

奈达铂联合培美曲塞和多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较

Comparison of Clinical Effect of Nedaplatin Combined with Pemetrexed and Docetaxel in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

YU Cai-xia, CHENG Dong-jun, YANG Meng-hua, et al.

余彩霞¹, 程东军², 杨梦华¹, 徐婷¹

(1. 商城县人民医院, 河南 商城 465350; 2. 河南省人民医院, 河南 郑州 450000)

摘要: [目的] 对比分析奈达铂联合培美曲塞、多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的疗效, 以及对患者血清可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子(sVCAM-1)的影响。[方法] 选择2013年3月至2016年2月收治的89例非小细胞肺癌患者, 分为培美曲塞组45例和多西他赛组44例。比较两组患者临床疗效、血清肿瘤标志物、sICAM-1、sVCAM-1水平及不良反应发生情况。[结果] 培美曲塞组的总有效率为21.6%(10/45), 而多西他赛组的总有效率为17.6%(8/44), 两组患者的临床总有效率无统计学差异($\chi^2=0.225, P=0.793$); 两组患者的CEA、CYFRA21-1水平均较化疗前显著性下降($P<0.05$), 然而培美曲塞组和多西他赛组之间并无显著性差异($P>0.05$); 两组患者sICAM-1、sVCAM-1水平均较化疗前显著性下降($P<0.05$)。培美曲塞组白细胞减少、贫血、脱发等不良反应的发生率显著性低于多西他赛组。[结论] 奈达铂联合培美曲塞与奈达铂联合多西他赛在治疗晚期非小细胞肺癌的总有效率上无统计学差异, 然而奈达铂联合培美曲塞不良反应较轻, 值得临床推广。

关键词: 非小细胞肺癌; 细胞黏附分子; 肿瘤标志物; 药物疗法; 不良反应

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)05-0448-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B020

2015年,我国癌症新发病例429.2万,死亡人数281.4万^[1]。非小细胞肺癌是肺癌的常见类型,主要包括鳞状上皮细胞癌、腺癌以及大细胞癌,约占肺癌总数的80%~85%^[2]。目前,手术、化疗和放疗是针对非小细胞肺癌主要的治疗手段,然而肺癌早期症状主要是发热、胸痛、咳嗽等,这些症状与呼吸系统其他疾病无异,很容易被患者忽略,在确诊病情时大部分患者已发展为中晚期,此时已失去了手术机会。因此,化疗依然是治疗晚期非小细胞肺癌的主要手段。本文旨在探究奈达铂分别联合培美曲塞、多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果,及对患者血清可溶性细胞间黏附分子sICAM-1、血清可溶性血管黏附分子sVCAM-1的影响,以期从疗效、安全性出发为晚期非小细胞肺癌的化疗方案提供参考。

通讯作者: 余彩霞, 副主任医师, 硕士; 河南省商城县人民医院内分泌科, 河南省商城县金刚台大道西转盘西侧(465350); E-mail: scxyx@163.com

收稿日期: 2016-11-08; **修回日期:** 2016-12-05

1 资料与方法

1.1 一般资料

①所有患者均经病理(穿刺活检、支气管镜活检、淋巴结活检等)证实为非小细胞肺癌;②病例资料完整,均与患者家属签署知情同意书。该研究获得医院伦理委员会批准。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并精神障碍无法配合治疗;③依从性差。

选择河南省商城县人民医院内科2013年3月至2016年2月收治的89例确诊为非小细胞肺癌患者,根据随机数字表法,分为培美曲塞组45例、多西他赛组44例。其中培美曲塞组男性30例,女性15例,平均年龄 54.78 ± 3.6 岁,病理类型包括腺癌14例、鳞癌18例、大细胞癌13例;根据国际肺癌研究协会(IASLC)制定的非小细胞肺癌肿瘤分期标准^[3],临床分期ⅢB期30例,Ⅳ期15例;多西他赛组男性29例,女性15例,平均年龄 56.69 ± 4.9 岁,病理类型

