

培美曲塞联合奈达铂方案治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的安全性评价

赵冰清^{1*}, 焦园园¹, 李 然¹, 郭子寒², 范丽萍², 张艳华^{1#}(1.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2.北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1953-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.26

摘要 目的:评价培美曲塞联合奈达铂方案治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的安全性。方法:采用回顾性分析法,对我院2013年1月—2014年4月使用培美曲塞联合奈达铂方案治疗的83例经病理组织学或细胞学检查确诊的晚期非鳞非小细胞肺癌病例进行分析。治疗方法为:培美曲塞500 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注10~15 min, d1; 奈达铂75 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注, d1。21 d为1个周期。按照美国国立癌症研究院通用毒性标准4.0版(NCI-CTC v4.0)评价不良反应。结果:83例可评价患者共进行235次化疗,人均化疗2.83次,共发生不良反应102次,涉及51例患者,无因不良反应而中断治疗者。本研究中发生的不良反应主要是骨髓抑制、胃肠道反应及肝功能受损,多为I/II度,III/IV度不良反应发生率较低。其中粒细胞减少发生率为32.53%,胃肠道反应(恶心、呕吐)发生率为31.32%,转氨酶异常升高发生率为15.66%。结论:培美曲塞与奈达铂联合方案安全性较好,患者易于耐受。

关键词 培美曲塞; 奈达铂; 联合用药; 非鳞非小细胞肺癌; 不良反应

Safety Evaluation of Pemetrexed Combined with Nedaplatin in the Treatment of Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer

ZHAO Bing-qing¹, JIAO Yuan-yuan¹, LI Ran¹, GUO Zi-han², FAN Li-ping², ZHANG Yan-hua¹(1.Dept. of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research /Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research Ministry of Education, Beijing 100142, China; 2.Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the safety of pemetrexed combined with nedaplatin in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer (ANSCLC). METHODS: Retrospective analysis was conducted to analysis the 83 patients with ANSCLC diagnosed by histological or cytological and treated by pemetrexed combined with nedaplatin in our hospital from Jan. 2013 to Apr. 2014. Patients were given pemetrexed 500 mg/m² adding into 0.9% sodium chloride injection 100 ml for 10-15 min, iv, d1 and nedaplatin 75 mg/m², iv, d1. 21 d was a period. NCI-CTC v4.0 toxicity and adverse reaction (ADR) evaluation standard was used to evaluate the ADR. RESULTS: Totally 235 chemotherapy were conducted for the 83 evaluable patients with the average of 2.83 chemotherapy; there were 102 ADRs involving 51 patients and no treatment interruption happened because of the ADR. The ADRs were mainly marrow suppression, gastrointestinal reactions and liver dysfunction, most of which were I/II degree and the incidence of ADR with III/IV degree was low. The incidence of neutropenia, gastrointestinal reactions (nausea and vomiting) and abnormally elevated of transaminase was respectively 32.53%, 31.32% and 15.66%. CONCLUSIONS: Pemetrexed combined with nedaplatin has good safety with good compliance.

KEYWORDS Pemetrexed; Nedaplatin; Drug combination; Non-squamous non-small cell lung cancer; Adverse reaction

肺癌在许多国家和地区的发病率和死亡率都逐年增高,尤其近30年来,肺癌已成为严重影响公众身体健康的常见恶性肿瘤。我国卫生行政部门疾病控制局公布的资料显示:1970年我国肺癌死亡率为5.46/10万,为癌症死亡的第4位;1990年我国肺癌死亡率上升至17.54/10万,为癌症死亡的第3位;2005年我国肺癌死亡率上升至30.83/10万,为癌症死亡的第

1位。WHO将肺癌分为两大类:非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)。其中,NSCLC占有肺癌病例的85%以上。参考美国国立综合癌症网络(NCCN)NSCLC临床实践指南(2014年第4版),现已有多种治疗晚期NSCLC有效的药物用于临床,包括铂类、紫杉类、长春瑞滨、培美曲塞(Pemetrexed, PEM)、吉西他滨等。目前, NCCN指南已经将培美曲塞联合顺铂方案作为晚期非鳞NSCLC患者的标准治疗方案^[1]。培美曲塞是一种全合成的多靶点抗叶酸化疗药物,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。培美曲塞的主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道

* 药师。研究方向:临床药学。电话:010-88196338。E-mail: bingqingzhao@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-88196206。E-mail:zyh8812@163.com

