·全军老年医学会议专栏·

培美曲塞联合顺铂治疗老年肺腺癌疗效

田应选[1],刘凌华[1],余蕾[3],尚文丽[1],任小平[1],朱建飞[4],孙莉[1,3],余敏[2*]
(陕西省人民医院:[1]老年呼吸科,[2]肿瘤内科,[4]胸外科,西安 710068;[3]西安医学院附属省医院老年科,西安 710068)

【摘 要】 **目的** 研究培美曲塞(pemetrexed)联合顺铂一线治疗方案对老年肺腺癌患者的临床疗效。**方法** 回顾性分析陕西省人民医院2010年1月至2016年6月老年呼吸科、胸外科和肿瘤内科采用培美曲塞联合顺铂方案的肺腺癌住院患者76例,对照组为同期采用吉西他滨联合顺铂和多西他赛联合顺铂方案的肺腺癌住院患者31例,比较两组患者近期和远期疗效。采用SPSS 22.0统计软件对数据进行处理,组间比较采用t检验、χ^2检验或Fisher确切概率法。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log Rank法比较组间差别。**结果** 两组均无完全缓解(CR)患者,部分缓解(PR)患者比例差异无统计学意义($P>0.05$)。培美曲塞组患者疾病控制率(DCR)为68.42%(52/76),病变进展(PD)患者比例为31.58%(24/76),疾病进展时间(TTP)为(12.8±2.9)个月,3年生存率为31.58%(24/76);对照组患者DCR为54.83%(17/31),PD患者比例为45.16%(14/31),TTP为(10.6±1.8)个月,3年生存率为19.35%(6/31)。相比对照组患者,培美曲塞组患者DCR较高,PD患者比例低,TTP和3年生存率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Log Rank检验结果也表明培美曲塞组患者远期生存率略优于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=3.97$,$P<0.05$)。**结论** 对于表皮生长因子受体(EGFR)野生型的晚期老年肺腺癌患者,培美曲塞联合顺铂方案是较好的可接受治疗方案,患者进展风险低于其他标准治疗方案,且可获得较长的生存期。

【关键词】 老年人;药物疗法;肺癌;培美曲塞
【中图分类号】 R73; R97 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.004

Efficacy and safety of pemetrexed plus cisplatin for lung adenocarcinoma in the elderly

TIAN Ying-Xuan[1], LIU Ling-Hua[1], YU Lei[3], SHANG Wen-Li[1], REN Xiao-Ping[1], ZHU Jian-Fei[4], SUN Li[1,3], YU Min[2*]
([1]Department of Geriatric Respiratory Diseases, [2]Department of Medical Oncology, [4]Department of Thoracic Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, 710068, China; [4]Department of Geriatrics, the Affiliated Provincial Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710068, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical efficacy and safety of pemetrexed combined with cisplatin as first-line treatment in the elderly patients with lung adenocarcinoma. **Methods** A retrospective study was conducted on 76 elderly patients with lung adenocarcinoma admitted in the departments of geriatric respiratory diseases, medical oncology and thoracic surgery of the Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2010 to June 2016. They received the chemotherapy treatment of pemetrexed combined with cisplatin. Another 31 matched patients undergoing gemcitabine plus cisplatin and docetaxel plus cisplatin in the same period served as control. The short- and long-term efficacies were compared between the 2 groups. The data were processed by using SPSS statistics 22.0. Student's t test, Chi-square test or Fisher exact test were used to compare the data between groups. Kaplan-Meier survival analysis was used to draw the survival curve, and Log Rank test to compare differences between groups. **Results** There was no case of complete remission (CR) in both group, and no significant difference in the ratio of partial remission (PR) between the 2 groups ($P>0.05$). For the pemetrexed group, the disease control rate (DCR) was 68.42% (52/76), the ratio of progression disease (PD) was 31.58% (24/76), the time to progression (TTP) was 12.8±2.9 months, and the 3-year survival rate was 31.58% (24/76). While, in the control group, the above indicators were 54.83% (17/31), 45.16% (14/31), 10.6±1.8 months, and 19.35% (6/31), respectively. The pemetrexed group had obviously higher DCR, lower ratio of PD, and better TTP and 3-year survival rate than the control

收稿日期:2017-09-12;**修回日期**:2017-10-16
基金项目:陕西省自然科学基础研究项目(2014JM2-8167);陕西省卫生计生委科研项目(2016D036);西安市科技局社发攻关项目[2016047SF/YX03(4)];西安医学院优势学科项目(16SXK);陕西省中医药管理局科研项目(15-JC020)
通信作者:余敏,E-mail:penicilline@163.com

group ($P<0.05$). Log Rank test showed that the pemetrexed group was superior to the control group in long-term survival rate ($\chi^2=3.97$, $P<0.05$). **Conclusion** For the elderly advanced lung adenocarcinoma patients carrying wild type epidermal growth factor receptor (EGFR), pemetrexed combined with cisplatin is an acceptable and better regimen, with lower risk for PD and longer survival rate than other chemotherapy regimens.

