doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.020

顺铂联合多西他赛、培美曲塞及吉西他滨治疗晚期肺腺癌的临床效果比较

顾 翔 袁海宾 李 红△ 叶翔赟 陈智伟

(上海交通大学附属胸科医院急诊科 上海 200030)

摘要 目的:比较吉西他滨、培美曲塞、多西他赛联合顺铂三种化疗方案治疗晚期肺腺癌患者的近期疗效与安全性。**方法:**选择2014年7月至2015年8月在本院肿瘤科住院的经病理或细胞学证实为ⅢB～Ⅳ期肺腺癌的患者共140例,随机分为三组,分别采用多西他赛+顺铂(多西他赛组,n=38)、培美曲塞+顺铂(培美曲塞组,n=56)、吉西他滨+顺铂(吉西他滨组,n=46)三种化疗方案。对三组患者的近期疗效和Ⅲ、Ⅳ度毒性反应的发生情况进行比较。**结果:**吉西他滨组无完全缓解(CR)患者,部分缓解(PR)患者20例,稳定(SD)患者16例,进展(PD)患者10例,总有效率(RR)43.5%,疾病控制率(DCR)为78.3%;多西他赛组无CR患者,PR患者16例,SD患者12例,PD患者10例,RR42.1%,DCR73.7%; 培美曲塞组无CR患者,PR患者28例,SD患者20例,PD患者8例,RR50.0%,DCR为85.7%。三组患者RR及DCR相比较差异无统计学意义(P>0.05)。三组化疗方案的主要毒副反应为骨髓抑制,无Ⅲ～Ⅳ度皮疹和末梢神经炎等毒性反应发生。其中,培美曲塞组的严重骨髓抑制即Ⅲ度+Ⅳ度白细胞减少、中性粒细胞减少及血小板减少的发生率明显低于吉西他滨组和多西他赛组(P<0.05)。三组化疗方案Ⅲ度+Ⅳ度血红蛋白下降、胃肠道反应、脱发、肝肾功能异常等毒性反应的发生率相比较差异均无显著性(P>0.05)。**结论:**培美曲赛、多西他赛、吉西他滨联合顺铂方案治疗晚期肺腺癌的疗效相当,但培美曲塞组安全性更高。

关键词:晚期肺腺癌;吉西他滨;培美曲塞;多西他赛;顺铂;近期疗效

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)02-283-04

Comparison of the Clinical Effect of Cisplatin combined with Docetaxel, Pemetrexed and Gemcitabine on Advanced Lung Adenocarcinoma

GU Xiang, YUAN Hai-bin, LI Hong△, YE Xiang-yun, CHEN Zhi-wei

(Department of emergency, chest hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200030, China)

ABSTRACT Objective: To compare the short-term efficacy and safety of gemcitabine, pemetrexed plug, docetaxel and cisplatin three chemotherapy in the treatment of advanced lung cancer. **Methods:** A total of 140 cases of patients with IIIB ~ IV lung adenocarcinoma confirmed by pathology or cytology admitted in our hospital from July 2014 to 2015 August were randomly divided to three groups, which were treated with docetaxel + cisplatin (docetaxel group, n = 38), pemetrexed plus cisplatin (pemetrexed group, n = 56), gemcitabine + cisplatin (gemcitabine group, n = 46) respectively. The efficacy and incidence of III, IV toxicity were compared. **Results:** The total efficiency (RR) of gemcitabine group was 43.5%, disease control rate (DCR) was 78.3%, which were 42.1%, 73.7% and 50.0%, 85.7% in the docetaxel group and pemetrexed respectively. No significant difference was found in the RR and DCR between three groups (P>0.05). The main adverse reaction of three groups was bone marrow suppression, no III ~ IV degree toxicity reaction such as rash and peripheral neuritis was found. The occurring rate namely the third degree + IV of leukocyte reduction, reduction of neutrophil and platelet of pemetrexed group was significantly lower than those in the group of gemcitabine and docetaxel, (P<0.05). No significant incidence was observed in the grade III + IV decreased hemoglobin, gastrointestinal reaction, alopecia, abnormal liver and kidney function toxicity between three groups (P>0.05). **Conclusion:** The curative effect of pemetrexed, docetaxel, gemcitabine combined with cisplatin were equal in the treatment of advanced lung adenocarcinoma, but pemetrexed had higher safety.

