

·药物与临床·

吉西他滨与培美曲塞联合卡铂治疗晚期肺腺癌的临床观察

彭玉龙, 张 露, 陈荣辉, 曹永新, 邓惠君

(中山大学附属东华医院肿瘤内科, 广东 东莞 523110)

摘要:目的 探讨吉西他滨与培美曲塞联合卡铂治疗晚期肺腺癌的疗效及其对血癌胚抗原的影响。方法 选取 2013 年 6 月~2016 年 9 月中山大学附属东华医院收治的晚期肺腺癌患者 85 例作为研究对象, 随机分为对照组 42 例和观察组 43 例。在常规治疗基础上, 对照组采用吉西他滨联合卡铂的化疗方案, 观察组则采用培美曲塞联合卡铂的化疗方案。观察比较两组患者的治疗有效率, 治疗前后的血清 CEA 以及不良反应的发生情况。结果 治疗后观察组治疗有效率为 37.21%, 对照组治疗有效率为 30.95%, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组 CEA 水平对比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后观察组血 CEA 为 $(32.35\pm 4.73)\text{ng/ml}$, 低于对照组 $(46.63\pm 5.12)\text{ng/ml}$, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。此外, 观察组中性粒细胞减少、贫血以及血小板减少发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 培美曲塞联合卡铂与吉西他滨联合卡铂治疗晚期肺腺癌患者的临床疗效相当, 但培美曲塞组可明显降低血 CEA 水平, 且不良反应发生率低, 安全性好。

关键词:肺腺癌; 吉西他滨; 培美曲塞; 卡铂; 血 CEA

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.11.039

文章编号: 1006-1959(2018)11-0124-04

Clinical Observation of Gemcitabine and Pemetrexed Combined with Carboplatin in Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma

PENG Yu-long, ZHANG Lu, CHEN Rong-hui, CAO Yong-xin, DENG Hui-jun

(Department of Oncology, Donghua Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Dongguan 523110, Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of gemcitabine combined with pemetrexed combined with carboplatin in the treatment of advanced lung adenocarcinoma and its effect on hepatocarcinoembryonic antigen. Methods A total of 85 patients with advanced lung adenocarcinoma admitted to Donghua Hospital of Sun Yat-sen University from June 2013 to September 2016 were selected as study objects. They were randomly divided into a control group of 42 cases and an observation group of 43 cases. On the basis of conventional treatment, the control group received a chemotherapy regimen of gemcitabine plus carboplatin, while the observation group used a chemotherapy regimen of pemetrexed combined with carboplatin. The efficacy of treatment, the serum CEA before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions were observed and compared between the two groups. Results After treatment, the effective rate was 37.21% in the observation group and 30.95% in the control group. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in CEA levels between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, CEA in the observation group was $(32.35\pm 4.73)\text{ng/ml}$, which was lower than that of the control group $(46.63\pm 5.12)\text{ng/ml}$. There was a statistically significant difference between groups ($P<0.05$). In addition, the incidence of neutropenia, anemia, and thrombocytopenia was lower in the observation group than in the control group, with a significant difference ($P<0.05$). Conclusion The clinical efficacy of pemetrexed combined with carboplatin and gemcitabine combined with carboplatin in the treatment of advanced lung adenocarcinoma is similar, but pemetrexed can significantly reduce blood CEA levels, and the incidence of adverse reactions is low, and safety is good.

Key words: Lung adenocarcinoma; Gemcitabine; Pemetrexed; Carboplatin; Blood CEA

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 是肺癌中的一大类, 占全部肺癌的 85%, 已成为我国恶性肿瘤死亡率的首位^[1], 肺腺癌是非小细胞肺癌中最常见的类型, 可占全部 NSCLC 的 50% 以上。含铂类联合三代新药的化疗与最佳支持治疗比较可提高晚期肺癌患者的生存时间和生活质量, 化疗成为了晚期肺癌的主要

