培美曲塞联合顺铂对晚期非鳞非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物的影响

黄 慧¹, 陈 滔^{2*}

1. 重庆市开州区人民医院肿瘤科, 重庆 405400

2. 重庆市开州区人民医院骨科, 重庆 405400

摘要: **目的** 探讨培美曲塞联合顺铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌对血清肿瘤标志物的影响。**方法** 采用随机抽样、随访、回顾性调查研究方法, 2013年6月—2015年8月选择在重庆市开州区人民医院进行诊治的晚期非鳞非小细胞肺癌患者102例作为研究对象, 根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各51例。对照组给予紫杉醇联合顺铂的常规化疗; 观察组给予培美曲塞联合顺铂治疗, 21 d为1个治疗周期, 两组都治疗观察4个周期。比较两组临床疗效和毒副反应情况, 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定癌胚抗原(CEA)、载脂蛋白A1(ApoA1)表达情况, 随访并比较两组的生存期。**结果** 治疗后观察组与对照组的总有效率分别为76.5%和41.2%, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间观察组的皮肤反应、骨髓抑制、消化道反应等毒副反应情况与对照组相比无统计学意义。观察组与对照组治疗后的CEA值都低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组的CEA低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的ApoA1值都高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组的ApoA1高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组的 median 生存期分别为(16.44±2.12)个月和(11.94±3.19)个月, KM法分析显示观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌应用能降低血清肿瘤标志物CEA表达水平, 提高ApoA1表达水平, 提高治疗疗效, 且不会增加毒副反应的发生, 从而延长患者的生存期。

关键词: 培美曲塞; 顺铂治疗; 非小细胞肺癌; 血清肿瘤标志物; 毒副反应

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)12-2289-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.031

Effects of pemetrexed combined with cisplatin on serum tumor markers in patients with advanced non squamous non-small cell lung cancer

HUANG Hui¹, CHEN Tao²

1. Oncology Department of Chongqing Kaizhou People's Hospital, Chongqing 405400, China

2. Orthopedics Department of Chongqing Kaizhou People's Hospital, Chongqing 405400, China

Abstract: Objective To investigate the effects of pemetrexed combined with cisplatin on serum tumor markers in patients with advanced non squamous non-small cell lung cancer. **Methods** Used the random sampling, follow-up and retrospective study method, From June 2013 to August 2015, 102 patients with advanced non squamous non-small cell lung cancer in our hospital for diagnosis and treatment were divided into observation group and control group of 51 patients in each groups accorded to the different treatment methods. The control group given paclitaxel plus cisplatin standard chemotherapy. Observation group was given pemetrexed combined cisplatin treatment, 21 d was 1 treatment cycles, and the two groups were treated for 4 cycles. **Results** After treatment, the total effective rates in the observation group and the control group were 60.8% and 41.2%, respectively, and the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions such as skin reaction, bone marrow suppression and digestive tract reaction in the observation group were not significantly different from those in the control group. Observation group and control group after treatment serum CEA values are lower than before treatment, after treatment the CEA group than controls ($P < 0.05$), the observation group and control group after treatment of ApoA1 values are higher than that of before treatment, after treatment group ApoA1 is higher than the control group ($P < 0.05$). The median survival

收稿日期: 2018-06-31

第一作者: 黄慧(1988—), 女, 江苏徐州人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为肿瘤内科治疗。E-mail: huanghui_1988@papmedline.com

*通信作者: 陈滔(1986—), 男, 重庆开州人, 本科, 住院医师, 研究方向为骨肿瘤治疗。E-mail: chentao_1986@papmedline.com

times in the observation group and the control group were (16.44 ± 2.12) months and (11.94 ± 3.19) months, respectively. The KM analysis showed that the observation group was higher than that of the control group ($t = 5.388, P < 0.05$). **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin treatment of advanced application scale non-small cell lung cancer can lower serum tumor markers CEA expression level and improve the level of expression of ApoA1, improve curative effect, and do not increase the occurrence of adverse reaction, so as to prolong patient survival.

