

· 经验交流 ·

培美曲塞与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察

邹茵, 陆方阳, 周志华

(贵阳医学院第二附属医院肿瘤科, 贵州凯里 556000)

摘要:目的 探讨培美曲塞(PEM)联合顺铂(DDP)与吉西他滨(GEM)联合顺铂(DDP)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性和安全性。方法 将 60 例晚期 NSCLC(Ⅲ~Ⅳ期)患者随机分为两组, 治疗组 30 例采用 PEM 联合 DDP 治疗, 对照组采用 GEM 联合 DDP 治疗, 治疗 2 个周期后评价疗效, 治疗期间观察不良反应。结果 治疗组总有效率 43.3%, 中位无进展时间 5.5 个月, 对照组分别为 40% 和 4.8 个月, 两组比较差异均无统计学意义。治疗组中位生存时间 11.9 个月, 对照组为 9.6 个月, 且治疗组Ⅲ~Ⅳ级药物相关性血液学毒性显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义。结论 PEM 或 GEM 联合 DDP 一线治疗晚期 NSCLC 疗效确切, 但与其与 GEM 比较, PEM 中位生存时间长、血液学毒性反应低, 更适合于化疗耐受性较差的晚期 NSCLC 患者。

关键词:培美曲塞; 吉西他滨; 顺铂; 癌; 非小细胞肺; 抗肿瘤联合化疗方案

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.033

文献标识码: B

文章编号: 1671-8348(2013)16-1878-03

近年来, 肺癌的发病率和病死率逐年上升。据统计, 全球范围内每年约有 140 万人被诊断为肺癌, 其中 80% 为非小细胞肺癌(NSCLC), 且 65%~70% 的病例确诊时已属Ⅲ~Ⅳ期, 晚期 NSCLC 的治疗以化疗为主的综合治疗。以铂类为基础的两药联合是目前公认的 NSCLC 的一线方案, 新一代的化疗药物紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨等联合铂类延长了患者生存期, 改善了患者生存质量^[1], 但缓解率仅 30%~40%, 中位生存期约 10 个月。因此, 如何选择好的化疗方案进行化疗有很大的重要因素。培美曲塞(PEM)由于其较低的不良反应和广谱的抗瘤活性, 近年来, 逐渐应用于临床, 并取得了较好的疗效。作者进行了相关研究, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月至 2012 年 1 月该科收治的均经病理检查和细胞学确诊的晚期 NSCLC 患者, 并按照 2009 年版 UICC 国际肺癌分期均为Ⅲ~Ⅳ期患者。纳入标准: (1)Ⅲ~Ⅳ期患者; (2)肺内至少有 1 个可测量病灶(螺旋 CT), 脑转移患者除外; (3)生活质量(Karnofsky)评分大于或等于 70 分; 3 个月内体质量下降小于 5%; 预计生存期大于或等于 3 个月; (4)血象及肝、肾功能正常: 外周血白细胞计数大于或等于 $2.0 \times 10^9/L$, 血小板大于 $(8 \sim 10) \times 10^9/L$, 血红蛋白大于 $80 g/L$; 转氨酶小于或等于 $2.5 \times$ 正常值上限, 胆红素小于或等于 $1.5 \times$ 正常值上限, 肌酐小于或等于 $1.5 mg/dL$; 未接受过化疗、放疗等抗肿瘤治疗; (5)无明显的肺气肿, 呼吸功能代偿不全及心、肝、肾等脏器病变。排除标准: (1)患者主动要求退出而未能按规定完成计划内治疗者; (2)治疗中出现难以耐受的并发症、病情进展可退出研究。符合以上标准者 60 例, 其中, 男 43 例, 女 17 例; 年龄 48~82 岁, 平均 62 岁; 腺癌 46 例, 鳞癌 10 例, 腺鳞癌 4 例; Ⅲ期 38 例, Ⅳ期 22 例; 均化疗 2 个周期以上。将患者随机分为治疗组 30 例, 对照组 30 例, 两组患者一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方案 治疗组将 PEM $500 mg/m^2$, D1(静滴至少 10 min), DDP $75 mg/m^2$, D2, 静滴, 21 d 为 1 个周期。对照组将 GEM $1250 mg/m^2$, 静滴 D1, 8, DDP $75 mg/m^2$, 静滴 D1。

1.2.2 预处理及对症治疗 治疗组在用药前 1 周开始补充维

生素 B₁₂ $1000 \mu g$, 治疗期间每 3 个周期重复 1 次; 口服叶酸 $350 \sim 1000 \mu g/d$, 一直服用整个治疗周期; 给药前 1 天、当天及用药后 1 天给予地塞米松 $3.75 mg$ 口服, 预防皮疹发生。对照组无需预处理。两组化疗前常规给予 5-TH3 受体拮抗剂预防呕吐反应, 并行常规补液治疗。