Key word: Advanced lung cancer; Gemcitabine; Pemetrexed; Docetaxel; Cisplatin; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)02-283-04

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的病理类型[1]。多数NSCLC被确诊时已经是晚期,从而失去手术机会。目前以铂类为基础的两药联合方案仍然是晚期NSCLC的主要治疗手段,可以改善患者的生活质量,延长生存期。NSCLC患者中,非鳞状细胞癌,尤其是腺癌在基因突变谱以及靶向治疗、化疗方案的选择上,有其自身的特点。因此,本临床研究收集晚期肺腺癌患者,采用多西他赛+顺铂、培美曲塞+顺铂、吉西他滨+顺铂三种化疗方案,对其近期疗效与安全性进行分析。

1 资料与方法

作者简介:顾翔(1979-),本科,主治医师,研究方向:肺癌个体化治疗,电话:021-62821990,E-mail:zhqn40@163.com

△通讯作者:李红(1975-),本科,主治医师,研究方向:肺癌个体化治疗,021-62821991,E-mail:llake67@163.com

(收稿日期:2016-07-03 接受日期:2016-07-23)

1.1 临床资料

选取 2014 年 7 月至 2015 年 8 月在上海市交通大学附属胸科医院肿瘤科住院治疗的患者中经病理或细胞学证实为ⅢB～Ⅳ期肺腺癌患者共 140 例。所有患者入选前均未行放化疗治疗,并且签署知情同意书,自愿纳入本研究。入选标准:①无主要器官的功能障碍,血常规、肝肾功能及心脏、凝血功能基本正常;②身体状况(PS)评分 0～2 分(ECOGPS 评分标准),预期生存期≥ 3 个月,能耐受 2 个周期以上的化疗;③有明确的可测量肺部肿瘤病灶,CT、MRI 中至少有一个可准确测量的直径(最大径)≥ 10 mm;④无严重的药物变应反应史及化疗禁忌证。影像学检查:推荐胸部 CT 检查;治疗结束以及随访进行检查。本研究共收入晚期肺腺癌患者 140 例, 其中男性 98 例, 女性 42 例;年龄 33～76(57.4± 15.1)岁,其中年龄小于 40 岁 22 例, 40～60 岁 78 例,年龄大于 60 岁 40 例;ⅢB 患者 32 例,Ⅳ期患者 108 例;患者 KPS 评分＞70 分,预期生存期＞3 个月;有吸烟史患者 124 例,无吸烟史患者 16 例。所有患者均完成含铂类方案 2～6 周期化疗,平均 3.8 周期。140 例患者随机分为以下三组: 吉西他滨组 46 例, 多西他赛组 38 例, 培美曲塞组 56 例。三组患者的年龄、性别、分期及吸烟史等一般资料相比较差异均无显著性(P＞0.05),见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较(例,%)

Table 1 Comparison of the general information between three groups(n,%)

	n	Gemcitabine group	Docetaxel group	Pemetrexed group
Gender				
Male	98(70.0)	34	26	38
Female	42(30.0)	12	12	18
Age				
>40	22(15.7)	8	6	8
40-60	78(55.7)	26	18	34
<60	40(28.6)	12	14	14
TNM				
ⅢB	32(22.9)	12	8	12
Ⅳ	8(77.1)	34	30	44
Smoke				
Yes	132(88.6)	38	32	54
No	16(11.4)	8	6	2

