

培美曲塞二线治疗老年非鳞非小细胞肺癌的回顾分析

王若天 姚舒洋 张毅 支修益

首都医科大学宣武医院胸外科 (北京 100053)

【摘要】目的：观察培美曲塞二线治疗老年非鳞非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效和不良反应。

方法：收集我院从 2012 年 7 月至 2013 年 4 月住院治疗的 70 岁以上的晚期非鳞 NSCLC 患者 58 例并进行疗效和不良反应回顾性分析。患者均为一线化疗失败或不能耐受者。采用培美曲塞 $500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注，每 3 周 1 次，共 6 个周期。结果：本组完全缓解 (CR) 0 例，部分缓解 (PR) 6 例，疾病稳定 (SD) 20 例，SD 持续时间大于 6 个月的 12 例，疾病进展 (PD) 32 例。总有效率 (RR=CR+PR) 为 10.3%，临床获益率 (CR+PR+SD>6 个月) 为 31.0%，中位无疾病进展时间 (PFS) 为 3.4 个月 (2.0 ~ 8.9 个月)。完成 6 周期治疗的患者 10 例。主要毒性反应为骨髓抑制、胃肠反应和疲劳。结论：70 岁以上的、一线化疗失败的非鳞 NSCLC 患者能从二线培美曲塞治疗中获益，耐受性良好。

【关键词】非鳞非小细胞肺癌，晚期；培美曲塞；老年病人；二线治疗

【中图分类号】R537.4; R734.1

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.005

Efficacy and safety of pemetrexed as the second-line therapy in elderly patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer

Wang Ruo-Tian, Yao Shu-yang, Zhang Yi, Zhi Xiu-yi. Department of Thoracic Surgery, Xuanwu Hospital of Capital Medical University (CMU), Beijing 100053, China

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of pemetrexed as the second-line therapy in patients older than 70 years with advanced non-squamous non-small cell lung cancer.

Methods: In a single-centre, pemetrexed as the second-line therapy trial, a total of 58 patients older than 70 years with advanced non-squamous non-small cell lung cancer, failed in their first-line treatment because of progressive disease or severe adverse events, were assigned to receive pemetrexed $500\text{mg}/\text{m}^2$ every 3 week, iv, for 6 cycles. Results: Complete remission (CR) occurred in 0 patients, partial remissions (PR) in 6 patients, stable diseases (SD) in 20 patients, SD lasting more than 6 months in 12 patients and progressive diseases (PD) in 32 patients. total response rate (RR) occurred in 10.3% of patients, and clinical benefit (CR+PR+SD>6 months) 31.0%. The median progression free survival (PFS) was 3.4 (2-8.9) months. Ten patients completed 6-cycle treatment. Predominant toxicity were neutropenia, nausea and fatigue. Conclusion: Pemetrexed as second-line therapy appears to be an efficient and well-tolerated regimen in patients older than 70 years with advanced non-squamous non-small cell lung cancer.

【Key words】Non-squamous non-small cell lung cancer; Advanced; Pemetrexed; elderly patients; second-line therapy

非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占肺癌的 80%，一半以上的患者在初诊时即为晚期，无法接受手术治疗，预后很差^[1]。尽管含铂两药方案的中位总生存时间 (OS) 为 8 ~ 10 个月，只有 5% 的患者在患病 2 年时生存，但是目前

其仍是晚期肺癌的标准治疗^[2]。年龄大于 70 岁的老年患者由于脏器功能状态以及器官贮备功能相对低下，对化疗的耐受性降低。因此，老年晚期 NSCLC 患者应接受高效低毒单药化疗。培美曲塞是多靶点抗叶酸药，通过抑制多种叶

