

培美曲塞二线治疗非小细胞肺癌的临床观察

何梅, 吴玉枝, 刘维萍, 赵秀娟, 张爱珍

作者单位: 030012 太原, 山西省人民医院呼吸科

作者简介: 何梅(1967-), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 肺癌、肺部感染的诊治。E-mail: hemei36@sina.com

[摘要] 目的 观察培美曲塞二线单药治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及毒副反应。方法 选择经病理及细胞学诊断为NSCLC患者25例,均有可测量和评估的病灶。给予培美曲塞500 mg/m²加入0.9%氯化钠100 ml中静滴,21 d为1周期,连用2~4周期。结果 总有效率为8%,临床获益率为72%。主要毒副反应是I~II度骨髓抑制。结论 培美曲塞治疗复发、转移的NSCLC有较好的临床获益率,不良反应小,值得临床推广应用。

[关键词] 非小细胞肺癌; 培美曲塞; 疗效; 毒副反应

[中图分类号] R 743 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2013)09-0876-02

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.09.15

Clinical observation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer HE Mei, WU Yu-zhi, LIU Wei-ping, et al. Department of Respiration Diseases, Shanxi People's Hospital, Taiyuan 030012, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect and toxicity of pemetrexed monotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Twenty-five patients with advanced NSCLC diagnosed by pathology or cytology were enrolled into the study. The patients received pemetrexed 500 mg/m² on d1, intravenously every 21 days as one cycle and the effects were evaluated after 2~4 cycles. **Results** The total response rate was 8%. The clinical benefit rate was 72%. The main toxicity was Grade I~II hematological toxicity. **Conclusion**

Pemetrexed is an effective therapy for the patients with advanced NSCLC. Its efficacy is better, the toxicities can be tolerated and is worth clinical promotion.

[Key words] Non-small cell lung cancer(NSCLC); Pemetrexed; Clinical effect; Toxicity

肺癌是当今世界上对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤之一,肺癌中80%为非小细胞肺癌(NSCLC),早期诊断比较困难。70%~80%的患者确诊时已失去手术治疗机会^[1],所以以铂类为基础的联合方案是目前公认的一线治疗方案。但当一线治疗失败后如何选择高效、安全的二线治疗方案,是目前研究的热点。作为二线治疗药物有多西他赛、培美曲塞及EGFR-TKI当中的吉非替尼、厄洛替尼,我们选用标准的二线治疗方案培美曲塞单药治疗复发、转移的NSCLC患者,观察其疗效及毒副反应,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006-02~2011-10 我院共收治经病理及细胞学诊断确诊的NSCLC患者25例。其中男15例,女10例,年龄40~79岁,中位年龄61岁,均为复治患者,既往曾经行多程化疗。分型腺癌19

例,鳞癌5例,腺鳞癌1例。根据国际TNM分期均为IV期,所有患者至少有1个可观察病灶。近1个月内未做过其他抗肿瘤治疗。行为状态评分(KPS)均>70分,无化疗禁忌证,预计存活期>3个月,化疗前心电图、肝肾功能、血细胞分析检查均未见异常。

1.2 用药方法 在应用培美曲塞(山东齐鲁制药有限公司)首剂前1周,每天口服叶酸400 μg(或含叶酸400 μg的复合维生素片剂),持续到培美曲塞末剂后3周,并需在首剂培美曲塞前1周肌注维生素B₁₂ 1 mg,每9周重复1次,直至治疗终止。用药前1 d、当天、用药后1 d,均口服地塞米松片3.75 mg,每天2次预防皮疹,培美曲塞500 mg/m²加入0.9%氯化钠100 ml中静脉滴注10 min以上,治疗时常规使用5-羟色胺受体拮抗剂预防性止吐治疗。用药时间2~4周期。

1.3 疗效判定标准 按照 WHO 统一评价指标,疗效分为:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)。以 $CR + PR / \text{总例数} \times 100\%$ 计算临床有效率(RR), $CR + PR + SD / \text{总例数} \times 100\%$ 计算临床获益率(CBR)。毒性评价:毒副反应按照 WHO 抗癌药毒性分级标准,分为 0 ~ IV 级。