【Key words】 aged; medical treatment; lung neoplasms; pemetrexed

This work was supported by the Project of Natural Science Research of Shaanxi Province (2014JM2-8167), *the Project of Science Research of Health Family Planning Commission of Shaanxi Province* (2016D036), *the Tackling Project of Social Development of Xi'an Science and Technology Bureau* [2016047SF/YX03(4)], *the Advanced Principle Project of Xi'an Medical College* (16SXK), *and the Project of Science Research of Shaanxi Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine* (15-JC020).

Corresponding author: *YU Min*, *E-mail*: *penicilline@163.com*

肺癌已成为全球首要的恶性肿瘤,尤其老年患者多见,年龄越大死亡率越高[1,2]。腺癌是肺癌的主要病理类型之一,其早期诊断困难,易发生血行转移,大部分患者确诊时已失去手术机会,因此具有高治疗指数或安全性的药物对实施化学治疗(简称化疗)尤为重要[3]。培美曲塞(pemetrexed)是一种新型的多靶点抗叶酸制剂,对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)尤其腺癌的治疗效果好,而且不良反应少[4]。Scagliotti 等[5]的研究证实对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)野生型非鳞癌患者,相比吉西他滨 + 顺铂(gemcitabine + cisplatin,GP)方案,培美曲塞 + 顺铂(pemetrexed + cisplatin,PP)一线治疗方案可显著降低患者死亡风险 19%,延长总生存期(overall survival,OS)1.4 个月,该研究也是针对 NSCLC 组织学分型治疗的开始,但该研究对象是西方人群且未进行年龄分层;另外对一线治疗后的同药序贯治疗获益问题没有给出结果。因此,本研究通过收集应用 PP 方案一线治疗 EGFR 野生型 NSCLC 患者的资料,分析患者化疗期间的收益和不良反应,并随访观察远期疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析陕西省人民医院 2010 年 1 月至 2016 年 6 月老年呼吸科、胸外科和肿瘤内科采用 PP 方案的肺腺癌住院患者 76 例,其中男性 35 例,女性 41 例,年龄 65 ~ 81 岁,中位年龄 67 岁。对照组为同期采用 GP 方案和多西他赛 + 顺铂(docetaxel + cisplatin,DP)方案的肺腺癌住院患者 31 例,男性 14 例,女性 17 例,年龄65 ~ 79岁,中位年龄 68.1 岁。纳入标准:年龄 >65 岁;美国东部肿瘤协作组/活动状态(Eastern Cooperative Oncology Group/performance status, ECOG/PS)评分 0 ~ 2 分;无化疗禁忌证;国际 TNM 分期ⅢB ~ Ⅳ期;分期为早期但有手术禁忌证;主观拒绝手术治疗患者;胸部 CT 检查至少有 1 个可测量病灶;预计生存期 >3 个月。排除标准:ECOG/PS 评分 < 2 分;预计生存期 <3 个月;严重肝肾功能障碍及骨髓抑制(白细胞计数 < 4×10^9/L,血小板计数 < 100×10^9/L);大咯血、发热提示感染者;对化疗药物过敏患者;主观拒绝化疗患者。

1.2 方法

培美曲塞组治疗方案:培美曲塞(美国礼来公司,H20140662)500 mg/m^2 + 顺铂(齐鲁制药有限公司,H20023461)90 ~ 100 mg,静脉滴注,每 21 d 为 1 个治疗给药周期,连续 4 周期。培美曲塞给药前 1 周,辅助用叶酸 400 μg,多元维生素 1000 mg,1 次/d,同时肌肉注射维生素 B_{12} 1000 μg,每 2 个月 1 次。化疗期间连续服用地塞米松 4 mg,2 次/d。每例患者化疗 2 个周期后评价疗效。根据患者毒副反应给予止吐、补液、保护胃黏膜等对症支持治疗;≥Ⅱ°骨髓抑制者给予重组人粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)50 μg/m^2 治疗,1 次/d,皮下注射。患者接受 4 周期化疗后采用培美曲塞维持治疗,800 mg/次,28 d 为 1 个周期,直至肿瘤进展或患者放弃化疗。对照组治疗方案:吉西他滨(美国礼来公司,H20110535)1000 mg/m^2 + 顺铂60 mg/m^2;多西他赛(恒瑞医药,H20020534)75 mg/m^2 + 顺铂,分1 ~ 3 次静脉滴注,每 21 d 为 1 个治疗给药周期,连续 4 周期。

