

培美曲塞联合伽马刀治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的临床研究

倪园园¹, 张世强¹, 张旭东¹, 姜平², 王雪峰¹

1. 徐州矿务集团总医院 伽马刀科, 江苏 徐州 221006

2. 解放军第100医院 伽马刀科, 江苏 苏州 215007

摘要:目的 探讨注射用培美曲塞二钠联合伽马刀治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的临床疗效。方法 选取2012年1月—2016年1月徐州矿务集团总医院收治的非小细胞肺癌的脑转移瘤患者90例, 将全部患者随机分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组采用伽马刀进行治疗, 剂量是40%~60%等剂量线12~13 Gy, 依据瘤体大小分1~2次做完, 间隔3~5 d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m² (溶于生理盐水), 1次/21 d, 治疗3次。观察两组的临床疗效, 比较两组的血清中肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角质素片段抗原21-1(CYFRA21-1)水平。结果 治疗后, 对照组和治疗组的有效率分别为64.44%、84.44%, 肿瘤局部控制率分别为77.78%、93.33%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组CEA、CYFRA21-1水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 注射用培美曲塞二钠联合伽马刀治疗非小细胞肺癌脑转移瘤具有较好的临床疗效, 可降低CEA、CYFRA21-1水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用培美曲塞二钠; 伽马刀; 非小细胞肺癌; 脑转移瘤; 有效率; 肿瘤局部控制率; CEA; CYFRA21-1

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1750-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.035

Clinical study on pemetrexed combined with gamma knife in treatment of brain metastasis of non small cell lung cancer

NI Yuan-yuan¹, ZHANG Shi-qiang¹, ZHANG Xu-dong¹, JIANG Ping², WANG Xue-feng¹

1. Department of Gamma Knife, General Hospital of Xuzhou Mineral Group Company, Xuzhou 221006, China

2. Department of Gamma Knife, 100 Hospital of People's Liberation Army, Suzhou 215007, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Pemetrexed Disodium for injection combined with gamma knife in treatment of brain metastasis of non small cell lung cancer. **Methods** Patients (90 cases) with brain metastasis of non small cell lung cancer in General Hospital of Xuzhou Mineral Group Company from January 2012 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were given gamma knife treatment. The doses ranged from 40% to 60%, and the dose line was set 12 — 13 Gy. Patients were treated for 1 — 2 times according to the size of the tumor with an interval of 3 — 5 d. Patients in the treatment group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection on the basis of the control group, 500 mg/m² (soluble in normal saline), once every 21 days, treated for 3 times. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the levels of CEA and CYFRA21-1 in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 64.44% and 84.44%, respectively, and the local tumor control rates in the control and treatment groups were 77.78% and 93.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA and CYFRA21-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pemetrexed Disodium for injection combined with gamma knife has clinical curative effect in treatment of brain metastasis of non small cell lung cancer, and can decrease CEA and CYFRA21-1 levels, with good safety and a certain clinical application value.

Key words: Pemetrexed Disodium for injection; Gamma knife; non small cell lung cancer; brain metastases; clinical efficacy; local tumor control rate; CEA; CYFRA21-1

收稿日期: 2017-04-07

作者简介: 倪园园(1982—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向: 恶性肿瘤的放疗(主要是伽马刀治疗)及化疗。

Tel: 18752154481 E-mail: nyuanyuan134@163.com

非小细胞肺癌是临床上常见的肺部恶性肿瘤之一,约占全球范围内每年肺癌总数的 80%,且一项大宗病例统计显示肺癌发生脑转移的机率极高,占 16.3%~19.9%,具有发病迅速的特点,从原发病灶到脑转移的时间仅为 6~9 个月;4 期非小细胞肺癌若发生脑转移瘤,则所有治疗手段均为姑息性治疗。因此保持非小细胞肺癌脑转移患者具有较高的生存质量、避免复发或延长生存期是治疗该疾病的主要目的^[1-2]。伽马刀放射治疗系统是以治疗颅脑疾病为主的立体定向放射的外科设备,对继发性肿瘤有着确切的疗效,其中对于颅内转移瘤的治疗作用是肯定的,但是应用时间久后,会出现免疫系统及肝功能、胃肠功能的损害等不良反应^[3-4]。培美曲塞一种结构上含有吡咯嘧啶核心基团的新型多靶抗叶酸代谢细胞毒药物;美国食品与药物管理局(FDA)于 2004 年已经批准培美曲塞作为局部晚期或转移性非小细胞肺癌的二线治疗药物,其具有破坏细胞复制所需的叶酸依赖性正常代谢过程,抑制细胞的复制,从而发挥抑制肿瘤的生长的作用^[5]。因此,本研究采用培美曲塞联合伽马刀治疗方案对 90 例非小细胞肺癌脑转移患者进行治疗,同时通过血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角质素片段抗原 21-1(CYFRA21-1)的变化情况判断放化疗治疗方案的疗效,评价其对癌症患者的预后,为制定后续治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2016 年 1 月徐州矿务集团总医院收治的非小细胞肺癌的脑转移瘤患者 90 例作为研究对象。其中男 44 例,女 46 例;平均年龄(63.2 ± 11.9)岁;均为腺癌。

