

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.11.013

## • 临床应用 •

# 培美曲塞联合顺铂治疗骨肉瘤肺转移的临床观察

田聪<sup>1</sup>, 汤丽娜<sup>2</sup>, 李洪涛<sup>2</sup>, 林峰<sup>2</sup>, 沈贊<sup>2</sup>, 闵大六<sup>2</sup>, 姚阳<sup>2</sup>

## Clinical Curative Effects of Pemetrexed Combined with Cisplatin in Treatment for Osteosarcoma Patients with Lung Metastasis

TIAN Cong<sup>1</sup>, TANG Li'na<sup>2</sup>, LI Hongtao<sup>2</sup>, LIN Feng<sup>2</sup>, SHEN Zan<sup>2</sup>, MIN Daliu<sup>2</sup>, YAO Yang<sup>2</sup>*1. Department of Medical School of Soochow University, Suzhou 215131, China; 2. Department of Oncology, The Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201999, China**Corresponding Author: YAO Yang, E-mail: yangyao\_6@hotmail.com*

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of pemetrexed combined with cisplatin for metastatic osteosarcoma patients. **Methods** We collected 18 osteosarcoma patients with lung metastasis with failed first-line chemotherapy, 18 males and 14 females. Median age was 20 years old, and Karnofsky performance status(KPS) score was  $\geq 70$ . The patients received pemetrexed  $500\text{mg}/\text{m}^2$  on day 1 and cisplatin  $80\text{-}100\text{ mg}/\text{m}^2$  on day 1-2 by intravenous infusion, 21 days as a cycle. Efficacy and toxicity were evaluated after 2 cycles. **Results** Totally 18 patients could be evaluated, with 0 case of CR or PR, 1 case of minimal response(MR), 7 cases of stable disease(SD) and 10 cases of progression disease(PD). Disease control rate was 44.4% (8/18). Median progression-free survival and overall survival time were 9.0 weeks (95% CI: 5-13 weeks) and 12.0 months (95%CI: 9-16 months), respectively. The common adverse effects were digestive tract reaction (50.0%), anemia (44.4%) and fatigue (38.9%), which were apparently relieved after symptomatic treatments. **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin have certain efficacy for osteosarcoma patients with lung metastasis, with well tolerance and low incidence of adverse reactions.

**Key words:** Osteosarcoma; Lung metastasis; Chemotherapy; Pemetrexed

**摘要：**目的 观察培美曲塞联合顺铂治疗转移性骨肉瘤患者的有效性和安全性。**方法** 收集18例一线治疗失败的骨肉瘤肺转移患者，其中男性14例，女性4例，中位年龄20岁，Karnofsky体能状况（KPS）评分 $\geq 70$ 。具体方案：培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2$  d1 + 顺铂 $80\text{-}100\text{ mg}/\text{m}^2$  d1~2，静脉滴注，每3周重复；化疗2周期后评价疗效及不良反应。**结果** 18例均可评价疗效，无CR、PR患者，MR 1例，SD 7例，PD 10例，疾病控制率（DCR）为44.4%（8/18），中位无疾病进展时间为9周（95%CI: 5~13周），中位总生存时间为12月（95%CI: 9~16月）。治疗后最常见的不良反应为胃肠道反应、贫血、乏力，发生率分别为50.0%、44.4%、38.9%，对症处理后均明显缓解。**结论** 培美曲塞联合顺铂治疗骨肉瘤肺转移患者具有一定的疗效，不良反应发生率低，耐受性较好。

**关键词：**骨肉瘤；肺转移；化疗；培美曲塞

中图分类号：R738.1 文献标识码：A

## 0 引言

骨肉瘤是最常见的骨原发性恶性肿瘤，年发病率约为 $2\text{-}3/100$ 万，多发于青少年，男女之比为 $1.4:1^{[1]}$ 。骨肉瘤需要多学科的综合治疗，强调术前化疗-外科手术-术后化疗的规范化治疗模式。目前常用于骨肉瘤标准一线化疗药物主要有阿霉素、顺铂、异环磷酰胺和大剂量甲氨蝶呤。由于骨肉

瘤的综合治疗，患者5年生存率显著提高<sup>[2]</sup>，然而有的患者在初诊时就已出现肺转移，另有很大一部分患者对标准的一线化疗药物耐药而最终治疗失败，出现转移。一旦出现远处转移，特别是伴有肺转移的患者，其预后往往很差<sup>[3]</sup>，既往研究表明，骨肉瘤伴肺转移患者的总生存率为0~50%<sup>[3]</sup>。目前国际上尚无标准的骨肉瘤二线治疗方案，骨肉瘤肺转移的二线治疗是化疗的难点，临幊上迫切需要解决晚期肺转移骨肉瘤患者的治疗问题。