反应、转氨酶升高、皮肤反应等。奈达铂(Nedaplatin, NDP)是第二代铂类抗癌药,其抗癌机制与顺铂相似,但胃肠道反应及肾毒性较顺铂低,无需水化,主要不良反应表现为骨髓抑制。

目前,培美曲塞联合奈达铂方案治疗NSCLC的临床研究国内已有报道,但单个试验样本量较少,且对不良反应关注度不足^[2-5]。为进一步评价培美曲塞联合奈达铂方案治疗非鳞NSCLC的安全性,本文回顾性分析83例培美曲塞联合奈达铂方案治疗晚期非鳞NSCLC的不良反应的临床表现及发生率,每例病例均根据发生的最严重不良反应进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2013年1月1日-2014年4月30日于我院住院的晚期非鳞NSCLC患者83例,其中男性43例,女性38例,性别不详者2例;年龄30~77岁,中位年龄57岁,年龄<65岁65例,≥65岁18例。均经组织病理学和/或细胞学检查确诊,其中腺癌79例,大细胞癌3例,肉瘤样癌1例;根据国际TNM分期:IVB期18例,IV期65例;预计生存期≥3个月。患者体力状况(PS)评分0~2分;并进行血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图等检查,均无化疗禁忌证。

1.2 治疗方法

培美曲塞500 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液(生理盐水)100 ml中静脉滴注10~15 min,奈达铂75 mg/m²加入生理盐水500 ml中静脉滴注,均第1天给药,21 d为1个周期。每例患者化疗2个周期后根据实体瘤的疗效评价标准(RESIST)评价疗效,对于病情稳定及有效者继续应用该方案,化疗最多可达6个周期。在培美曲塞治疗前1周开始每日口服补充叶酸400 μg,持续至治疗结束后21 d;第1次培美曲塞给药前1周内肌内注射维生素B₁₂1 000 μg,之后每9周1次,直到最后1个治疗周期结束后3周。培美曲塞给药前1天、给药当天和给药后1天口服地塞米松片4 mg,每日2次。化疗前30 min常规给予5-羟色胺(HT)₃受体拮抗药止吐治疗。化疗期间监测血常规、肝功能、肾功能,出现Ⅲ/Ⅳ度骨髓抑制时给予粒细胞集落刺激因子对症治疗。

1.3 不良反应评价

根据美国国立癌症研究院通用毒性标准4.0版(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 4.0, NCI-CTC v4.0)评价不良反应,共分为4级。NCI-CTC v4.0毒副反应评价分级标准见表1。

2 结果

全组83例患者共进行235次化疗,人均化疗2.83次,共发生不良反应102次,涉及51例患者,无因不良反应而中断治疗者。本研究中发生的不良反应主要是骨髓抑制、胃肠道反应及肝功能受损,多为Ⅰ/Ⅱ度,Ⅲ/Ⅳ度不良反应发生率较低。其中,粒细胞减少发生率为32.53%(27/83),Ⅲ/Ⅳ度发生率为12.05%(10/83);胃肠道反应(恶心、呕吐)发生率为31.32%(26/83),均为Ⅰ/Ⅱ度;转氨酶异常升高发生率为15.66%(13/83),Ⅲ/Ⅳ度发生率为1.20%(1/83);其他如皮肤反应、过敏反应发生率均低,具体发生率见表2。

表1 NCI-CTC v4.0毒副反应评价分级标准

Tab 1 NCI-CTC v4.0 toxicity and ADR evaluation grading standards

不良反应	毒性分级			
	1	2	3	4
中性粒细胞减少	1 500~2 000/mm ³	1 000~1 500/mm ³	500~1 000/mm ³	<500/mm ³
血小板减少	75 000~100 000/mm ³	50 000~75 000/mm ³	25 000~50 000/mm ³	<25 000/mm ³
贫血	10.0 g/dl≤血红蛋白(HGB)<正常值下限	8.0 g/dl≤HGB<10.0 g/dl	6.5 g/dl≤HGB<8.0 g/dl	HGB<6.5 g/dl
胃肠道反应 恶心	食欲降低,不伴进食习惯改变	经口进食明显减少	经口摄入能量和水分不足;需要鼻饲,全肠外营养或者住院	危及生命;需要紧急治疗
呕吐	24 h内发作1~2次(间隔5 min)	24 h内发作3~5次(间隔5 min)	24 h内发作≥6次(间隔5 min);需要鼻饲,全肠外营养或住院治疗	危及生命;需要紧急治疗
转氨酶异常升高	正常值上限~3倍正常值上限	3~5倍正常值上限	5~20倍正常值上限	>20倍正常值上限