1.2.3 剂量调整 每周期化疗前, 均按照美国国立癌症研究所(NCCT)化疗毒性分级标准(common toxicity criteria, CTC, 3.0 版)评价药物毒性(0~Ⅳ级), 每周复查血常规及肝、肾功能, 记录患者的一般状况和主观症状; 当 $WBC < 3.0 \times 10^9/L$ 时给予粒细胞集落刺激因子治疗, 如中性粒细胞小于 $1.5 \times 10^9/L$ 或 $PLT < 75 \times 10^9/L$ 时, 推迟化疗时间(不超过 2 周); 出现Ⅳ度粒细胞减少时, 下一周期 PEM 或 GEM 剂量减少 25%; 若出现 2 次Ⅳ度粒细胞减少则终止治疗。

1.3 观察指标 两组至少完成 2 个周期化疗, 每 2 个周期对疗效和不良反应进行评价。(1)疗效评价: 按 RECIST(response evaluation criteria in solid tumor)标准^[2]进行疗效评价, 判定为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD)和进展(PD), CR+PR 计算总有效率(RR)。(2)无进展生存(PFS)为一线化疗开始至疾病进展时间。总生存时间为一线化疗开始至死亡或末次随访时间。(3)不良反应: 按照 NCCI 化疗毒性分级标准(common toxicity criteria, CTC, 3.0 版)评价药物毒性(0~Ⅳ级)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 采用 χ^2 验对近期疗效和不良反应进行分析, 并用秩和检验对远期疗效进行检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 治疗组及对照组均随访 4~16 个月, 无失访者。两组至少完成 2 周期化疗, 因出现Ⅲ度以上骨髓抑制或Ⅳ度粒细胞下降而减少化疗药物剂量者治疗组和对照组分别为 0、3 例, 推迟 1 周期以上时间化疗者分别为 1、5 例, 无因药物不良反应终止治疗者。治疗组化疗 2~6 个周期, 平均化疗 5.3 个周期, 对照组化疗 2~6 个周期, 平均化疗 4.7 个周期。

2.2 近期疗效 治疗组无 CR 病例, PR 病例为 13 例, RR 为 43.3%, 对照组无 CR 病例, PR 病例为 12 例, RR 为 40%。两组之间总有效率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.069, P =$

0.793)。

2.3 远期疗效 治疗组生存时间 9.1~14.7 个月,中位生存时间(MST)11.9 个月,对照组生存时间 7.2~14.0 个月,MST 为 9.6 个月,两组比较差异有统计学意义($u=196.000,Z=-3.757;P=0.000$);PFS 分别为 5.5、4.8 个月,两组比较差异无统计学意义(表 1)。

表 1 治疗组和对照组的疗效比较

疗效指标	治疗组	对照组
完全缓解(n)	0	0
部分缓解(n)	13	12
稳定(n)	10	13
进展(n)	7	5
总有效率(%)	43.3	40.0
无进展生存(月)	5.5	4.8
中位生存期(月)	11.9	9.6
1 年生存率(%)	53.3	46.7

2.4 不良反应 按照美国国立癌症研究所(NCCI)化疗毒性分级标准(CTC,3.0 版)评价药物毒性(0~Ⅳ级)。治疗组Ⅲ~Ⅳ°粒细胞减少 6 例,Ⅲ~Ⅳ°血小板减少 3 例,Ⅲ~Ⅳ°血色素降低为 0 例;而对照组分别为 7、5、10 例,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.219,P=0.045$)。胃肠道反应、肝功能损害、末梢神经炎、疲乏无力、皮疹、脱发等,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=9.856,P=0.079$)。两组患者均无肾脏毒性发生,无治疗相关性死亡(表 2)。

表 2 治疗组和对照组不良反应比较

不良反应	治疗组		对照组	
	n	构成比(%)	n	构成比(%)
Ⅲ~Ⅳ°粒细胞减少**	6	0.20	7	0.23
Ⅲ~Ⅳ°血小板减少**	3	0.10	5	0.17
血色素降低**	0	0.00	10	0.33
胃肠道反应#	23	0.77	26	0.87
肝功能损害#	3	0.10	8	0.27
末梢神经炎#	2	0.07	0	0.0
肾脏毒性	0	0.00	0	0.00
疲乏无力#	9	0.30	15	0.50
皮疹#	4	0.13	0	0.00
脱发#	3	0.10	6	0.20
治疗相关性死亡	0	0.00	0	0.00