大剂量的甲氨蝶呤（methotrexate, MTX）是治疗骨肉瘤主要化疗药物之一，是一种叶酸还原酶抑制剂<sup>[4]</sup>。而培美曲塞（商品名：力比泰）是一种多靶点的叶酸拮抗剂，2004年2月美国FDA批准用

收稿日期：2013-12-27；修回日期：2014-05-13

基金项目：国家自然科学基金（81172548,81102038）

作者单位：1. 215006 苏州，苏州大学医学部研究生院；2. 201999 上海，上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科

通信作者：姚阳，E-mail: yangyao\_6@hotmail.com

作者简介：田聪（1987-），女，硕士在读，主要从事骨与软组织肿瘤的综合治疗

于恶性间皮瘤的治疗<sup>[5]</sup>，2004年8月被批准用于晚期NSCLC的二线治疗<sup>[6]</sup>。基于两者具有类似药理作用，且培美曲塞比MTX靶点更多、作用更广，我科对一些一线化疗失败出现肺转移的骨肉瘤患者使用培美曲塞联合顺铂方案进行治疗。现回顾性分析2008年1月至2012年6月就诊于上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科，接受培美曲塞联合顺铂治疗的18例骨肉瘤肺转移患者，评价这些患者的近期临床疗效及不良反应，报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本组病例纳入标准为：（1）全部病例均经组织活检、病理学确诊为骨肉瘤；（2）接受至少6疗程骨肉瘤标准一线治疗方案（入组前结束化疗超过3周），化疗方案包括：大剂量甲氨蝶呤（8~12 g/m<sup>2</sup>）、异环磷酰胺（6~10 g/m<sup>2</sup>）、阿霉素（60~90 mg/m<sup>2</sup>）及顺铂（80~100 mg/m<sup>2</sup>）；（3）影像学资料（胸部CT及病灶部位CT/MRI）证实病情进展，出现肺转移，Enneking外科分期为Ⅲ期，无局部复发；（4）KPS评分≥70分，预计生存期望值≥3月；（5）无化疗禁忌证；（6）患者及家属知情同意。本组病例排除标准为：伴有严重内科疾患及感染；怀孕或哺乳期；同时患有第2种恶性肿瘤；严重或不稳定的其他疾病患者。

### 1.2 患者一般临床资料

2008年1月至2012年6月上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科共有18例晚期骨肉瘤肺转移患者，接受培美曲塞联合顺铂方案化疗，其中男性14例，女性4例，年龄11~57岁，中位年龄20岁；病灶位于上肢3例，下肢13例，中轴骨2例(肋骨骨肉瘤1例，肩胛骨骨肉瘤1例)；组织病理学分型：普通型骨肉瘤12例，小细胞型2例，髓内高分化2例，血管扩张型1例，梭形细胞型1例；18例患者均伴有肺转移，且为双肺多发转移，无手术切除肺转移瘤适应证。所有病例均有可测量及评价病灶，见表1。

### 1.3 治疗方案

全组患者均接受含培美曲塞为基础的两药联合方案治疗。具体用药：培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup> d1+顺铂80~100 mg/m<sup>2</sup> d1~2，静脉滴注，每3周重复。另有2例患者因胃肠反应重，于第2周期换用培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup> d1+卡铂200 mg d1，静脉滴注，每3周重复；给药前处理：用药前1周开始给予口服叶酸400 μg/d，持续到治疗结束；用药前1周给予VitB-12 1000 μg肌注，每9周1次，用药前1天、当天和第2天口服地塞米松3.75 mg，每日2次。用药前30 min予5-HT3受体阻断剂处理。

表1 18例骨肉瘤肺转移患者临床资料

Table1 Clinical characteristics of 18 osteosarcoma patients with lung metastasis

Characteristics	n(%)
Age (years)	
Median(range)	20(11-57)
<20	7(38.9)
≥20	11(61.1)
Gender	
Male	14(77.8)
Female	4(22.2)
Karnofsky performance status	
100	0(0)
90	5(27.8)
80	9(50.0)
70	4(22.2)
Location of primary tumor	
Upper Limbs	3(16.7)
Lower limbs	13(72.2)
Non-extremities	2(11.1)
Osteosarcoma histotype	
Ordinary type	12(66.7)
Others	6(33.3)

