

· 临床研究 ·

# 培美曲塞对比多西他赛二线治疗非小细胞肺癌的临床观察

宁瑞玲

(广西医科大学附属肿瘤医院化疗二科, 南宁 530021)

**摘要:**目的 研究培美曲塞和多西他赛单药二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效和毒副作用。方法 78 例晚期非小细胞肺癌(ⅢB~Ⅳ期)患者随机分为两组,病理类型均为腺癌,培美曲塞组(A组)39 例采用培美曲塞单药化疗,多西他赛组(B组)39 例采用多西他赛单药化疗,3 周为 1 个疗程。比较两组患者的无进展生存期(PFS)、中位生存时间、临床疗效及毒副作用。结果 近期有效率:A 组与 B 组有效率分别为 76.92% 和 69.23%,两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。生存时间:A 组与 B 组中位无进展生存期分别为 3.1 个月,2.9 个月,中位生存时间分别为 9.1 个月和 7.9 个月,两组差异有统计学意义( $P<0.01$ )。毒性反应:A 组药物相关性血液学毒性明显低于 B 组( $P<0.01$ )。两组患者不良反应患者均可耐受。结论 培美曲塞和多西他赛单药二线治疗晚期非小细胞肺癌均是安全有效的治疗方法,但培美曲塞较多样西他赛的毒性反应更轻。

**关键词:**癌,非小细胞肺;培美曲塞;药物治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.03.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)03-0292-02

## Clinical observation of comparing pemetrexed with docetaxel as second-line treatment of non-small cell lung cancer

Ning Ruiling

(The Second Department of Oncology, Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

**Abstract: Objective** To compare the clinical efficiency and toxicities between pemetrexed and docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** 78 advanced-stage(ⅢB-Ⅳ period) patients, with pathological type of adenocarcinoma, were randomly divided into two groups, 39 cases of pemetrexed group(group A) received pemetrexed, and docetaxel group (group B) received docetaxel, 3 weeks as a course. Then we observed and compared the PFS and the median survival time of the two groups, and evaluated the toxicities at the same time. **Results** Recent efficiency: effective rates in the group A, B were 76.92% and 69.23%; The result showed no significant difference( $P>0.05$ ). Survival time: the non-advancement time of group A was 3.1 months, which was better than that in the group B(2.9 months); the median survival times of group A, B were 9.1 and 7.9 months( $P<0.01$ ). Toxicities: drug-related hematology toxicity in the group A was lower than that in the group B( $P<0.01$ ). In two groups, the toxicities were tolerable. **Conclusion** Pemetrexed and docetaxel are both safe and efficacious treatments of advanced NSCLC patients, but the toxicities of pemetrexed is lower than that of docetaxel.

**Key words:** carcinoma, non small-cell lung; pemetrexed; drug therapy

肺癌是目前全球病死率最高的恶性肿瘤之一,其中 80% 的患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),约 2/3 的患者确诊时已失去手术机会,因此化学治疗成为其主要治疗手段<sup>[1]</sup>。当前晚期 NSCLC 患者最好的一线治疗有效率约为 35%~40%,但约有 66%~75% 患者在肿瘤缓解一段时间后会很快出现复发、转移,对部分功能状态较好(PS 为 0~2 分)的复发、转移患者,要想延长生存期,需要进行二线治疗。目前培美曲塞已被批准用于晚期 NSCLC 的二线治疗。本研究将培美曲塞单药对比多西他赛单药二线治疗晚期 NSCLC 取得了较好疗效,为 NSCLC 的标准二线化疗提供临床依据。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析本院 2007 年 2 月至 2009 年 12 月经病理学或细胞学确诊的晚期 NSCLC(ⅢB~Ⅳ期)78 例,均为腺癌。其中男 40 例,女 38 例;年龄 37~75 岁,平均(52±3)岁;将 78 例患者随机分为培美曲塞组(A组)和多西他赛组

(B组)各 39 例,A 组男 26 例,女 13 例,平均(50±5)岁,临床分期 ⅢB 19 例,Ⅳ期 20 例,有吸烟史。B 组男 25 例,女 14 例,平均(52±3)岁,临床分期 ⅢB 16 例,Ⅳ期 23 例,有吸烟史。两组临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:均为一线含铂方案化疗失败后或不能耐受的患者,距离末次化疗时间大于或等于 1 个月;影像学检查至少有 1 个可测量病灶,该病灶以前未接受过局部治疗。功能状态评分(PS)为 0~2 分,预期生存期大于或等于 3 个月,心、肺、肝和肾功能正常。排除标准:两周内接受过放疗,或仍持续存在放疗相关毒性者;伴有其他恶性肿瘤病史者;未控制的中枢神经系统转移;有严重心肺基础疾病;不能通过引流控制的胸腔积液或心包积液;妊娠或哺乳。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** A 组:培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注,每 3 周为 1 个疗程;用药前 1 周开始口服叶酸 400 μg/d,一直服用整个治疗周期,到最后一次培美曲塞治疗结束后 21 d

