

文章编号 1006-8147(2015)04-0332-03

论著

培美曲塞二线治疗晚期肺大细胞癌的疗效和安全性分析

李静敏, 王华庆

(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的: 以多西他赛为阳性对照, 评价培美曲塞单药二线治疗肺大细胞癌的疗效及安全性。方法: 选取 19 例一线化疗方案失败的ⅢB或Ⅳ期肺大细胞癌患者。随机将患者分为试验组($n=11$), 接受培美曲塞(500 mg/m^2), 第 1 天, 21 d 为 1 周期; 对照组($n=8$), 应用多西他赛(75 mg/m^2), 第 1 天, 21 d 为 1 周期。比较两组患者无进展生存期(PFS)、总缓解率(ORR)、临床获益率(CBR)、总生存期(OS)以及不良反应。分析两种单药化疗方案的疗效和安全性。结果: 试验组和对照组 ORR 分别为 18.18%, 12.50%, 差异无统计学意义, $P=0.735$ 。两组中位 PFS 分别为 112 d、86 d; CBR 分别为 57.26%和 48.72%; OS 分别为 355 d、312 d。以上 3 个观察指标试验组均高于对照组, 但差异无统计学意义, P 值分别为 0.165、0.190、0.606。试验组、对照组分别完成(3.27 ± 1.78)、(2.76 ± 1.54)个化疗周期, 差异有统计学意义($P<0.05$)。培美曲塞组粒细胞、血小板减少发生率及脱发症状明显低于多西他赛组($P<0.05$); 而培美曲塞组皮疹发生率高于多西他赛组, 具有统计学意义($P<0.05$)。结论: 培美曲塞单药二线治疗晚期肺大细胞癌疗效与多西他赛相似, 且不良反应少, 耐受性、依从性较好, 安全性更高, 适合晚期肺大细胞癌的临床应用。

关键词 培美曲塞; 多西他赛; 晚期肺大细胞癌; 疗效

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

Effect and safety of second-line pemetrexed in patients with advanced large cell lung cancer

LI Jing-min, WANG Hua-qing

(Department of Lymphoma, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect and safety of pemetrexed in large cell lung cancer (LCLC). **Methods:** Nineteen patients with stage III B/IV LCLC were included, and all patients failed on first-line chemotherapy treatment. Patients were randomly divided into experimental group ($n=11$) and control group ($n=8$), receiving pemetrexed (500 mg/m^2) and docetaxel (75 mg/m^2), respectively on day 1 of each 21-day cycle. The progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), overall survival (OS) and the occurrence of adverse reactions were observed. **Results:** ORR values were 18.18% in pemetrexed versus 12.50% ($P=0.735$) in docetaxel group. Median PFS values were 112 days and 86 days ($P=0.165$), CBR were 57.26% and 48.72% ($P=0.190$), OS were 355 days and 312 days ($P=0.606$) for pemetrexed and docetaxel group, respectively. No statistical differences were found between the above indicators. Experimental group and control group completed (3.27 ± 1.78), (2.76 ± 1.54) cycles respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Adverse reactions were myelosuppression, nausea and vomiting, alopecia, and transient liver function abnormalities. Pemetrexed-treated patients had significantly lower hematologic toxicity ($P<0.05$), on the contrary, the rash incidence was lower in docetaxel group ($P<0.05$). **Conclusion:** The similar effect, superior tolerability and obedience of pemetrexed comparing with docetaxel in this study support the use of single-agent, second-line pemetrexed for advanced LCLC.

Key words pemetrexed; docetaxel; advanced large cell lung cancer; efficacy

支气管肺癌在我国是最常见恶性肿瘤, 其发病率、死亡率已占各种癌症疾病之首。其中 75%~80% 的患者是非小细胞肺癌(NSCLC), 且超过 70% 的患者在确诊时已经属于不适合手术切除的晚期患者^[1]。肺大细胞癌(LCLC)属于 NSCLC 的一种, 发病率较低, 相关报道较少, 其治疗模式多借鉴其他类型 NSCLC。目前晚期 NSCLC 患者治疗主要是联合化

疗, 以铂类加三代化疗药物(紫杉醇、多西紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、吉西他滨)的二药联合化疗方案是标准一线治疗方案^[2], 但其治疗有效率仅 25%~30%^[3]。朱军等^[4]对 92 例 LCLC 患者的回顾性分析显示 1、3、5 年生存率分别为 53.2%、27.1%和 21.5%, 所以有待探索有效的二线治疗方案。培美曲塞是一种新型多靶点抗叶酸药物, 本研究采用培美曲塞与多西他赛单药二线治疗晚期 LCLC, 观察并比较两药的疗效及安全性。

