

培美曲塞与厄洛替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效

武宁妮 程 静 吉兆宁

(皖南医学院附属弋矶山医院 肿瘤内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 比较培美曲塞与厄洛替尼单药治疗一线化疗进展的晚期非小细胞肺癌的疗效、不良反应、生活质量及生存期, 为晚期非小细胞肺癌的二线用药提供参考。方法: 回顾性分析我科 2011 年 3 月~2013 年 10 月门诊或住院收治的经病理组织学或细胞学检查证实为晚期非小细胞肺癌且经含铂类药物为一线标准化疗方案治疗失败的患者 90 例。其中培美曲塞组 46 例、厄洛替尼组 44 例。培美曲塞组采用 500 mg/m² 静滴 21 d 一个周期。厄洛替尼组患者餐后 2 h 口服厄洛替尼 150 mg/d。评价两组患者的临床疗效、无进展生存时间(PFS)、中位生存时间(MST)、不良反应和生活质量。结果: 两组患者治疗有效率、疾病控制率、中位 PFS、MST 相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。培美曲塞组主要不良反应是骨髓抑制和胃肠道反应, 厄洛替尼主要不良反应是皮疹和腹泻, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。厄洛替尼组在改善患者综合生活质量方面效果明显, 优于培美曲塞组($P < 0.05$)。结论: 培美曲塞和厄洛替尼单药二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效相似, 不良反应各异, 两者均能改善患者生活质量, 但是厄洛替尼改善更明显。

【关键词】培美曲塞; 厄洛替尼; 癌, 非小细胞肺; 药物治疗

【中图分类号】R 734.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.02.010

Clinical outcomes of pemetrexed and erlotinib as second line therapy for advanced non-small cell lung cancer

WU Ningni ,CHENG Jing ,JI Zhaoning

Department of Medical Oncology ,Yijishan Hospital ,Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy ,toxicity ,quality of life and the median progression-free survival (PFS) using pemetrexed and erlotinib as second line medication for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) . **Methods:** The clinical outcomes were retrospectively examined in 90 patients confirmed as NSCLC by histopathology or cytological examination ,who failed to respond to first-line of platinum-based regimen chemotherapy and underwent second line treatment with pemetrexed($n = 46$) or erlotinib($n = 44$) on outpatient or hospitalization basis between March 2011 and October 2013 in our department. Group pemetrexed received intravenous administration of pemetrexed in dose of 500 mg/m² for 21 days as a chemotherapy episodes and group erlotinib were given oral erlotinib in dose of 150 mg/d by postprandial 2 hour. The two groups were assessed regarding the efficacy ,progression-free survival time (PFS) ,median survival time (MST) ,incidence of toxicity and life quality. **Results:** The two groups were not significant pertaining to effective rate ,disease control rate ,median PFS and MST($P > 0.05$) . The adverse effects in group pemetrexed were associated with bone marrow suppression and gastrointestinal reactions; and erlotinib ,development of skin rash and diarrhea ,which was statistically different($P < 0.05$) . Erlotinib had better improved the quality of life for patients than pemetrexed($P < 0.05$) . **Conclusion:** Although pemetrexed and erlotinib as second line therapy for NSCLC may lead to similar effects and improvement of the quality of life for patients ,yet the adverse effects vary to a certain degree and erlotinib has better outcomes of life quality.

【Key words】pemetrexed; erlotinib; carcinoma; non-small cell lung; medication

肺癌中的最常见的病理类型为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer ,NSCLC) ,其特点是发病率和病死率均高 ,70% 以上患者确诊的时候已失去

了手术的机会 ,属于晚期。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 和美国临床肿瘤学会 (ASCO) 指南的标准一线治疗的方案是铂类为基础的联合其他化疗药物

收稿日期: 2014-07-09

作者简介: 武宁妮(1981-) ,女,主治医师,硕士 (电话) 15155306228 (电子信箱) wuningni@126.com;

程 静,女,副主任医师 (电子信箱) CHJ72314@163.com 通讯作者。

治疗,一线化疗进展以后,二线治疗推荐培美曲塞、多西他赛单药或厄洛替尼、吉非替尼分子靶向治疗^[1]。本研究比较了培美曲塞单药和厄洛替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效和不良反应,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究回顾性分析我科室于2011年3月~2013年10月在门诊或住院收治的经病理组织学或细胞学检查证实为晚期非小细胞肺癌,且