1.2 化疗方案

吉西他滨组:吉西他滨(齐鲁制药(海南)有限公司)1000 mg/m^2,静脉滴注,于第一天、第八天给药;顺铂(齐鲁制药(海南)有限公司)75 mg/m^2,静脉滴注,第一天给药。多西他赛组:多西他赛(扬子江药业集团有限公司)75 mg/m^2,静脉滴注,于第一天给药;顺铂(齐鲁制药(海南)有限公司)75 mg/m^2,静脉滴注,第一天给药。多西他赛静脉滴注前 30 min 给予苯海拉明肌注,多西他赛静脉滴注前每 12 h 口服 8.25 mg 地塞米松。培美曲塞组:培美曲塞(山西振东泰盛制药有限公司)500 mg/m^2,静脉滴注,于第一天给药,顺铂(齐鲁制药(海南)有限公司)75 mg/m^2,静脉滴注,于第一天给药。顺铂(齐鲁制药(海南)有限公司)75 mg/m^2,静脉滴注,于第一天给药。化疗前一周口服预服药物叶酸(常州制药厂有限公司,5 mg× 100 片) 400 μg/d, 化疗结束停止口服预服药物叶酸;化疗前一周使用维生素 B12(安徽联谊药业股份有限公司,规格 500 μg/ 支)1000 μg/ 次肌肉注射,肌注一次每九周;化疗前一天以及化疗当天还有化疗后第二天使用地塞米松(天津金耀药业有限公司,规格 5 mg/ 支)10 mg/ 次,静脉滴注,每天一次,化疗过程中均常规给予镇静及水化利尿、止呕等对症支持处理,当外周血白细胞(WBC)＜2.0× 10^9 时予粒细胞集落刺激因子(GCSF)处理。化疗期间每天观察患者临床症状及体征,仔细记录化疗每个患者出现的不良反应。每个治疗周期为 21 d,每例均至少完成两个周期以评价疗效。

1.3 化疗评价

三组化疗方案化疗两周期后疗效评价,执行标准为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD) 、进展(PD)。肿瘤大小将以可测量目标病灶的最大直径总和的变化来表示。有效率(RR)等于 CR 与 PR 之和,疾病控制率(DCR) 等于 CR 与 PR 和 SD 之和。三组化疗方案应持续用药两周期或两周期以上评价疗效,若三组化疗方案患者病情缓解应于四周后再一次确认疗效。

1.4 毒性反应观察

所有患者治疗后分别抽取清晨空腹静脉血,测定三组化疗方案患者外周 WBC、HB 及 PLT 的数量,对三组化疗方案主要毒副反应进行检测。评价三组化疗方案不良反应的分度标准,按 WHO 抗癌药物毒性反应, 不良反应的分度标准依次为 0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ。

1.5 统计学分析与处理

数据采用 SPSS19.0 分析,计量资料以均数($\bar{x}$± s)表示,三组间比较采用单因素方差分析, 进一步两组间比较采用 t 检

验,计数资料以百分率表示,采用 X^2 检验,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的近期疗效比较

吉西他滨组无 CR 患者,PR 患者 20 例,SD 患者 16 例,PD 患者 10 例,RR43.5%,DCR 为 78.3%;多西他赛组无 CR 患者,PR 患者 16 例,SD 患者 12 例,PD 患者 10 例,RR42.1%,DC 为 73.7%;培美曲塞组无 CR 患者,PR 患者 28 例,SD 患者 20 例,PD 患者 8 例,RR50.0%,DCR 为 85.7%。三组患者 RR 及 DCR 相比较差异无显著性(P> 0.05),见表 2。

表 2 三组患者近期疗效比较(例,%)

Table 2 Comparison of the efficacy between three groups(n,%)

Groups	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
Gemcitabine group	0	20(43.5)	16(34.8)	10(21.7)	20(43.5)	36(78.3)
Docetaxel group	0	16(42.1)	12(31.6)	12(26.3)	16(42.1)	28(73.7)
Pemetrexed group	0	28(50.0)	20(35.7)	8(14.3)	28(50.0)	48(85.7)

2.2 三组患者的毒副反应发生情况比较

三组化疗方案的主要毒副反应为骨髓抑制,无Ⅲ+Ⅳ度皮疹和末梢神经炎等毒性反应发生。其中,培美曲塞组的严重骨髓抑制如Ⅲ度+Ⅳ度白细胞减少、中性粒细胞减少及血小板减少的发生率明显低于吉西他滨组和多西他赛组(P< 0.05),而吉西他滨组和多西他赛组严重骨髓抑制反应的发生率相比较差异无显著性(P> 0.05)。三组血红蛋白下降的发生率相比较无统计学差异(P> 0.05)。此外,三组化疗方案Ⅲ度+Ⅳ度胃肠道反应、脱发、肝肾功能异常等毒性反应的发生率相比较差异无显著性(P> 0.05)。见表 3。

表 3 三组患者毒副反应发生情况比较(例,%)