治疗手段^[2], 2008 年 9 月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准培美曲塞联合卡铂方案作为晚期非小细胞肺腺癌的一线临床治疗方法。肿瘤标志物 CEA 作为监测癌症患者化疗效果的主要指标, 对于患者的预后以及后续治疗方案的制定极为重要^[3]。查阅国内外关于 NSCLC 研究的相关资料, 发现当前关于药物联用化疗对于 NSCLC 患者疗效以及对肿瘤细胞影响的研究鲜有报道, 为了进一步加深研究成果, 为临床实践提供理论参考, 选取 2013 年 6 月~2016 年

作者简介: 彭玉龙 (1969.12-), 男, 江西莲花县人, 硕士, 主任医师, 研究方向: 肿瘤化疗

9 月中山大学附属东华医院肿瘤内科收治的 85 例晚期肺腺癌患者为例,采用对比分析法进行数据分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月~2016 年 9 月在中山大学附属东华医院肿瘤内科接受治疗的晚期非小细胞肺腺癌患者 85 例,本次研究经过医院伦理委员会批准。按数字随机法分为对照组和观察组,对照组 42 例,男性 25 例,女性 17 例,年龄 51~78 岁,平均年龄(62.67 ± 6.46)岁;病程 5~18 个月,平均病程(11.77 ± 2.48)个月;TNM 分期:Ⅲb 期 9 例,Ⅳ期 33 例。观察组 43 例,男性 23 例,女性 20 例;年龄 49~77 岁,平均年龄(62.75 ± 6.52)岁;病程 5~19 个月,平均病程(11.82 ± 2.54)个月;TNM 分期标准:Ⅲb 期 10 例,Ⅳ期 33 例。两组性别、年龄及肿瘤分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①经 CT 扫描、X 线检查及病理检查确诊为非小细胞肺腺癌;②肿瘤分期均为Ⅲb~Ⅳ期;③心电图、血常规以及血生化检验均正常;④本次治疗前未进行任何化、放疗,且血 CEA 高于正常值。排除标准:①一般情况差,PS 评分 > 2 分;②同时患有其它恶性肿瘤者;③合并严重冠心病、肝肾功能不全者;④多发脑转移患者。

1.3 治疗方法 对照组患者采取吉西他滨与卡铂联合化疗方案。分别于第 1 天、第 8 天给予吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司,国药准字:H20093403,规格:0.2 g)1000 mg/m²,静脉注射;卡铂(云南个旧生物药业有限公司,国药准字:H10950273,规格:50 mg)AUC=5,静脉注射。观察组患者采取培美曲塞与卡铂联合化疗方案。在化疗前 7 天给予维生素 B12(河南天方药业股份有限公司,国药准字:H41020292,规格:1 ml:0.50 mg),1 mg/次,静脉注射,每 3 个疗程 1 次;化疗前 1 天、当天、第 2 天均给予口服地塞米松(广东华南药业集团有限公司,国药准字:H44024469,剂型:片剂,规格:0.75 mg)来预防皮疹,7.5 mg/次,1 次/d;善存(惠氏制药有限公司,国药准字:H10950026,规格:片剂),口服,1 片/次,1 次/d。第 1 天给予培美曲塞(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字:H20093996,规格:0.5g)500 mg/m²,静脉注射;卡铂(云南个旧生物药业有限公司,国药准字:H10950273,规格:50 mg)AUC=5,静脉注射。

两组患者在进行化疗前均给予 5-HT3 受体拮

抗剂来防止呕吐,并实施补液治疗。两组患者 1 个疗程均为 21 d,1 个疗程后间隔 20 d,再进行后 1 个疗程,共化疗 4~6 个疗程。

1.4 观察指标 观察并记录治疗前及治疗后两组患者血癌胚抗原(CEA)的变化情况;计算两组患者的治疗有效率及不良反应发生率,并进行比较。

1.5 疗效评定标准 两组患者均应在所有疗程结束后 3 周后评定疗效,参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行,完全缓解(CR):可见病灶完全不存在,肿瘤标志物恢复正常,且时间超过 4 周;部分缓解(PR):肿瘤病灶直径的总和低于基线的水平 $\geq 30\%$,无新病灶产生;病变稳定(SD):肿瘤最大直径与其最大垂直直径的乘积增大或减小的幅度不超过 25%,无新病灶产生;疾病进展(PD):肿瘤最大直径与其最大垂直直径的乘积增大的幅度 $\geq 25\%$,或者产生了新病灶。治疗有效率的计算方法为 $[(CR+PR)/总例数] \times 100\%$ 。不良反应按 WHO 的抗癌药物常见毒副反应分级标准分为 0~Ⅳ五个级别进行评价。

