

培美曲塞联合铂类一线治疗老年晚期肺腺癌的临床分析

Clinical Analysis on Pemetrexed Combined with Platinum as the First-line Treatment for Advanced Elderly Lung Adenocarcinoma Patients // LIU Jun, LU Jian-hong, CHEN Wen-yi, et al.

刘俊¹, 陆建红², 陈文怡¹, 王韩旻¹, 潘峰¹, 姜丽岩¹, 顾爱琴¹

(1. 上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030;

2. 上海交通大学附属第一人民医院国际医疗保健中心, 上海 200080)

摘要: [目的] 观察培美曲塞联合铂类一线治疗老年晚期肺腺癌的疗效及不良反应。[方法] 51例老年晚期肺腺癌患者, 给予培美曲塞联合铂类一线全身化疗。按照 RECIST 1.0 标准进行疗效评价; NCI-CTC 3.0 标准评价不良反应。[结果] 全组 51 例患者均可评价疗效, 部分缓解 17 例, 病情稳定 17 例, 疾病进展 17 例, 有效率为 33.3%, 疾病控制率为 66.7%, 中位无进展生存时间(PFS)为 5.3 个月(95%CI: 4.4~6.2), 1 年生存率为 76.5%。PS 评分 0~1 分和 2 分的中位 PFS 分别为 6.1 个月和 3.7 个月($P=0.01$), DCR 分别为 77.1%和 43.8%($P=0.019$)。主要不良反应为 1~2 级骨髓抑制及胃肠道反应。[结论] 培美曲塞联合铂类临床疗效确切且耐受性好, 是一线治疗老年晚期肺腺癌的理想选择之一。

关键词: 肺肿瘤; 培美曲塞; 老年; 铂类

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2015)04-0340-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.04.B017

肺癌是我国第一大恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在国内居所有肿瘤的首位。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 75%~80%, 其中, 肺腺癌已经取代鳞癌成为最常见的组织学类型^[1]。研究报道, 2002 年全球范围内肺癌被确诊病例中 65 岁及以上年龄组占 55%^[2]。目前第三代含铂双药联合化疗是治疗晚期 NSCLC 的标准一线治疗方案。多数 NSCLC 老年患者机体储备功能差, 同时易合并心血管或内分泌系统的基础疾病, 往往对化疗耐受性差; 培美曲塞是一种新型的多靶点抗肿瘤药物, 其具有高效、低毒及抗肿瘤作用广等特点。本文回顾总结了 2011 年 10 月至 2013 年 3 月应用培美曲塞联合铂类治疗 51 例老年晚期肺腺癌患者, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

老年晚期肺腺癌患者 51 例, 所有患者均经病理组织学或细胞学检查确诊。均有可测量的评价病灶, 肝肾功能、血常规及心电图正常, 采用培美曲塞联合铂类一线治疗方案。其中男性 30 例, 女性 21 例; 年龄 65~76 岁, 中位年龄 69 岁, 其

中 65~69 岁 32 例, ≥ 70 岁 19 例; ECOG PS 评分 0~1 分 35 例, 2 分 16 例; 吸烟者 19 例, 不吸烟者 32 例; 临床分期 IIIb 期 6 例, IV 期 45 例; 使用顺铂 9 例, 卡铂 42 例。

1.2 治疗方法

应用培美曲塞联合铂类化疗方案, 具体为: 患者在接受培美曲塞治疗前 7 天开始口服叶酸 400 $\mu\text{g}/\text{d}$, 持续到治疗结束; 用药前 1 周给予维生素 B₁₂ 1 000 μg /次肌肉注射; 用药前 1 天、当天和后一天口服地塞米松 4.5mg, 每天 2 次。培美曲塞: 500mg/m², 第 1 天静滴; 卡铂: AUC=5, 第 1 天静滴; 或顺铂: 70mg/m², 第 1 天静滴; 每 21 天为 1 个周期。治疗 2 个周期后评价疗效。化疗中给予常规预防性止吐及必要处理。

1.3 评价标准

按照 RECIST 1.0 标准进行疗效评价, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR+PR 为有效, CR+PR+SD 为疾病控制。根据 NCI-CTC 3.0 标准评价不良反应。无进展生存期(PFS)为化疗开始至疾病进展或任何原因导致死亡的时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析, 组间疗效比较用 χ^2 检验, 生存率等生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行计算, 以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床疗效