1.3 疗效评价

采用世界卫生组织(World Health Organization,WHO)实体瘤客观疗效标准:完全缓解(complete remission,CR);部分缓解(partial remission,PR);稳定(stable disease,SD);病变进展(progress disease,PD)。如果化疗 2 个周期后患者疗效评价为 CR、PR、SD,则进行下一周期。客观有效率(response rate, RR)的计算公式:(CR + PR)/总例数 ×100%。疾病控制率(disease control rate, DCR)的计算公式:

(CR+PR+SD)/总例数×100%。中位生存期(median survival time,MST):50%个体存活的时间。总生存期(overall survival,OS):从随机化开始到任何原因引起的死亡时间。疾病进展时间(time to progress,TTP):从随机化开始到肿瘤客观进展的时间。

1.4 随访

查阅患者的门诊、复诊记录及住院病历,登录病历系统查阅死亡记录单信息,并对资料不完整患者通过电话及门诊复诊进行随访,记录患者PS状况及OS。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用t检验。计数资料用百分率表示,组间比较采用χ^2检验和Fisher确切概率法。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log Rank法比较组间差别。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者吸烟指数均>400支/年,为重度吸烟患者。两组患者性别、年龄、体质量指数、基础疾病、PS评分差异无统计学意义($P>0.05$;表1)

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Pemetrexed group ($n=76$)	Control group ($n=31$)	t/χ^2	P value
Gender[n(%)]				
Male	35(46.05)	14(45.16)	0.181	>0.05
Female	41(53.95)	17(54.84)	0.007	>0.05
Body mass index (kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	24.3±3.1	22.6±5.4	0.463	>0.05
Basic disease [n(%)]	14(18.42)	5(16.12)	0.071	>0.05
PS score[n(%)]				
0	9(11.84)	4(12.90)	0.023	>0.05
1	45(59.21)	19(61.29)	0.039	>0.05
2	22(28.95)	8(25.81)	0.106	>0.05

PS: performance status

2.2 两组患者近期疗效比较

两组均无CR患者,PR患者比例差异无统计学意义($P>0.05$)。相比对照组患者,培美曲塞组患者DCR较高,PD患者比例低,差异有统计学意义($P<0.05$;表2)。

表2 两组患者近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term curative effect between two groups [n(%)]

Item	Pemetrexed group ($n=76$)	Control group ($n=31$)	χ^2	P value
CR	0(0.00)	0(0.00)	0.00	–
PR	33(43.42)	12(38.71)	0.41	>0.05
PD	24(31.58)	14(45.16)	1.77	<0.05
SD	19(25.00)	5(16.12)	0.99	>0.05
RR	33(43.42)	12(38.71)	0.41	>0.05
DCR	52(68.42)	17(54.83)	1.77	<0.05

CR: complete remission; PR: partial remission; PD: progress disease; SD: stable disease; RR: response rate; DCR: disease control rate

2.3 两组患者远期疗效比较

两组患者MST、OS差异无统计学意义($P>0.05$)。相比对照组患者,培美曲塞组患者TTP、3年生存率优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$;表3)。

2.4 两组患者的Kaplan-Meier生存曲线

Kaplan-Meier生存曲线结果表明,培美曲塞组患者中位OS为13.7个月,对照组患者为12.9个月,Log Rank检验结果表明培美曲塞组患者远期生存率略优于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=3.97$,$P<0.05$),具体见图1。

3 讨 论

老年晚期NSCLC的化疗是临床常见问题,尤其是EGFR野生型患者,顺铂两联化疗方案仍是标准的一线治疗方案[6]。但患者在得到化疗收益的同时也经受着广泛而明显的化疗相关毒性。培美曲塞可通过阻遏细胞内叶酸的正常代谢过程,抑制肿瘤细胞复制,诱导凋亡,已经成为NSCLC患者的一线选择[7,8]。本研究结果表明培美曲塞组患者的RR

表3 两组患者远期疗效比较

Table 3 Comparison of long-term curative effect between two groups

Item	Pemetrexed group ($n=76$)	Control group ($n=31$)	t/χ^2	P value
OS(month,$\bar{x}\pm s$)	13.7±2.4	12.9±3.7	1.14	>0.05
MST(month,$\bar{x}\pm s$)	11.6±1.1	10.3±5.1	1.40	>0.05
TTP(month,$\bar{x}\pm s$)	12.8±2.9	10.6±1.8	2.01	<0.05
1-year survival[n(%)]	61(80.26)	24(77.42)	0.109	>0.05
3-year survival[n(%)]	24(31.58)	6(19.35)	1.630	<0.05