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between three groups(n,%)

Groups	Aleucocytosis	Neutropenia	Decreased hemoglobin	Thrombocytopenia	Nausea and vomiting	Diarrhea	The function of liver and kidney injury	Alopecia
Gemcitabine group	14(30.4)	12(26.1)	4(8.7)	8(17.4)	2(4.4)	2(4.4)	2(4.4)	4(8.7)
Docetaxel group	14(36.8)	12(31.6)	2(5.3)	6(15.8)	2(5.3)	2(5.3)	2(5.3)	4(10.5)
Pemetrexed group	6(10.7)	4(7.1)	4(7.1)	2(3.6)	4(7.1)	2(3.6)	4(7.1)	6(10.7)
P	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

个体化治疗是晚期 NSCLC 的最佳治疗手段,根据每位患者的不同情况、病理类型、侵袭范围、吸烟史等,使用最佳治疗手段治疗每位情况特殊的患者,提高治疗有效率,改善生存质量[2,3]。肺腺癌是 NSCLC 的主要病理类型之一,本研究比较了顺铂分别联合吉西他滨、多西他赛、培美曲塞三种化疗方案治疗肺腺癌的近期疗效及安全性。吉西他滨、多西他赛和培美曲塞作为杀灭肿瘤细胞的第三代抗癌药物具有不同的药理机制和作用位点。吉西他滨与铂类药物有很强的协同作用[4],可以特异性抑制肿瘤细胞的 G1/S 期,活性产物能够减少 DNA 的合成和修复,最终使 DNA 链合成终止,从而起到杀死瘤细胞的作用[5,6]。作为细胞周期分裂期特异性药物之一的多西他赛由紫杉类药物半合成,可以在微管蛋白装配成微管过程中起到促进作用,诱导细胞在增殖周期后形成的微管没有基本功能,到达其失去解聚作用,进而干扰肿瘤细胞的有丝分裂,促进肿瘤细胞的凋亡[7-9]。作为新型多靶位叶酸拮抗剂的培美曲塞,通过干扰正常代谢过程中叶酸依赖性酶的活性,进而影响肺癌患者肿瘤细胞核苷酸代谢,阻碍 DNA 合成来达到抗肿瘤效果。同时,多聚谷氨酸盐提高了肿瘤细胞内培美曲塞的作用时间和浓度,而且发生在肿瘤细胞内的多谷氨酸化占绝大多数,故培美曲塞在肿瘤细胞叶酸代谢的活性中具有特异抗性,与其他抗叶酸代谢药物相比较酶的抑制活性高,多靶点抑制使其不易产生耐药性[10-12]。

在研究中,吉西他滨组治疗的 RR 和 DCR 分别为 43.5%、78.3%,多西他赛组治疗的 RR 和 DCR 分别为 43.1%、73.7%,培美曲塞组治疗的 RR 和 DCR 分别为 50.0%、85.7%,三组化疗方案的 RR 及 DCR 相似,和相关报道相似[13-15]。培美曲塞联合顺铂在无吸烟史患者和非鳞癌患者的 RR 高于吸烟患者和鳞癌患者,主要是鳞癌存在高表达的胸腺酸合成酶(TS),高表达的 TS 降低了肿瘤细胞对培美曲塞的敏感性[16,17],虽然在本研究中没有统计学差异,但培美曲塞组的 RR 和 DCR 稍高,考虑与本研究入组均为晚期肺腺癌患者有关。至于在晚期肺腺癌患者中,培美曲塞的 RR 和 DCR 是否与吉西他滨和多西他赛存在差异仍需进一步大样本研究。此外,本临床研究中,三组患者均有不同程度的骨髓抑制反应,表现为中性粒细胞减少、贫血、血小板减少等,培美曲塞组严重骨髓抑制即Ⅲ、Ⅳ度白细胞下降、粒细胞减少、血小板降低的发生率与吉西他滨和多西他赛相比明显降低,与国内外报道相似[18-20],提示培美曲塞具有较好

的安全性[21]。

参 考 文 献(References)

[1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917

[2] 刘敬.现代肿瘤学[M] .第 2 版.上海:上海医科大学出版社, 2000: 611
Zhao Yu. Modern oncology [M]. Second edition. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 2000: 611