经含铂类药物为一线标准化疗方案治疗失败的患者90例。所有患者均有完善的病历和影像学资料;至少有一个可以评估的病灶(胸部CT检查最大径不小于1cm);Karnofsky评分(KPS)≥60分;用药前血常规、肝肾功能、心电图无明显异常。所有患者入组前均签署知情同意书。90例患者中培美曲塞组46例、厄洛替尼组44例。患者间性别、年龄、KPS评分、病理类型、吸烟史、分期等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者的基本情况(例)

组别	人数(例)	年龄($\bar{x} \pm s$)	男/女	KPS 评分		病理类型 腺癌/腺鳞癌	吸烟史 有/无	ⅢB期/Ⅳ期
				60~70分/70~80分				
培美曲塞组	46	52.80 ± 5.683	36/10	31/15		42/4	30/16	16/30
厄洛替尼组	44	51.73 ± 4.491	29/15	33/11		35/9	26/18	17/27
χ^2 (或 t)值		1.076	1.710	0.634		2.516	0.359	0.144
P 值		0.286	0.191	0.426		0.113	0.549	0.705

1.2 治疗方法 培美曲塞组:将培美曲塞500 mg/m²加入生理盐水100 mL中静滴10 min以上,治疗前7 d开始每天口服叶酸0.4 mg,直至培美曲塞结束后21 d;第1个周期治疗前1周肌注维生素B12 1 000 μg,治疗期间每9周重复1次;在培美曲塞用药前24 h口服地塞米松片,每天2次,每次5 mg,连服3 d。每21 d为1个周期,所有患者均治疗2个周期以上,治疗期间定期复查血常规、肝肾功能、心电图及肿瘤相关影像学检查,治疗2个周期后评价疗效和不良反应。厄洛替尼组:厄洛替尼为罗氏公司生产,用药剂量为150 mg,餐后2 h口服,每日1次,不同时进行其他抗肿瘤治疗,出现疾病进展或不可以耐受的毒副作用则终止服药。

1.3 疗效及毒性评价方法

1.3.1 两组患者治疗期间均定期复查血常规、肝肾功能、心电图,培美曲塞组治疗2个周期后/厄洛替尼组治疗6周后进行肿瘤相关影像学检查,采用WHO实体瘤疗效评价(RECIST)标准^[2]评定疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总有效率(RR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。无疾病进展生存期(PFS),指患者从第一次用药至有客观临床证据证实疾病进展或最后随访截止日的时间间隔。总生存期(OS),指患者第一次用药至任何原因死亡或最后随访截止日的时间。中位生存期(median survival time, MST):又称半数生存期,即当累积生存率为0.5时所对应

的生存时间,表示有且只有50%的个体可以活过这个时间。

1.3.2 参照CTCAE v3.0版标准^[3]对各种不良反应进行评价。

1.3.3 生活质量评定标准 采用以肺癌的Karnofsky(KPS)评分法为基础的评价标准评定生活质量,分为好转:在疗程结束后较治疗前KPS评分增加10分并维持4周以上;稳定:KPS评分无明显变化;恶化:KPS评分减少10分以上。综合生活质量改善率为(好转 + 稳定) / 总例数 × 100%。

1.3.4 随访 患者均经门诊随访或电话随访,随访至2014年5月31日,未出现进展者记录为末次随访时间。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0软件进行统计学的分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,采用Kaplan-Meier法进行生存分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较 培美曲塞组共46例患者,其中CR 0例,PR 18例,SD 14例,PD 14例,RR为39.1%,DCR为69.6%。厄洛替尼共44例患者,其中CR 1例,PR 14例,SD 16例,PD 13例,RR为34.1%,DCR为70.5%。两组有效率相仿,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 两组不良反应的比较 所有患者中,培美曲塞组46例患者不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应

和肝功能损害,骨髓抑制 27 例(58.7%)、恶心呕吐 21 例(45.7%)、肝功能损害 20 例(43.5%)。厄洛替尼组 44 例患者不良反应主要为皮疹和腹泻,其中皮疹 29 例(65.9%),通常在治疗 1 周后出现,一般可自愈、再现或治疗结束而消失。腹泻 17 例(38.6%),通常无需特殊处理。两组患者的不良反

