

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01432

培美曲塞单药对老年非小细胞肺癌患者术后辅助化疗近期疗效分析

Post-operative chemotherapy with pemetrexed alone for elder patients with non-small cell lung cancer

王伟*, 尚立群, 李学昌, 文峰, 李军, 刘军强

海军总医院胸外科, 北京 100048

[摘要] **目的:**通过比较培美曲塞单药及多西他赛与卡铂方案对70岁以上老年非小细胞肺癌(NSCLC)术后辅助化疗的疗效及不良反应,探讨对老年患者安全有效的化疗方案。**方法:**42例均为手术确诊的NSCLC患者,其中培美曲塞单药组(PEM组)19例,中位年龄76.0岁,培美曲塞500 mg/m²,第1天静脉滴注,每3周重复;多西他赛联合卡铂组23例,中位年龄74.6岁,多西他赛75 mg/m²,第1天静脉滴注,卡铂(AUC=5)第2天静脉滴注,每3周重复。主要评价指标是生存期和疾病进展时间及化疗后的不良反应。**结果:**PEM组的中位生存期(MST)为23.84个月,多西他赛联合卡铂组的MST为24.13个月;PEM组1年和2年生存率分别为94.74%和73.68%;多西他赛联合卡铂组的1年和2年生存率分别为91.30%和78.26%,两组间无统计学差异($P=0.7294$)。PEM组的主要不良反应为少数病例出现的I~II度骨髓抑制和胃肠道反应,多西他赛联合卡铂组的主要不良反应为II、III度骨髓抑制和胃肠道反应,个别出现IV度白细胞减少。**结论:**培美曲塞单药与多西他赛联合卡铂方案对老年NSCLC术后辅助化疗的近期疗效相当,但不良反应发生率较低,耐受性较好。

[关键词] 培美曲塞;老年人;肺肿瘤;肺切除术;药物疗法

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2009)12-1432-03

术后辅助化疗对于Ib期以上的非小细胞肺癌(NSCLC)有益,其方案目前主要是以铂类为基础的联合方案,如长春瑞滨联合顺铂(NP)、吉西他滨联合顺铂(GP)、紫杉醇或多西紫杉醇联合卡铂(TP)等。但老年肺癌患者术后辅助化疗往往不能按标准方案进行,主要原因是担心老年患者不能耐受化疗的毒副作用。培美曲塞是一种多靶点抗叶酸制剂,其耐受性好、不良反应轻,近年来用于晚期NSCLC的一线及二线化疗研究较多,但对可切除NSCLC的术后辅助化疗尚未见报道。我院2005年12月至2008年12月采用培美曲塞单药对19例70岁以上老年肺癌患者进行术后辅助化疗,并与同期23例按标准方案进行术后化疗的老年患者在疾病进展时间、生存期及不良反应发生率等方面进行比较,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2005年12月至2008年12月在我科行手术的Ib~IIIa期NSCLC患者42例,均经病理证实。使用培美曲塞单药化疗的患者共19例,其中男性12例、女性7例,年龄70.9~83.2岁,中位年龄76.0岁;ECOG行为状态评分(PS评分):0~1分15例,2分4例;临床分期:Ib期2例、IIa期8例、IIb期6例、IIIa期3例;病理分型:鳞癌7例,腺癌11例,腺鳞癌1例。使用多西他赛联合卡铂化疗的患者共23例,其中男性14例、女性9例,年龄70.4~81.6岁,中位年龄74.6岁;PS评分:0~1分20例,2分3例(该3

例患者详细告知此方案的毒副作用,患者要求化疗);临床分期:IIa期8例、IIb期13例、IIIa期2例;病理分型:鳞癌10例,腺癌12例,大细胞癌1例。两组患者年龄、临床分期及PS评分经 χ^2 检验无统计学差异,具有可比性。术后至少完成2个周期以上化疗。