可停服;用药前 1 周予肌内注射维生素 B<sub>12</sub> 1 000 μg 1 次,以后每 3 周期肌内注射 1 次;以后的维生素 B<sub>12</sub> 给药可与培美曲塞用药在同一天进行;用药前 1 d、当天和第 2 天口服地塞米松 7.5 mg。B 组:多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 1 h,每 3 周为 1 个疗程;用药前 1 d、当天和第 2 天口服地塞米松 15 mg。两组化疗前 30 min 均常规给予 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂预防呕吐反应。两个周期评价疗效,如疾病控制=完全缓解率(CR)+部分缓解率(PR)+稳定(SD),则继续原方案治疗;如疾病进展(PD)或出现无法耐受的不良反应则化疗终止。

**1.2.2 疗效评定和毒性分级** 疗效评价按照 RECIST 疗效评定标准评定为 CR、PR、SD 和 PD;以 CR+PR+SD/CR+PR+SD+PD 计算疾病控制率。无进展生存(PFS)定义为患者开始二线治疗到疾病进展或死亡或疾病尚未进展的末次随访时间。毒性分级为 WHO 抗肿瘤药物毒性反应分级标准<sup>[2]</sup>。

**1.2.3 随访** 有完全随访资料,随访截止日期为 2010 年 12 月 31 日。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,计数资料采用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验分析,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 近期疗效** 78 例患者化疗 2 周期以上,均可评价疗效。A 组和 B 组疾病控制率(DCR)分别为 76.9%和 69.23%,两组近期疗效 CR、PR、SD、PD 及 DCR 的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组近期疗效比较[n(%),n=39]

组别	CR	PR	SD	PD	DCR
A 组	0	7(17.94)	23(58.97)	9(23.08)	30(76.92)
B 组	0	5(15.38)	22(56.41)	14(25.89)	27(69.23)

**2.2 毒副作用** 两组血液学毒性主要表现为中性粒细胞的减少,血液学毒性总发生率及 III~IV 级发生率 A 组分别为 19.35%、12.90%,B 组分别为 45.16%、22.58%,A 组药物相关性血液学毒性低于 B 组( $P<0.01$ );A 组脱发发生率也明显较 B 组低( $P<0.01$ ),见表 2。非血液学毒性主要表现为胃肠道反应和疲乏,无明显肾毒性和心脏毒性,两组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。药物毒副作用经过 1~2 周休息及对症处理后均能改善,两组患者化疗相关毒副作用均可耐受。

表 2 III~IV 级毒副作用(% ,n=39)

组别	发热性中性粒细胞减少	中性粒细胞减少并感染	中性粒细胞减少	脱发(各级)
A 组	1.9	5.3	0.0	6.4
B 组	12.7	40.2	3.3	37.7
P	<0.01	<0.01	0.002	<0.01

**2.3 生存情况** 全部患者无失访。治疗组中位无进展时间 3.1 月,中位生存时间 9.1 月。对照组中位无进展时间 2.9 月,中位生存时间 7.9 月。

**3 讨 论**

培美曲塞是一种新型抗叶酸代谢的细胞毒药物,作用于叶

酸依赖性代谢途径中的多个辅酶,从而抑制肿瘤细胞的增殖。2004 年 FDA 批准培美曲塞用于局部晚期或转移性 NSCLC 的二线治疗,2005 年 4 月进入我国临床<sup>[3]</sup>。培美曲塞二线治疗晚期 NSCLC 的 II 期临床研究结果是在 1999 年和 2002 年分别由 Rusthoven 等<sup>[3]</sup>和 Clarke 等<sup>[4]</sup>发表,总有效率分别为 23.3%和 15.8%。Hanna 等<sup>[5]</sup>研究奠定了培美曲塞在 NSCLC 二线治疗中的地位,但培美曲塞组的无毒性生存时间显著优于多西他赛组。2006 年 ASCO 年会上 Demarinis 等<sup>[6]</sup>再次报道了 JMEN 试验随访 2 年后的更新数据,进一步肯定了培美曲塞对一线化疗失败的晚期 NSCLC 与多西他赛的疗效相当,但毒副作用明显较多西他赛降低<sup>[7]</sup>。《NCCN 指南》已明确指出培美曲塞只适用于非鳞癌患者,相关报道较多,2007 年 Peterson 等<sup>[8]</sup>和 2008 年 Scagliotti 等<sup>[9]</sup>的研究显示培美曲塞用于非鳞癌治疗具备明显优势,可能与其作用机制相关。2011 年 ASCO-Paramount 的 III 期临床研究证明了培美曲塞维持治疗显著延长非鳞癌 NSCLC 患者的无进展生存<sup>[10]</sup>,且培美曲塞的耐受性良好,进一步证实了培美曲塞在晚期 NSCLC 二线治疗的价值和地位。