应均为轻度或中度,给予对症治疗后均可缓解,均无治疗相关性死亡。培美曲塞组患者骨髓抑制、恶心呕吐、肝功能异常的发生率高于厄洛替尼组($P < 0.05$),但厄洛替尼组患者的皮疹和腹泻发生率则高于培美曲塞组($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组病例临床近期疗效(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
培美曲塞组	46	0	18	14	14	39.1	69.6
厄洛替尼组	44	1	14	16	13	34.1	70.5
χ^2 值						0.246	0.008
P 值						0.620	0.927

表 3 两组患者治疗的不良反应发生率比较(%)

毒副反应	培美曲塞组(n=46)					厄洛替尼组(n=44)					χ^2 值	P 值
	发生例数				发生率 (%)	发生例数				发生率 (%)		
	I 级	II 级	III 级	IV 级		I 级	II 级	III 级	IV 级			
骨髓抑制	15	12	0	0	58.7	8	3	0	0	25	10.467	0.001
恶心呕吐	12	9	0	0	45.7	6	2	0	0	18.2	7.771	0.005
腹泻	5	0	0	0	10.9	10	7	0	0	38.6	9.388	0.002
皮疹	5	1	0	0	13	20	9	0	0	65.9	26.447	0.000
肝功能损害	15	5	0	0	43.5	7	2	0	0	20.1	5.459	0.019

2.3 两组生存分析的比较 培美曲塞组患者的中位 PFS 为 178 d(5.9 个月),总生存期为 3~26 个月,MST 为 10 个月;厄洛替尼组患者的中位 PFS 为 205 d(6.8 个月),总生存期为 3~29 个月,MST 为 11 个月。两组相比,中位 PFS 差异无统计学意义($P = 0.578$,图 1),两组 MST 差异无统计学意义($P = 0.530$,图 2)。

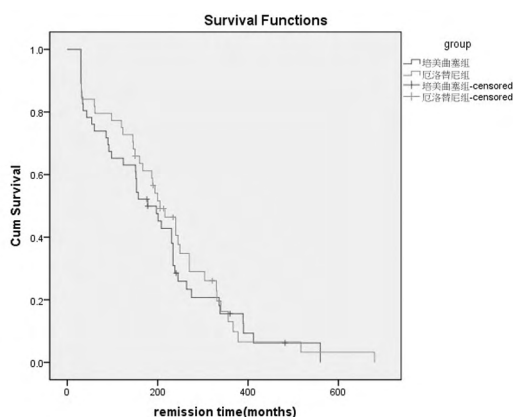


图 1 两组无进展生存曲线($P = 0.578$)

2.4 两组生活质量的评估 培美曲塞组患者的综合生活质量改善率为 60.9% (28/46),而厄洛替尼组患者的综合生活质量改善率为 81.8% (36/44),厄洛替尼组在改善患者综合生活质量方面效果明

显,症状缓解最明显的是咳嗽、气促、胸痛以及乏力。两组综合生活质量改善率的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

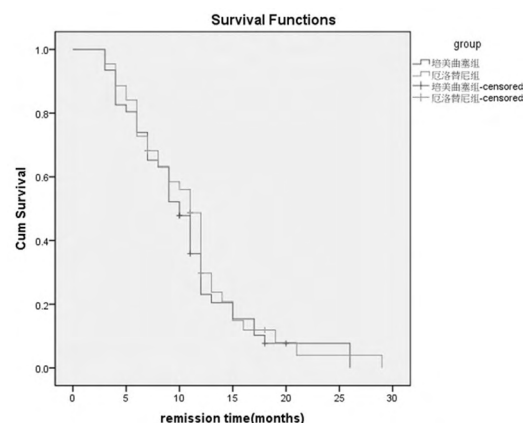


图 2 两组总生存曲线($P = 0.530$)

表 4 两组患者生活质量评价(%)

组别	例数	好转	稳定	恶化	改善率(%)
培美曲塞组	46	12	16	18	28(60.9)
厄洛替尼组	44	19	17	8	36(81.8)

注: $\chi^2 = 4.804$ $P = 0.028$

3 讨论

肺癌是全球和我国发病率和病死率均居首位的恶性肿瘤,并且发病率呈上升趋势^[4]。NCCN 指南推荐对 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性或状态未知的晚期 NSCLC 患者,含铂双药化疗或联合抗血管生成药物是一线标准治疗方案;培美曲塞或多西他赛单药化疗或 EGFR-TKI(厄洛替尼或吉非替尼)是二线推荐治疗方案^[1]。