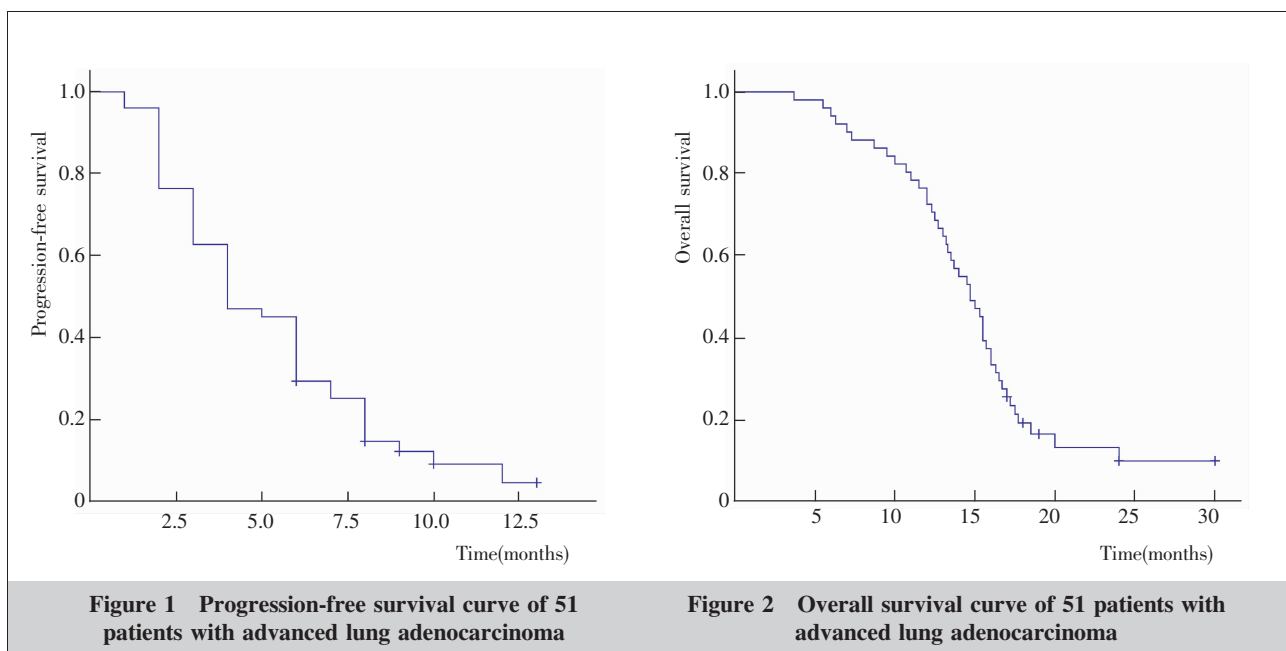
本研究患者共计完成治疗周期 243 个, 平均化疗 4.8 个周期, 所有患者至少完成 2 个周期的治疗。无 CR 病例, PR 17 例, SD 17 例, PD 17 例, 有效率为 33.3%, 疾病控制率为 66.7%, 随访至 2014 年 7 月, 46 例出现进展。中位无进展生存时间为 5.3 个月(95%CI: 4.4~6.2)(Figure 1)。全组患者均随访满 1 年, 随访率为 100%。1 年生存率为 76.5%(Figure 2)。

2.2 不同临床特征与疗效的关系

亚组分析显示, PS 评分 0~1 分和 2 分的中位 PFS 分别为 6.1 个月和 3.7 个月, 差异具有统计学意义($P=0.01$); DCR 分

通讯作者: 顾爱琴, 主任医师, 硕士生导师, 硕士; 上海交通大学附属胸科医院肺内科, 上海市淮海西路 241 号(200030); E-mail: guaiqin11@126.com

