

培美曲塞联合奈达铂或顺铂治疗Ⅲ B ~ IV 期肺腺癌的临床有效性及安全性观察

张计华 黄贵佳 张 云 赵莉莉 廖光辉
贵州医科大学第二附属医院 贵州凯里 556000

[摘要] 目的 观察培美曲塞联合奈达铂或顺铂方案治疗Ⅲ B ~ IV 期肺腺癌患者的近期疗效和安全性。**方法** 24 例经病理组织学或细胞学检查确诊的Ⅲ B ~ IV 期肺腺癌患者, 按纳入标准及用药方案, 分为研究组和对照组(各 12 例), 两组均给予培美曲塞: 500mg/m², d1; 研究组联合奈达铂: 75mg/m², d1; 对照组联合顺铂: 75mg/m², d1, 每 21 天为一周期, 参照 WHO 标准观察和评价近期客观疗效, 2 周期化疗后评价临床疗效, 1 周期化疗后可评价毒副反应。**结果** 研究组和对照组在近期疗效比较无统计学差异, 临床总有效率(ORR: CR+PR) 分别为 5/12 (41.7%) 和 6/12 (50.0%), 临床获益率(CBR: CR+PR+SD) 均为 8/12 (66.7%)。不良反应比较: 研究组以中性粒细胞、血小板下降为主, 对照组以恶心、呕吐、肾功能异常为主, 差异有统计学意义。**结论** 培美曲塞联合奈达铂或顺铂治疗中晚期肺腺癌患者疗效相似, 但毒副反应各有不同, 可根据患者不同情况选择合适的治疗方案。

[关键词] 肺腺癌; 培美曲塞; 奈达铂; 顺铂; 疗效; 毒副反应

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561 (2018) 02-133-02

肺癌是我国常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡率呈逐渐升高趋势, 其中 80% 为非小细胞肺癌, 目前非小细胞肺癌患者, 肺腺癌发病比例明显提高。非小细胞肺癌是严重危害人类健康的常见恶性肿瘤之一, 75% 的患者发现时已为中晚期, 失去根治性手术治疗机会, 全身化疗仍是部分患者的主要治疗手段。既往对晚期肺腺癌一线化疗以铂类联合紫杉类、吉西他滨、长春瑞滨等为主要化疗方案, 培美曲塞因其高效低毒特性, 在肺腺癌中表现出了较传统含铂二药方案明显的优势, 与顺铂联合已被 2013 版 NCCN 指南推荐为晚期肺腺癌患者标准一线化疗方案, 但因顺铂消化道反应、肾毒性反应重, 而奈达铂与顺铂相比, 具有等效低毒特性, 值得进一步推广应用。本科于 2015 年 10 月-2017 年 10 月予培美曲塞联合奈达铂或顺铂化疗, 评估其疗效和安全性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015 年 10 月-2017 年 10 月本科收治初治Ⅲ B ~ IV 期肺腺癌患者 24 例(研究组和对照组各 12 例), 均经病理组织学或细胞学检查确诊, 且有具体的影像学可测量病灶。其中男 15 例, 女 7 例, 年龄 35 ~ 70 岁, 平均 46.5 岁。入组时两组患者 KPS 评分 ≥ 70 分(ECOG 评分 0-2 分); 预计生存期 ≥ 3 个月以上; 无化疗禁忌症。

1.2 治疗方法

研究组: 培美曲塞: 500mg/m², d1, 加入 0.9% 氯化钠 100ml, 静脉滴注大于 10 分钟; 奈达铂: 75mg/m², d1, 加入 0.9% 氯化钠 500ml, 静脉滴注, 21 天为一周期。对照组: 培美曲塞: 500mg/m², d1, 加入 0.9% 氯化钠 100ml, 静脉滴注大于 10 分钟; 顺铂: 75mg/m², d1, 加入 0.9% 氯化钠 250ml, 静脉滴注, 21 天为一周期。两组患者化疗前口服地塞米松(或相似药物)可以降低皮肤反应的发生率及其严重程度。给药方法: 地塞米松 4mg, 口服, 每日 2 次, 培美曲塞给药前 1 天、给药当天和给药后 1 天连服 3 天。维生素补充: 为了减少毒性反应, 培美曲塞治疗必须同时服用低剂量叶酸或其他含有叶酸的

