

热疗联合培美曲塞、顺铂治疗中晚期肺腺癌的疗效分析

郑国宝*,张建国(解放军第150中心医院肿瘤科,河南 洛阳 471031)

中图分类号 R246.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4658-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.14

摘要 目的:观察热疗联合培美曲塞、顺铂治疗中晚期肺腺癌的疗效和安全性。方法:回顾性分析120例中晚期肺腺癌患者资料,按治疗方案不同分为对照组(60例)和观察组(60例)。对照组患者给予注射用培美曲塞二钠 500 mg/m^2 ,静脉滴注, d_1 +注射用顺铂 75 mg/m^2 ,静脉滴注, d_{2-4} (分3 d使用)。21 d为1个周期,至少化疗2个周期。观察组患者在对照组化疗的基础上行热疗每月1次,共2~4次。观察两组患者的临床疗效,生活质量改善情况及毒副反应发生情况。结果:两组患者至少接受2个周期治疗。观察组患者总有效率(63.3%)显著高于对照组(36.7%),生活质量改善率(60.0%)显著高于对照组(33.3%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者Ⅲ~Ⅳ度肝肾功能损害、骨髓抑制、消化道反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:热疗联合培美曲塞、顺铂治疗中晚期肺腺癌的疗效显著,可提高生存质量,且未增加严重毒副反应的发生率。

关键词 热疗;培美曲塞;顺铂;中晚期肺腺癌;疗效;安全性

Analysis of Therapeutic Efficacy of Hyperthermia Combined with Pemetrexed and Cisplatin in the Treatment of Medium and Advanced Lung Adenocarcinoma

ZHENG Guobao, ZHANG Jianguo (Dept. of Oncology, No. 150 Center Hospital of PLA, Henan Luoyang 471031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of hyperthermia combined with pemetrexed and cisplatin for medium and advanced lung adenocarcinoma. **METHODS:** Medical information of 120 patients with medium and advanced lung adenocarcinoma were analyzed retrospectively. They were divided into control group (60 cases) and observation group (60 cases) according to therapy method. Control group was given Pemetrexed disodium for injection 500 mg/m^2 intravenously, d_1 +Cisplatin for injection 75 mg/m^2 intravenously, d_{2-4} . A treatment course lasted for 21 d, and both received 2 courses of treatment at least. Observation group was additionally given hyperthermia, once a month, 2-4 times in total, on the basis of control group. Clinical efficacies, the improvement of life quality and the occurrence of toxic reaction were observed in 2 groups. **RESULTS:** Both groups received 2 courses of treatment at least. Total response rate of observation group (63.3%) was significantly higher than that of control group (36.7%), and the improvement rate of life quality (60.0%) was significantly higher than control group (33.3%), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in III-IV degree liver and renal function injury, myelosuppression or the incidence of gastrointestinal tract between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Hyperthermia combined with pemetrexed and cisplatin shows significant therapeutic efficacy for medium and advanced lung adenocarcinoma and improves survival quality without increasing the occurrence of toxic reaction.

KEYWORDS Hyperthermia; Pemetrexed; Cisplatin; Medium and advanced lung adenocarcinoma; Therapeutic efficacy; Safety

肺癌是我国最常见的一种恶性肿瘤,近年来我国肺癌死亡率高居恶性肿瘤首位,其中80%的肺癌患者确诊时已丧失手术机会^[1],放化疗效果不理想,尤其是晚期非小细胞肺癌(NSCLC)^[2],因此综合治疗就显得尤为重要。随着医学科学的发展,恶性肿瘤的诊治手段日益增多,其治疗效果也逐渐提高。肿瘤热疗是利用物理能量在组织中沉淀而产生热疗效应,使肿瘤组织温度上升到有效的治疗温度,并维持一定时间,以缩小肿瘤或肿瘤消失,又不损伤正常组织的一种治疗方法,与化疗配合具有互补作用,国内外多项研究已证实了肿瘤热疗的临床价值^[3-4]。目前,热疗联合化疗在多种肿瘤的治疗中已广泛开展并已获得较好的临床获益^[5-6]。为此,在本研究

