

培美曲塞联合顺铂治疗老年 晚期非小细胞肺癌患者 32 例疗效分析

郑中显¹, 吉兆宁²

[摘要]目的:观察培美曲塞联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的近期疗效和不良反应。方法:32例经病理证实的Ⅲ~Ⅳ期初治NSCLC患者,接受至少2周期的培美曲塞联合顺铂方案的化疗,观察近期疗效及不良反应。结果:32例患者均可评价疗效,完全缓解1例,部分缓解13例,疾病稳定11例,疾病进展7例;总有效率为43.8%。全组中位疾病无进展生存时间为5.2个月。Ⅲ或Ⅳ级血液学毒性发生的比例较低,非血液学毒性反应主要表现为胃肠道反应、脱发等。结论:培美曲塞联合顺铂治疗老年晚期NSCLC患者有较好疗效,且耐受性较好。

[关键词] 癌,非小细胞肺;培美曲塞;顺铂

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A

Pemetrexed combined with cisplatin as first-line treatment for elderly patients with advanced-stage non-small cell lung cancer: an analysis of 32 cases

ZHENG Zhong-xian¹, Ji Zhao-ning²

(1. Oncology Staff-room, Wannan Medical College, Wuhu Anhui 241000;

2. Department of Oncotherapy Center, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu Anhui 241000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect and toxicity of pemetrexed plus cisplatin in treatment of advanced-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) in the elderly. **Methods:** Thirty-two chemotherapy-naive patients with stage III - IV NSCLC who had received at least 2 cycles of pemetrexed/cisplatin therapy were reviewed retrospectively. The recent response and the toxicity were observed. **Results:** Of the 32 patients, complete response was found in 1 case, partial response in 13 cases, the disease was stable in 11 cases and progressive in 7 cases. The overall response rate was 43.8%. The median progression-free survival was 5.2 months. The incidence of hematologic grade III/IV toxicities was low, and the main non-hematologic toxicities were nausea and alopecia. **Conclusions:** Pemetrexed/cisplatin therapy is effective and safe for treatment of elder patients with advanced-stage NSCLC.

[Key words] cancer, non-small cell lung; pemetrexed; cisplatin

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的80%,由于缺乏特异的早期诊断方法,待确诊时75%的患者属于中晚期,失去手术切除机会。目前,NSCLC治疗后5年生存率仅为10%左右^[1]。化疗是治疗晚期NSCLC的主要手段之一。由于老年人生理性功能退化与伴随疾病的存在,老年肺癌患者对化疗的耐受性下降,不良反应发生率增加,因此,疗效较好且不良反应轻微的联合化疗方案应作为首选。近年来,培美曲塞与顺铂联合方案具有较轻的不良反应及较好耐受性的优势,被广泛用于晚期NSCLC的治疗,已成为晚期NSCLC患者一线化疗、初治失败后的二线化疗及一线化疗

后疾病无进展时维持化疗的推荐选择^[2]。2008年6月至2010年6月,采用培美曲塞联合顺铂方案治疗老年晚期NSCLC初治患者,现将疗效、不良反应情况作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肺癌患者入组标准为病理组织学或细胞学检查证实的初治NSCLC患者;影像学检查(X线、CT或MRI)有明确病灶的Ⅲ~Ⅳ期;年龄≥70岁;至少完成2个周期培美曲塞联合顺铂方案化疗者。共入组32例,其中男21例,女11例;年龄70~83岁;KPS评分60~90分。病理分型:腺癌21例,鳞癌8例,腺鳞癌2例,大细胞癌1例。临床分期:Ⅲa期6例,Ⅲb期19例,Ⅳ期7例。

1.2 治疗方案 培美曲塞500 mg/m²静脉滴注第1天;顺铂25mg/m²静脉滴注第1~3天,治疗前后适当水化。每3周重复。首次培美曲塞给药前7天

[收稿日期] 2011-02-12

[作者单位] 1. 皖南医学院 肿瘤学教研室,安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院弋矶山医院 肿瘤治疗中心,安徽 芜湖 241000

[作者简介] 郑中显(1975-),男,硕士研究生,主治医师。

[通讯作者] 吉兆宁,硕士研究生导师,主任医师,教授。

肌内注射维生素 B₁₂, 每次 1 000 μg, 每天口服叶酸 400 μg。培美曲塞用药前日、当日和次日口服地塞米松 4 mg, 2 次/天。化疗期间常规使用 5-羟色胺受体拮抗剂预防呕吐。全组化疗 2~6 周期。