培美曲塞是一种结构上含有核心为吡咯嘧啶基团的多靶点抗代谢药,属于叶酸类似物,通过还原型叶酸载体进入细胞内后,在叶酸多谷氨酸合成酶的催化下,在体内可转化成有活性的多聚谷氨酸盐,且对多个叶酸依赖酶有很强的抑制作用,包括腺苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶、甘氨酸胺核苷酸转甲酰酶和氨基咪唑羧酰胺核苷甲酰转移酶,可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^[5]。因此,2004年8月美国FDA批准培美曲塞可用于复治的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的二线治疗^[6]。研究表明,培美曲塞无论是单药还是联合治疗晚期非小细胞肺癌患者均有临床获益^[7-9]。本研究结果显示,培美曲塞组二线治疗晚期非小细胞肺癌患者的RR为39.1%,DCR为69.6%,中位PFS为5.9个月,MST为10个月,与国内文献报道相近^[10]。

分子靶向药物有别于一般细胞毒药物的作用机制,具有疗效显著而不良反应轻的优势。EGFR在细胞的信号传导通路中起重要作用,EGFR一旦被激活,可导致肿瘤细胞内酪氨酸激酶活化和受体自身磷酸化,后者通过Ras-Raf-MAPK、JAK-STAT和PI3K-Akt等信号传导途径将信号传递到核内,从而促使细胞增殖、血管生成、转移和抑制细胞凋亡^[11]。厄洛替尼是口服的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),通过与ATP竞争性结合EGFR的胞内部分直接抑制EGFR酪氨酸激酶并减少EGFR的自身磷酸化作用,导致细胞停止生长和促进凋亡,目前已被我国SFDA批准用于二线治疗晚期非小细胞肺癌。有研究表明厄洛替尼不仅能延长生存期,还能显著改善肿瘤相关症状和生活质量^[11-12]。本研究中,厄洛替尼组共44例患者,RR为34.1%,DCR为70.5%,中位PFS为6.8个月,MST为11个月,与既往国内文献报道一致^[11,13]。

本研究还观察了培美曲塞和厄洛替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌患者的不良反应。结果显示,培美曲塞组和厄洛替尼组的患者在治疗中的不良反应是有差异的,46例培美曲塞组患者主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损害,骨髓抑制有27例(58.7%)、胃肠道反应有21例(45.7%)、肝功能损害有20例(43.5%),补充叶酸和维生素B12可大大减轻不良反应且不影响疗效;44例厄洛替尼组患者主要不良反应为皮疹和腹泻,皮疹有29例(65.9%)、腹泻有17例(38.6%)。患者所有不良反应均为轻度或中度,无重度或治疗致死性不良反应,经对症治疗后均可以缓解。

近年来,随着医学模式由生物医学向生物-心理-社会医学模式的转变,生活质量在肿瘤学领域越来越受到重视,已经成为国际公认的临床治疗终点目标之一,生活质量也是对患者进行整体状况评估、预后预测及疗效评价必要的参考指标^[14]。本研究结果显示,和治疗前状态相比,培美曲塞和厄洛替尼均能不同程度地改善患者的生活质量,但是厄洛替尼组患者的综合生活质量改善率明显高于培美曲塞组患者($P < 0.05$),提示明显改善患者的症状和提高生活质量是厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的优势。晚期非小细胞肺癌患者通常伴有远处的广泛转移,咳嗽、气促、胸痛以及乏力等不适症状明显,若化疗药物出现严重不良反应会造成生活质量的下降,因此,厄洛替尼高效低毒、给药方便、依从性好的特点为一般身体状况较差的患者尤其是老年患者带来了新的药物选择。

综上,培美曲塞和厄洛替尼单药二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效相似、不良反应各异,且两者均能改善患者生活质量,为晚期非小细胞肺癌患者的治疗提供了更多选择。

【参考文献】

- [1] NCCN clinical practice guidelines in oncology//Non-small cell lung cancer[M]. Version 2, 2013: 15-19.
- [2] 鲍云华,李俭杰.介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)[J].中国肺癌杂志,2005,12(1):84-85.
- [3] Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(1): 19-22.