复合维生素制剂。服用时间: 第一次给予培美曲塞治疗开始前 7 天至少服用 5 次日剂量的叶酸, 一直服用整个治疗周期, 在最后 1 次培美曲塞给药后 21 天可停服。患者还需在第一次培美曲塞给药前 7 天内肌肉注射维生素 B12 一次, 以后每 3 个周期肌注一次。叶酸给药剂量: 350 ~ 1000 μg, 常用剂量 400 μg; 维生素 B12 剂量 1000 μg。每周化疗后评价药物毒性反应, 每 2 周期化疗后复查 CT 评价客观疗效, 稳定及有效病例, 继续按此方案化疗, 化疗 4-6 周期。

1.3 疗效评价

1.3.1 主观疗效评价: 对于咳嗽、咳痰、咯血、疼痛, 根据有或无(轻或重)来判断; 生活质量的评价参考 KPS 评分的变化。

1.3.2 客观疗效评价及毒副反应评价: (1) 临床总缓解率及临床获益率: 疗效评价按照 RECIST1.1 实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及疾病进展(PD)。临床总有效率(ORR) = (CR+PR)/总例数 × 100%, 临床获益率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数 × 100%。(2) 不良反应按照 NCI-CTC4.0 毒副反应评价标准评价不良反应, 分为 0-4 级。

2 结果

2.1 主观疗效

入组 24 例患者。研究组化疗前咳嗽、咳痰、咯血、疼痛的患者分别为 8 例、3 例、6 例; 而对照组化疗前咳嗽咳痰、咯血、疼痛的患者分别为 9 例、4 例、5 例, 1 至 2 周期化疗后大部分患者上述症状减轻, KPS 评分对照组 1 例较前下降, 但均无统计学意义。

2.2 客观疗效

研究组和对照组各至少化疗 2 周期后评价疗效, 其中研究组 CR2 例, PR3 例, SD3 例, PD4 例, ORR 为 41.7%(5/12), CBR 为 66.7%(8/12)。对照组 CR2 例, PR4 例, SD2 例, PD4 例, ORR 为 50%(6/12), CBR 为 66.7%(8/12)。两组比较, ORR 与 CBR 均无明显统计学差异, 见表 1:

表 1: 两组临床总有效率及临床获益率比较(例, %)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	临床总有效率	临床获益率
观察组	12	2 (16.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	8 (66.7)
对照组	12	2 (16.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	6 (50.0)	8 (66.7)

2.3 毒副反应

两组均至少化疗 1 周期后评价毒副反应, 研究组以白细胞减少、血小板下降、贫血等毒副反应为主; 对照组以恶心、呕吐、肾功能异常、乏力、白细胞减少为主。研究组白细胞减少、血小板下降较对照组升高, 差异有统计学意义(P>0.05); 而对照组恶心、呕吐及肾功能异常较研究组升高, 差异有统计学意义(P>0.05)。见表 2:

3 讨论

肺癌是常见的恶性肿瘤之一, 近年发病率呈上升趋势, 严重危害

人类的健康, 各种新药不断出现, 其中培美曲塞和奈达铂就是其中比较有效的药物。

培美曲塞是人工合成的多靶点抗代谢化疗药物, 是叶酸的类似物, 通过还原型叶酸载体进入细胞内后对多个叶酸依赖酶有很强的抑制作用, 包括胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)和甘氨酸酰胺核苷甲酰基转移酶(GARTF), 可以从多个途径抑制嘧啶和嘌呤的合成, 从而起到抗肿瘤的作用。临床研究表明, 培美曲塞可抑制多种肿瘤细胞株的生长, 培美曲塞与 5-Fu、吉西他滨、铂类、紫杉醇等多种化疗