### 1.4 随访情况

截止2013年6月，随访3~27月，随访率100%。疾病无进展生存时间（PFS）指从接受培美曲塞联合顺铂方案治疗开始至疾病进展或死亡的时间间隔，总生存时间（OS）指从接受培美曲塞联合顺铂方案治疗开始至患者死亡的时间间隔。

### 1.5 疗效及不良反应评价标准

所有病例每周期化疗前后均复查肝肾功能、血常规和心电图，每隔2个化疗周期行胸部CT及原发病灶部位CT/MRI检查进行疗效评价，疗效按WHO实体瘤近期疗效评定标准，分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、稳定（SD）、微小缓解（MR）和进展（PD），以CR+PR+MR+SD计算疾病控制率（DCR）。不良反应依据抗癌药物毒性反应评定标准评价，分为0~IV度。

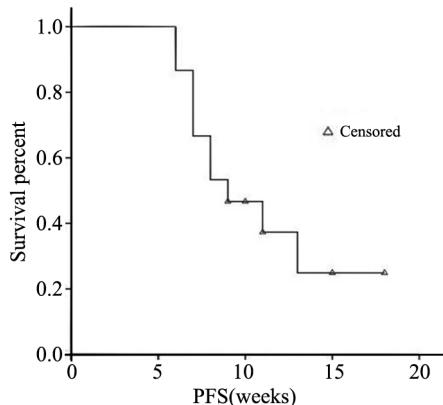
### 1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行处理。用Kaplan-Meier法计算疾病无进展生存时间及总生存时间，并绘制生存曲线。

## 2 结果

### 2.1 治疗效果

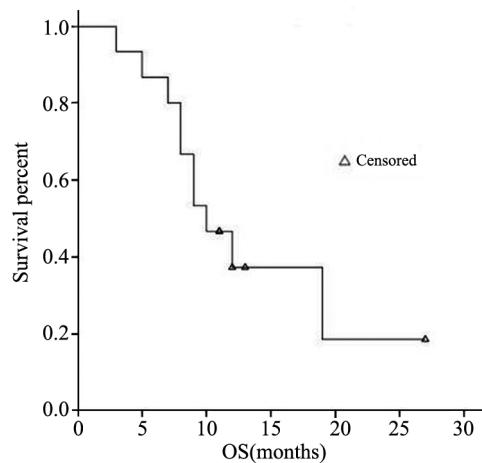
18例患者均可评价疗效，接受至少2周期治疗，并能较好耐受，共完成53个治疗周期，平均化疗周期数为3.0，中位化疗周期数为2.5。全组无CR、PR病例，MR 1例，SD 7例，PD 10例，疾病控制率（DCR）44.4% (8/18)，中位无疾病进展时间为9周（95%CI：5~13周），见图1；中位总生存时间为12月（95%CI：9~16月），见图2。其中一名接受5周期化疗的患者，其无疾病进展时间达18周。



PFS: progression-free survival

图1 培美曲塞联合顺铂方案化疗2周期后骨肉瘤肺转移患者无疾病进展时间

**Figure1 Progression-free survival of osteosarcoma patients with lung metastasis after 2 cycles of pemetrexed combined with cisplatin**



OS:overall survival

图2 培美曲塞联合顺铂方案化疗2周期后骨肉瘤肺转移患者总生存时间

**Figure2 Kaplan-Meier plots of overall survival of osteosarcoma patients with lung metastasis after 2 cycles of pemetrexed combined with cisplatin**

## 2.2 药物不良反应

接受培美曲塞联合顺铂治疗骨肉瘤肺转移患者未出现中止治疗的严重化疗合并症，亦无治疗相关性死亡。由于骨髓抑制，1例患者化疗期间进行了减量处理。最常见的不良反应为胃肠道反应（50.0%）、贫血（44.4%）、乏力（38.9%）、粒细胞减少（27.8%）、血小板下降（27.8%）及肝功能损害（16.7%），最主要的Ⅲ~Ⅳ度不良反应为胃肠道反应（11.1%）、贫血（11.1%）及乏力（11.1%），应用重组人粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和低剂量的类固醇激素升白细胞，促红细胞生成素（EPO）纠正贫血，重组人白介素-11和重组人血小板生成素注射液升血小板及胃复安、5-HT3受体阻断剂止吐治疗后均有明显缓解。总体不良反应轻微，耐受性好，见表2。

表2 培美曲塞联合顺铂方案化疗2周期后骨肉瘤肺转移患者的不良反应 [n(%)]

