

- [4] Song M K, Chuang J S, Joo Y D, et al. Is the early cyclosporine A level predictive of the outcome of immunosuppressive therapy In severe aplastic anemia? [J]. Eur J Haematol, 2009, 83(1):72-78.
- [5] 梁立艳, 张莉, 井丽萍, 等. 环孢素血药浓度水平对重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗近期疗效的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11):766-771.
- [6] 黄玉芳, 周鹭, 王晗. 再生障碍性贫血患者血清环孢素浓度的影响因素与疗效分析 [J]. 广东药学, 2014, 35(17):2750-2753.
- [7] 万元胜, 师少军, 吴伶, 等. 环孢素 A 血药浓度影响因素综述 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 15(3):152-154.
- [8] 陈莲珍, 王育琴. 影响环孢素 A 血药浓度的因素和干预对策 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(4):277-279.
- [9] Niioka T, Kagaya H, Saito M, et al. Capability of utilizing CYP3A5 polymorphisms to predict therapeutic dosage of tacrolimus at early stage post-renal transplantation[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(1):1840-1854.
- [10] 傅若秋, 孟德胜, 陈亮. 肾移植术后环孢素 A 的使用及其血药浓度监测情况分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(3):160-163.
- [11] Nara M, Takahashi N, Miura M, et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(6):1321-1329.
- [12] Katayama M, Nishijima N, Okamura Y, et al. Interaction of clarithromycin with cyclosporine in cats: pharmacokinetic study and case report[J]. J Feline Med Surg, 2012, 14(4):257-261.
- [13] Sádaba B, López de Ocariz A, Azanza J R, et al. Concurrent clarithromycin and cyclosporine A treatment[J]. J Antimicrob Chemother, 1998, 42(3):393-395.

培美曲塞联合铂类药物治疗老年晚期肺腺癌的疗效与安全性分析

刘雨桃, 胡兴胜, 李峻岭, 王子平, 王燕, 郝学志, 石远凯*

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 目的: 本试验旨在评价 70 岁以上老年晚期肺腺癌患者一线应用培美曲塞联合铂类药物化疗的疗效和安全性。方法: 试验纳入 70 岁以上ⅢB 或Ⅳ期、既往未接受过化疗的晚期肺腺癌, 接受培美曲塞联合顺铂或卡铂每 3 周 1 次治疗直到病情进展, 对其疗效和安全性进行回顾性分析。结果: 研究共入组 22 例老年患者, 疗效评价完全缓解 0 例, 部分缓解 8 例 (36.4%), 稳定 12 例 (54.5%), 进展 2 例 (9.1%), 疾病控制率 90.9%。全组患者的中位 PFS 为 5.9 个月。18 例 (86.4%) 出现 1/2 级的血液学或非血液学毒性, 3 例 (13.6%) 出现 3/4 级血液学毒性 (中性粒细胞减少或贫血) 和 3 级胃肠道反应。结论: 培美曲塞联合铂类药物化疗方案对一般状态好的 70 岁以上老年晚期肺腺癌患者有较好的疗效和耐受性, 可以作为其一线化疗的治疗选择。

【关键词】 培美曲塞; 非小细胞肺癌; 老年

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 05-0024-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.006

Efficacy and safety of platinum-based pemetrexed for elderly patients with advanced adenocarcinoma lung cancer

LIU Yu-tao, HU Xing-sheng, LI Jun-ling, WANG zi-ping, WANG Yan, HAO Xue-zhi, SHI Yuan-kai*

(Department of Medical Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China)

【收稿日期】 2015-08-17

【基金项目】 北京市科学技术委员会肺癌早期发现和规范化治疗关键技术研究 (D141100000214005); 科学技术部国家科技支撑计划恶性肿瘤转化医学和综合防控研究 (2014BAI09B01)

【作者简介】 刘雨桃, 女, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科, Tel: (010) 87787471, E-mail: liuyutao2529@126.com

