

## 培美曲塞治疗 45 例复治晚期非小细胞肺癌的临床观察

任宏轩, 董超, 杨润祥, 毕清, 王一帆

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院肿瘤内二科, 云南昆明 650118)

**[摘要]** **目的** 观察培美曲塞单药(或联合顺铂)治疗复治晚期的非小细胞肺癌的临床疗效、临床获益率和毒副反应。**方法** 病理确诊 45 例复治晚期的非小细胞肺癌患者接受培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 化疗, 或联合顺铂 25 mg/m<sup>2</sup> 21 d 为 1 个周期, 重复直至疾病进展或出现不可耐受的毒副作用。**结果** 总有效率(CR+PR)为 31.11%, 临床获益率(CR+PR+SD)为 62.22%。主要毒副反应为骨髓抑制和胃肠反应。**结论** 培美曲塞治疗晚期复治的非小细胞肺癌取得较明显的临床获益率, 且毒副反应可耐受。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 培美曲塞; 疗效; 毒副反应

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2013)02-0096-03

## Clinical Efficiency of Pemetrexed in the Treatment of 45 Patients with Advanced Retreated Non-small Cell Lung Cancer

REN Hong-xuan, DONG Chao, YANG Run-xiang, BI Qing, WANG Yi-fang

(The 2nd Dept. of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming Yunnan 650118, China)

**[Abstract]** **Objective** Pemetrexed is a multitargeted anti-metabolite. Pemetrexed has been approved as the second-line treatment in non-small cell lung cancer. Our aim was to evaluate the clinical efficiency, the clinical benefit response rate and toxicity of pemetrexed (combined with cisplatin) in treatment of advanced retreated non-small cell lung cancer. **Methods** 45 advanced retreated NSCLC patients received pemetrexed at a dose of 500 mg/m<sup>2</sup>, or combined with cisplatin at a dose of 25mg/m<sup>2</sup>, the chemotherapy was repeated every 21 days until disease progression or the occurrence of intolerant adverse reactions. **Results** The overall response rate was 31.11%, the clinical benefit rate was 62.22%, and the main toxic and adverse reactions were hematological toxicities and gastrointestinal reactions. **Conclusion** Pemetrexed is effective in treatment of advanced retreated non-small lung cancer and the toxicity can be well tolerated.

**[Key words]** Non-small lung cancer; Pemetrexed; Efficiency; Adverse effect

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率已经占到癌症死亡率之首。非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的 80%, 超过一半的 NSCLC 患者初诊时已是 III 或 IV 期。因此, 姑息性化疗成为这些患者的主要治疗方法之一。随着新一代化疗药物的问世, 如紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、多西紫杉醇联合铂类化疗延长患者生存期, 改善了晚期患者生存质量, 但有效率仅 30%~49%, 中位生存期仍只有 10 个月左右。而复治晚期非小细胞肺癌

因为疗效差, 死亡率高, 一直是肺癌综合治疗的难题。对于一线化疗方案失败后复发的晚期非小细胞肺癌, 可选择的药物不多, 治疗效果不理想, 需要引入新的药物和治疗方法。培美曲塞是一个多靶点抗叶酸化疗药物, 2004 年开始用于晚期非小细胞肺癌的二线治疗。现将云南省肿瘤医院肿瘤内二科使用培美曲塞(或联合顺铂)治疗复治晚期非小细胞肺癌病例报告如下:

**[基金项目]** 云南省卫生科技计划基金资助项目 (2011ws0073)

**[作者简介]** 任宏轩 (1959~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 主任医师, 主要从事肿瘤内科临床工作。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择云南省肿瘤医院肿瘤内二科在 2008 年 1 月至 2010 年 1 月收治的复治晚期非小细胞肺癌 45 例, 均经病理学确诊, 其中腺癌 39 例, 鳞癌 6 例; 男 28 例, 女 17 例; 年龄 45 ~ 75 岁, 中位年龄 60.06 岁, KPS70 分. 所有患者均经过一线治疗或多线靶向治疗失败的复发性晚期非小细胞肺癌, 有可测量的临床观察病灶评价疗效. 治疗前血常规、肝肾功能和 ECG 大致正常. 患者具体情况见表 1.