Key words: Pemetrexed; cisplatin therapy; non-small cell lung cancer; serum tumor markers; toxic and side effects

肺癌是常见的恶性肿瘤,非小细胞肺癌占肺癌的80%以上,非鳞非小细胞肺癌占肺癌的60%左右^[1-2]。由于其早期发展相对缓慢、临床症状轻,故大多数患者在诊断时已是晚期。流行病学调查显示我国每年大约30万人死于非鳞非小细胞肺癌,有70%~80%的患者就诊时已经失去手术切除机会,只有1/5左右的患者能够进行根治性手术^[3-4]。大部分晚期非鳞非小细胞肺癌患者预后较差,5年生存率仅为20%,容易发生淋巴结转移^[5-6]。治疗该病的目的是缩小瘤块、延缓发展,提高生活质量,延长患者的生存时间^[7]。在常规用药中,主要为含铂的联合化疗,其虽然有一定的效果,但是也存在一定的毒副作用,主要为骨髓抑制、消化道反应等^[8]。顺铂(cisplatin, DDP)为细胞周期非特异性抗肿瘤药,也为第一代金属铂类络合物,抗癌谱广,对厌氧细胞具有很好的杀伤作用。培美曲塞作为一种叶酸拮抗剂,能够有效破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢,从而达到抑制细胞复制和肿瘤生长的目的^[9-10]。

本研究采用回顾性研究方法,具体探讨了培美曲塞联合顺铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌对血清肿瘤标志物的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过随机抽样、随访和回顾性调查方法,于2013年6月—2015年8月选择在重庆市开州区人民医院进行诊治的晚期非鳞非小细胞肺癌患者102例作为研究对象,纳入标准:影像学诊断为III或IV期非鳞非小细胞肺癌患者,初治患者;年龄 ≥ 18 岁;既往未接受过化疗或者胸部放疗;化疗前均行肿瘤标志物检查;有可测量病灶,可评估近期疗效;研究得到了本院伦理委员会的批准。排除标准:近期存在放、化疗及手术治疗者;同时接受其他任何抗肿瘤治疗;既往患有其他恶性肿瘤患者;有严重心、肝、肾、血液系统疾病者。根据治疗方法不同分为各51例患者的观察组与对照组,两组基线资料比较无统计学差异。见表1。

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	转移部位/例		临床分期/例		病程/月	体质量指数(kg·m ⁻²)
		男	女		脑	骨	III期	IV期		
对照	51	33	18	68.13±4.89	15	8	13	38	4.19±1.43	20.10±2.89
观察	51	31	20	68.23±5.11	13	10	10	41	4.13±1.39	20.41±3.11

1.2 治疗方法

对照组给予紫杉醇联合顺铂的常规化疗,紫杉醇(国药准字H20057065,海南卓泰制药有限公司,5 mL:30 mg,批号20120801)175 mg/m²,第1天静脉滴注;顺铂(国药准字H37021358,齐鲁制药有限公司,规格10 mg,批号AA1A7009B)30 mg/m²,第1~3天静脉滴注。

观察组给予培美曲塞二钠联合顺铂化疗,培美曲塞(国药准字H20051288,江苏豪森药业集团有限公司,0.2 g/瓶,批号120902)500 mg/m²,第1天静脉滴注。

21 d为1个治疗周期,两组都治疗观察4个

周期。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 治疗后,肿瘤病灶消失,维持时间在4周以上即为完全缓解。肿瘤病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$,维持时间在4周以上即为部分缓解。肿瘤病灶长径总和缩小但未达部分缓解或有增加但未达恶化,维持时间在4周以上即为稳定。肿瘤病灶长径总和增加 $> 20\%$ 或出现新病灶,维持时间在4周以上即为恶化。

1.3.2 毒副作用发生情况 对比两组在治疗期间出现皮肤反应、骨髓抑制和消化道反应的发生情况。

1.3.3 血清肿瘤标志物表达检测 在治疗前后抽取空腹静脉血3~5 mL, 3 000 r/min离心10 min, 取上层血清, -20℃冰箱保存, 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定癌胚抗原(CEA)、载脂蛋白A1(ApoA1)表达情况。

1.3.4 生存情况随访 随访到2018年1月, 记录生存期, 其是指从确诊后, 第一次治疗之日开始, 至死亡或末次随访日期为止。

1.4 统计方法

采用SPSS20.0软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数数据以%表示, 经t检验、 χ^2 检验、极限法(Kaplan-Meier法)中的Log-rank检验。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组的总有效率(76.5%)高于对照组(41.2%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 毒副反应对比

治疗期间观察组的皮肤反应、骨髓抑制、消化道反应等毒副反应情况与对照组相比无统计学意义, 所有毒副反应对症处理后好转, 没有影响到治疗的进行。见表3。

2.3 CEA与ApoA1表达变化对比

治疗前, 两组血清CEA、ApoA1值均无统计学差异; 观察组与对照组治疗后的血清CEA值都低于

表2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	恶化/例	总有效率/%
对照	51	10	11	18	12	41.2
观察	51	21	18	8	4	76.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组治疗期间毒副反应对比