纳入标准^[6] 经病理学或细胞学诊断为 4 期非小细胞肺癌;治疗前所有受试患者的 Karnofsky(KPS)评分 ≥ 70 分,生存期预估不少于 3 个月;受试对象影像学上至少有 1 个可测量病灶,且单个肿瘤最大直径 ≤ 4 cm;所有受试对象心电图、肝肾功能、血常规检测均正常。

排除标准 1 个月内有手术或放化疗经历者;存在明显的全身化疗禁忌症者;伴全身其他脏器转移者。

1.2 分组和治疗方法

将全部患者随机分为对照组和治疗组,每组各 45 例。对照组男 21 例,女 24 例;年龄 51~76 岁,

平均年龄(64.1 ± 12.7)岁。治疗组男 23 例,女 22 例;年龄 49~75 岁,平均年龄(62.5 ± 11.9)岁。两组患者在性别、年龄等一般资料上比较均无显著性差异,具有可比性。

化疗前患者均给予维生素 B₁₂、叶酸等,化疗期间则需给予常规的对症支持治疗,如补液、止呕等。对照组采用伽马刀进行治疗,剂量是 40%~60%等剂量线 12~13 Gy,依据瘤体大小分 1~2 次做完,间隔 3~5 d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用培美曲塞二钠(扬子江药业集团有限公司生产,规格 0.5 g/瓶,产品批号 15100811),500 mg/m²(溶于生理盐水),1 次/21 d,治疗 3 次。

1.3 临床疗效判定标准^[7]

完全缓解(CR):靶病灶全部消失,无新病灶出现,血清肿瘤标志物 CEA 和 CYFRA21-1 均正常,且维持时间 ≥ 4 周;部分缓解(PR):靶病灶最大径之和减少量不少于 30%,且维持时间 ≥ 4 周;疾病稳定(SD):靶病灶最大径之和在 PR 和 PD 之间;疾病进展(PD):靶病灶最大径之和增加不少于 20%,且出现新病灶或绝对值增加至少为 5 mm。

有效率 = (CR + PR) / 总例数

肿瘤局部控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.4 观察指标

所有受试患者治疗前后采集清晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心后分离血清,由专人立即检测。所用仪器为 Roche 公司的 Roche E601 电化学发光分析仪,试剂盒由 Roche 公司配套提供,采用电化学发光法检测血清肿瘤标志物水平,包括 CEA 和 CYFRA21-1。

1.5 毒副作用观察

观察两组患者治疗过程中的毒副作用发生,其中主要不良反应症状包括骨髓抑制反应(贫血、粒细胞减少、血小板减少等)和消化道不良反应(腹泻、呕吐、恶心及食欲不振等)。

不良反应发生率 = 不良反应例数 / 总例数

1.6 统计学方法

利用 SPSS 15.0 统计学软件对数据进行分析,同组治疗前后计量资料比较,采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以率表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 为 20 例,PR 为 9 例,SD

为6例,有效率为64.44%,肿瘤局部控制率为77.78%;治疗组CR为27例,PR为11例,SD为4例,有效率为84.44%,肿瘤局部控制率为93.33%,两组有效率、肿瘤局部控制率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组血清CEA和CYFRA21-1水平比较

治疗后,两组CEA、CYFRA21-1水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	肿瘤局部控制率/%
对照	45	20	9	6	10	64.44	77.78
治疗	45	27	11	4	3	84.44*	93.33*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组CEA和CYFRA21-1比较($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

Table 2 Comparison on CEA and CYFRA21-1 between two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	CEA/(ng·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	13.98±2.98	10.02±1.52*	15.49±5.12	11.89±3.27*
治疗	13.27±3.04	6.44±0.71*▲	15.23±5.01	8.27±1.63*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组毒副作用比较

对照组出现胃肠道不良反应5例、2例发生肝功能轻度损害、骨髓抑制反应4例,不良反应发生率为24.44%;治疗组出现胃肠道不良反应2例,骨髓抑制反应1例,不良反应发生率为6.67%,两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。所有不良反应患者均可耐受、均未出现严重的心、肾功能损害且无死亡病例。

3 讨论

脑转移瘤(颅内转移瘤)是指原发于身体某个部位的肿瘤细胞转入颅内而形成的肿瘤,是晚期非小细胞肺癌常见颅内肿瘤转移类型之一;从诊断原发性病灶到发现病灶脑转移时间仅为6~9个月,尽管晚期肺癌的治疗均为姑息治疗,但有显著的临床疗效并有效改善患者的生存质量的治疗方案是非常必要的。近年来肺癌脑转移瘤治疗仍无统一的规范和标准,但随着立体定向放疗、旋转式伽马刀等新技术并辅以新型药物或靶向化疗药物的出现,使得非小细胞肺癌脑转移瘤的治疗有了新进展。