酸依赖性酶而发挥抗肿瘤作用, 高效低毒^[3]。2012 年 7 月至 2013 年 4 月, 我们对 58 例 70 岁以上晚期非鳞 NSCLC 的患者采用培美曲塞单药二线治疗, 并观察其近期疗效和毒性反应, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 7 月至 2013 年 4 月在我院住院治疗的 70 岁以上的患者 58 例, 男性 36 例, 女性 22 例; 年龄 70.3 ~ 75.4 岁, 平均 (72.9 ± 1.8) 岁; 吸烟者 18 例, 非吸烟者 40 例。患者的病理或细胞学证实为ⅢB~Ⅳ期非鳞 NSCLC, 其中ⅢB 期 8 例, Ⅳ期 50 例; 腺癌 52 例, 大细胞癌 6 例。患者均无主要器官的功能障碍, 血常规、肝肾功能均基本正常, 有可测量的或可评估的肿瘤病灶, 且均为一线化疗失败或不能耐受者。

1.2 治疗方法

培美曲塞治疗前 7 d 予叶酸每天 400mg, 口服, 并予 1 次性肌内注射维生素 B₁₂ 1000 μg, 每 9 周重复 1 次, 均至培美曲塞末次治疗结束后 3 周。培美曲塞 500mg · m⁻² 溶于生理盐水 100 mL 中, 30min 内静脉给药, 在输注培美曲塞的前 1 天、当天和后 1 天口服地塞米松 4.5 mg, 每日 2 次。3 周为 1 周期, 共 6 个周期。

停止治疗: 疾病进展或因合并其他疾病而需停止治疗, 无法忍耐的毒性, 病人因经济或其他原因拒绝继续化疗。

1.3 临床疗效与毒性反应的评估

1.3.1 疗效评价 依据实体肿瘤疗效评价标准 (RECIST)^[4] 进行疗效评估, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。有效率 (RR) = (CR+SD) / 总人数; 疾病控制率 (DCR) 为 (CR+PR+SD 大于 6 个月) / 总人数。1.3.2 毒性反应评价 所有与药物相关的毒性反应根据美国国立肿瘤研究院通用毒性分级标准 (CTC) 2.0 版^[5] 进行分度。

1.4 统计学分析

随访时间截至 2013 年 6 月 30 日, 由于至随访结束时仍有 32 例患者处于生存状态, 故本文中未行生存统计分析, 所得数据均采用百分比分析。

2 结果

2.1 治疗完成和中止

本组研究中, 10 例患者完成 6 个周期化疗, 未完成者 48 例中疾病进展占 32 例, 合并其他疾病 5 例, 经济原因 3 例; 不能耐受毒性反应 8 例 13.8% (8/58)。

2.2 近期疗效

58 例患者接受 2 ~ 6 个周期的化疗; CR 0 例 (0.0%), PR 6 例 (10.3%), SD 20 例 (34.5%), 其中 SD 持续时间大于 6 个月的 12 例 (20.1%), PD 32 例 (55.2%), 有效率 10.3% (6/58), 疾病控制率 31.0% (18/58)。中位 PFS 为 3.4 个月 (2.0 ~ 8.9 个月)。

2.3 毒性反应

主要出现的毒副反应为白细胞下降、消化道反应、血小板下降和贫血, 多数为 I ~ II 度; 其他毒副反应发生率相对较低, 包括皮疹、脱发、肝功能异常、肾功能异常 (表 1)。

3 讨论

近年来, 我国肺癌发病率和死亡率均迅速增加, 与 2000 年相比, 肺癌发病率及死亡率在 55 ~ 64 岁年龄组已经减少, 而 65 岁以上的老年患者人数不断增加。目前多项研究^[6-8] 已经肯定化疗在改善患者生活质量和提高生存期中的地位, 但国际上最新的流行病学研究结果显示各国老年晚期 NSCLC 患者接受治疗的比例高低不一^[9-10]。国内外很少有文献报道大于 70 岁的老年晚期 NSCLC 接受细胞毒性药物二线治疗

表 1 二线培美曲塞治疗的不良反应

不良反应	I ~ II 度 (例)	III ~ IV 度 (例)
中性粒细胞减少	24	2
血红蛋白减少	16	0
血小板减少	4	0
疲劳	16	0
恶心呕吐	10	0
脱发	2	0
皮疹	2	0