本研究 39 例病例均为 NSCLC 腺癌患者,比较了培美曲塞和多西他赛二线治疗的近期疗效和毒副作用,结果显示,两组总的疾病控制率(DCR)分别为 76.9%和 69.23%,组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与国内外相关文献报道结果相似。最常见的毒副作用是骨髓抑制和脱发,患者可耐受。培美曲塞组的中性粒细胞减少和脱发程度均较多西他赛组发生率少,两组间差异有统计学意义( $P<0.01$ )。因此,通过本回顾性研究,仍然支持 NCCN 指南标准。

对一线治疗失败的 NSCLC 患者,若其功能状态良好,PS 评分在 0~2 分者,研究显示应给予积极的二线治疗。随着培美曲塞相关临床深层次的研究,肺癌的治疗将更趋向于规范化、个体化,为患者带来更多的获益。

**参考文献:**

[1] Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer[J]. Expert Opin On Pharmacother,2005,6(16):2793-2804.  
 [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版,北京:人民卫生出版社,2003:282-334.  
 [3] Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. J Clin Oncol,1999,17(4):1194-1199.  
 [4] Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, et al. Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Ann Oncol,2002,13(5):737-741.  
 [5] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, 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.  
 [6] Demarinis F, Paul S, Hanna N, et al. (下转第 296 页)

治疗等不足,且部分患者吸入糖皮质激素后口腔出现真菌及不能耐受药物不良反应而退出实验,所以长期疗效仍需进一步临床验证。对于其他内皮细胞功能异常诸如内皮屏障和抗黏附功能是否参与其中,内皮功能异常是气道疾病发病机理的其中一环或只是表象? 这些问题都有待进一步探讨。

#### 参考文献:

[1] Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins[J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2555-2560.

[2] Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(8): 824-833.

[3] Halpin D. Mortality in COPD: inevitable or preventable? Insights from the cardiovascular arena[J]. *COPD*, 2008, 5(3): 187-200.

[4] Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(11): 1344-1351.

[5] Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study[J]. *Heart*, 2004, 90(8): 859-865.

[6] Suissa S. Observational studies of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: misconstrued immortal time bias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,

173(4): 464-465.

[7] 赵玉英, 智光. 评价血管内皮功能的方法[J]. *中华老年心血管病杂志*, 2004, 6(3): 208-210.

[8] 乔华, 何胜虎. 血管内皮细胞功能检测方法及其意义[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(4): 531-533.

[9] 郭瑛, 李燕芹, 刘斌, 等. 血管内皮功能变化与慢性阻塞性肺疾病的关系[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2010, 30(9): 1152-1155.

[10] 余秀兰, 赵华云, 陈伟强, 等. 高血压患者尿微量蛋白水平与血管内皮功能的关系[J]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(1): 156-157.

[11] Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(8): 824-833.

[12] Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes [J]. *Eur J Epidemiol*, 2006, 21(11): 803-813.

[13] Clini E, Cremona G, Campana M, et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonate. Correlates with echo-Doppler assessment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(2 Pt 1): 446-450.

[14] Carratu P, Scoditti c, Maniscalco M, et al. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlated with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension[J] *BMC Pulm Med*, 2008, 26(8): 20.

(收稿日期: 2012-09-12 修回日期: 2012-11-18)

(上接第 293 页)

Survival update for the phase III study of pemetrexed vs. docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 397.

[7] Paz-Ares LG, Altug S, Vaury AT, et al. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 85.

[8] Peterson P, Park K, Fossella F, et al. Is Pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a

Phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in Previously treated Patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thor Oncol*, 2007, 2(8 Suppl 4): S851.

[9] 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]. *Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.

[10] Fidiias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2010, 28(34): 5116-5123.

(收稿日期: 2012-10-17 修回日期: 2012-12-09)