伽马刀作为立体定向放射外科治疗手段的一种,尤其是脑部疾病在临床上得到广泛应用,可与外科手术达到等同控制率,该法应用高强度 γ 射线

具有可使病灶迅速破坏、溶解等特点,使患者免受开颅之苦,为脑转移癌患者的治疗提供一种较为理想的方法;同时临床上常辅以新型药物使其治疗效果更佳显著,但血脑屏障仍使化疗药的应用受到最大限制,而当原发病灶为非小细胞肺癌时,致使化疗效果并非理想。培美曲塞是一种新型抗代谢类抗肿瘤药物,具有较高的穿透血脑屏障的能力,2004年美国FDA已经批准其作为局部晚期或转移性非小细胞肺癌治疗的二线药物,其作用机制主要通过调节叶酸依赖性代谢途径中的多种酶,作用于多靶点起到抗叶酸作用,从而有效的抑制肿瘤细胞合成和代谢^[8]。本研究采用培美曲塞联合伽马刀对非小细胞肺癌脑转移瘤患者进行治疗发现其有效率和肿瘤局部控制率分别为84.44%、93.33%,明显高于单独应用伽马刀治疗的64.44%、77.78%($P<0.05$),说明该治疗方案疗效显著,患者耐受性良好,可显著改善患者治疗后的生活质量。

此外,由于治疗前还存在部分患者病灶太小且病灶边缘界限难以界定的现象,无法用影像学进行判断,而治疗后疗效指标评价单一,而此时寻找有效、简便易行的、辅助临床的检测手段就显得十分迫切,肿瘤标志物水平作为监测癌症诊断及治疗效

果的判定现已得到公认；目前用于肿瘤的诊断及评价临床疗效的肿瘤标志物指标日益增多，本研究主要选择了临床上常用的 CEA、CYFRA21-1 肿瘤标志物来评价其对于非小细胞肺癌脑转移瘤治疗疗效的价值，探讨其与放化疗疗效的相关性。

CEA 为一种富含多糖的蛋白，作为临床应用最广的肿瘤标志物之一，在肺癌中的阳性表达率可到达 40% 以上，并与肿瘤转移、复发及预后的判断具有重要意义；研究表明可通过动态监测 CEA 水平来估计肺癌的分期、预后以及对治疗的应答且该法已经得到公认。CYFRA21-1 是形成上皮细胞的结构蛋白之一，是细胞角质蛋白 19 的片段，作为细胞骨骼标志物其作用是当肿瘤细胞发生坏死时，可将细胞角质蛋白释放入体液中，其在血液中的升高，其敏感度可达到 20% 以上，尤其在肺癌类型及进展诊断中具有重要的作用^[9]。各项肿瘤标志物的正常参考范围为：CEA 0~5 ng/mL，CYFRA21-1 0~7 ng/mL^[10]。本研究显示治疗前所有受试对象的血清 CEA、CYFRA21-1 水平均具有高表达，而采用不同方案治疗后血清 CEA、CYFRA21-1 水平均具有一定的下降趋势，且采用培美曲塞联合伽马刀治疗后的血清 CEA、CYFRA21-1 水平明显低于单独采用伽马刀治疗后的水平 ($P < 0.05$)，提示血清中 CEA、CYFRA21-1 水平的变化可用于临床疗效的辅助判断并具有一定的合理性。此外采用培美曲塞联合伽马刀治疗后的毒副作用等不良反应发生率也明显低于单独采用伽马刀的治疗方案 ($P < 0.05$)。

综上所述，注射用培美曲塞二钠联合伽马刀治

疗非小细胞肺癌脑转移瘤具有较好的临床疗效，可降低 CEA、CYFRA21-1 水平，安全性较好，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 许亚萍, 马胜林. 非小细胞肺癌脑转移治疗现状 [J]. 中国肺癌杂志, 2007, 10(3): 259-262.
- [2] 李 丹, 毛伟敏, 苏 丹, 等. 非小细胞肺癌脑转移的治疗进展 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(5): 10-12.
- [3] 刘敬聘, 秦坤明, 王仁生, 等. 肺癌脑转移病灶患者伽马刀放射治疗及全脑放射治疗的疗效 [J]. 中国医药导刊, 2015, 17(10): 978-980.
- [4] 高红祥, 张晓智, 党亚正, 等. 伽马刀治疗非小细胞肺癌脑转移瘤预后指标评价 [J]. 西部医学, 2015, 27(9): 1344-1348.
- [5] 陈治宇, 许立功. 抗肿瘤新药一培美曲塞 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(2): 143-147.
- [6] 吴一龙, 廖美琳. 局部晚期非小细胞肺癌诊断治疗之共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(6): 576-578.
- [7] 王 健, 曹 东, 顾文静, 等. WHO 标准与 RECIST 标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较 [J]. 中国基层医药, 2013, 20(5): 652-654.
- [8] 吴一龙, Giorgio Scagliotti, 陈治宇. 培美曲塞(Alimta®)治疗非小细胞肺癌新进展 [J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(8): 605-608.
- [9] 王秋波, 施雪峰, 李 巍, 等. CEA, CYFRA21-1 和 CA125 联合检测对非小细胞肺癌患者预后水平的评估价值 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1601-1604.
- [10] 张国庆. 非小细胞肺癌放疗前后血清 CEA, CYFRA21-1 及 CA125 联合检测的临床意义 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(8): 136-137.