1.2 治疗方案 培美曲塞组:培美曲塞(山东齐鲁制药有限公司,批号:9040032DV)500 mg/m²,静脉滴注第1天;21 d为1个周期。首次培美曲塞给药前7 d肌内注射维生素B₁₂ 1 000 μ g/次,口服叶酸400 μ g/d。培美曲塞用药前日、当日和次日口服地塞米松8 mg/d。多西他赛联合卡铂组:多西他赛(江苏豪森药业股份有限公司,批号:09052912)75 mg/m²,第1天静脉滴注,使用前1 d开始给予地塞米松8 mg,1次/12 h,连用3 d;卡铂(山东齐鲁制药有限公司,批号:9040042ES)常规剂量第2天给药,曲线下面积(AUC)为5,21 d为1个周期。两组用药期间每周复查血常规至少2次,治疗中如出现III~IV度的骨髓抑制及胃肠道反应时,予对症处理。

1.3 疗效及毒性反应评价 生存期(overall survival, OS)为治疗开始至死亡的时间,中位生存期(median survival time, MST)为累积生存率为50%时所对应的生存时间,毒性反应按WHO化疗药物毒性反应分级标准判定为0~IV度。

1.4 统计学处理 采用SPSS 11.5统计软件的Kaplan-Meier法统计生存期和生存曲线,并采用Log-rank检验组间差异,两组资料分组统计使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统

[收稿日期] 2009-08-26 **[接受日期]** 2009-11-09

[作者简介] 王伟,博士,主任医师。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:010-66958523, E-mail: wangyr02@hotmail.com

计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效及生存时间 42 例患者均按计划完成了相应的治疗, 无中途退出及治疗相关死亡发生, 共完成 149 个周期, 随访 6~26 个月。培美曲塞组完成 2 个周期 6 例, 3 个以上周期 13 例, 多西他赛联合卡铂组完成 2 个周期 4 例, 3 个以上周期 19 例。培美曲塞组的 MST 为 23.84 个月 (95% CI: 21.81~25.87 个月); 多西他赛联合卡铂组的 MST 为 24.13 个月 (95% CI: 22.36~25.90 个月)。两组的 Kaplan-Meier 生存曲线如图 1 所示, 培美曲塞组 1 年和 2 年生存率分别为 94.74% 和 73.68%, 多西他赛联合卡铂组 1 年和 2 年生存率分别为 91.30% 和 78.26%, 两组间无统计学差异 ($P=0.7294$)。

2.2 不良反应 不良反应分为 0~IV 度。培美曲塞组 19 例患者共化疗 74 个周期, 不良反应较轻, 少数出现了 I 度胃肠

道反应及 I、II 度骨髓抑制, 多西他赛联合卡铂组共化疗 75 个周期, 主要为 II、III 度骨髓抑制和胃肠道反应, 个别出现 IV 度白细胞减少 (表 1)。上述不良反应经过 1~2 周休息及对症处理后均能恢复正常。

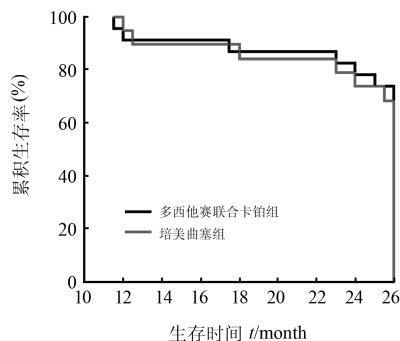


图 1 两组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线
(Log rank, $P=0.7294$)

表 1 培美曲塞单药及多西他赛联合卡铂化疗的不良反应发生情况

不良反应	培美曲塞组 ($n=19$)					多西他赛联合卡铂组 ($n=23$)				
	I	II	III	IV	发生率 (%)	I	II	III	IV	发生率 (%)
中性粒细胞减少	3	2	0	0	26.3	3	2	6	0	47.8
恶心/呕吐	2	0	0	0	10.5	3	4	3	2	52.2
血小板减少	1	0	0	0	5.1	1	5	1	0	30.4
贫血	0	0	0	0	0	0	3	1	0	17.4
脂溢性脱发	0	0	0	0	0	4	7	2	0	56.5
神经毒性	0	0	0	0	0	10	5	2	0	73.9
心脏毒性	0	0	0	0	0	3	1	0	0	17.4
肝功能异常	0	0	0	0	0	3	2	0	0	26.1
静脉炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4.3