中笔者观察了热疗联合培美曲塞、顺铂治疗中晚期肺腺癌的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2010年6月—2017年3月我院收治的120例中晚期肺腺癌患者,其中男性65例,女性55例;年龄42~72岁,平均 (56.8 ± 10.3) 岁。按治疗方案的不同将所有患者分为观察组(60例)和对照组(60例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均经病理学诊断确诊;(2)影像学检查有可测量病灶;(3)卡氏功能状态评分(KPS)80~100

* 主任医师,博士。研究方向:肺癌的综合治疗。电话:0379-64169251。E-mail:zhenguobao123@126.com

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=60)	对照组(n=60)
男性/女性,例	32/28	33/27
年龄,岁	58.4±8.6	55.2±9.2
TNM分期,例		
Ⅲ期	45	43
Ⅳ期	15	17

分;(4)治疗前常规检查心电图、血常规、肝功能、肾功能及凝血功能均无明显异常;(5)无重度高血压、体内活动性出血、颅内压增高、严重感染等全身热疗禁忌证。排除标准:(1)采用其他治疗方式(如放疗、靶向治疗等)者;(2)药物过敏者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予注射用培美曲塞二钠(江苏豪森医药股份有限公司,规格:0.2 g,批准文号:国药准字H20051288)500 mg/m²,静脉滴注,d₁+注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H37021358)75 mg/m²,静脉滴注,d₁₋₄(分3 d使用)。21 d为1个周期,至少化疗2个周期。使用注射用培美曲塞二钠前给予叶酸、维生素B₁₂、地塞米松、苯海拉明等以减轻血液学毒性及预防过敏反应,使用注射用顺铂时给予适当补液水化,保持尿量,同时给予止吐、保护胃黏膜等对症处理。观察组患者在对照组化疗的基础上采用ET-Space型太空舱式红外线全身热疗机(深圳一体医疗集团)给予热疗,升温时间120 min,恒温期温度控制在(40±0.5)℃,持续60 min,降温时间90 min,每月1次,共2~4次。

1.4 观察指标

观察两组患者生活质量改善情况。增高:治疗后KPS评分增加≥10分;稳定:治疗后KPS评分增加或减少<10分;下降:治疗后KPS评分减少≥10分。生活质量改善率=增高例数/总例数×100%。

1.5 疗效判定标准

根据世界卫生组织(WHO)公布疗效评价标准(RECIST)1.0版分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)^[7]。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.6 毒副反应

根据WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应标准分为0~Ⅳ度^[7]。

1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效比较

两组患者至少接受2个周期治疗。观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.575$, $P = 0.031$),详见表2。

表2 两组患者近期临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of short-term efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率, %
观察组	60	8(13.3)	30(50.0)	17(28.3)	5(8.4)	63.3*
对照组	60	2(3.3)	20(33.3)	27(45.0)	11(18.3)	36.7

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者生活质量改善情况比较

观察组患者生活质量改善率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.228$, $P = 0.002$),详见表3。

表3 两组患者生活质量改善情况比较(例)

Tab 3 Comparison of the improvement of life quality between 2 groups(case)

组别	n	增高	稳定	降低	生活质量改善率, %
观察组	60	36	20	4	60.0*
对照组	60	20	25	15	33.3

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.3 毒副反应

两组患者Ⅲ~Ⅳ度肝肾功能损害、骨髓抑制、消化道反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者Ⅲ~Ⅳ度毒副反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of Ⅲ-Ⅳ degree toxic reaction between 2 groups [case(%)]

组别	n	肝肾功能损害	骨髓抑制	消化道反应
观察组	60	11(18.3)	13(21.7)	17(28.3)
对照组	60	12(20.0)	16(26.7)	15(25.0)

3 讨论

非小细胞肺癌是当前世界上发病率和死亡率均较高的一种恶性肿瘤。临床研究发现,非小细胞肺癌的发病率在肺癌中占80%~85%,其中肺腺癌患者占非小细胞肺癌患者总数的30%左右^[8],临床常用化疗方法的总有效率仅为24%~38%^[9]。