[3] Schiller J, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of 4 chemotherapy regimens for advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Eng J Med, 2002, 346(2): 92

[4] Aggarwal C, Li L, Borghaei H, et al. Multidisciplinary therapy of stage Ⅱ IA non-small-cell lung cancer: long-term outcome of chemoradiation with or without surgery [J]. Cancer Control, 2014, 21 (1): 57-62

[5] Deng JH, Deng J, Shi DH, et al. Clinical outcome of cisplatin-based chemotherapy is associated with the polymorphisms of GSTP1 and XRCC1 in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(9): 720-726

[6] 徐家廉,赵萍.吉西他滨治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].中国肺癌杂志, 2001, 4(3): 211-215
Xu Jia-lian, Zhao Ping. Gemcitabine, a new drug for non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2001, 4(3): 211-215

[7] Vansteenkiste J, Barlesi F, Waller CF, et al. Cilengitide combined with cetuximab and platinum-based chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: results of an open-label, randomized, controlled phase II study (CERTO)[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8): 1734-1740

[8] 张延军.多西他赛治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国民康医学, 2010, 22(12): 1485-1488
Zhang Yan-jun. Clinical observation of docetaxel in treatment of elderly patients with advanced stage non-small cell lung cancer [J]. medical journal of chinese peoples health, 2010, 22(12): 1485-1488

[9] Diqumarti R, Bapsy PP, Suresh AV, et al. Bavituximab plus paclitaxel and carboplatin for the treatment of advanced non small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 86(2): 231-236

[10] Zhao Q, Cao J, Wu YC, et al. Circulating miRNAs is a potential marker for gefitinib sensitivity and correlation with EGFR mutational status in human lung cancers[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(5): 1692-1705

[11] Yan D, Ge Y, Deng H, et al. Gefitinib upregulates death receptor 5 expression to mediate rmhTRAIL-induced apoptosis in Gefitinib-sensitive NSCLC cell line[J]. Onco Targets Ther, 2015,3(8): 1603- 1610

[12] 段建春,吴梅娜,赵军,等.培美曲塞联合铂类药物一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及预测因素分析[J].中华结核呼吸杂志, 2012, 35(2): 97-101
Duan Jian-chun, Wu Mei-na, Zhao Jun, et al. Effect of pemetrexed plus platinum for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2012, 35(2): 97-101

[13] 王倩之,罗以,朱跃红,等.培美曲塞二钠联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J] .中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(6): 51-55
Wang Qian-zhi, Luo Yi, Zhu Yue-hong, et al. Clinical study of pemetrexed disodium combined with cisplatin as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2010, 17(6): 51-55

[14] 黄四国.DP /PP 方案治疗晚期肺腺癌的临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(13): 1050-1051
Huang Si-guo. Clinical analysis of the treatment of advanced lung adenocarcinoma for DP /PP [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2012, 11(13): 1050-1051

[15] 徐轶.多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J].中国现代药物应用, 2010, 4(7): 26-28
Xu Yi. Docetaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced Non-small cell lung cancer [J].Chinese Journal of Modern Drug Application, 2010, 4(7): 26-28

[16] 姚远兵,王玲,金桂兰.培美曲塞的研究进展[J].中国药房, 2008, 19 (4): 301
Yao Yuan-bing, Wang Ling, Jin Gui-lan. Research progress of pemetrexed[J]. China Pharmacy, 2008, 19(4): 301

[17] Peng B, Wang YH, Liu YM, et al. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 3098-3106

[18] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase Ⅲ study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced stage non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (21): 3543-3551

[19] Cao J, He Y, Liu HQ, et al. MicroRNA 192 regulates chemo-resistance of lung adenocarcinoma for gemcitabine and cisplatin combined therapy by targeting Bcl-2 [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (8): 12397-12403

[20] Dong YZ, Liao Y. Promotive effect and its molecular mechanism of KLF5 on gemcitabine-induced apoptosis in human lung adenocarcinoma cell line H441 [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2015, 46(1): 35-41

[21] Ye W, Zhang R, Hu Y, et al. Increased expression of endoplasmic reticulum protein 29 in lung adenocarcinoma is associated with chemosensitivity to gemcitabine [J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(6): 612-619