1.6 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件对研究数据进行统计。计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比进行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,实施 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 观察组的治疗有效率为 37.21%,与对照组的 30.95%相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。观察组与对照组的无进展生存期分别为 6.12 个月及 5.89 个月,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	治疗有效
对照组	42	4(9.52)	9(21.43)	15(35.71)	14(33.33)	13(30.95)
观察组	43	5(11.63)	11(25.58)	14(32.56)	13(30.23)	16(37.21)
χ^2		0.099	0.204	0.094	0.094	0.370
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

2.2 两组患者治疗前后血 CEA 水平比较 两组治疗前的血 CEA 水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后的血 CEA 水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗后血 CEA 水平较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血 CEA 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	42	125.82 \pm 11.32	46.63 \pm 5.12	41.308	< 0.05
观察组	43	122.64 \pm 10.26	32.35 \pm 4.73	52.406	< 0.05
t		1.358	13.361	/	/
P		> 0.05	< 0.05	/	/

表 3 两组患者不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	中性粒细胞减少	贫血	血小板减少	脱发	肾功能损害	呕吐恶心	皮疹
对照组	42	38(90.48)	28(66.67)	28(66.67)	23(54.76)	16(38.10)	23(54.76)	16(38.10)
观察组	43	22(51.16)	19(44.19)	14(32.56)	20(46.51)	17(39.53)	21(48.84)	9(20.93)
χ^2		15.817	4.344	9.889	0.579	0.019	0.299	3.015
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 两组患者不良反应发生率比较 观察组患者中性粒细胞减少、贫血及血小板减少的发生率与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),而脱发、肾功能损害、呕吐恶心及皮疹的发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。采取针对性治疗措施后,两组患者的不良反应均好转消失。

3 讨论

肺癌是当前全球范围内导致患者死亡的恶性肿瘤类疾病,其中 NSCLC 较为常见,据统计,美国 NSCLC 新增患者数量高达 18 万次之多,而在我国该疾病已成为城市人口恶性肿瘤死亡原因第 1 位。其主要包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等,较之小细胞癌其生长分裂较慢,因此扩散转移相对较晚,造成患者临床症状并不典型,约 75%~80% 患者在就诊时已处于疾病晚期,预后较差。现阶段,学界关于其发生机制尚未完全阐明,多数学者认为主要与吸烟、职业及环境接触、电离辐射等因素存在相关性,故临床治疗中多实施综合型疗法,针对早中期 NSCLC 的临床治疗仍以手术切除或放化疗为主,然而晚期的患者往往已失去手术治疗的最佳时机,姑息性化疗就成为其唯一治疗的方法^[4]。选择含铂类联合第三代新药的方案化疗均可延长晚期 NSCLC 患者的生存时间及改善生活质量^[5]。

吉西他滨属于二氟核苷类抗代谢类抗癌药物,其药理作用是通过抑制核糖核苷酸还原酶产生抑制作用,从而达到阻断肿瘤细胞 DNA 合成和修复以及抗肿瘤增值的目的。培美曲塞通过发挥抗代谢作用来治疗肿瘤,对多个叶酸依赖性代谢途径参与酶有较强的抑制作用,例如对二氢叶酸还原酶、胸苷酸合成酶与苷氨酰胺核苷甲酰基转移酶的抑制。培美曲塞进入细胞的渠道主要是通过叶酸载体与叶酸结合蛋白运输系统,使嘧啶和嘌呤不能有效合成,控制细胞在分裂间期(S 期)处于停滞状态,由此达到使肿瘤细胞快速凋亡的目的,最终发挥抗肿瘤作用^[6,7]。另外,顺铂与卡铂有相同的作用,是一类细胞周期的非特异性药物,可与 DNA 发生链间、链内的交联反应,引起 DNA 损伤,最终破坏 DNA 的复制和转录过程,卡