【通讯作者】 * 石远凯, 男, 主任医师, 教授, 研究方向: 肿瘤内科, Tel: (010) 87788293, E-mail: syuankai@cicams.ac.cn

【Abstract】 Objective: The aim of this study is to discuss the efficacy and safety of platinum-based pemetrexed as first-line therapy for elderly patients aged ≥ 70 years with advanced adenocarcinoma lung cancer. **Methods:** We had enrolled elderly patients aged ≥ 70 years with Stage IIIB or IV adenocarcinoma lung cancer. Patients received pemetrexed plus cisplatin or carboplatin intravenously every 3 weeks until disease progression. The clinical data of efficacy and safety were analyzed retrospectively. **Results:** 22 elderly patients were assessed in this study. Partial response, stable disease, and progress disease were noted in 8 (36.4%), 12(54.5%), and 2(9.1%) of the patients, respectively, with the disease control rate being 90.9%. The median progression-free survival was 5.9 months. 1/2 grade hematology toxicity or non-hematology toxicity developed in 18 patients(86.4%). 3/4 grade hematology toxicity and gastrointestinal adverse reactions occurred in 3 patients(13.6%). **Conclusion:** Platinum-based pemetrexed chemotherapy could be the first-line option for the elderly patients aged ≥ 70 years who had good performance status with adenocarcinoma lung cancer for its therapeutic effect and tolerance.

【Keywords】 pemetrexed; non-small-cell lung cancer; elderly

肺癌是目前全世界死亡率最高的恶性肿瘤。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~85%。目前,以铂类药物为基础的化疗仍是晚期NSCLC患者的标准一线治疗^[1-2],但是老年尤其是70岁以上高龄患者合并症的发生率较高,美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分有所下降,器官功能、骨髓储备以及药物清除能力不足,使得老年肺癌患者接受含铂两药方案化疗的比例较低。

培美曲塞(pemetrexed)是一种新型多靶点抗叶酸化疗类药物,晚期NSCLC一线化疗研究表明,培美曲塞联合顺铂方案在非鳞癌患者中有显著的生存优势,而且血液学毒性和非血液学毒性均较对照组有显著减轻^[3]。多项临床研究也发现培美曲塞治疗晚期NSCLC的疗效在非鳞癌中具有显著优势,因此被推荐用于晚期非鳞癌患者的治疗^[4]。

但是老年肺癌患者是否会因为对化疗的毒性风险增加、耐受性下降而无法接受含铂两药化疗?针对这个问题笔者对中国医学科学院肿瘤医院70岁以上老年晚期肺腺癌一线使用培美曲塞联合铂类药物方案化疗患者的治疗情况进行了回顾性分析,旨在评估其疗效和安全性,为老年晚期肺腺癌患者的化疗提供临床参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

入组患者要求年龄 ≥ 70 岁,有细胞学或病理学证据的IIIB或IV期肺腺癌,按照国际肺癌研究协会(international association for the study of lung cancer, IASLC)第七版非小细胞肺癌TNM临床

分期标准;既往没有接受过化疗;具有客观疗效评估依据,根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版进行疗效评估;使用培美曲塞联合顺铂(cisplatin, DDP)或卡铂(carboplatin, CBP)化疗方案。对2011年1月至2014年12月中国医学科学院肿瘤医院内科收治的符合以上研究条件的患者进行分析。

1.2 治疗方法

每个化疗周期第1天静脉滴注培美曲塞,第二天开始输注DDP或CBP,每3周重复。顺铂化疗时常规给予水化治疗。出现客观证据证明疾病进展、治疗过程中出现不可耐受的毒性反应或患者拒绝进一步治疗时中止。