收稿日期: 2014-12-02; **修回日期:** 2015-01-14



别为77.1%和43.8%,差异有统计学意义($P=0.019$)。采用顺铂的患者RR、DCR及中位PFS数值上高于卡铂组,但无统计学差异(Table 1)。

2.3 不良反应

全组患者不良反应较轻,主要表现为1~2级消化道反应和骨髓抑制。全组无4级不良反应,无因不良反应不能耐受化疗患者。未出现因不良反应死亡病例(Table 2)。

3 讨论

近年来,随着我国进入老龄化社会,老年肺癌发病率呈

持续性增高。有研究^[3]表明,对于条件合适的老年患者,化疗可以延长老年晚期肺癌患者的生存时间,改善生活质量,但不少老年患者内科并发症较多,重要器官功能有不同程度的下降,加之生理功能逐渐衰退,肝脏合成解毒功能也逐渐减弱,肾脏排泄、清除功能以及骨髓再生能力减弱,导致机体对化疗的耐受性和顺应性均较差。如何选择适当的药物,提高化疗疗效,减轻不良反应,改善生活质量,在老年肺癌患者的治疗中显得尤为重要。多项临床试验^[4,5]显示,培美曲塞更适用于老年肺癌患者,≥70岁的老年人在培美曲塞化疗疗效与

Table 1 Clinical characteristics and efficacy of 51 patients

Characteristics	N	RR (%)	χ^2	P	DCR (%)	χ^2	P	mPFS(months)	χ^2	P
Age(years)										
65~69	32	9(28.1)	1.049	0.306	22(68.8)	0.168	0.682	5.4(4.2~6.5)	0.024	0.876
≥70	19	8(42.1)			12(63.2)			5.1(3.7~6.6)		
Gender										
Male	30	8(26.7)	1.457	0.227	19(63.3)	0.364	0.546	4.9(3.9~5.9)	0.599	0.439
Female	21	9(42.9)			15(71.4)			5.8(4.2~7.4)		
ECOG score										
0~1	35	14(40.0)	2.231	0.135	27(77.1)	5.510	0.019	6.1(5.0~7.2)	6.622	0.010
2	16	3(18.3)			7(43.8)			3.7(2.4~4.9)		
Smoking status										
Smoker	19	5(26.3)	0.671	0.413	12(63.2)	0.168	0.682	4.6(3.5~5.7)	1.588	0.208
Non-smoker	32	12(37.5)			22(68.8)			5.8(4.5~7.1)		
TNM stage										
IV	45	14(31.1)	0.850	0.357	29(64.4)	0.850	0.357	5.3(4.4~6.3)	0.000	0.991
III b	6	3(50.0)			5(83.3)			4.8(3.0~6.6)		
Platinum										
Carboplatin	42	13(31.0)	0.607	0.436	26(61.9)	2.429	0.119	5.1(4.1~6.0)	1.183	0.277
Cisplatin	9	4(44.4)			8(88.9)			6.0(4.2~7.8)		

Table 2 The adverse effects of pemetrexed combined with platinum in the treatment for lung adenocarcinoma[n(%)]

Adverse events	Grade of adverse event			
	1	2	3	4
Neutropenia	13(25.5)	7(13.7)	3(5.9)	0(0)
Thrombocytopenia	8(15.7)	3(5.9)	1(2.0)	0(0)
Anemia	11(21.6)	7(13.7)	4(7.8)	0(0)
Vomiting	7(13.7)	3(5.9)	0(0)	0(0)
Anorexia	4(7.8)	2(3.9)	0(0)	0(0)
Liver dysfunction	4(7.8)	1(2.0)	0(0)	0(0)
Renal dysfunction	4(7.8)	0(0)	0(0)	0(0)
Alopecia	5(9.8)	0(0)	0(0)	0(0)
Fatigue	2(3.9)	0(0)	0(0)	0(0)