表 1 患者临床资料

Tab. 1 Clinical characteristics of patients

特 征	n	
性别	男	28
	女	17
年龄 (岁)	45 ~ 59	24
	60 ~ 75	21
KPS (分)	80 ~ 100	9
	70 ~ 80	38
病理类型	腺癌	38
	鳞癌	7
既往化疗周期数	6 周期以上	16
	6 周期以下	29
既往接受放疗		12
既往靶向治疗		9
转移部位	肺内病灶进展	26
	骨转移	18
	脑转移	14
	恶性胸腔积液	15
	肝转移	16

### 1.2 治疗方法

12 例单药培美曲塞: 500 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注第 1 天, 静脉滴注大于 10 min; 每 3 周重复. 33 例联用顺铂 25 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 第 1 ~ 3 天, 治疗前后适当进行水化, 每 3 周重复. 用培美曲塞前 1 周口服叶酸 400 μg, 1 次 /d, 连服到培美曲塞结束后 21 d; 用培美曲塞前 1 周给予 VitB<sub>12</sub> 1 000 μg 肌注, 每 9 周 1 次; 用培美曲塞前 24 h 口服地塞米松 4 mg, 2 次 /d, 连服 3 d. 全组病例均完成 2 周期化疗.

### 1.3 观察指标

化疗前常规复查血常规、肝肾功能、电解质、

ECG、血清相关肿瘤标记物和腹部 B 超检查. 2 周期化疗结束再次复查上述项目和头颅胸部 CT 检查. 单次化疗后复查血常规、肝肾功和电解质. 白细胞低于 3.0 × 10<sup>9</sup>/L 时给予重组人粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗, 肝功能异常者予护肝治疗.

### 1.4 评定标准

疗效按照 RECIST 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) 和进展 (PD), 有效率 RR (CR + PR), 临床受益率 CBR (CR + PR + SD). 毒性反应按 1981 年 WHO 抗癌药物毒性反应标准进行分为 0 ~ IV 度生存期从化疗开始计算.

## 2 结果

### 2.1 疗效

45 例复发性晚期非小细胞肺癌顺利完成至少 2 周期培美曲塞化疗, CR 3 例, PR 11 例, SD 14 例, PD 17 例, 有效率 31.11% (14/45), 临床获益率 62.22% (28/45). 中位生存时间 7.2 月 (4 ~ 16 月).

### 2.2 不良反应

45 例患者中完成 4 周期者 22 例, 完成 3 周期者 7 例, 完成 2 周期者 16 例. 所有患者均可评价毒性反应. I ~ II 度粒细胞减少发生率为 46.67% (21/45), III 度粒细胞减少发生率 6.67% (3/45), 有 1 例患者出现 IV 度粒细胞减少, 发生率为 2.22% (1/45). I ~ II 度血小板下降发生率 17.78% (8/45), I ~ II 度贫血发生率 15.56% (7/45), I ~ II 度恶心、呕吐发生率 42.22% (19/45), I 度肝功能损害发生率 17.78% (8/45), 经保肝支持治疗后恢复正常. 有 12 例患者出现 I ~ II 度乏力症状 (发生率 26.67%), 有 5 例患者出现末梢神经炎的症状 (发生率 11.11%), 有 4 例患者出现了轻度的脱发 (发生率 8.89%), 有 1 例患者在完成超过 4 周期化疗的时候出现胸壁皮肤轻度皮疹, 抗过敏治疗后缓解. 所有患者化疗后均未出现肾功能异常、心功能异常和重度皮疹的发生. 耐受较好, 无治疗相关性中断病例.