Table 3 Comparison on toxic and side effects between two groups during treatment

组别	n/例	皮肤反应		消化道反应		骨髓抑制	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	51	9	17.6	8	15.7	6	11.8
观察	51	8	15.7	11	21.6	5	9.8

治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组的CEA低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的ApoA1值都高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组的ApoA1高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组治疗前后CEA与ApoA1表达变化对比

Table 4 Comparison on CEA and ApoA1 expression between two groups before and after treatment

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)		ApoA1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	28.87±15.22	18.30±9.01*	632.98±19.11	708.30±17.44*
观察	51	27.87±16.33	11.34±5.39#	630.87±16.30	752.45±13.09#

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

2.4 生存期对比

观察组与对照组的中位生存期分别为(16.44±2.12)个月和(11.94±3.19)个月, KM法分析显示观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肺癌是常见的恶性肿瘤之一, 近年来在我国的发病率逐年上升。手术切除是治愈肺癌的主要方法, 但大多患者在肺癌确诊时早已失去了手术治疗的时机^[11]。特别是当前晚期非鳞非小细胞肺癌的治疗目标是缓解临床症状, 提高生存率及延长生存

时间^[12]。

晚期非鳞非小细胞肺癌的含铂两药联合化疗方案的优势已被研究所证实^[13]。顺铂为目前最常用的金属铂类络合物, 对需氧细胞还是厌氧细胞均有一定的活性, 为细胞周期非特异性抗肿瘤药, 主要通过结构中的中心铂发挥抗肿瘤活性, 可使肿瘤细胞增殖受到抑制^[14]。培美曲塞是一种新型多靶点抗叶酸化疗药物, 能阻断DNA复制以及细胞分裂, 使细胞分裂停止于S期, 对肿瘤细胞的生长具有抑制作用^[15]。本研究显示, 治疗后观察组的总有效

率(76.5%)高于对照组(41.2%)($P < 0.05$);治疗期间两组的毒副反应发生情况相比无统计学意义,表明联合用药能提高治疗效果,并不会增加毒副反应。还有研究证实了培美曲塞的疗效与肺癌的组织学关系,表明培美曲塞联合顺铂用于治疗大细胞肺癌、肺腺癌的疗效更好^[16]。

目前,肿瘤组织细胞学和病理学检查是诊断肺癌的常用方法,肿瘤标志物在实验室检查中非常重要,可作为肺癌确诊的辅助检查手段^[17]。肿瘤标志物在肿瘤组织中大量存在,随着肿瘤细胞的凋亡脱落,在血液中可被检测到。CEA是一个广谱性肿瘤标志物^[18]。血清中ApoA1因具有类似纤溶酶前体的结构,从而可有效抑制纤维蛋白的降解,对肿瘤细胞的生长、转移均有一定的影响^[19]。本研究显示,两组治疗后的血清CEA值都低于治疗前,治疗后观察组的CEA低于对照组($P < 0.05$),观察组与对照组治疗后的ApoA1值都高于治疗前,治疗后观察组的ApoA1高于对照组($P < 0.05$)。表明联合用药可促进降低患者的血清肿瘤标志物CEA表达水平和提高ApoA1表达水平。

晚期非鳞非小细胞肺癌容易发生脑转移与骨转移,死亡率比较高^[20]。化疗治疗可以阻止肿瘤的生长,使肿瘤细胞缺血坏死。培美曲塞作为一种新的多靶点叶酸拮抗剂,具有较好的耐受性,与顺铂联合应用具有更好的效果^[21]。有研究表明培美曲塞与顺铂联合用于肺腺癌的疗效较好,在肺鳞癌的患者中并无此优势^[22]。本研究显示观察组与对照组的中位生存期分别为(16.44±2.12)个月和(11.94±3.19)个月,KM法分析显示观察组高于对照组($P < 0.05$),表明联合用药可延长患者的生存时间。不过本研究选取的样本量较少,将在下一步进行大样本深入分析。

综上所述,培美曲塞联合顺铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌应用能降低血清肿瘤标志物CEA表达水平与提高ApoA1表达水平,提高治疗疗效,且不会增加毒副反应的发生,从而延长患者的生存期。