**Table2 Adverse reaction of osteosarcoma patients with lung metastasis after 2 cycles of pemetrexed combined with cisplatin[n(%)]**

Adverse events	Grades		
	I - II	III - IV	Total
Leukopenia	5(27.8)	0(0)	5(27.8)
Thrombocytopenia	4(22.2)	1(5.6)	5(27.8)
Anaemia	6(33.3)	2(11.1)	8(44.4)
Nausea and vomiting	7(38.9)	2(11.1)	9(50.0)
Fatigue	5(27.8)	2(11.1)	7(38.9)
Impaired liver function	3(16.7)	0(0)	3(16.7)

## 3 讨论

骨肉瘤最常见的转移部位是肺，且肺转移是骨肉瘤治疗失败的主要原因。然而，目前国际上对一线化疗失败出现肺转移的患者并没有统一的二线治疗方案，二线化疗方案也存在争议。已尝试用于骨肉瘤肺转移二线化疗的药物有吉西他滨、多西紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、拓扑替康、培美曲塞、雷帕霉素、三氧化二砷等。

甲氨蝶呤（MTX）是影响骨肉瘤患者预后的主要因素之一<sup>[7]</sup>，主要通过竞争性抑制细胞中二氢叶酸还原酶，特异性抑制DNA合成，从而发挥抗肿瘤作用，并防止肿瘤耐药细胞的形成<sup>[8-9]</sup>。抗肿瘤新药培美曲塞是一个新的多靶点抗叶酸化疗药物，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。研究显示，培美曲塞能明显抑制叶酸依赖性辅酶（胸苷酸合成酶TS）、二氢叶酸还原酶（DHFR）和甘氨酰胺核苷甲酰基转移酶（GARFT）的活性，通过对这些关键酶活性进行多靶点抑制，使得嘌呤和胸腺嘧啶核苷生物合成减少，从而影响肿瘤细胞DNA和RNA合成<sup>[10]</sup>。两者具有类似的药理作用，且培美曲塞比MTX靶点更多、作用更广。培美曲塞加顺铂的治疗方案于2004年2月被批准用于恶性间皮瘤的一线治疗。Norris等学者进行的I期临床试验，显示培美曲塞对尤文肉瘤具有一定的疗效<sup>[11]</sup>。

国内外亦正逐步研究培美曲塞治疗骨肉瘤的疗效，但结果报道不一致。Bodmer等<sup>[12]</sup>应用体外试验比较甲氨蝶呤和培美曲塞在骨肉瘤细胞株（SAOS-2、U2OS、143B、HOS）的疗效，结果表明甲氨蝶呤和培美曲塞均能抑制骨肉瘤细胞株的生长，进一步通过细胞凋亡实验得出MTX和培美曲塞亦能诱导细胞凋亡。这项体外实验应用的是非耐药骨肉瘤细胞系，目前并未见培美曲塞在骨肉瘤耐药细胞株方面的体外实验研究报道。在一项I期研究中，Malempati等<sup>[13]</sup>观察31例使用培美曲塞单药治疗难治性儿童实体肿瘤（其中12例骨肉瘤）患者的临床疗效，结果12例难治性骨肉瘤患

者中仅1例获SD，且应用培美曲塞不良反应较低。Warwick等<sup>[14]</sup>学者应用培美曲塞治疗68例难治性儿童和青少年实体肿瘤Ⅱ期临床试验中，包含10例复发或难治性骨肉瘤患者，1例患者使用5周期培美曲塞后，疗效评价为SD。在另一项Ⅱ期临床试验中，Duffaud等<sup>[15]</sup>评价使用培美曲塞单药作为二线治疗32例晚期转移性骨肉瘤患者的疗效，总有效率(CR+PR)为3.1%，疾病控制率为18.6%，中位无疾病进展时间为1.4月(95%CI: 1.4~1.7)，中位总生存时间为5.5月(95%CI: 2.3~10.5)。国内学者林丽珠等<sup>[16]</sup>报道培美曲塞联合恩度治疗2例复发耐药骨肉瘤患者，1例PR，1例SD，症状均减轻，生活质量明显得到改善，KPS评分提高。