## 3 讨论

化疗是晚期 NSCLC 综合治疗的重要策略之一, 其主要治疗目标是最大限度地延长生存期, 提高生活质量. 以铂类为基础的两药联合是目前公认

的 NSCLC 的一线治疗方案, 但当一线化疗失败后, 如何选择高效安全的二线治疗方案是目前研究的热点. 培美曲塞是一种新的、多靶位叶酸拮抗剂, 通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程从而抑制肿瘤细胞的复制. 在美国已获得 FDA 批准上市成为治疗 NSCLC 的二线方案<sup>[1]</sup>. 研究证明, 单药培美曲塞治疗初治晚期 NSCLC 的有效率 16% 和 23%, 培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 的有效率为 39% 和 45%<sup>[2,3]</sup>. 一项 II 期临床研究表明<sup>[4]</sup>: 培美曲塞作为二线药物, 对于接受一线含铂方案化疗后 3 个月内进展的 NSCLC 患者有效, 治疗反应率为 8.9%, 主要的毒副作用是可逆的骨髓抑制. 一项大型的随机 III 期临床研究比较培美曲塞 (PEM) 和多西他赛 (DOC) 在晚期 NSCLC 二线治疗中的作用, 证明两者的有效率和生存结果相似, 但值得注意的是, PEM 组骨髓抑制的发生率和严重程度明显低于 DOC 组<sup>[5]</sup>. 培美曲塞在晚期 NSCLC 二线化疗中的疗效和安全性得到验证的同时, 其用于一线化疗或维持治疗的研究已进入 III 期临床试验阶段. 研究报道, 初治晚期 NSCLC 患者中, 鳞癌患者的胸腺嘧啶核苷酸合成酶的基因蛋白表达水平显著高于腺癌患者. 目前认为这一现象是由于鳞癌患者胸腺嘧啶核苷酸的过分表达, 导致了培美曲塞的耐药<sup>[6,7]</sup>.

本研究采用培美曲塞单药或与铂类药物联合用于治疗化疗和 TKI 靶向治疗失败的晚期肺癌患者取得了显著效果, 有效率为 31.11% 和临床获益率为 62.22%, 化疗后的主要毒副反应表现为可逆性的骨髓抑制和胃肠反应. 尤其是针对老年患者有效率高 42.86% (9/21), 本研究组 60 岁以上患者有 21 例, 2 例达到 CR, 7 例达到 PR, 6 例达到 SD, 临床获益率达 71.43% (15/21), 而且化疗后的毒副反应较轻, 可耐受, 对老年肺癌患者具有较好的有效性和安全性, 在本研究的病例中有 38 例 (占总病例数 84.44%) 为肺腺癌患者, 即使是在多线治疗以及靶向治疗后, 培美曲塞仍能获得较好的临床疗效. 对于即使是 TK I 治疗失败后的晚期肺腺癌患者, 如果没有经济因素限制, 把培美曲塞作为挽救治疗也是不错的选择. 同时发现在 7 例肺鳞癌患者中, 经历了多程化疗以及靶向治疗无效地情况下, 尝试给予培美曲塞联合顺铂化疗后, 仍取得一定的疗效, 临床获益率为 28.57% (2/7). 2 例患者达到 SD, 5 例患者出现 PD, 这为肺鳞癌的患者

者在治疗瓶颈时提供一条新的出路. Hanna 等进行一项大型随机 III 临床研究显示, 对比单药培美曲塞与多西他赛二线治疗 NSCLC, 无论有效率 (9.1% vs 8.8%)、中位生存期 (8.3 vs 7.9 个月)、还是 1 a 生存率 (均为 29.7%), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ).

总之, 本临床研究显示, 多线治疗失败和 TKI 靶向治疗无效或进展的晚期肺腺癌患者选用培美曲塞单药或联合铂类治疗, 特别是年老体弱的患者选用培美曲塞单药也能获得较好疗效, 且毒性反应轻, 耐受性好. 本研究病例较少, 仍需进一步大样本研究, 使晚期恶性肿瘤的治疗更趋于个体化、合理化.

### [参考文献]

- [1] COHEN M H, JOHNSON J R, WANG Y C, et al. FDA Drug Approval Summary: Pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2005, 10(8): 363 - 368.
- [2] MANEGOLD C, GATZEMEIER U, VON PAWEL J, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, ALIMTA) and cisplatin: a multicenter phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(4): 435.
- [3] SHEPHERD F A, 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 [J]. *Cancer (Phila)*, 2001, 92(3): 595 - 600.
- [4] SMIT E F, MATTSON K, J VON PAWEL, et al. Alimta? (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small cell lung cancer: A phase II Study [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(6): 455 - 460.
- [5] NASSER HANNA, SHEPHERD F A, FOSSELLA F V, 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(17): 1 589 - 1 597.
- [6] SCAGLIOTTI G V, PARIKH P, VOV PAWEL J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus pemetrexed patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3 543 - 3 551.
- [7] GIOVANNETTI E, MEY V, NANNIZZI S, et al. Cellular and pharmacogenetics foundation of synergistic in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68: 110 - 118.

(2012-12-01 收稿)