包括腺癌 15 例、鳞癌 19 例、大细胞癌 10 例;肿瘤分期 III B 期 28 例, IV 期 16 例;两组患者基本资料、病理类型及临床分期等方面无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者在化疗前 7 d 至化疗结束后 7 d 均给予口服叶酸 (北京斯利安药业有限公司, 国药准字 H10970079, 400 $\mu\text{g}/\text{d}$), 每三周肌肉注射一次维生素 B12 (焦作福瑞堂制药有限公司, 国药准字 H41021276, 1000 μg), 化疗前 1d 开始连续 3d 口服地塞米松片 (广西万德药业股份有限公司, 国药准字 H20113234, 8mg/d); 培美曲塞组患者在此基础上给予培美曲塞注射 (江苏豪森药业股份有限公司, 国药准字 H20051288) 500 mg/m^2 溶于生理盐水 100ml, 静脉滴注 15~60 min, d_1 , 奈达铂 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20050563) 25 mg/m^2 溶于生理盐水 100ml 静脉滴注 $d_1\sim d_3$ 。多西他赛组给予多西他赛注射 (江苏奥赛康药业股份有限公司, 国药准字 H20064301) 75 mg/m^2 溶于生理盐水 250ml, 静脉滴注 60min, d_1 , 奈达铂 85 mg/m^2 溶于生理盐水 500ml, 静脉滴注 $d_1\sim d_3$ 。21d 为一个治疗周期。

1.3 观察指标

临床疗效: 根据 RECIST 标准评价临床疗效^[4], 分为完全缓解 (CR): 病灶完全消失, 持续时间长达 4 周以上; 部分缓解 (PR): 病灶大面积减少 (大于 50%); 稳定 (SD): 病灶面积减少 25%~50%; 进展期 (PD): 病灶减少面积小于 25% 或者出现新的病灶。总有效率 (RR) 为 CR 与 PR 例数之和与总例数的比值。

血清肿瘤标志物: 所有患者分别在化疗前 1 周及化疗后 1 周, 采集空腹静脉血 5.0ml, 静置、离心后取血清, 于 -80°C 冰箱储存备用。测定血清中肿瘤标志物 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平。

sICAM-1、sVCAM-1 水平检测: 采用酶联免疫法测定患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平, 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司, 具体操作步骤严格按

照试剂盒说明书。

安全性评价: 治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件, 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

培美曲塞组总有效率为 21.6% (10/45), 对照组总有效率为 17.6% (8/44), 两组患者的临床总有效率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.225, P=0.793$) (Table 1)。

2.2 两组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较

治疗前, 两组患者血清中 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平无统计学差异 ($P>0.05$)。化疗后两组患者的 CEA、CYFRA21-1 水平均较化疗前显著性下降 ($P<0.05$), 但培美曲塞组和多西他赛组之间并无显著性差异 ($P>0.05$); 两组患者血清 NSE 水平均较治疗前无明显改善 (Table 2)。

Table 1 Comparison of clinical effect between two groups [n(%)]

Group	N	CR	PR	SD	PD	RR
Pemetrexed group	45	0	10(21.6)	21(47.1)	14(31.3)	10(21.6)
Docetaxel group	44	0	8(17.6)	23(53.0)	13(29.4)	8(17.6)

2.3 两组患者化疗前后 sICAM-1、sVCAM-1 水平比较

治疗前, 两组患者血清中 sICAM-1、sVCAM-1 水平无统计学差异。化疗后, 两组患者的 sICAM-1、sVCAM-1 水平均较化疗前显著性下降 ($P<0.05$), 且培美曲塞组的上述指标显著性低于多西他赛组 ($P<0.05$) (Table 3)。

2.4 两组不良反应比较

两组化疗药物均有一定程度的副作用, 比如白细胞减少、恶心、呕吐、贫血、脱发等, 培美曲塞组白细胞减少、贫血、脱发等不良反应的发生率低于多西他赛组 ($P<0.05$) (Table 4)。

Table 2 Serum CAE, NSE, CYFRA21-1 level between two groups ($\bar{x}\pm s, \text{ng/ml}$)

Tumor marker	Pemetrexed group		t	P	Docetaxel group		t	P
	Before therapy	After therapy			Before therapy	After therapy		
CEA	27.89 \pm 19.13	24.79 \pm 4.42	6.366	0.045	27.63 \pm 17.52	25.19 \pm 3.94	6.212	0.046
NSE	29.21 \pm 17.53	27.82 \pm 10.03	3.220	0.179	29.37 \pm 15.62	26.55 \pm 10.37	3.770	0.167
CYFRA21-1	8.79 \pm 6.02	6.37 \pm 2.29	6.042	0.048	8.93 \pm 6.72	6.44 \pm 2.07	6.274	0.047