表2 培美曲塞联合奈达铂方案治疗晚期非鳞NSCLC的不良反应类型分布

Tab 2 Distribution of ADR types of pemetrexed combined with nedaplatin in the treatment of ANSCLC

不良反应	Ⅰ度		Ⅱ度		Ⅲ度		Ⅳ度		合计	
	例数	发生率, %	例数	发生率, %	例数	发生率, %	例数	发生率, %	例数	发生率, %
粒细胞减少	5	6.02	12	14.46	9	10.84	1	1.20	27	32.53
血小板减少	1	1.20	1	1.20	3	3.61	1	1.20	6	7.23
贫血	1	1.20	2	2.41	1	1.20	2	2.41	6	7.23
胃肠道反应	19	22.89	7	8.43	0	0	0	0	26	31.32
转氨酶异常升高	7	8.43	5	6.02	1	1.20	0	0	13	15.66
皮肤反应	2	2.41	1	1.20	1	1.20	0	0	4	4.82
过敏反应	2	2.41	0	0	0	0	0	0	0	0

3 讨论

培美曲塞是基于经典的抗代谢类药物甲氨蝶呤和氟尿嘧啶基础上研制的新一代抗代谢药。它作用于叶酸依赖性代谢途径中的胸苷酸合成酶(rT11s)、二氢叶酸还原酶和甘氨酸酰胺核苷甲酰基转移酶等,这些酶影响嘌呤和胸腺嘧啶核苷合成的整个过程^[6]。培美曲塞的常见副作用是血液学毒性,以中性粒细胞减少为显著,常为剂量限制性毒性。另外,恶心、皮疹、黏膜炎、腹泻、疲乏及感觉异常也为多发的不良反应。其他不良反应还有肝、肾功能异常及呕吐、便秘等。培美曲塞的毒性与患者的叶酸及维生素B₁₂水平有关^[7]。因此,在培美曲塞的治疗过程中通过叶酸和维生素B₁₂的补充能够改善其安全性。

Hanna N等^[8]进行的培美曲塞与多西他赛二线治疗NSCLC的Ⅲ期临床研究表明,二者治疗的总体有效率、疾病稳定率及中位生存期差异无统计学意义,但培美曲塞Ⅲ/Ⅳ度的白细胞减少明显低于多西他赛组。培美曲塞毒副作用较轻,与其他化疗药物联合治疗有效率明显提高。JMDB研究显示,培美曲塞+顺铂一线治疗非鳞NSCLC患者,客观疗效与生存益处显著优于吉西他滨+顺铂,且培美曲塞联合顺铂方案导致的Ⅲ/Ⅳ度血液毒性发生率明显偏低^[9]。

奈达铂化学名为顺-甘醇酸二氨合铂,为第二代铂类,其抗癌作用机制与顺铂相同,主要是与核苷反应生成核苷-铂结合物,以与顺铂同样的途径与DNA结合,抑制DNA的复制,其溶出度大约是顺铂的10倍^[10]。由于顺铂可能导致严重的恶心、

呕吐等消化道反应和较强的肾毒性,临床上限制了其应用。近年来,以铂类新药替代顺铂治疗NSCLC的临床试验不断开展,而奈达铂则是铂类新药的代 表。目前,奈达铂在肺癌中广泛应用,具有抗癌谱广、有效率高、肾毒性和胃肠道毒性较低的特点。其与顺铂不完全交叉耐药,无需水化,但骨髓抑制尤其是血小板下降毒性高于顺铂。

本回顾性分析显示,83例晚期非鳞NSCLC患者在培美曲塞联合奈达铂方案治疗期间,发生的不良反应主要是骨髓抑制、胃肠道反应及肝功能受损。其中,粒细胞减少发生率为32.53%,Ⅲ/Ⅳ度发生率为12.05%;贫血发生率为7.23%,Ⅲ/Ⅳ度发生率为3.61%;血小板减少发生率为7.23%,Ⅲ/Ⅳ度发生率为4.82%。提示骨髓抑制仍是培美曲塞联合奈达铂方案的主要毒性。在本研究中,1例患者使用培美曲塞联合奈达铂方案化疗4个周期后,出现了Ⅳ度全血系降低(Ⅳ度中性粒细胞下降,Ⅳ度血小板下降,Ⅳ度血红蛋白减少),详细询问患者,得知其院外长期应用红豆杉,考虑患者出现严重骨髓抑制可能与此有关。本研究中胃肠道反应发生率为31.32%,均为Ⅰ/Ⅱ度,主要表现为恶心、呕吐。转氨酶异常升高发生率为15.66%,Ⅲ/Ⅳ度发生率为1.20%。本研究的骨髓抑制、胃肠道反应、皮肤毒性发生率与朱方等^[11]的研究结果类似。有文献将培美曲塞联合奈达铂用于二线NSCLC,共入组42例,绝大多数为非鳞癌,主要不良反应为骨髓抑制、疲乏、胃肠道反应,多为Ⅰ/Ⅱ度。其中,粒细胞下降发生率为64.3%,Ⅲ/Ⅳ度发生率为16.7%;恶心、呕吐发生率为47.6%,Ⅲ/Ⅳ度发生率为4.8%^[4]。与陆筱灵等^[4]的研究结果相比,本研究的不良反应发生率整体偏低,这可能与本研究中每例患者的培美曲塞预处理均给到标准剂量有关。

