

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.01.023

培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效观察

张 华,冯卫能,邓燕明,冼海兵

Efficacy of Pemetrexed Plus Cisplatin on Chemotherapy-naive Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer

Zhang Hua, Feng Weineng, Deng Yanming, Xian Haibing

Department of Medical Oncology (Division I), The First People's Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China

Corresponding Author: Deng Yanming, E-mail: dyming@fsyyy.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and side effect of pemetrexed plus Cisplatin on chemotherapy-naive patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. **Methods** Thirty-six chemotherapy-naive patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer confirmed by histology or cytology were enrolled in this study. Chemotherapy regimen: patients were given pemetrexed 500 mg/m² on day 1 and cisplatin 75 mg/m² on day1 or 25mg/(m² · d) day 1~3 by intravenous infusion, every 21 days as one cycle. The patients received at least 2 cycles chemotherapy, but no more than 6 cycles. The efficacy and side effects were evaluated. **Results** Thirty-six cases received 154 cycles chemotherapy with 4.2 cycles on average. There was no case with complete response. Seventeen cases had partial response (PR), nine cases had stable disease (SD) and ten cases had progressive disease (PD). The responsive rate was (CR + PR) 46.2%, and the disease control rate (CR + PR + SD) was 72.2%. The progression free survival (PFS) time was 4.6 months. The common side effects were grade I ~ II myelosuppression. There was no case with chemotherapy-related death. **Conclusion** Pemetrexed plus cisplatin has better efficacy in chemotherapy-naive patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer, and the side effects were mild.

Key words: Pemetrexed; Lung cancer; Efficacy; Side effect

摘要:目的 观察培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效及不良反应。**方法** 36例经组织学或细胞学确诊为非鳞状非小细胞肺癌而且未经化疗的晚期肺癌患者纳入本研究。化疗方案为:培美曲塞 500 mg/m², 静脉滴注, 第一天; 顺铂 75 mg/m², 静脉滴注, 第一天或分为第一至第三天。每 21 天为一周期, 至少接受 2 周期化疗, 但最多不超过 6 周期。所有患者进行疗效及不良反应评估。**结果** 36 例患者共化疗 151 周期, 平均化疗周期数 4.1。其中完全缓解 (CR) 0 例, 部分缓解 (PR) 17 例, 疾病稳定 (SD) 9 例, 疾病进展 (PD) 10 例, 有效率 (CR + PR) 为 47.2%, 疾病控制率 (CR + PR + SD) 为 72.2%。中位无疾病进展生存时间为 6.6 月。主要不良反应为 I~II 度骨髓抑制, 没有治疗相关性死亡。**结论** 培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌疗效较好而且不良反应轻。

关键词: 培美曲塞; 肺癌; 疗效; 不良反应

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)01-0088-03

0 引言

培美曲塞是近年来治疗晚期非小细胞肺癌的新

型化疗药物, 国外研究显示培美曲塞联合顺铂较既往标准化疗方案能够进一步延长晚期非鳞状非小细胞肺癌的生存期, 而且具有较低的不良反^[1], 使培美曲塞联合顺铂成为治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的首选化疗方案。笔者使用培美曲塞联合顺铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌 36 例, 取得较好的疗效, 现报道如下。

收稿日期: 2011-03-25; 修回日期: 2011-07-29

作者单位: 528000 广东佛山, 佛山市第一人民医院肿瘤内一科

通信作者: 邓燕明, E-mail: dyming@fsyyy.com

作者简介: 张华 (1976-), 女, 学士, 主治医师, 主要从事头颈部恶性肿瘤的化疗工作

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院 2009 年 1 月—2010 年 6 月治疗的晚期肺癌患者,入组病例符合以下条件:(1)经组织学或细胞学确诊为非鳞状非小细胞肺癌;(2)未接受过化疗或放疗;(3)PS 评分 0~1 分;(4)血常规、肝肾功能、心电图等检查无化疗禁忌证;(5)有可测量病灶;(6)头颅 MR 提示有脑转移,而临床上无颅内高压或神经压迫症状;(7)预计生存期超过 3 月。共 36 例患者纳入本研究,其中男 16 例,女 20 例。年龄 39~65 岁,平均 54.7 岁。腺癌 34 例,大细胞癌 2 例。转移部位包括胸膜、对侧肺、骨、肝、脑,其中脑转移 7 例。末次随访时间为 2010 年 12 月,中位随访时间为 13 月。