参考文献

- [1] Schuette W, Schneider C P, Engel-Riedel W, et al. 65Plus: open-label study of bevacizumab in combination with pemetrexed or pemetrexed / carboplatin as first-line treatment of patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 6(8): 217-229.
- [2] 刘红柳, 杨家梅. 培美曲塞单药或联合吉非替尼治疗 EGFR-TKI 耐药后晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(2): 135-139.
- [3] Chen Y, Gao S G, Chen J M, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are biomarkers for the efficacy and prognosis of cryoablation in pancreatic cancer patients [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1287-1291.
- [4] 张宏, 袁晔, 沈诚, 等. 树突状细胞共培养细胞因子诱导的杀伤细胞联合培美曲塞或吉西他滨单药化疗治疗老年 NSCLC 的疗效和安全性 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(11): 1107-1110.
- [5] 任洁, 芦兰, 程春来, 等. 培美曲塞在老年晚期非小细胞肺癌姑息性化疗中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(9): 2195-2196.
- [6] Zhao X, Yu H, Zhao J, et al. Efficacy and safety of first-line pemetrexed plus carboplatin followed by single-agent pemetrexed maintenance in elderly Chinese patients with non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 86384-86394.
- [7] Shen H, Fang X F, Yuan Y, et al. Serum protein pattern could predict the therapeutic effect of first-line pemetrexed/cisplatin chemotherapy in patients with lung adenocarcinoma [J]. World J Oncol, 2015, 6(1): 292-296.
- [8] 王琬琰. 贝伐单抗联合培美曲塞联合治疗中晚期非小细胞肺癌效果分析 [J]. 疾病监测与控制, 2017, 11(3): 224-225.
- [9] Waters MJ, Sukumaran S, Karapetis CS. Pemetrexed-induced interstitial pneumonitis: A case study and literature review [J]. World J Oncol, 2014, 5(5-6): 232-236.
- [10] Yang H, Deng Q, Qiu Y, et al. Erlotinib intercalating pemetrexed / cisplatin versus erlotinib alone in Chinese patients with brain metastases from lung adenocarcinoma: a prospective, non-randomised, concurrent controlled trial (NCT01578668) [J]. ESMO Open, 2017, 2(Suppl 1): e000112.
- [11] 张晓飞, 魏亚强. 不同化疗方案联合放疗对合并 2 型糖尿病非小细胞肺癌患者疗效的影响 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(2): 95-98.
- [12] 陈楚钦. 培美曲塞与多西他赛在非小细胞肺癌(NSCLC)靶向治疗失败后挽救化疗中的有效性和安全性分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(5): 877-879.
- [13] Assayag M, Rouvier P, Gauthier M, et al. Renal failure during chemotherapy: renal biopsy for assessing subacute nephrotoxicity of pemetrexed [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 770.
- [14] Li S D, Martial A, Schrock A B, et al. Extraordinary clinical benefit to sequential treatment with targeted therapy and immunotherapy of a BRAF V600E and PD-

- L1 positive metastatic lung adenocarcinoma [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2017, 6(6): 29.
- [15] 赵静, 武二伟, 邢爱民, 等. 119例局部晚期非小细胞肺癌放化疗后预后分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(8): 1481-1485.
- [16] Barletta E, Federico P, Tinessa V, et al. Long-term survival in a patient with metastatic squamous cell lung carcinoma: A case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(5): 928-930.
- [17] Chen X, Yang Y, Katz S. Early detection of thymidylate synthase resistance in non-small cell lung cancer with FLT-PET imaging [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82705-82713.
- [18] 张潇, 任天舒, 党大胜, 等. 不同化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床分析及药物经济学评价 [J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(7): 701-705.
- [19] Miyahara T, Sueoka-Aragane N, Iwanaga K, et al. Severity and predictive factors of adverse events in pemetrexed-containing chemotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(12): 195.
- [20] 杨珺, 陈喆, 贺飞, 等. 1例培美曲塞联合卡铂治疗老年非小细胞肺癌患者的药学监护 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(3): 52-55.
- [21] 杭天星, 李瑛, 牛梦婕, 等. 培美曲塞联合罗格列酮抑制肺癌A549细胞增殖研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(6): 1033-1037.
- [22] Noronha V, Patil V, Joshi A, et al. Impact of exon 19 versus exon 21 EGFR-activating mutation on outcomes with upfront pemetrexed-carboplatin chemotherapy [J]. *Ecancermedalscience*, 2017, 24(11): 776.