3 讨论

年龄超过 70 岁的老年 NSCLC 术后化疗存在困难。虽然研究发现化疗与最佳支持治疗 (BSC) 相比, 可以提高生存率, 改善生活质量^[1-2], 但由于老年患者往往合并有潜在的多脏器功能不全, 对化疗药物的耐受性较差, 患者生活质量受到化疗药物的不良反应影响较大, 这是老年患者不愿接受化疗的原因之一^[3-4]。如何选择疗效好、不良反应轻的化疗方案对于老年肺癌患者具有重要的临床意义。

培美曲塞是一个新的多靶点抗叶酸化疗药物, 它主要通过干扰细胞复制过程中叶酸代谢途径而发挥抗肿瘤作用^[5-6]。培美曲塞已用于晚期 NSCLC 的一线及二线治疗^[7]。Bearz 等^[8]在一项培美曲塞单药治疗晚期 NSCLC 的研究中总结了 4 个大型研究机构的数据得出结论: 培美曲塞能够提高疗效, 且毒性轻微。Kulkarni 等^[9]认为培美曲塞在年轻与老年肿瘤患者中的疗效相当, 而老年人耐受性较好。Zinner 等^[10]在一项培美曲塞联合卡铂一线治疗晚期 NSCLC 的 II 期临床试验中发现疾病缓解率为 24%, 中位疾病进展时间为 5.4 个月, 中位生存期为 13.5 个月, 1 年生存率达 54%, 认为该药是一种耐受性非常好的药物。Hanna 等^[11]进行的一项大型随机 III 期临床研究显示, 对比单药培美曲塞与多西紫杉醇二线治疗 NSCLC, 无论有效率 (9.1%, 8.8%)、中位生存

期 (8.3 个月, 7.9 个月) 还是 1 年生存率 (均为 29.7%), 差异均无统计学意义, 但是中性粒细胞下降、粒细胞性发热及脱发等药物不良反应, 培美曲塞组明显降低。以上多项大型 II、III 期临床试验表明, 培美曲塞方案疗效与其他一、二线方案相近, 且不良反应低。鉴于此, 本研究使用培美曲塞单药对老年 I b~III a 期可切除的 NSCLC 患者进行术后辅助化疗, 以疾病进展时间和生存率作为主要评价指标, 并观察了其不良反应发生率, 为老年 NSCLC 术后辅助化疗方案提供了一种新的尝试。

从本研究中可以看到, 培美曲塞单药方案化疗 2 个周期以上可评价患者 19 例 (其中腺癌 11 例、鳞癌 7 例、腺鳞癌 1 例), MST 为 23.84 个月, 1 年和 2 年生存率分别为 94.74% 和 73.68%; 与多西他赛联合卡铂组疗效相当。2008 年 Scagliotti 等^[12]报道的一项 III 期随机对照临床研究, 将 1 725 例晚期 NSCLC 患者随机分为 2 组, 分别接受顺铂+吉西他滨 ($n=863$) 或顺铂+培美曲塞 ($n=862$) 治疗。研究结果表明: 在总生存期方面, 顺铂+培美曲塞组不劣于顺铂+吉西他滨组患者。亚组分析表明: 腺癌患者中, 顺铂+培美曲塞组患者生存期优于顺铂+吉西他滨组患者 ($n=847$; 12.6 个月, 10.9 个月), 而在鳞癌患者中, 顺铂+吉西他滨组患者生存期优于顺铂+培美曲塞组患者 ($n=473$; 10.8 个月, 9.4 个月), 该项研究首次表明培美曲塞对不同病理类型的肺癌其疗效