OS: overall survival; MST: median survival time; TTP: time to progress

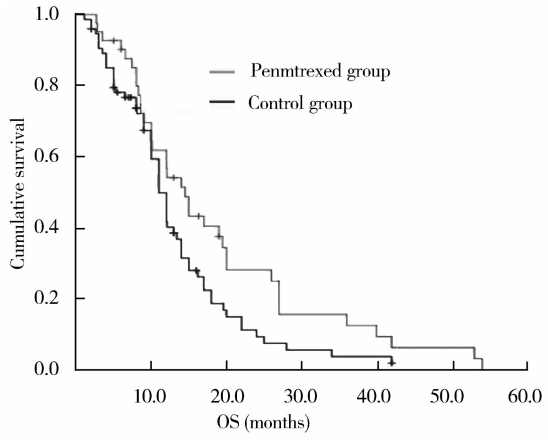


图1 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure1 Kaplan-Meier survival curve of two groups

OS: overall survival

是43.42%(33/76),DCR是68.42%(52/76),患者通过化疗获得了收益。

PP方案相关不良反应最常见的是骨髓抑制、疲乏、无力、恶心和呕吐,多为Ⅰ~Ⅱ度,耐受性和安全性良好[9,10],临床用于老年患者是较好的选择。本研究结果表明培美曲塞组患者相比对照组PD人数比例低,提示PP方案有较高的疾病稳定率,Kaplan-Meier生存曲线也表明培美曲塞组患者OS优于对照组,中位OS达13.7个月,随访时间达56个月,远期结果与其他研究基本相似[11]。

另外,一线治疗后的维持治疗也是培美曲塞的优势,相关研究表明患者能够接受的维持治疗周期越长,越能够获得可能长的OS,维持治疗是具有临床价值的持续治疗策略[12]。但由于尚缺乏大样本、多中心关于老年患者维持治疗的研究结果,因此维持治疗仅作为可供选择的方案,并非标准治疗方案,并不能在老年患者中广泛得以应用。总之,PP治疗方案是一个可接受的老年NSCLC尤其是腺癌患者的标准治疗方案;部分PS评分较好的患者可接受一线治疗后的维持治疗,并能够获得较好的生存质量和较理想的生存期。本研究也存在不足,样本量偏小,维持治疗的数据较少,因此数据的局限性也较明显,后期期望获取多中心数据进行分析和研究。

【参考文献】

[1] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, *et al*. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289. DOI: 10.3322/caac.21349.

[2] 张玉萍, 杨拴盈. 老年肺癌早期诊断进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(8): 580-583.
Zhang YP, Yang SY. Early diagnosis for geriatric lung cancer: a review[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(8): 580-583.

[3] Bareschino MA, Schettino C, Rossi A, *et al*. Treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2011, 3(2): 122-133. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2010.12.08.

[4] 汪斌超, 吴一龙. 晚期老年人非小细胞肺癌化疗的循证医学证据及思考[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(8): 577-579.
Wang BC, Wu YL. Food for thought based on the evidence of chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(8): 577-579.

[5] Scagliotti GV, Parikla P, von Pswel J, *et al*. Phase Ⅲ study comparing cisflatin plus gemcitabine with cisplain plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0375.

[6] Nsclc Meta-Aanlyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(28): 4617-4625. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7162.

[7] Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, *et al*. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology[J]. Ann Oncol, 2014, 25(7): 1270-1283. DOI: 10.1093/annonc/mdu022.

[8] Aarts MJ, van den Borne BE, Biesma B, *et al*. Improvement in population-based survival of stage Ⅳ NSCLC due to increased use of chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): 387-395. DOI: 10.1002/ijc.29216.

[9] 施勋, 余新民, 张沂平, 等. 培美曲塞或吉西他滨联合卡铂一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(3): 221-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.03.013.
Shi X, Yu XM, Zhang YP, *et al*. Efficacy and safety of pemetrexed or gemcitabine combined with carboplatin as the first-line therapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin J Oncol, 2013, 35(3): 221-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.03.013.

[10] 段建春, 吴梅娜, 赵军, 等. 培美曲塞联合铂类药物一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及预测因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 2(35): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.02.008.
Duan JC, Wu MN, Zhao J, *et al*. Effect of pemetrexed plus platinum for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2012, 2(35): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.02.008.

[11] Abe T, Takeda K, Ohe Y, *et al*. Randomized phase Ⅲ trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin *versus* docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 575-581. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.8627.

[12] Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, *et al*. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase Ⅲ trials show superiority of pemetrexed in non-squamous non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(1): 64-70. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f7c6d4.

(编辑: 王彩霞)