1.3 疗效及毒性反应评价

收集治疗前1个月内影像学资料作为基线,每2周期化疗后进行影像学复查以评估疗效。根据RECIST 1.1标准进行疗效评价,分为完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD),以CR+PR计算客观有效率(objective response rate, ORR),CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为自首次化疗开始至出现有客观证据证明疾病进展或任何原因导致患者死亡的时间。毒副反应按常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)3.0标准进行评价。随访截止时间为2015年6月30日。

1.4 统计分析

所有数据应用SPSS 19.0统计软件处理,对生

存时间分析应用 Kaplan-Meier、Log rank 和 COX 回归进行显著性检验和多因素分析；以双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

符合上述研究入选和排除标准的患者共 22 例，中位年龄 72 岁（70~76 岁）。所有入选患者均通过纤维支气管镜、锁骨上淋巴结穿刺、经皮肺穿刺或胸水细胞学获得病理组织或细胞学的确诊。15 例（68.2%）患者既往没有吸烟史或有少量吸烟史（ ≤ 15 包年），7 例（31.8%）吸烟史超过 15 包年。ECOG 评分均为 0 分或 1 分。这部分老年患者伴有的合并疾病均经常规药物治疗控制良好，没有发生相关的严重并发症。病理类型均为腺癌。2 例患者表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）基因检测结果分别为 19、21 外显子突变，10 例患者 EGFR 基因检测为野生型。10 例患者因病理组织过少未行 EGFR 基因检测。22 例患者平均肌酐清除率为 $68.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，其中 6 例患者肌酐清除率小于 $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。见表 1。

2.2 治疗情况及疗效评价

2 例 EGFR 基因敏感突变患者在化疗前接受了表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI）的治疗，进展后接受培美曲塞联合铂类方案化疗。本组患者接受培美曲塞 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 第 1 天静脉滴注，3 例患者联合 DDP 化疗，剂量分别为 41、67、75 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，19 例患者联合 CBP 化疗，CBP 的平均剂量 AUC（area under curve）为 4.1，均每 3 周为 1 周期。治疗过程中，每 2 个化疗周期后进行影像学检查并进行疗效评估，如果评价疾病无进展，且治疗过程中未出现不可耐受的不良反应，则继续给予含铂两药方案化疗至不超过 6 个周期。全组患者均接受了至少 2 个周期培美曲塞联合铂类方案化疗，中位化疗周期数为 4 个周期（2~6 个周期），7 例（31.8%）患者仅完成少于 4 周期化疗，其中 5 例因为客观证据评价进展停止治疗，另外 2 例因不良反应不能耐受停止治疗。5 例患者接受了培美曲塞单药维持治疗，治疗周期最长的患者完成

了 35 个周期的单药维持化疗，后因客观证据评价进展停止治疗。本组患者疗效评价 CR 0 例，PR 8 例（36.4%），SD 12 例（54.5%），PD 2 例（9.1%）。ORR 为 36.4%，DCR 为 90.9%。

2.3 生存情况以及后续治疗

全组患者的中位 PFS 为 5.9 个月（0.6~31.0 个月）。对 PFS 进行 Kaplan-Meier 法分析后发现，不同性别、吸烟史、ECOG 评分以及分期对 PFS 的影响均无显著的统计学差异。多因素分析显示，不同性别、吸烟史、ECOG 评分、以及分期均未显著影响 PFS。本组患者化疗进展后，有 7 例（31.8%）患者继续接受局部姑息放疗（胸部放疗），4 例患者接受了靶向药物（包括 EGFR-TKI）的治疗。见表 2。

表 1 22 例 70 岁以上老年晚期非鳞癌肺癌患者的基线特征

特征	例数	百分率 %
中位年龄 (岁)	72	22
年龄 (岁)	≥ 75	3
	<75	19
性别	男	8
	女	14
吸烟史	无或 ≤ 15 包年	15
	>15 包年	7
ECOG	0	8
	1	14
伴随疾病	≤ 1 种	14
	≥ 2 种	8
分期	ⅢB 期	5
	Ⅳ 期	17
EGFR 基因状态	突变型	2
	野生型	10
	不明	10
肌酐清除率 / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	≥ 60	16
	<60	6