骨髓 Pim-1 和 C-myc 表达在初诊多发性骨髓瘤中的临床意义

齐 晶 徐又海 汪兴洪

(皖南医学院附属弋矶山医院 血液内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨莫罗尼鼠白血病病毒前病毒整合基因-1(proviral integration of moloney murine leukemia virus ,Pim-1) 及 C-myc 在初诊多发性骨髓瘤(multiple myeloma ,MM) 发病机制中的可能作用。方法: 采用 RT-PCR 检测 22 例 MM 患者骨髓及 10 例非恶性血液病患者骨髓中 Pim-1 mRNA 及 C-myc mRNA 的表达水平。结果: 在初诊的多发性骨髓瘤患者中 Pim-1 和 C-myc 基因的表达显著高于对照组 ,二者比较有差异性($P < 0. 05$); Pim-1 和 C-myc 基因的表达成正相关($r = 0. 577$, $P < 0. 01$) 。结论: Pim-1 及 C-myc 基因的过度表达 在多发性髓瘤的发生发展中可能具有协同作用。

【关键词】Pim-1; C-myc; 原癌基因; 多发性骨髓瘤; RT-PCR

【中图分类号】R 733. 3 **【文献标识码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2015. 02. 011

Expression of Pim-1 and c-myc in newly diagnosed multiple myeloma

QI Jing ,XU Youhai ,WANG Xinghong

Department of Hematology ,Yijishan Hospital ,Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To explore the mechanisms of proviral integration site for moloney murine leukemia virus 1(Pim-1) and c-myc in the pathogenesis of multiple myeloma(MM) . **Methods:** Reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR) was used to detect the Pim-1 mRNA and c-myc mRNA level in the bone marrow specimens from 22 newly diagnosed MM cases and 10 cases of non-hematological malignancies. **Results:** The level of Pim-1 mRNA and c-myc mRNA in newly diagnosed MM cases was significantly higher than that of control group($P < 0. 05$) and the Pim-1 mRNA expression was positively correlated with c-myc mRNA($r = 0. 577$, $P < 0. 01$) . **Conclusion:** Over-expression of Pim-1 and c-myc in MM indicates that the two proto-oncogenes may be synergetic effect in the pathogenesis and progression of this entity.

【Key words】Pim-1; c-myc; proto-oncogene; multiple myeloma; RT-PCR

收稿日期: 2014-08-17

作者简介: 齐 晶(1988-) ,女,住院医师 (电话) 18655306297 (电子信箱) yjsqijing@ 163. com;

汪兴洪,男,主任医师 (电子信箱) yjswangxinghong@ 163. com 通讯作者。

[4] Siegel R ,Naishadham D ,Jemal A. Cancer statistics ,2012 [J]. CA Cancer J Clin ,2012 ,62(1) : 10 - 29.

[5] Sobieski MA 2nd ,Graham JD ,Pappas PS ,et al. Reducing the effects of the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass can single dose steroids blunt systemic inflammatory response syndrome [J]. ASAIO J ,2008 ,54(2) : 203 - 206.

[6] 陶玲,卓文磊,杨帆. 培美曲塞联合铂类治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析 [J]. 重庆医学 ,2012 ,41(1) : 44 - 46.

[7] 蔡蔚,蒋磊,孙静平等. 国产培美曲塞联合卡铂一线治疗老年 IV 期肺腺癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志 ,2013 ,18(3) : 233 - 237.

[8] 王强,马玲,申红丽,等. 培美曲塞联合铂类一线治疗晚期 NSCLC 疗效与安全性 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志 ,2014 ,21(1) : 61 - 66.

[9] 戴宏宇,徐玲,夏春伟,等. 吉非替尼对比培美曲塞二线治疗晚期非鳞型非小细胞肺癌的随机对照临床研究 [J]. 中国肺癌杂志 ,2013 ,16(8) : 405 - 410.

[10] 赵利红,汪海岩,张德芳. 培美曲塞与吉非替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床对比分析 [J]. 中国肿瘤临床与康复 ,2013 ,20(11) : 1235 - 1238.

[11] 黄逸生,杨衿记,黄玉娟,等. 厄洛替尼二、三线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国肺癌杂志 ,2009 ,12(5) : 412 - 416.

[12] 程刚. 靶向治疗药物特罗凯的药代动力学优势 [J]. 中国肺癌杂志 ,2009 ,6(12) : 619 - 622.

[13] 毋永娟,崔荣,华云旗,等. 培美曲塞与厄洛替尼维持治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国全科医学 ,2011 ,14(9) : 966 - 968.

[14] Douglas SL ,Daly BJ. The impact of patient quality of life and spirituality upon caregiver depression for those with advanced cancer [J]. Palliat Support Care ,2012 ,Nov 27: 1 - 8. [Epub ahead of print]