1.2 治疗方法

用药前一周开始补充维生素 B₁₂ 及叶酸,每三疗程再补充维生素 B₁₂ 一次,叶酸一直应用到化疗结束后 21 天。用药前一天、用药当天、用药第二天给予地塞米松 4 mg,每日两次口服。化疗方案:培美曲塞 500 mg/m²,静脉滴注,第一天;顺铂 75 mg/m²,静脉滴注,第一天或分为第一至第三天。如果顺铂为一天静脉滴注完毕,需按常规水化利尿三天。此方案三周重复。化疗前常规给予 5-羟色胺受体抑制剂预防呕吐反应。每个病例化疗 2~6 周期。

1.3 评价标准

按照实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1 版),每化疗 2 周期进行疗效评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD),有效率计算为(CR + PR),疾病控制率为(CR + PR + SD)。疾病进展时间(TTP)为治疗开始至肿瘤复发或进展的时间。药物不良反应评价采用美国国立癌症研究所(NCI)制定的 NCI-CTC3.0 版毒性评价标准。

1.4 统计学方法

统计学分析采用 SPSS13.0 统计软件进行,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

本组 36 例患者均按计划完成治疗,共化疗 151 周期,平均化疗周期数 4.1 周期,中位化疗周期数为 4。无治疗相关死亡发生。其中 CR 0 例,PR 17 例,SD 9 例,PD 10 例,有效率为 46.2%,临床获益率为 72.2%。中位无疾病进展生存时间为 6.6 月。脑转移患者总有效率为 42.9%,单独评价脑转移病灶的

有效率为 28.6%。

2.2 不良反应

常见的不良反应包括胃肠道反应、骨髓抑制。但程度均较轻,仅 2 例患者出现Ⅲ度不良反应。其中 1 例(2.8%)出现Ⅲ度白细胞降低,无伴发热,予升白细胞治疗后恢复正常。1 例(2.8%)出现Ⅲ度血小板减少,可自行恢复。无治疗相关性死亡,见表 1。

表 1 不良反应

Table 1 Side effect of the 36 cases

Adverse events	Grade				
	0	I	II	III	IV
Leukopenia	0	18	17	1	0
Anemia	4	16	14	2	0
Thrombopenoa	27	7	1	1	0
Nausea and vomit	2	16	16	2	0
Rash	34	2	0	0	0
ALT	32	2	2	0	0
Cr	34	2	0	0	0

3 讨论

培美曲塞是一种以吡咯嘧啶基团为核心的人工合成抗叶酸制剂,可同时阻断胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)、甘氨酸酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶(GARFT)这三种对癌细胞生存至关重要的酶,使细胞分裂停止在 S 期,从而抑制肿瘤细胞的生长^[2]。近年公布的大型Ⅲ期随机对照临床试验(JMDB 研究)也证实了培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌具有较好的疗效。该研究旨在比较培美曲塞联合顺铂方案与吉西他滨联合顺铂方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效。结果显示,对于非鳞癌,培美曲塞/顺铂组及吉西他滨/顺铂组中位生存期分别为 11.8 月、10.4 月,两者的差异有统计学意义($P = 0.03$)。对于鳞癌,培美曲塞/顺铂组的疗效逊于吉西他滨/顺铂组(中位生存期:9.4 月 vs. 10.8 月, $P = 0.05$)^[1]。对 JMDB 研究中的东亚人群亚组进行分析,结果同样显示培美曲塞/顺铂方案治疗非鳞癌的疗效优于吉西他滨/顺铂方案(中位 PFS: 6.4 月 vs. 5.6 月, HR = 0.61; 中位生存期: 21.2 月 vs. 17.7 月。HR = 0.70)。本组病例有效率为 46.2%,中位无进展生存时间为 6.6 月,与 JMDB 试验东亚人群结果相似。而在不良反应方面,除恶心外,培美曲塞/顺铂方案的血液学及非血液学