表 2 22 例 70 岁以上老年晚期非鳞癌肺癌患者 PFS 分析结果

因素	分组	中位 PFS (月)	95%CI	P 值
性别	男	5.8	0.4~11.2	0.764
	女	5.1	0~11.6	
吸烟史	无或 ≤ 15 包年	5.8	2.0~9.6	0.648
	>15 包年	7.0	0~17.0	
ECOG	0	2.9	0~6.1	0.379
	1	5.9	3.7~8.1	
分期	ⅢB 期	9.3	8.2~10.4	0.300
	Ⅳ 期	5.1	1.2~9.0	

2.4 化疗相关毒副反应及耐受性

本组患者常见的化疗毒副反应主要包括血液学毒性(中性粒细胞减少、血小板减少、贫血)、胃肠道反应(食欲减退、恶心、呕吐)、肝功能异常和疲乏。1例(4.5%)患者未出现明显的毒副反应,18例(86.4%)出现1/2级的血液学或非血液学毒性,3例(13.6%)出现3/4级血液学毒性(中性粒细胞减少或贫血)和3级胃肠道反应。无化疗相关死亡病例。本组评价为临床获益的20例患者中有3例(13.6%)因不能耐受化疗相关毒性中止治疗,包括3级中性粒细胞减少、3级贫血和2级疲乏。

3 讨论

在发达国家,新诊断肺癌患者的中位年龄是68岁,约40%的患者年龄在70岁以上^[5],美国流行病学调查诊断为ⅢB/Ⅳ期的NSCLC患者的中位年龄是74岁^[6]。随着人口老龄化,老年NSCLC患者也在不断增加。但是肺癌患者的生存率随着年龄的增加会有所降低,50岁以下患者的5年、10年生存率分别为16%和10%,而70岁以上患者则分别为12%和5%^[7]。老年患者特别是70岁以上的晚期NSCLC患者很少被考虑纳入临床研究,相关治疗信息比较少。因为预计老年人使用含铂类药物化疗方案可能会增加毒性反应,因此这个问题长期备受争议。对56个含铂类药物化疗方案的回顾性研究显示在化疗后的30 d内随着年龄的增长其死亡率会显著增加(≤ 54 岁,55~59岁,60~64岁,65~69岁,和 ≥ 70 岁分别为0.5%,3.3%,3.2%,7.1%,和12.5%, $P=0.0001$),可能是因为老年人肾脏排泄降低而增加了潜在的毒性所致^[8]。IFCT-0501研究是比较有代表性的针对老年肺癌患者的前瞻性临床研究,入组了451例70~89岁、体能状态ECOG评分为0~2的老年晚期NSCLC患者,随机接受目前推荐的吉西他滨或长春瑞滨单药治疗,或两种最常用的化疗药物紫杉醇(周疗)+卡铂(月疗)联合治疗。中位年龄为77.2岁,入组患者中期分析结果显示,联合组在主要终点OS(10.3个月vs 6.2个月, $P=0.0001$)和次要终点PFS(6.1个

月vs 3.0个月, $P<0.0001$)方面均具有显著优势,但3/4级血液学毒性反应在联合治疗组更为常见,中性粒细胞减少症发生率为54.3%和14.3%,并且治疗相关死亡率在联合治疗组(4.4%)也高于单药治疗组(1.3%)^[9]。

顺铂的血液学毒性和非血液学毒性(如肾毒性、耳毒性以及神经毒性)比较显著,对于老年患者,肌酐清除率和肾排泄能力下降均可能增加潜在的毒性,存在并发症和体力状态渐退也可能影响相当一部分患者的用药安全。尽管有证据证明顺铂的药代动力学不随年龄变化^[10],但许多研究发现,老年患者的骨髓毒性以及顺铂化疗后的化疗相关死亡风险明显高于非老年患者^[11-12]。一般来说,第3代化疗药物与顺铂联用需要调整剂量以减少毒性反应。一些II期临床试验进行了这方面的研究,Feliu等^[13]报道低剂量顺铂($50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)联合吉西他滨治疗的耐受性和疗效均比较理想。