** : $\chi^2=6.219,P=0.045$;# : $\chi^2=9.856,P=0.079$ 。

3 讨 论

肺癌是严重威胁人类健康与生命的恶性肿瘤,大部分 NSCLC 患者就诊时已为局部晚期或晚期,已失去手术机会^[3]。据报道,失去手术机会的晚期 NSCLC 患者的总治愈率仅为 14%^[4]。故晚期 NSCLC 的治疗主要以化疗为主的综合治疗,其目的是减轻症状、延长患者生存期。由于晚期肺癌患者群体的特殊性,化疗药物的不良反应影响患者生活质量,造成患者不愿意接受化疗治疗,故晚期 NSCLC 患者多优先选择不良反应较轻的新一代化疗药物。

GEM 是阿糖胞苷类似物,属抗代谢类抗癌药。主要作用于 DNA 合成期和晚 G₁ 期进入 S 期。通过嘧啶核苷酸磷酸化酶的作用,发挥细胞毒作用,抑制 DNA 的合成,并可在 DNA 聚合酶作用下整合在复制的 DNA 上,形成错配,致 DNA 合成停止,从而抑制肿瘤细胞的生长。GEM 还有自我强化的作用,进一步提高细胞内活性复合物浓度。故目前 GEM 联合 DDP 已成为 NSCLC 患者的标准一线用药方案。

PEM 是一种新型的多靶点抗叶酸代谢药物,通过还原型叶酸载体、 α 叶酸受体及双质子叶酸载体进入细胞内,有叶酸聚谷氨酸合酶(FPGS)催化快速生成聚谷氨酸培美曲塞,其与单体相比具有更好的稳定性及对于靶酶的亲和力^[5]。其主要作用机制是抑制胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)和甘氨酸胺核苷甲酰基转移酶(GARFT),干扰胸腺嘧啶和嘌呤的合成,进而达到抑制肿瘤细胞生长的目的。2004 年 8 月该药已被美国 FDA 批准为二线治疗 NSCLC^[6] 药物。随着培美曲塞广泛用于临床,其疗效较好,较低的累积毒性及不良反应得到了广泛的应用。于是,FDA 于 2008 年 9 月 30 日又正式批准增加培美曲塞的适应证,允许其与顺铂联用作为局部恶化和转移并伴有非鳞状组织学特性的 NSCLC 的一线治疗方案。而 PEM 与铂类药物联合治疗晚期 NSCLC 的Ⅱ期临床研究^[7-8] 表明,培美曲塞与铂类联合方案的疗效与其他常用的含铂类两药方案相似,而毒性反应的发生率则明显较低。

本研究结果表明,两组对晚期 NSCLC 患者的总有效率、疾病缓解时间方面比较差异无统计学意义,但生存期及不良反应两组比较差异有统计学意义($P=0.000,P=0.045$),PEM 组的Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞下降、血小板下降及肝功能损害明显低于 GEM 组。PEM 方案的治疗总有效率为 43.3%,中位生存期为 11.9 个月,主要不良反应为轻度骨髓抑制,非血液不良反应较轻,主要表现为Ⅰ、Ⅱ度胃肠道反应、末梢神经炎等,未见严重的不良反应及治疗相关死亡。而 GEM 方案的治疗总有效率为 40%,中位生存期为 9.6 个月,主要不良反应为血液学毒性、消化道毒性、肝转氨酶升高及疲乏症状,但患者基本能耐受,与有关报道结果相似,说明 PEM 联合 DDP 一线治疗晚期 NSCLC 具有更好的生存优势,且不良反应较轻,患者耐受性较好。

参考文献:

[1] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2005;259-272.

[2] Therasse P,Arbuck SG,Eiscilhauer EA,et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor[J]. J Natl Cancer Inst,2000,92(3):205-216.

[3] 陈东福. 肿瘤放射治疗学[M]. 3 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2002;623-649.

[4] Berhounne M,Banu E,Scotte F,et al. Therapeutic strategy for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Ann Pharmacother,2008,42(8):1640-1652.

[5] Baldwin CM,Perry CM. Pemetrexed:a review of its use in the management of advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Drugs,2009,69(16):2279-2302.

[6] 吴孟超,廖美琳. 常见恶性肿瘤治疗进展[M]. 上海:上海科技教育出版社,2007:113-122.

[7] Scagliotti GV,Kortsik C,Dark GG,et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment

in advanced non- small cell lung cancer; a multicenter, randomized, phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (5): 690-696.

[8] Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2005, 104(11): 2449-2456.