的疗效和安全性的前瞻性研究。国内无大规模的老年肺癌患者化疗数据, 由于受到经济、家庭等诸多医疗之外的多种因素影响, 实际治疗现状更不容乐观。

培美曲塞为合成的新型多靶位抗叶酸类抗肿瘤药物, 能在叶酸通道中阻断肿瘤细胞在分裂和生长过程中所需要的多种酶, 抑制肿瘤细胞的生长繁殖。比较培美曲塞与多西他赛作为 NSCLC 二线化疗的随机 III 期临床试验 (JMEI)^[3], 结果表明, 两组有效率分别为 9.1% 与 8.8%, 中位 OS 为 8.3 个月与 7.9 个月, 不良反应发生率培美曲塞组明显低于多西他赛组。此结果进一步证实了培美曲塞作为二线药物对一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌能提供与多西他赛相似的疗效, 而毒副作用更低。2006 年对 JMEI 试验^[3] 进行的回顾性分析中, 按照年龄及治疗分组对疗效和毒性进行评价。大于 70 岁患者占 15% (86 例), 培美曲塞 47 例, 多西他赛 39 例, 其中位 OS 分别为 9.5 个月和 7.7 个月, 而培美曲塞 ($n=236$) 和多西他赛 ($n=249$) 组年轻患者则分别为 7.8 和 8.0 个月。培美曲塞组和多西他赛组之间及老年组与年轻组之间生存期均无明显差别。培美曲塞组中性粒细胞减少性发热的发生率为 2.5%, 低于多西他赛组的 19% ($P=0.025$)。分析认为, 老年组和非老年组的疗效、预后和毒性反应均无显著性差异; 毒性反应方面, 培美曲塞较西他赛轻。2010 年世界肺癌大会发表了一项 III 期 HORG 研究^[11], 培美曲塞和厄罗替尼二线治疗获得的中位 PFS 分别为 3.4 个月和 3.6 个月 ($P=0.876$), 中位 OS 分别为 8.9 个月和 8 个月 ($P=0.649$), 客观缓解率分别为 14.4% 和 8.8% ($P=0.167$), 1 年生存率分别为 38.6% 和 35.8%, 各项观察指标均无显著性差异, 这说明二线培美曲塞与靶向治疗的疗效与毒性反应均相近。本研究发现, 二线培美曲塞的有效率为 10.3%, 疾病控制率 31.0% (18/58), 中位 PFS 为 3.4 个月, 这均与国外的研究结果相似。

因有一半以上的患者仍生存, 目前没有总生存的数据, 需要进一步随访。

大多数患者的毒性反应为 I ~ II 度, 通过

对症处理后对生活质量的影响不大。只有 2 例患者出现 III 度中性粒细胞减少, 通过人粒细胞集落刺激因子治疗后缓解, 未出现中性粒细胞减少性发热。

本研究初步结果表明, 70 岁以上的、一线化疗失败的非鳞 NSCLC 患者能从二线培美曲塞治疗中获益, 耐受性良好。但还需要扩大样本量以及进一步随访以提供更全面可靠的数据。

【参考文献】

- [1] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(4): 765-781.
- [2] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.
- [3] 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): 1589-97.
- [4] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [5] De Maio E, Gravina A, Pacilio C, et al. Compliance and toxicity of adjuvant CMF in elderly breast cancer patients: a single-center experience[J]. BMC Cancer, 2005, 5: 30.
- [6] Koumariou A, Fountzilas G, Kosmidis P, et al. Non small cell lung cancer in the elderly: clinico-pathologic, management and outcome characteristics in comparison to younger patients[J]. J Chemother, 2009, 21(5): 573-583.
- [7] Altundag O, Stewart DJ, Fossella FV, et al. Many patients 80 years and older with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) can tolerate chemotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(2): 141-146.
- [8] Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network[J]. Cancer, 2007, 110(9): 2027-2034.
- [9] Davidoff AJ, Tang M, Seal B, et al. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2191-2197.
- [10] Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, et al. Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(4): 620-627.
- [11] Vamvakas L, Kalykaki A, Kentepozidis N, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(s): abstr7519.