Table 3 Comparison of serum sICAM-1, sVCAM-1 level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	sICAM-1		t	P	sVCAM-1		t	P
		Before therapy	After therapy			Before therapy	After therapy		
Pemetrexed group	45	518.6±59.3	369.5±47.2	6.044	0.042	881.6±89.4	456.3±39.4	8.374	0.021
Docetaxel group	44	519.5±56.3	417.0±46.6	6.185	0.040	879.2±91.3	785.3±52.3	5.132	0.049
t		1.030	5.296			1.140	7.440		
P		0.740	0.047			0.680	0.038		

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

Group	N	Hypoleukemia		Nausea, vomiting		Anemia		Hepatic dysfunction		Knackered		Alopecia		Neurotoxicity		Platelet decreasing	
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV
Pemetrexed group	45	25	4	11	3	10	0	8	0	14	7	17	6	7	0	7	1
Docetaxel group	44	23	12	14	1	18	3	7	0	15	4	28a	8	11	1	10	3
χ^2		0.096	5.099	0.599	1.001	1.297	3.175	0.055	-	0.090	0.858	5.591	0.395	1.230	1.034	0.740	1.095
P		0.833	0.024	0.486	0.317	0.255	0.045	0.814	-	0.764	0.354	0.015	0.530	0.267	0.309	0.390	0.295

3 讨论

化学疗法是治疗晚期非小细胞肺癌的主流手段。铂类金属药物是目前临床上应用最为广泛的抗肿瘤药物,在我国约有 75% 左右的化疗方案均以铂类为主。目前主流的铂类药物有顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂等。其中奈达铂是第三代铂类广谱抗癌药,结构上与顺铂类似,通过与 DNA 交联或者形成蛋白质与 DNA 的交联物而阻断 DNA 复制、转录过程,抑制肿瘤细胞增殖。然而在不良反应方面,相较于顺铂,奈达铂导致的胃肠道不适等不良反应较轻^[5]。临床上,为了提高患者生存期及有效率,通常将铂类药物与其他药物联合。培美曲塞是一种以吡咯嘧啶基团为核心结构的抗叶酸制剂,通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程,抑制细胞复制,从而抑制肿瘤的生长。多西他赛属于紫杉类化合物抗肿瘤药物,主要作用机制为加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用,导致形成稳定的非功能性微管束,因而破坏肿瘤细胞的有丝分裂。临床研究表明多西他赛在细胞内半衰期长,浓度高达紫杉醇的 3 倍左右,这也是其抗肿瘤活性远强于紫杉醇的重要原因之一^[6,7]。

本文对比分析奈达铂分别联合培美曲塞、多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的疗效,研究结果表明:奈达铂联合培美曲塞治疗非小细胞肺癌晚期患者的总有效率为 21.6%,奈达铂联合多西他赛治疗总有效率为 17.6%,两组总有效率无统计学差异($P>0.05$);两组患者血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 水平与

化疗前相比,均显著性下降($P<0.05$),且两组之间并无显著性差异($P>0.05$)。王丽娜等^[8]对比多西他赛与培美曲塞单用治疗非小细胞肺癌,发现两组的临床疗效相当,与本研究结果一致。化疗后,两组患者的 sICAM-1、sVCAM-1 水平均较化疗前显著性下降($P<0.05$),且培美曲塞组的 sICAM-1 和 sVCAM-1 显著性低于多西他赛组($P<0.05$);sICAM-1、sVCAM-1 均属于细胞黏附分子,主要在血管内皮细胞表达,参与细胞之间或细胞与细胞外基质之间的相互作用。在机体炎症反应时,可与白细胞或巨噬细胞结合,使白细胞固着在炎症部位的脉管内皮,分泌水解酶损伤内皮组织。已有多项研究表明黏附分子的表达水平与肿瘤转移过程密切相关。该结果提示奈达铂联合培美曲塞可能降低肿瘤细胞转移率,然而远期的临床疗效及该方案是否能够有效降低肿瘤转移率还需长期随访。两组治疗方案行安全性评价结果显示,奈达铂联合培美曲塞组白细胞减少、贫血、脱发等不良反应的发生率低于多西他赛组,提示培美曲塞药物化疗更易被肺癌患者耐受,减少不良反应。该研究结果与其他学者的报道一致^[9,10]。