(收稿日期: 2012-12-12 修回日期: 2013-01-25)

• 经验交流 •

76 例妊娠高血压疾病的临床诊治分析

陈 茜

(重庆市秀山县妇幼保健院 409900)

摘 要:目的 探索妊娠高血压疾病的临床特征及其治疗方法。方法 回顾性分析该院 2011 年 1 月至 2012 年 2 月期间收治的 76 例妊娠高血压患者的临床病例资料。结果 妊娠高血压组、子痫前期轻度组、子痫前期重度组的不良围产儿率分别为: 4.65%、25%、61.5%;不良妊娠结局发生率分别为 16.3%、45%、61.5%。3 组差异有统计学意义($P<0.05$)。经阴道分娩组不良结局为 15%,经剖宫产组不良结局 1.8%,差异有统计学意义($P=0.023$)。结论 对妊娠高血压疾病的及时控制和治疗,可有效降低不良妊娠结局和不良围产儿结局的发生率,并为剖宫产术适时终止妊娠是保障母婴安全的最佳方式提供理论依据。

关键词:高血压,妊娠性;围产儿;子痫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.034

文献标识码:B

文章编号:1671-8348(2013)16-1880-02

妊娠高血压是妊娠期妇女所特有而又常见的疾病,以高血压、水肿、蛋白尿、抽搐、昏迷、心肾功能衰竭,甚至发生母子死亡为临床特点,也是造成孕产妇及围产儿高病死率的重要病因之一^[1-3]。本文就本院 2011 年 1 月至 2012 年 2 月的 76 例妊娠高血压患者的围产期临床诊治经验做一总结分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院于 2011 年 1 月至 2012 年 2 月期间共收治妊娠高血压患者 76 例,按妊娠高血压疾病标准进行分类,年龄 21~37 岁,平均 27 岁,其中 52 例为初产妇,24 例为经产妇。入院时孕期大于 37 周 49 例,33~36 周者 20 例,不足 33 周者 7 例。本组病例血压最高 225/140 mm Hg,最低 140/90 mm Hg,平均血压 165/110 mm Hg。

1.2 方法 将所有患者根据高血压疾病的诊断标准中相关疾病分类标准进行分组,其中妊娠高血压组 43 例,子痫前期轻度组 20 例,子痫前期重度组 13 例。通过一系列治疗措施,观察患有妊娠高血压孕妇的最终妊娠结局,探讨对于妊娠高血压患者的最佳诊疗措施。

1.3 治疗措施 (1)一般处理:嘱患者注意休息,低盐饮食,避免情绪激动,取左侧卧位,给予间断低流量吸氧,对胎儿每周进行 1 次电子监护。(2)镇静:选择地西洋或者冬眠合剂。(3)解痉:首选硫酸镁,以静脉滴注和肌肉注射相结合,首次给予 25%硫酸镁 20 mL 静推注(5~10 min 内),再给予 25%硫酸镁 60 mL 加入 5%葡萄糖 500 mL 中静滴(滴速 1~2 g/h),再根据血压情况决定是否继续给予硫酸镁臀部肌肉注射,用量 20~25 g/d。用药期间注意观察患者膝腱反射,呼吸及尿量。(4)降压:降压药物首选 α 、 β 肾上腺素受体阻断剂,如拉贝洛尔。(5)强心,利尿:有明显心衰者可给予西地兰 0.2~0.4 mg 缓慢静推,利尿首选呋塞米 20~40 mg 静推,有低蛋白血症者可给予清蛋白输入^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析处理,

组间分析采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 妊娠高血压疾病不良围产儿结局 从表 1 可见,妊娠高血压组、子痫前期轻度组、子痫前期重度组的不良围产儿率分别为:4.65%、25%、61.5%。结果表明:新生儿窒息、胎儿窘迫、围生儿死亡的概率随着妊娠高血压分级的增高而增大,差异有统计学意义($P=0.000$)。

表 1 妊娠高血压疾病不良围产儿结局				
组别	n	不良围产儿结局		
		胎儿窘迫	新生儿窒息	围产儿死亡
妊娠高血压组	43	2	0	0
子痫前期轻度组	20	3	1	1
子痫前期重度组	13	3	2	3

2.2 妊娠高血压疾病患者不良妊娠结果 从表 2 可见,76 例妊娠高血压疾病患者不良妊娠结局,其中妊娠高血压组、子痫前期轻度组和子痫前期重度组不良妊娠结局发生率分别为 16.3%、45%、61.5%,3 组间比较差异有统计学意义($P=0.003$)。

表 2 妊娠高血压疾病患者不良妊娠结果						
组别	n	不良妊娠结局				
		胎儿窘迫	早产	产后出血	孕产妇并发症合计	
妊娠高血压组	43	0	2	4	1	7
子痫前期轻度组	20	2	3	2	2	9
子痫前期重度组	13	1	1	3	3	8

2.3 分娩方式对妊娠高血压孕妇的影响 从表 3 可见,76 例妊娠高血压疾病患者中,经阴道分娩组不良结局为 15%,经剖宫产组不良结局 1.8%,差异有统计学意义($P=0.023$),剖宫