作者简介 李静敏(1990-), 女, 硕士在读, 研究方向: 淋巴瘤内科学; 通信作者: 王华庆, E-mail: huaqingw@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2008年6月–2014年9月,共入组了19例既往曾接受吉西他滨、长春瑞滨联合铂类化疗,但肿瘤进展患者。所有病例均经组织病理学确诊,为不能手术或术后复发转移经一线化疗失败的晚期(ⅢB或Ⅳ期)LCLC患者,至少有1个可评价病灶;KPS评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 个月;未接受过多西他赛与培美曲塞治疗;实验室检查指标基本正常;女性患者未妊娠、不哺乳,用药期间及12个月内有效避孕;签署化疗知情同意书。19例中11例男性,8例女性,年龄39~74岁,KPS评分为 84.36 ± 7.92 。两组一般情况,包括年龄、性别、KPS评分无统计学差异, P 值分别为0.508、1.000、0.644。目标病灶最长径、既往行手术及放疗患者的比例无统计学差异, P 值分别为0.529、0.523、1.000,两组患者具有可比性。

1.2 治疗方法 试验组给予注射用培美曲塞二钠(广州白云山明兴制药有限公司)单药,静脉滴注 500 mg/m^2 ,第1天,每21 d为1周期,共2~6个周期;叶酸:自化疗前5 d至疗后21 d(d_{-5} – d_{21})口服,0.4 mg/次,1次/日;维生素 B_{12} :从第1周期开始使用($1000 \mu\text{g}$,肌肉注射),每3个化疗周期使用1次,首次化疗前第7天(d_7)使用,其后均为化疗当日(d_1)使用(即第4、7周期化疗当日使用);地塞米松:自化疗前1天连续口服,3.75 mg/次,2次/日,共3 d(d_{-1} – d_2)。对照组给予多西他赛(深圳万乐药业有限公司)单药, 75 mg/m^2 ,第1天,每21 d为1周期,共2~6个周期;地塞米松:自化疗前1天连续口服,7.5 mg/次,2次/日,共3 d(d_{-1} – d_2)。治疗期间如出现疾病进展或无法耐受的不良反应,则中止治疗。

每化疗2个周期进行一次疗效评价。具体如下:所有靶病灶消失为完全缓解(CR);靶病灶最长径之和缩小 $\geq 30\%$,至少维持4周,为部分缓解(PR);靶病灶最长径之和增加 $\geq 20\%$ 为进展(PD);介于部分缓解和疾病进展之间为稳定(SD)。治疗过程中,出现PD,则终止治疗,随诊其后续治疗及死亡时间。完成6周期治疗仍CR、PR、SD者需每3月复查1次,随诊其进展时间及死亡时间。记录2组患者PFS、CBR=CR+PR+SD、OS、ORR=CR+PR。其中,CBR、ORR的评估依据RECIST标准。毒性反应按WHO化疗药物毒性反应分级标准判定为I~Ⅳ度,记录治疗期间不良反应发生情况。

1.3 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用 t 检验,非正态分布采用Wilcoxon秩和检验,计数资料采用 χ^2 检

验,所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组患者近期疗效 试验组临床缓解(CR+PR)2例(18.18%),对照组临床缓解1例(12.50%);2组总缓解率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.115, P=0.735$)。试验组临床获益(CR+PR+SD)6例(54.54%),对照组临床获益4例(50%);2组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.038, P=0.845$)。

2.2 试验组与对照组患者远期疗效 见表1。试验组、对照组中位PFS比较及中位OS比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 试验组与对照组远期疗效

Tab 1 Long-term effects of experimental and control group

组别	无进展生存期			总生存期		
	中位 PFS/d	95%CI	P	中位 OS/d	95%CI	P
试验组	112	(85, 150)	0.165	355	(285, 414)	0.606
对照组	86	(56, 96)		312	(212, 401)	

2.3 试验组与对照组患者不良反应比较 不良反应表现为骨髓抑制包括粒细胞减少、血小板减少、贫血,恶心呕吐,肝功能受损等。经比较发现,2组血液学各项指标总发生率相近,但试验组Ⅲ/Ⅳ级白细胞、中性粒细胞减少的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P=0.004, P=0.000$)。试验组血红蛋白降低的发生率高于对照组,有统计学意义($P=0.041$)。试验组丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)升高发生率略高于对照组,其中ALT升高具统计学意义($P=0.010$)。试验组皮疹发生率高于对照组。试验组脱发发生率明显低于对照组($P=0.023$)。2组均未出现因不能耐受不良反应而退出试验的患者。见表2。

表2 试验组与对照组不良反应(%)

Tab 2 Side-effect of experimental and control group(%)

不良反应	试验组($n=11$)	对照组($n=8$)	P
白细胞减少	39.67	38.02	0.895
Ⅲ+Ⅳ级	4.96	17.36	0.004
中性粒细胞减少	37.19	36.36	1.000
Ⅲ+Ⅳ级	6.61	23.14	0.000
血红蛋白降低	41.32	36.36	0.510
Ⅲ+Ⅳ级	8.26	1.65	0.034
血小板减少	11.57	9.09	0.673
ALT升高	18.18	6.61	0.010
AST升高	15.70	8.26	0.112
恶性呕吐	31.40	34.71	0.682
腹泻	1.65	4.13	0.446
皮疹	14.05	1.65	0.000
脱发	8.26	18.18	0.036