综上所述,奈达铂联合培美曲塞与奈达铂联合多西他赛在治疗晚期非小细胞肺癌的总有效率上无显著性差异,然而奈达铂联合培美曲塞组不良反应较轻,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Zhu XY, Gao X, Xia SM, et al. Quantificational research on aging population's influence on incidence for lung

- cancer in Jinshan district, Shanghai from 1985 to 2009[J]. China Cancer, 2013, 22(6):432-435.[朱晓云, 高霞, 夏曙梅, 等. 人口老龄化对 1985~2009 年上海市金山区肺癌发病率变化影响的量化研究[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(6): 432-435.]
- [2] Song Y, Yang W. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer: progress in 2014[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2015, 40(1): 10-15.[宋勇, 杨雯. 2014 年晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1):10-15.]
- [3] Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(7):603-612.
- [4] Petriella D, Galetta D, Rubini V, et al. Molecular profiling of Thin-prep FNA samples in assisting clinical management of non-small-cell lung cancer[J]. Molecular Biotechnology, 2013, 54(3):913-919.
- [5] Pang H, Feng T, Lu H, et al. Efficacy and safety of nedaplatin in advanced breast cancer therapy [J]. Cancer Invest, 2016, 34(4):167-172.
- [6] Stinchcombe TE, Borghaei H, Barker SS, et al. Pemetrexed with platinum combination as a backbone for targeted therapy in non-small-cell lung cancer [J]. Clinical Lung Cancer, 2015, 17(1):1-9.
- [7] Imai H, Kaira K, Mori K, et al. Comparison of platinum combination re-challenge therapy and docetaxel monotherapy in non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemoradiotherapy [J]. Springer Plus, 2015, 4(1):1-10.
- [8] Wang LN, Fu YX, Zhang FL, et al. Influence of serum level of sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with non-small cell lung cancer treated with pemetrexed and docetaxel [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2016, 15(7):686-689.[王丽娜, 付英霞, 张凤林, 等. 培美曲塞和多西他赛对非小细胞肺癌化疗患者血清 sICAM-1, sVCAM-1 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(7):686-689.]
- [9] Kaptur S, Riedel F, Erhardt T, et al. Serum concentrations of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with malignant ENT tumors [J]. HNO, 2001, 49(11):910-913.
- [10] 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.
- [11] He X, Wang J, Li Y. Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials [J]. Oncotargets & Therapy, 2015, 8:2023-2031.

第六届中国·棒槌岛国际肿瘤前沿论坛会议预告

由棒槌岛肿瘤学社、中国工程院、大连医科大学主办,浙江省肿瘤医院承办的第六届中国·棒槌岛国际肿瘤前沿论坛定于 2017 年 9 月 22 日~25 日在中国·杭州召开。

此次论坛由中国工程院詹启敏院士(棒槌岛肿瘤学社社长)担任大会主席。此外,我们还邀请到中国工程院院士,国家杰出青年科学基金获得者、长江学者奖励计划获得者等国内外知名专家做主题报告。

论坛以学术报告及讨论的形式介绍肿瘤前沿基础、转化、临床等领域所取得的研究成果,并展望该领域未来发展趋势。届时,论坛还将颁发“第二届国际肿瘤治疗贡献华佗奖”和“第六届孙思邈肿瘤研究与治疗杰出贡献奖”(该奖项第一届得主为华裔著名肿瘤学家 Tak Mak 教授、第二届得主为美国国家医学院、中国工程院外籍院士王存玉教授、第三届得主为美国哈佛大学医学院 Thomas M. Roberts 教授、第四届得主为美国 M.D.Anderson 癌症中心、台湾中央研究院院士 Mien-Chie Hung 教授、第五届得主为美国科学院院士、中国科学院外籍院士王晓东教授)。

我们将以饱满的热情竭诚为大会服务!诚挚邀请您走进魅力杭州,参加此次学术盛会!