年轻人相当,且耐受性较好,某些人群还表现出更长的生存期。培美曲塞是近年用于临床的新型抗肿瘤药物,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。培美曲塞能抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸酰胺核苷甲酰基转移酶的活性,它们均为重要的叶酸依赖性辅酶,培美曲塞通过对这3个酶的抑制,减少嘌呤与胸腺嘧啶核苷的生物合成,达到抑制肿瘤细胞DNA合成的目的^[6]。铂类是一种细胞周期非特异性药物,具有细胞毒性,可抑制癌细胞DNA复制过程,并损伤其细胞膜上的结构,具有较强的广谱抗癌作用。顺铂是第一代铂类化疗药物,需要水化,胃肠道等不良反应较大;卡铂为第二代铂类化疗药物,无需水化,胃肠道等不良反应较小。临床上根据患者年龄、一般情况及相关合并症选择合适的铂类药物。培美曲塞可单药或联合铂类治疗 NSCLC,考虑老年晚期肺癌患者常合并有其他慢性疾病,本研究多采用卡铂治疗,无需水化。Scagliotti 等^[7]进行的一项名为 JMDB 的大型Ⅲ期临床试验研究显示,培美曲塞与吉西他滨分别联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效相近,但培美曲塞组较严重血液学不良反应发生率更低,且亚组分析发现,腺癌患者中培美曲塞组 OS 显著延长(11.8 个月 vs 10.4 个月, $P=0.03$)。在本研究的 51 例可评价疗效的患者中,有效率为 33.3%,疾病控制率为 66.7%。中位无进展生存时间为 5.3 个月(95%CI:4.4~6.2);全组患者均随访满 1 年,1 年生存率为 76.5%。在亚组分析中,PS 评分 0~1 分和 2 分的中位 PFS 分别为 6.1 个月和 3.7 个月,DCR 分别为 77.1%和 43.8%。本研究获得与国内学者关于培美曲塞一线治疗晚期 NSCLC 研究相类似的结果^[8]。

本研究将可能影响疗效和预后的相关因素进行了亚组分析。结果显示,PS 评分 0~1 分和 2 分的中位 PFS 与 DCR 两者差异有统计学意义,说明身体状况好的患者能耐受更多次数化疗,具有更长的无进展生存期。本研究在年龄、性别、吸烟、TNM 分期、铂类亚组的分析结果差异均无统计学意义。在接受不同铂类化疗方面,采用顺铂的患者 RR、DCR 及中位 PFS 数值上高于卡铂组,但无统计学差异。本研究得出培美曲

塞联合铂类一线治疗晚期肺腺癌不同铂类对 PFS 无明显影响($P>0.05$),与国内有关研究^[9]一致。

不良反应方面,本研究主要为骨髓抑制及胃肠道反应,多为可逆的 1~2 级反应,未出现 4 级不良反应,当出现不良反应后,积极对症支持治疗均能好转。其中,5 例患者出现肝功能障碍,给予保肝治疗 1 周后恢复正常。患者较少出现肾功能异常及脱发乏力等反应且相关症状较轻。显示培美曲塞方案不良反应轻微,患者耐受性好。

综上所述,培美曲塞联合铂类一线治疗老年晚期肺腺癌疗效肯定且安全性好,是一线治疗老年晚期肺腺癌的理想选择之一。但本研究样本数较少,其确切疗效及预后尚需大样本研究进一步证实。

参考文献:

[1] Zhu XZ,Zhang J. Lung adenocarcinoma IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary classification[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology,2012,28(3):241-243.[朱雄增,张杰.肺腺癌 IASLC/ATS/ERS 国际多学科分类解读[J].临床与实验病理学杂志,2012,28(3):241-243.]

[2] Parkin DM,Bray F,Ferlay J,et al. Global cancer statistics,2002[J]. CA Cancer J Clin,2005,55(2):74-108.

[3] Egorin MJ. Cancer pharmacology in the elderly [J]. Semin Oncol,1993,20(1):43-49.

[4] Weiss CJ,Langer C,Rosell R,et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol,2006,24(27):4405-4411.

[5] Kulkarni PM,Chen R,Anand T,et al. Efficacy and safety of pemetrexed in elderly cancer patients: results of an integrated analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2008,67(1):64-70.

[6] Jones RJ,Twelves CJ. Pemetrexed: a multitargeted antifolate (ALIMTA,LY-231514)[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2002,2(1):13-22.

[7] Scagliotti 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):3543-3551.

[8] Cai L,Jiang L,Sun JP,et al. Clinical study of domestic pemetrexed combined with carboplatin in treatment for elderly patients with lung adenocarcinoma stage IV [J]. Chinese Clinical Oncology,2013,18(3):233-237. [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.]

[9] Wang L,Shi MQ. Pemetrexed combined with carboplatin as the first-line treatment for advanced lung adenocarcinoma[J]. Jiangsu Medical Journal,2012,38(11):1290-1292. [王丽,史美祺.培美曲塞联合铂类一线治疗晚期肺腺癌疗效[J].江苏医药,2012,38(11):1290-1292.]