根据国内外培美曲塞相关临床试验及肿瘤化疗药物的药理学作用，本研究对18例骨肉瘤肺转移并经家属及患者同意后尝试性应用培美曲塞联合顺铂方案化疗。经短期随访，本组患者的疾病控制率(DCR)为44.4%，中位无疾病进展时间为9.0周，中位总生存时间为12.0月。其中一名接受5周期化疗的患者，其无疾病进展时间达18周。本组病例数较少，系首次报道培美曲塞联合顺铂治疗骨肉瘤肺转移的临床研究，但DCR、PFS及OS与国外单药应用培美曲塞<sup>[13-15]</sup>相比较略好。本研究中培美曲塞联合顺铂方案所引起的总体不良反应小，耐受性、安全性好，可以在临幊上使用。本组选择的18例均为晚期骨肉瘤患者，伴双肺多发转移，故总体有效率低。该研究尚有一些不足之处，首先，骨肉瘤年发病率仅为2~3/100万，且培美曲塞在骨肉瘤患者中的疗效仍在初步探索阶段，并未在临幊中推广使用，导致研究样本量有限。另外，本研究属于回顾性分析，对研究对象的选择可能存在偏倚，且随访时间较短，远期疗效尚需进一步观察。

总之，本试验以培美曲塞联合顺铂治疗一线化疔失败出现肺转移的骨肉瘤患者，初步结果显示有一定的近期疗效，能较好地控制疾病进展，且总体不良反应小、耐受性好。我们认为，培美曲塞用于骨肉瘤肺转移的二线化疔不失为一种积极尝试，为骨肉瘤的二线化疔提供了潜在的选择，但尚需更多的循证医学证据，单药或联合其他化疔药物治疗，也需开展进一步的临幊研究，探索其治疗方案和应用价值，以此为骨肉瘤肺转移的患者提供更多的选择方案。

#### 参考文献：

- [1] Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma)[J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:6.
- [2] Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 776-90.
- [3] Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, et al. Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 trial[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(1): 171-82.
- [4] Lin F, Yue J, Tang LN, et al. Monitoring the plasma concentration of high-dosage of methotrexate during chemotherapy for osteosarcoma and its clinical significance[J]. Zhong Liu, 2008, 28(5): 440-2.[林峰,岳娟,汤丽娜,等.大剂量甲氨蝶呤在治疗骨肉瘤中的血药浓度监测及其临床意义[J].肿瘤, 2008, 28(5): 440-2.]
- [5] Hazarika M, White RM, Johnson JR, et al. FDA drug approval summaries: pemetrexed (Alimta)[J]. Oncologist, 2004, 9(5): 482-8.
- [6] Cohen MH, Johnson JR, Wang YC, et al. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2005, 10(6): 363-8.
- [7] Kudawara I, Aoki Y, Ueda T, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, doxorubicin, cisplatin and high-dose methotrexate in non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a phase II trial in Japan[J]. J Chemother, 2013, 25(1): 41-8.
- [8] Holmboe L, Andersen AM, Mørkrid L, et al. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(1): 106-14.
- [9] Dupuis C, Mercier C, Yang C, et al. High-dose methotrexate in adults with osteosarcoma: a population pharmacokinetics study and validation of a new limited sampling strategy[J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(3): 267-73.
- [10] Hartmann JT, Bauer S, Egerer G, et al. Pemetrexed in patients with refractory soft tissue sarcoma: a non-comparative multicenter phase II study of the German Sarcoma Group AIO-STS 005[J]. Invest New Drugs, 2013, 31(1): 167-74.
- [11] Norris RE, Rappaport EF, Adamson PC. Preclinical evaluation of pemetrexed in pediatric solid tumors[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(7):1233-5.
- [12] Bodner N, Walters DK, Fuchs B. Pemetrexed, a multitargeted antifolate drug, demonstrates lower efficacy in comparison to methotrexate against osteosarcoma cell lines[J]. Pediatric Blood Cancer, 2008, 50(4): 905-8.
- [13] Malempati S, Nicholson HS, Reid JM, et al. Phase I Trial and pharmacokinetic study of pemetrexed in children with refractory solid tumors: the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12):1505-11.
- [14] Warwick AB, Malempati S, Kralio M, et al. Phase 2 trial of pemetrexed in children and adolescents with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study[J]. Pediatric Blood Cancer, 2013, 60(2): 237-41.
- [15] Duffaud F, Egerer G, Ferrari S, et al. A phase II trial of second-line pemetrexed in adults with advanced/metastatic osteosarcoma[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 564-70.
- [16] Lin LZ, Zhou JX, Zhang EX, et al. Rh-endostatin(endostar) combined with pemetrexed for two recurrent and refractory osteosarcoma[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang, 2007, 34(20):1197-9.[林丽珠,周京旭,张恩欣,等.恩度联合含培美曲塞方案治疗复发耐药骨肉瘤2例[J].中国肿瘤临床,2007,34(20):1197-9.]

[编辑：周永红；校对：邱颖慧]