3 讨论

LCLC 的发病率较低,但因其诊断标准不同,发病率的报道差异较大。Hanagiri 等^[5]报道 LCLC 的发病率为 5.8% (57/975),Battafarano 等^[6]的报道则为 3.9% (82/2 099),而国内报告普遍在 1%~2%^[7-8]。基于临床上铂类+三代化疗药物的一线治疗方案有效率较低,同时一线治疗失败后部分患者 ECOG 评分仍处于较好状态,所以该类患者可耐受后续的二线治疗。

培美曲塞是新型多靶点抗叶酸化疗药,主要通过干扰 DNA 合成过程中的 3 种关键酶(胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸核苷酸甲酰转移酶)来抑制肿瘤细胞的复制过程,培美曲塞在晚期非鳞非小细胞肺癌的二线治疗中获得广泛认可^[9]。

本研究参照临床试验 JMEI^[10]的研究方法,采用随机、开放、单药、以多西他赛为阳性对照的研究方法,评价培美曲塞单药二线治疗晚期 LCLC 有效性和安全性。共入组 19 例,其中试验组 11 例,对照组 8 例。本研究试验组和对照组中位 PFS 分别为 112 d (3.7 月)、86 d (2.9 月),总缓解率分别为 18.18%、12.50%。Hanna 等^[10]报道的 JMEI 临床研究中,培美曲塞和多西他赛的中位 PFS 均为 2.9 月,总缓解率分别为 9.1%、8.8%。本研究结果与以上试验结果基本一致。郑积华等^[11]报道培美曲塞和多西他赛临床获益率分别为 46.3%、33.3%,本试验临床获益率分别为 57.26%和 48.72%,与上述报道结果基本相近。培美曲塞组、多西他赛组中位 OS 分别为 355 d (11.8 月)、312 d (10.4 月),Perng 等^[12]报道了一项 II 期临床试验,中位 OS 为 11.7 月,两项研究结果相一致。在评估 OS 期间,未采用其他三、四线治疗方案,难免会降低 OS,该问题有待在后续试验中进一步研究。

试验组、对照组分别完成 (3.27±1.78)、(2.76±1.54)个化疗周期,试验组对治疗的耐受性优于对照组($P<0.05$)。两组不良反应多为 I~II 度,患者能耐受、可恢复。以消化道症状(恶性呕吐、便秘)最多见,其次为脱发、皮疹、感染症状。试验组皮疹发生率略高于对照组,可能与对照组地塞米松预防性使用剂量为试验组双倍有关。试验组白细胞、中性粒细胞减少发生率明显低于对照组。培美曲塞组脱发症状明显低于多西他赛组(8.26%、18.18%, $P=0.036$)。多项临床试验^[13-14]也得到了与该试验一致的结论。

综上所述,本项研究显示注射用培美曲塞二钠用于晚期 LCLC 二线治疗,疗效与多西他赛相似,且

培美曲塞耐受性好,对白细胞、中性粒细胞的抑制及脱发副作用低于多西他赛组,有利于改善晚期 LCLC 患者的生存质量,具有安全优势,与国外报道基本一致,值得推广及应用。当然本研究还存在例数少的不足之处,不排除存在选择性偏倚,尚需进一步扩大病例研究。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin H R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010,127(12): 2893
- [2] Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Thorac Dis, 2013,5(Suppl 4): S389
- [3] Kim Y H, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012,70(2):271
- [4] 朱军,陈晓峰,张慧君. 大细胞肺癌术后预后的危险因素及生存分析[J]. 临床肺科杂志, 2009,14(4):489
- [5] Hanagiri T, Oka S, Takenaka S, et al. Results of surgical resection for patients with large cell carcinoma of the lung[J]. Int J Surg, 2010, 8(5):391
- [6] Battafarano R J, Fernandez F G, Fau Ritter J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005,130(1):166
- [7] 赵峻,薛奇,程贵余,等. 107 例大细胞肺癌诊治分析[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(3):213
- [8] 徐启明,周乃康,刘颖,等. 58 例肺大细胞癌的诊断和外科治疗[J]. 中国肿瘤临床,2008,35(1):15
- [9] Tassinari D, Drudi F, Lazzari-Agli L, et al. Second-line treatments of advanced non-small-cell lung cancer: new evidence for clinical practice[J]. Ann Oncol, 2010,21(2):428
- [10] Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, 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
- [11] 郑积华,林金容,谢波,等. 培美曲塞与多西他赛二线随机分组治疗晚期非小细胞肺癌对比分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 12(5):368
- [12] Perng R P, Shih J F, Chen Y M, et al. A phase II study of single-agent docetaxel chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2000,30(10):429
- [13] Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010,28(34): 5116
- [14] Sun C T, Xu X, Sheng W, et al. A meta-analysis of pemetrexed-based doublet compared with pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Bratisl Lek Listy, 2014,115(4):233

(2015-01-17 收稿)