铂的肾毒性及恶心呕吐等胃肠道副作用低于顺铂,耐受性好,本组老年患者占多数,所以选用卡铂。

有研究表明,培美曲塞联合卡铂的化疗方案在肺腺癌治疗疗效、控制率以及中位生存期等方面优于吉西他滨联合卡铂的方案,在血液毒性等方面不良反应小,但样本量较少^[8]。本研究比较了吉西他滨与培美曲塞联合卡铂治疗晚期肺腺癌的疗效,发现治疗后观察组的临床治疗有效率为 37.21%,虽然高于对照组的 30.95%,但差异无统计学意义,与上述研究结论存在差异,考虑可能与样本选取不典型或者研究方法存在差异相关,未来研究中可扩大样本进一步探讨。本研究证实,培美曲塞联合卡铂在晚期肺腺癌治疗中具有与吉西他滨联合卡铂方案同等的效果,说明本研究重点研究方案具有可行性。

血清肿瘤标志物属于肿瘤组织的产物,多见于肿瘤组织、血液与其它液体。宿主细胞内血清肿瘤标志物的含量通常比正常参考数值高得多^[9]。血清肿瘤标志物在确定患者病情的发展及评定治疗效果方面有重要作用,并且检测比较方便快捷。在晚期肺腺癌患者化疗效果、改善预后及后续治疗方案的制定中,血清 CEA 的水平能表现出优秀的指导作用^[10]。本研究结果显示,治疗后两组患者的血 CEA 均有明显下降,且观察组的指标下降程度高于对照组,进一步证明血 CEA 在晚期肺腺癌的化疗治疗中独特的疗效指示作用,提示培美曲塞联合卡铂可降低血清肿瘤标志物 CEA 水平,说明联合方案用药能够抑制肿瘤细胞增殖,起到控制疾病的作用。此外,观察组的中性粒细胞减少、贫血以及血小板减少的发生率低于对照组,而其他不良反应的发生情况比较无明显差异,说明联合用药方案安全性有所保障,不会对患者身体造成大幅损害,因此用药后应激反应少,不良反应发生率降低。

综上所述,培美曲塞联合卡铂方案能有效降低晚期肺腺癌患者的血清 CEA 水平,毒副作用较轻,安全性好,且具有与吉西他滨联合卡铂方案同样的疗效。

(上接第 126 页)

参考文献:

- [1]Ryerson AB,Eheman CR,Ahekruse SF,et al. Annual report to the nation on the status of cancer,1975-2012,featuring the increasing incidence of liver cancer[J].Cancer,2016,122(9):1312-1337.
- [2]Dimitroulis J,Stathopoulos GP. Evolution of non-small cell-lung cancer chemotherapy (Review)[J].Oncol Rep,2005,13(5): 923-930.
- [3]Jiang AG,Chen HL,Lu HY. The relationship between glasgow prognostic score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer[J].Bmc Cancer,2015,15(1): 1-6.
- [4]Arriagada R,Aupefin A,Burdett S,et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small cell lung cancer: two meta-analyses of individual-patient data[J].Lancet,2010,375(9722):1267-1277.
- [5]田伟,豆亚伟,戴云,等.不同化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及肿瘤标志物与疗效的相关性研究[J].河北医学,2016,22(8):1305-1307.
- [6]王智辉,刘裕杰,吴庭安,等.培美曲塞联合卡铂与吉西他滨联合卡铂治疗非小细胞肺癌的疗效对比研究[J].广西医学,2013,35(08):1000-1002.
- [7]Bover I,Begbie S,Tzekova V,et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised double-blind, phase 3 study[J].Lancet,2009,374(9699):1432-1440.
- [8]Lee JH,Yu CK,Shih JY,et al. Pemetrexed for heavily pre-treated patients with advanced non-small cell lung cancer[J].J Formos Med Assoc,2010,109(5):338-344.
- [9]Cedr6s S,Nufiez I,Longo M,et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J].Clin Lung Cancer,2011,12(3):172-179.
- [10]Jiang AG,Chen HL,Lu HY. The relationship between glasgow prognostic score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer[J].Bmc Cancer,2015,15(1): 1-6.

收稿日期:2018-3-13;修回日期:2018-4-4

编辑/李桦