· 临床研究 ·

药物之间有相加或协同的抗肿瘤作用。培美曲塞的主要毒性为骨髓抑制、胃肠道反应及皮疹和黏膜炎。临床研究表明,补充叶酸和维生素 B12 可以大大减轻培美曲塞引起的骨髓抑制和胃肠道不良反应,且不影响疗效。另外,口服地塞米松可预防皮疹的发生。

奈达铂是广谱抗癌药,是一种疗效好、毒副作用少的新一代铂类抗癌药,为第 2 代铂类,抗肿瘤作用机制与顺铂相同,与肿瘤细胞的 DNA 碱基结合,阻碍 DNA 的复制而发挥抗肿瘤效果,其溶解度是顺铂的 10 倍。目前奈达铂在肺癌中广泛应用,具有抗癌谱广、有效率高、肾毒性和胃肠道毒性较低的特点。其与顺铂不完全交叉耐药、无需水化等特点,其剂量限制性为骨髓抑制所致的小血小板减少。

国内多个回顾性研究探讨了培美曲塞联合奈达铂治疗中晚期肺癌的可行性。主要不良反应为骨髓抑制、疲乏、胃肠道反应、贫血,多为 I 至 II 度。本研究提示,培美曲塞联合奈达铂或顺铂两组在近期疗效无明显差异,但在毒副反应方面有差异,奈达铂组白细胞、血小板等骨髓抑制毒性较重,而顺铂组则恶心、呕吐、肾毒性、疲乏等反应较重,因此,对肾功能不全、胃肠功能差或恶心、呕吐较重的患者,奈达铂是一个可行的选择。

综上所述,本研究及回顾性分析显示,与标准顺铂方案对比,培美曲塞联合奈达铂方案疗效相似,可作为中晚期肺癌的一线治疗方案,这二种方案各有优劣,顺铂方案适合骨髓抑制较重、胃肠功能较好的患者,而奈达铂方案则适合不能耐受严重消化道反应、进食差或

肾功能下降的患者,值得临床进一步研究及推广应用。

表 2: 两组患者毒副反应比较(例, %)

不良反应	III - IV 不良反应	
	观察组	对照组
血液学毒性		
WBC、中性粒细胞	4 (33.3)	2 (16.7)
HB	2 (16.7)	2 (16.7)
PLT	3 (25.0)	1 (8.3)
非血液学毒性		
恶心呕吐	2 (16.7)	4 (33.3)
腹泻	0	0
肾功能异常	1 (8.3)	3 (25.0)
乏力	1 (8.3)	2 (16.7)

[参考文献]

- [1] 廖国清, 刘鹏辉, 王红梅等. 培美曲塞联合奈达铂治疗晚期肺癌的临床研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19 (4): 300-302.
- [2] 朱眉, 张洁, 黄红霞, 王萌萌等. 培美曲塞联合奈达铂或者顺铂在晚期肺癌的临床观察 [J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8 (8).
- [3] 李燕, 吴密璐, 骆玉霜等. 培美曲塞联合奈达铂对比顺铂一线治疗中晚期肺癌的临床观察 [J]. 青海医药杂志, 2015 (08).

(上接第 129 页)

率更高、疾病复发率更低,安全可靠,临床总体治疗效果更加明显。

综上所述,对反流性食管炎患者给予埃索美拉唑联合多潘立酮药物进行治疗,临床效果显著,能够改善患者的临床症状、提高患者的治疗总有效率、减少该疾病的复发,值得予以广泛的推广使用。

[参考文献]

- [1] 周祥荣. 埃索美拉唑联合多潘立酮治疗反流性食管炎的临床疗效 [J]. 四川医学, 2016, 37(3):327-329.

(上接第 130 页)

[1] 杨国山. 同期经尿道等离子体双极电切术联合钦激光碎石术治疗尿道狭窄合并膀胱结石 46 例疗效分析 [J]. 中国医药科学, 2014, (18):198-200.

[2] 郑曙东, 李三山, 梁雪松, 王家勇. 经尿道等离子电切联合钦激光腔内碎石术治疗 BPH 伴膀胱结石的临床分析 [J]. 长治医学院学报, 2013, (04):283-284.