1.3 观察指标 客观疗效按 RESIST 标准评价分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD); 有效率(CR + PR); 临床受益率(CR + PR + SD); 疾病无进展生存时间。毒性反应评价按 1981 年 WHO 抗癌药物毒性反应标准^[3]分为 0~IV 度。

2 结果

2.1 临床疗效 32 例患者均可评价疗效, 其中 CR 1 例, PR 13 例, SD 11 例, PD 7 例。总有效率为 43.8% (14/32), 临床受益率 78.1% (25/32)。全组中位疾病无进展生存时间为 5.2 个月。

2.2 不良反应 主要不良反应为血液学毒性, 出现 III/IV 度白细胞减少、贫血和血小板减少的患者分别为 6 例(18.7%)、3 例(9.4%) 和 2 例(6.3%); 非血液毒性反应较轻, 主要表现为胃肠道反应、脱发等。上述不良反应给予对症处理后均可恢复, 无治疗相关死亡事件的发生。

3 讨论

化疗是晚期 NSCLC 的主要治疗手段, 采用最佳化疗方案治疗的总有效率为 40%~50%, CR 率仅 5% 左右, 1 年生存率为 40%^[2]。化疗优于最佳支持治疗而成为晚期 NSCLC 的常规治疗^[4], 然而对老年癌症患者来说, 生理功能减弱, 免疫能力降低及对化疗药物耐受性差, 均制约着化疗药物的顺利使用。合理化疗将提高生活质量, 延长生存期。如何选择疗效好、不良反应轻的化疗方案一直是各位学者努力的方向。

培美曲塞是一种核心为吡咯嘧啶基团的多靶点新型叶酸代谢拮抗剂, 它能同时抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸核糖核苷酸甲酰基转移酶, 从而破坏细胞内叶酸依赖性代谢过程, 干扰细胞复制, 抑制肿瘤细胞的生长^[5]。它是第一个治疗胸膜间皮瘤获得满意效果的药物, 于 2004 年 2 月获得美国食品与药品管理局(FDA) 批准, 用于治疗无法手术或不宜实行手术的恶性胸膜间皮瘤患者。2004 年 8 月, 美国 FDA 批准了培美曲塞的第 2 个适应证——复治的局部晚期或转移性 NSCLC。

培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 始于 1998 年加拿大开展的一项临床研究^[6], 该研究显

示, 总有效率为 43%, 中位生存期 8.9 个月, 而且患者对该疗法的耐受性良好。随后的多个临床 II 期研究^[7-8]也得到了类似的结果。2004 年开展的一项前瞻性 III 期随机临床研究^[9] 比较了培美曲塞联合顺铂和吉西他滨联合顺铂方案一线治疗晚期(IIIb/IV 期) NSCLC 患者的疗效和不良反应。结果显示培美曲塞组和吉西他滨组患者中位生存时间分别为 10.3 个月和 10.3 个月, 中位疾病无进展生存时间分别为 4.8 个月和 5.1 个月, 2 组之间总体差异无统计学意义。但在不良反应方面, 培美曲塞组出现 III/IV 度血液学不良反应明显低于吉西他滨组, 耐受性相对较好, 而且临床应用更为方便。

我们将培美曲塞联合顺铂方案用于老年晚期 NSCLC 这一特殊患者人群, 有效率达到 43.8%, 中位进展期为 5.2 个月; 且血液学毒性的发生率比较低, III/IV 度粒细胞减少发生率为 18.7%, 主要的非血液毒性为恶心、呕吐, 经对症治疗后患者均能耐受。

[参 考 文 献]

- [1] Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer [J]. *N Engl J Med* 2004, 350(4): 379-392.
- [2] Baas P, Belderbos JS, van den Heuvel M. Chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Curr Opin Oncol* 2011, 23(2): 140-149.
- [3] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 45-47.
- [4] Spigel DR, Greco FA. Chemotherapy in metastatic and locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Semin Surg Oncol* 2003, 21(2): 98-110.
- [5] 洪丹, 张沂平. 培美曲塞的实验和临床研究进展 [J]. *中国癌症杂志* 2008, 18(1): 73-76.
- [6] Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *Cancer* 2001, 92(3): 595-600.
- [7] Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial [J]. *Clin Cancer Res* 2005, 11(2 Pt 1): 690-696.
- [8] Zimmer RG, Fossella FV, Gladish GW, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2005, 104(11): 2449-2456.
- [9] Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol* 2008, 26(21): 3543-3551.