2 结果

2.1 近期疗效 本组 25 例患者中 CR 0 例(0%), PR 2 例(8%), SD 16 例(64%), PD 7 例(28%), 总有效率为 8%, 临床获益率为 72%。

2.2 毒副反应 培美曲塞的主要毒副反应为骨髓抑制,其中白细胞下降 5 例(20%), I 度 4 例(16%), II 度 1 例(4%), 未发现 III、IV 度白细胞减少,未发现粒细胞减少性发热。I 度血小板减少 1 例(4%), 贫血 2 例(8%)。出现恶心 4 例,未呕吐。食欲减退 5 例(20%), 乏力 2 例(8%), 未见明显肝肾功能受损。

3 讨论

晚期 NSCLC 的治疗在过去的 10 年里获得了很重要的研究成果,新的细胞毒化疗药物、靶向治疗药物的研发上市,提供了更为有效的治疗手段,极大地改变了 NSCLC 患者的预后。有资料表明,在接受一线化疗的晚期 NSCLC 患者中,有 30% ~ 40% 的患者需要接受二线治疗^[2]。多西紫杉醇是获得美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲医药产品评估机构许可,首个被确定用于进展期 NSCLC 二线治疗的化疗药物,每 3 周一次的用法成为标准的二线化疗方案^[3]。基于 Hanna 等^[4]发表的临床实验结果,美国 FDA 于 2004 年批准培美曲塞作为治疗晚期肺癌的二线标准药物。培美曲塞是一种新的多靶位叶酸拮抗剂,它作用于叶酸依赖性代谢途径中的多个酶,

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(GARFT)等,从而抑制肿瘤细胞的生长。培美曲塞与多西他赛比较两药疗效相似,本组资料的有效率为 8%, 临床获益率为 72%, 与文献报道相似^[5]。在毒副反应方面主要是骨髓抑制。培美曲塞与多西他赛比较以白细胞下降为例,多西他赛组 3 ~ 4 级粒细胞缺乏分别为 40.2%、5.3%, $P < 0.001$; 粒细胞发热、粒细胞缺乏性感染^[6]分别为 12.7%、1.9%, $P < 0.001$ 。本研究毒副反应主要为 I ~ II 度骨髓抑制,无粒细胞减少性发热,应用 5-羟色胺受体拮抗剂预防性止吐治疗后仅有 4 例患者出现恶心,未呕吐,未见有明显肝肾功能损害。

综上所述,培美曲塞单药治疗复发、转移的 NSCLC 疗效肯定,毒副反应可以耐受,值得临床进一步推广。

参考文献

- 1 Mountain CF. International staging system for lung cancer[A]//Pass H, Mitchell J, Johnson D, et al. Lung cancer[M]. second. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000: 591 - 601.
- 2 Bunn PA Jr, Thatcher N. Systemic treatment for advanced (stage III b/IV) non-small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. Introduction[J]. Oncologist, 2008, 13(Suppl 1): 1 - 4.
- 3 王海燕, 屈涛, 屈凤莲. 培美曲塞治疗复治进展期非小细胞肺癌[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(3): 435 - 437.
- 4 Hanna N, Shepherd F, Fossella F, 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.
- 5 朱程君, 束永前, 仇金荣. 培美曲塞治疗晚期复发性肺癌病人近期疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(10): 78 - 79.
- 6 陈闪闪, 冯奉仪. 培美曲塞在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(1): 22 - 25.

[收稿日期 2013-01-11][本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

作者书写统计学符号须知

本刊执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,请作者书写统计学符号时注意以下规格:1. 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} 表示,不用大写 \bar{X} 表示,也不用 Mean 或 M(中位数仍用 M);2. 标准差用英文小写 s ,不用 SD;3. 标准误用英文小写 $s\bar{x}$,不用 SE,也不用 SEM;4. t 检验用英文小写 t ;5. F 检验用英文大写 F ;6. 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;7. 相关系数用英文小写 r ;8. 自由度用希腊文小写 ν (钮);9. 样本数用英文小写 n ;10. 概率用英文大写 P ;11. 以上符号 \bar{x} 、 s 、 $s\bar{x}$ 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均用斜体。望作者注意。