[3] 黄海鹏, 林伟, 熊焕腾, 朱心, 王金根, 曾涛, 黎源. 同期经尿道等离子体双极电切术联合钦激光碎石术治疗尿道狭窄合并膀胱结石 88 例 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2012, (11):74-75.

(上接第 131 页)

为改善肾功能衰竭患者预后提供帮助,所以应该做进一步推广。

[参考文献]

- [1] 林正均, 罗昭强, 金仙勇. 血液透析的不同模式治疗急性肾功能衰竭患者的有效性及对肾功能、电解质的影响 [J]. 安徽医药, 2016, 20(02):316-319.

(上接第 132 页)

综上所述,对脑梗死急性期病患实施早期神经康复治疗可有效提高该病症的治疗效果,促进患者神经功能、运动功能的恢复,提高患者的日常生活能力,改改善患者的预后康复质量,故值得临床推广。

[参考资料]

- [1] 彭全成, 李鑫海, 曹义, 等. 早期神经康复应用于脑梗死急性期治疗的影响研究 [J]. 中国社区医师, 2016, 44(30):186-188.
- [2] 杨燕辉, 段继香. 依达拉奉联合早期康复治疗对急性脑梗死患者神经功能缺损程度的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014,

[2] 谭琳. 埃索美拉唑肠溶胶囊联合多潘立酮治疗 95 例反流性食管炎临床疗效观察 [J]. 医药前沿, 2016, 6(23):137-138.

[3] 李丽. 兰索拉唑联合多潘立酮对反流性食管炎的治疗效果研究 [J]. 医学信息, 2016, 29(4):292-292.

[4] 林勇, 叶丹, 施正超. 埃索美拉唑、多潘立酮与铝碳酸镁联合治疗胆汁反流性胃炎的临床疗效 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(3):409-411.

[5] 刘兆云, 陈轩, 郭炜伦, 等. 多潘立酮联合埃索美拉唑治疗胃食管反流病的临床疗效 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(4):516-517.

[4] 肖伟, 杨科, 吴万瑞, 高智勇. 经尿道前列腺电切术与经尿道双极等离子电切术治疗良性前列腺增生的疗效比较 [J]. 中国性科学, 2012, (10):20-23.

[5] 鄯阳, 郑军华, 彭波, 许云飞, 巢月根, 张海民, 高其若, 黄建华, 耿江, 杨斌. 经尿道等离子双极前列腺电切和单极前列腺电切治疗前列腺增生 (体积 > 60ml) 的临床研究 [J]. 中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版), 2011, (02):139-142.

[6] 李凯, 刘继红, 钟明, 唐顺利, 黄顺坛, 罗勇. 经尿道 U-100 双频双脉冲激光碎石术联合等离子双极汽化前列腺电切术治疗前列腺增生症合并膀胱结石 [J]. 中国微创外科杂志, 2010, (06):545-547.

[2] 朱鹏, 王维平, 熊长青. 连续肾脏替代和间歇性血液透析在肾衰竭患者中的疗效及安全性研究 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(21):21-23.

[3] 胡庆, 唐勇, 刘云豹. 阿魏酸哌嗪联合血液透析治疗肾综合征出血热急性肾衰竭的临床疗效及安全性分析 [J]. 成都医学院学报, 2015, 10(03):343-345+349.

35(15):34-35.

[3] 苗佳音, 王丰, 郑维红, 等. 早期康复治疗对不同 TOAST 分型脑梗死患者神经功能的影响 [J]. 牡丹江医学院学报, 2015, 37(5):13-15.

[4] 王永慧, 张江. 进行早期康复治疗对各 OCSF 分型脑梗死患者近期神经功能的影响分析 [J]. 当代医药论坛, 2014, 46(7):214-215.

[5] 王森霞, 陈钢, 左若群. 超早期综合康复应用于脑梗死急性期患者治疗的临床分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 38(17):3299-3300.

[6] 陈炜, 张之福, 杨宝玲, 等. 早期康复治疗脑梗死急性期患者运动功能障碍的效果 [J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 44(1):43-45.