.00±5.21▲◆	4.32±1.10	3.00±1.00▲◆
对照组	21.00±5.63	15.00±6.30▲	4.40±1.02	3.58±1.50▲

▲: $P < 0.05$, 与治疗前比较。◆: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 4 两组脑梗死患者主要临床表现评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床表现	观察组		对照组	
	n	治疗前	n	治疗后
偏身瘫痪	40	1.80±0.40	40	1.80±0.38
偏身麻木	37	1.56±0.56	38	1.55±0.60
语言不利	24	1.56±0.62	23	1.56±0.59
口舌歪斜	28	2.23±0.79	27	2.22±0.89

▲: $P < 0.05$, 与治疗前比较。◆: $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨 论

大量临床研究表明, 脑梗死发生的基础是动脉粥样硬化, 该病的发生常常是通过血栓形成作为其表现形式, 究其原因主要是血液中诸如红细胞、血小板以及纤维素等有形成分极易黏附在受损的血管内膜上^[10-11]。尤其是其中的血小板黏附聚集在内膜病变部位上, 从而释放出多种具有收缩血管的物质(如花生四烯酸、5-羟色胺等), 进而增加了血小板的聚集性, 动脉壁血栓较易形成, 所以患者便出现了脑梗死^[12]。因此, 对于脑梗死的防治就是以阻止血小板活化、黏附以及聚集为目的, 从而有效地阻止血栓的进一步形成与扩大, 更好地促使患者康复以及降低复发率^[13]。

本研究对脑梗死患者加用阿司匹林, 结果显示(表 1~4), 服用阿司匹林的患者无论是临床治疗效果还是在神经功能康复以及日常生活能力方面均有较大提高($P < 0.05$), 脑梗死患者的复发率也大大降低($P < 0.05$)。有研究证实, 阿司匹林可以使血小板环氧化酶乙酰化, 进而对血小板的释放具有一定抑制功效。另外阿司匹林还能间接抑制血小板内血栓素 A2 的释放以及对前列腺素的生成产生一定干扰作用^[14-15], 所以能够有效降低血小板的聚集。

综上所述, 阿司匹林对脑梗死患者不仅能够提高临床疗效, 同时还能有效降低血栓形成事件的复发率。

参考文献:

- [1] 王瑞途, 易红梅, 张丽莉. 阿司匹林在预防心血管疾病中的作用探讨[J]. 中国民康科学, 2008, 20(1): 1363.
- [2] 李东海. 阿司匹林、双嘧达莫、川芎嗪联合治疗急性脑梗死效果评估[J]. 南通大学学报, 2007, 27(3): 182.
- [3] 叶虹, 罗群英. 阿司匹林对脑梗死患者神经功能康复及缺血性脑卒中再发的影响[J]. 临床合理用药, 2010, 3(4): 6-7.

表 3 两组脑梗死患者随访结果比较 [$n(\%)$]

组别	半年内复发	1年内复发
观察组	1(2.5)	3(7.5)◆
对照组	2(5.0)	9(22.5)

◆: $P < 0.05$, 与对照组比较。

- [4] 格日勒, 封启明. 上海社区医院老年脑梗死患者服用阿司匹林现状及缺血性脑卒中复发调查[J]. 上海交通大学学报, 2009, 29(5): 561-564.
- [5] 中华神经内科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] 赵伟, 胡光秀. 阿司匹林对脑梗死患者 C 反应蛋白及血小板的影响[J]. 实用临床医学, 2010, 11(5): 9-10.
- [7] 张守林, 高素琴, 徐长, 等. 阿司匹林在济南地区缺血性脑血管病二级预防中的应用状况调查[J]. 中国心脑血管病杂志, 2007, 49(7): 302-305.
- [8] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [9] 王维治. 神经病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 134-141.
- [10] 王拥军. 进一步加强阿司匹林在脑梗死一级预防中的应用[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(5): 385-387.
- [11] Hennekens CH. Aspirin in the treatment and prevention of cardio-vascular disease: current perspectives and future directions[J]. Curt Athemscler Rep, 2007, 9(5): 409-416.
- [12] 张华平, 朱红丽, 闫素华. 临床药师对脑梗死患者应用阿司匹林进行二级预防的影响[J]. 医学信息, 2010, 23(23): 2331-2332.
- [13] 种莉, 李正仪, 郭民侠. 脑梗死患者阿司匹林抵抗的相关因素分析[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(8): 713.
- [14] 江育红. 阿司匹林对脑梗死患者的临床观察[J]. 医学信息, 2010, 23(7): 23-24.
- [15] 王拥军. 进一步加强阿司匹林在脑梗死一级预防中的应用[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(5): 385-386.

(收稿日期: 2011-03-19 修回日期: 2011-06-07)

(上接第 2524 页)

et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9): 1589-1597.

- [13] 韩云辉, 韩强师, 刘书东. 培美曲塞二钠与多西紫杉醇单药治疗晚期非小细胞肺癌的对比研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(1): 57-59.
- [14] Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed

compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(5): 397-401.

- [15] Kulkarni PM, Chen R, Anand T, et al. Efficacy and safety of pemetrexed in elderly cancer patients: results of an integrated analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 67(1): 64-70.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)