本研究中共有4例患者出现了皮肤反应,其中3例为Ⅰ/Ⅱ度,包括皮肤色素沉着、全身皮肤弥漫浅表静脉炎、皮疹,均未给予特殊治疗。另有1例患者发生Ⅲ度皮肤反应,在化疗2个周期结束后出现全身皮疹、瘙痒明显且影响日常活动,在当地医院静脉滴注葡萄糖酸钙等药物5d后,皮疹逐渐消退,伴有色素沉着。第3周期化疗并未因此减量。皮肤反应是培美曲塞常见的不良反应,主要表现为皮疹/脱屑,在中国人群中发生率在10%以上,但多数为Ⅰ/Ⅱ度反应^[12]。关于奈达铂导致的皮肤反应临床报道较少,一般为急性过敏反应。

本研究中有2例患者出现了过敏反应,其中1例发生在化疗第2周期,患者静脉滴注奈达铂时出现心慌、憋气、呼吸困难、大汗淋漓,四肢出现红色斑丘疹,停止静脉滴注奈达铂后好转,考虑可能为奈达铂过敏引起,暂停化疗(此时培美曲塞已静脉滴注完毕)。第3周期化疗前评估,疾病进展,遂更换化疗方案。另外1例患者是在培美曲塞联合奈达铂方案第1周期奈达铂静脉滴注时,不受控制咳嗽,暂停化疗。休息60min后症状缓解,再次给予奈达铂,减缓静脉滴注速度,未再诉不适。过敏反应是奈达铂静脉滴注过程中常见不良反应之一,一般表现为心慌、胸闷、大汗、皮疹、瘙痒等。类似该患者静脉滴注奈达铂过程中出现不受控制咳嗽等状况,国内文献尚无此类报道。

综上所述,培美曲塞联合奈达铂方案顺应性好、无需水化,且患者易于耐受,不良反应主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应及肝功能受损。因此药师在临床工作中,对选择培美曲塞联合奈达铂方案化疗的患者须定期监测其血常规、血生化,注意患者是否出现胃肠道反应,化疗期间还需密切观察患者的全身情况,警惕严重过敏反应。

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer, Version 4[EB/OL].[2014-06-05].<http://www.nccn.org/professionals>.
- [2] 郭刚,陈楠,李高峰,等.培美曲塞联合奈达铂二线治疗肺腺癌临床观察[J].实用临床医药杂志,2011,15(19):105.
- [3] 卢辉,张倩,刘丽英.培美曲塞联合奈达铂一线治疗晚期肺腺癌的临床观察[J].肿瘤基础与临床,2014,27(2):111.
- [4] 陆筱玲,卢玮东,许震,等.培美曲塞联合奈达铂方案二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].癌症进展,2012,10(4):415.
- [5] 余晶晶,左玮,张伟.培美曲塞联合奈达铂一线治疗晚期肺腺癌30例临床观察[J].江西医药,2011,46(9):820.
- [6] 李树婷,马飞,孙燕.抗肿瘤代谢新药:培美曲塞[J].癌症进展,2005,3(5):471.
- [7] Niyikiza C, Baker SD, Seitz DE, et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(7):545.
- [8] 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.
- [9] Cscagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21):3543.
- [10] Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 42(3):317.
- [11] 朱方,徐瀚峰,郑勤,等.培美曲塞联合奈达铂治疗晚期非鳞状NSCLC的疗效分析[J].实用癌症杂志,2014,29(3):333.
- [12] 周彩存,吴一龙,孙燕,等.组织学类型对培美曲塞治疗中国晚期非小细胞肺癌二线及一线后维持治疗患者的综合分析[J].中华肿瘤杂志,2014,36(1):29.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-11-25)

(编辑:李 劲)