具有差异。但因本组样本数较少,且本组研究主要为培美曲塞对完全切除 NSCLC 的术后辅助化疗,尚无法对鳞癌联合非鳞癌的疗效作进一步亚组分析,这有待于今后的工作中进一步证实。在不良反应方面,本研究结果显示,培美曲塞单药仅出现少数血红蛋白和中性粒细胞降低,不需特殊处理,患者化疗不良反应轻,均未达到Ⅲ、Ⅳ度,耐受性好。而多西他塞联合卡铂方案不良反应相对较重,Ⅰ~Ⅲ度白细胞减少,Ⅰ~Ⅳ度胃肠道反应、脱发、末梢神经炎等发生率均超过50%。

综上所述,培美曲塞单药治疗方案治疗老年 NSCLC 患者术后辅助化疗的近期疗效确定,不良反应较轻,患者耐受性好,值得在临床进一步验证和推广,远期疗效如5年生生存率有待于进一步观察。另外,因本组病例数较少,无法对鳞癌与非鳞癌的疗效作进一步亚组分析,有关结论需进一步严格设计的随机对照研究验证。

[参考文献]

- [1] Cesare G. Treatment of elderly and poor performance status patients;MTP15-01[J]. J Thorac Oncol,2007,2;S281-S282.
- [2] Pepe C, Hasan B, Winton T L, Seymour L, Graham B, Livingston R B, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients;National cancer institute of Canada and intergroup study JBR10[J]. J Clin Oncol,2007,25:1553-1561.
- [3] Hensing T A, Peterman A H, Schell M J, Lee J H, Socinski M A. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage III B or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel [J]. Cancer,2003,98;779-788.
- [4] Earle C C, Tsai J S, Gelber R D, Weinstein M C, Neumann P J, Weeks J C. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly;Instrumental variable and propensity analysis[J]. J Clin Oncol,2001,19:1064-1070.
- [5] Curtin N J, Hughes A N. Pemetrexed disodium, a novel antifolate with multiple targets[J]. Lancet Oncol,2001,2;298-306.
- [6] Chattopadhyay S, Moran R G, Goldman I D. Pemetrexed; biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications[J]. Mol Cancer Ther,2007,6:404-417.
- [7] Scagliotti G V. Pemetrexed; a new cytotoxic agent in the development for first-line non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2005,50 (Suppl 1):S18-S19.
- [8] Bearz A, Garassino I, Cavina R, Favaretto A, Boccalon M, Talamini R, et al. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study[J]. Lung Cancer,2008,60:240-245.
- [9] Kulkarni P M, Chen R, Anand T, Monberg M J, Obasaju C K. Efficacy and safety of pemetrexed in elderly cancer patients; Results of an integrated analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008,67:64-70.
- [10] Zinner R G, Fossella F V, Gladish G W, Glisson B S, Blumenschein G R Jr, Papadimitrakopoulou V A, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced non small cell lung cancer[J]. Cancer, 2005,104:2449-2456.
- [11] Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, Pereira J R, De Marinis F, von Pawel J, 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: 1589-1597.
- [12] Scagliotti G V, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, 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,2008,26:3543-3551.

[本文编辑] 孙岩

· 书 讯 ·

《外科学学习指南》已出版

本书由张忠太、白玉江、郝建军主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-923-4,16开本,定价:63.00元。

本书是配合最新“人卫版”第七轮规划的《外科学》(第7版,吴在德、吴肇汉主编)而编写的,内容针对培养对象,按实际需要,遵循教材“三基”、“五性”、“三特定”的原则。在每章节的前面列出要求学生着重掌握的内容简述,课程的重点、难点讲析,其后是习题集(针对毕业考试和执业医师考试)和参考答案。

本书既可作为医药本、专科院校医学生学习辅导用书,又可作为医务人员工作时的参考书。对学生预习、复习和考试以及毕业后的执业医师资格考试均有帮助。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

http://www.smmup.com