毒性比吉西他滨/顺铂方案更低^[1,3]。本组病例仅 2 例出现Ⅲ度不良反应,Ⅲ度以上不良反应较 JM-DB 研究报告少,可能与本组病例较年轻有关。

与既往化疗药物不同,JMDB 研究结果显示培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与组织类型相关,其对非鳞癌的疗效好,但对鳞癌的疗效较差。临床前研究结果显示肺鳞癌高表达 TS,而 TS 高表达可导致培美曲塞耐药^[4]。但另一方面,临床资料的回顾性分析结果显示 TS 表达情况与培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌的疗效并无相关性^[5]。因此,培美曲塞疗效与组织类型相关是否因 TS 表达不一仍然有待进一步研究。

非小细胞肺癌发生脑转移的比率高达 40%,既往研究提示化疗对非小细胞肺癌脑转移病灶疗效欠佳,可能与化疗药物不容易通过血脑屏障相关^[6-7]。但最近的研究结果显示培美曲塞对非小细胞肺癌脑转移病灶具有较好的疗效。Bearz 等^[8]报告应用培美曲塞单药二线或三线治疗伴脑转移的非小细胞肺癌,总体肿瘤评价的疾病控制率为 63%,对脑转移灶进行单独评价,其疾病控制率为 68%。Barlesi 等^[9]应用培美曲塞联合顺铂一线治疗伴脑转移的非小细胞肺癌,脑转移灶的有效率为 41.9%,颅外病灶的有效率为 34.9%。本组病例有 7 例存在脑转移,应用培美曲塞/顺铂方案治疗的总有效率为 42.9%,单独评价脑转移病灶的有效率为 28.6%,结果与上述报告相似。以上两项研究结果及本组病例结果均提示培美曲塞对脑转移病灶具有良好的控制作用。这一研究发现对非小细胞肺癌临床治疗具有重要的意义,这意味部分脑转移患者通过化疗即可控制病灶,可能可以部分替代脑放射治疗。但由于以上研究的样本量小,而且相关研究还很少,尚需开展进一步的研究确定培美曲塞对非小细胞肺癌脑转移病灶

的治疗效果。

参考文献:

- [1] Scaglioti G, Parikh P, von Pawel 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.
- [2] Li ST, Ma F, Sun Y. The antifolate new drug-Pemetrexed[J]. *Oncology Progress*, 2005, 3(5): 471-476. [李树婷, 马飞, 孙燕. 抗肿瘤代谢新药-培美曲塞[J]. *癌症进展杂志*, 2005, 3(5): 471-476.]
- [3] Yang CH, Simms L, Park K, et al. Efficacy and safety of cisplatin/ pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine as first-line treatment in East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an exploratory subgroup analysis of a phase III trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2010 5(5): 688-695.
- [4] Ozasa H, Oguri T, Uemura T, et al. Significance of thymidylate synthase for resistance to pemetrexed in lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1): 161-166.
- [5] Uramoto H, Onitsuka T, Shimokawa H, et al. TS, DHFR and GARFT expression in non-squamous cell carcinoma of NSCLC and malignant pleural mesothelioma patients treated with pemetrexed[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(10): 4309-4315.
- [6] Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM, et al. Front-line paclitaxel/ cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *Oncology*, 2003, 64(1): 28-35.
- [7] Minotti V, Crinò L, Meacci ML, et al. Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in non small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 1998, 20(2): 93-98.
- [8] Bearz A, Garassino I, Tiseo M, et al. Activity of Pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2): 264-268.
- [9] Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01) [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11): 2466-2470.

[编辑:刘红武;校对:黄园玲]