本组22例患者中位年龄72岁,ECOG评分均为0~1分,既往病史数0~3个,化疗前72.7%的患者肌酐清除率在 $60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 以上,提示实际临床工作中可以选择含铂两药化疗的老年患者多是一般状态较好、合并疾病控制良好、并且生理功能未明显减弱的患者。本组患者仅有3例在培美曲塞治疗基础上联合了DDP,平均剂量为 $61\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。19例患者联合化疗,CBP的平均剂量AUC为4.1。DDP和CBP剂量均略低于常规推荐剂量,提示临床医生考虑到老年患者对化疗耐受性下降,毒性反应风险增加,对其治疗方案及剂量的选择也相对比较保守。JMDB^[3]是一项在初治晚期NSCLC患者中进行的III期临床试验,培美曲塞联合顺铂对非鳞癌亚组的PFS为5.3个月,本组患者中位PFS为5.9个月,因此从治疗疗效来看,本组老年患者的疗效并未因化疗剂量的不充分而明显低于普通人群的研究结果。

除了疗效之外,耐受性也是影响临床医生为老年患者选择治疗方案的重要因素。JMDB研究^[14]发现,3/4级血液学毒性的发生率随着年龄有所增加,在 < 65 岁亚组和 ≥ 70 岁亚组中性粒细胞减

少发生率分别为 11.5% 和 22.6%，血小板减少发生率分别为 2.8% 和 11.5%。但贫血的发生率并未看到随年龄有增加的趋势，而 3/4 级恶心、呕吐的发生率在不同年龄组发生率相似。本组患者有 3 例（13.6%）出现 3/4 级血液学毒性（中性粒细胞减少或贫血）和 3 级胃肠道反应，其余 86.4% 的患者出现 1/2 级的血液学或非血液学毒性，耐受性良好。

综上所述，70 岁以上、一般状况良好、未出现明显生理功能减弱的老年晚期肺腺癌患者能够对培美曲塞联合铂类化疗方案取得较好的疗效并耐受性良好。但本文为回顾性研究且入组患者较少，需进一步扩大样本量验证，为临床实践提供明确依据。

【参考文献】

- [1] Scagliotti G V, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21): 4285-4291.
- [2] Schiller J H, Harrington D, Belani C P, 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] Scagliotti G V, Parikh P, von P 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.
- [4] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies[J]. Oncologist, 2009, 14(3): 253-263.
- [5] Pallis A G, Gridelli C, van Meerbeeck J P, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population[J]. Ann Oncol, 2010, 21(4): 692-706.
- [6] Ramsey S D, Howlader N, Etzioni R D, et al. Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(24): 4971-4978.
- [7] Fry W A, Phillips J L, Menck H R. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report[J]. Cancer, 1999, 86(9): 1867-1876.
- [8] Gridelli C, Shepherd F A. Chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer-a review of the evidence[J]. CHEST, 2005, 128(2): 947-957.
- [9] Quoix E, Zalcman G, Oster J P, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 378(9796): 1079-1088.
- [10] Minami H, Ohe Y, Niho S, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2901-2908.
- [11] Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1997, 40(6): 469-474.
- [12] Langer C J, Manola J, Bernado P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(3): 173-181.
- [13] Feliu J, Martín G, Madroal C, et al. Combination of low-dose cisplatin and gemcitabine for treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 52(3): 247-252.
- [14] Gridelli C, Brodowicz T, Langer C J, et al. Pemetrexed therapy in elderly patients with good performance status: analysis of two phase III trials of patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(5): 340-346.