顺铂为周期非特异性药物,具有抗瘤谱广、对乏氧细胞有效等特点,能够通过DNA上的嘌呤和嘧啶基团结合,而破坏其结构和功能,达到治疗癌症的目的。培美曲塞为治疗肺腺癌的一线药物,体外研究显示,培美曲塞可以通过抑制胸苷酸合成酶、甘氨酸核苷酸甲酰转移酶及二氢叶酸还原酶的活性,来抑制叶酸合成,从而破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程,抑制细胞增殖,达到抑制肿瘤生长的目的,具有低毒高效的优点^[10]。培美曲塞联合顺铂化疗方案作为美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中肺腺癌患者推荐的一线方案,在临床中应用普遍,有效率可达35%~50%^[11]。

热疗是利用各种热源对恶性肿瘤组织进行加热,它能够扩张患者肿瘤内部血管,加速血液循环,在增强组织供血的同时改善药物分布,增加肿瘤组织内部化疗药物的浓度,并通过高温促进肿瘤组织代谢、干扰肿瘤细胞损伤修复等机制,来提高肿瘤组织对治疗药物的敏感性,从而达到抑制肿瘤细胞、增强化疗疗效和减少相关不良反应的效果^[12]。肿瘤热疗研究发展迅速,自20世纪80年代热疗首次用于治疗恶性肿瘤以来^[13],现已在多种肿瘤的临床治疗中广泛应用,多项研究已证实热疗对实体瘤有良好的辅助疗效,与化疗配合具有互补或增效作用,而且患者耐受性良好,不良反应发生率低,适用于对放化疗不敏感或已耐受的中晚期肿瘤患者,在临床上热疗联合化疗比单纯化疗可获得更好的治疗效果^[5-6,14]。

本研究结果显示,两组患者至少接受2个周期治疗。观察组患者总有效率、生活质量改善率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者Ⅲ~Ⅳ度肝肾功能损害、骨髓抑制、消化道反应发生率比较,差异均无统计学意义。

综上所述,热疗联合培美曲塞、顺铂治疗中晚期肺腺癌的疗效显著,可提高生存质量,且未增加毒副作用的发生。由于本研究纳入的样本量较小,随访时间较短,且未对远期疗效进行随访,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 丁纪元,黄静,寇军燕,等.消癌平联合热疗对吉非替尼耐药肺腺癌细胞株A549作用的实验研究[J].中华全科医学,2016,14(1):32-34.

[2] 刘兴祥.三维适形放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌患者的疗效及预后相关因素分析[J].实用癌症杂志,2016,31(10):1640-1641.

[3] 林晓明,段林建,胡伶清,等.培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌临床疗效的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志,2014,22(10):13-15.

[4] 曲洪澜,孙宝才,关琦,等.培美曲塞二钠联合顺铂治疗晚期肺腺癌的临床研究[J].海南医学院学报,2013,19(11):1549-1551.

[5] 唐志,王镇南,蔡小碧,等.同期放化疗联合深部热疗治疗胸段食管癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2015,23(11):1525-1527.

[6] 张华,戚锐锋,张芸,等.全身热疗联合化疗治疗116例恶性肿瘤患者的临床观察[J].中国医药指南,2016,14(8):1671-8194.

[7] 丁婕,戴旭,孟宪运,等.实体瘤疗效评价标准的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(9):1150-1152.

[8] 姚舒洋,支修益.非小细胞肺癌术后辅助EGFR-TKI的治疗进展[J].首都医科大学学报,2016,37(6):773-774.

[9] 项飞,吕凤娟,徐元肃,等.IV期非小细胞肺癌化疗后行胸部原发灶精确放疗的疗效[J].中国肿瘤临床与康复,2016,23(8):950-951.

[10] 张红卫,周维,沈晓燕,等.扶正消癌1号方联合培美曲塞和顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效[J].肿瘤药学,2016,6(5):370-371.

[11] 孙雅丽,杨艳,张明晖.老年进展期NSCLC培美曲塞/卡铂方案化疗中培美曲塞持续一线巩固的疗效及安全性[J].实用癌症杂志,2016,31(9):1470-1471.

[12] 吴鸣,吉永烁,孔祥东,等.热疗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床疗效[J].第二军医大学学报,2016,37(2):173-174.

[13] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical Delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1980, 40(2):256-260.

[14] 秦晓玲,贾玉玲,索志敏,等.微波深部热疗加同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床效果[J].现代肿瘤医学,2016,24(6):971-972.

(收稿日期:2017-06-14 修回日期:2017-09-21)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