

培美曲塞联合顺铂或卡铂一线治疗ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌临床观察

王 丽,史美祺,夏国豪,陆建伟,冯继锋*

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院肿瘤内科,江苏 南京 210009)

[摘要] 目的:观察培美曲塞联合铂类一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及不良反应。方法:69 例经病理学或细胞学确诊的ⅢB/Ⅳ期初治非小细胞肺癌患者,予以培美曲塞联合顺铂或卡铂方案全身化疗。培美曲塞:500 mg/m²,第 1 天静脉滴注,顺铂:75 mg/m²,第 1 天静脉滴注,卡铂剂量 AUC=5,第 1 天静脉滴注,每 21 d 为 1 个周期,连用 2~6 个周期。进行疗效评价、不良反应分级及无进展生存期(progression-free survival, PFS)分析。结果:69 例患者中非鳞癌 56 例,鳞癌 13 例,无完全缓解(CR)病例,部分缓解(PR)27 例,稳定(SD)24 例,进展(PD)18 例,总有效率(CR+PR)为 39.1%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 73.9%;非鳞癌患者有效率及疾病控制率均高于鳞癌患者(41.1% vs 30.8%和 75.0% vs 69.2%),但差异无统计学意义($P > 0.05$);不同年龄、不同性别、ⅢB/Ⅳ期及培美曲塞联合顺铂或卡铂治疗组之间在有效率和疾病控制率方面差异无统计学意义。所有患者 PFS 为 5.3 个月,非鳞癌患者 PFS 优于鳞癌患者(5.4 个月 vs 4.5 个月),但两者之间差异无显著性($P > 0.05$),腺癌患者 PFS 为 5.6 个月,与鳞癌患者相比差异有统计学意义($P = 0.03$);Cox 回归多因素生存分析显示病理组织学类型对 PFS 有影响($P < 0.05$)。全组患者不良反应较轻,主要是骨髓抑制、消化道反应及乏力,多为 I~II 级。结论:培美曲塞联合顺铂或卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌不良反应轻,耐受性好,尤其对非鳞癌患者疗效可能更好。

[关键词] 培美曲塞;ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌;一线化疗

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)02-241-05

The effect of pemetrexed plus platinum compounds as first-line chemotherapy on stage III B/IV non-small-cell lung cancer

WANG Li, SHI Mei-qi, XIA Guo-hao, LU Jian-wei, FENG Ji-feng*

(Department of Oncology, Jiangsu Cancer Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the overall response rate and toxicity of pemetrexed plus a platinum agent (cisplatin or carboplatin) in the patients with unresectable stage III B/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Sixty-nine chemotherapy-naive patients with stage III B/IV NSCLC received pemetrexed 500 mg/m² plus cisplatin 75 mg/m² ($n = 47$) or pemetrexed 500 mg/m² plus carboplatin area under the curve of 5 (AUC=5, $n = 22$) on day 1, one cycle of treatment is 21 days, and the whole treatment lasted 2 to 6 cycles. RECIST 1.0 was used to assess the efficacy of the treatment, and NCI CTC-AE version 3.0 was used to describe adverse events. **Results:** In the 69 patients, none showed complete response, 27 patients showed partial response, 24 had stable disease, the overall response rate was 39.1%, and the disease control rate was 73.9%. There were higher overall response rates and disease control rates in the patients with nonsquamous histology than that of the patients with squamous histology (41.1% vs 30.8% and 76.8% vs 53.8%). Among the 69 patients, the median progression-free survival was 5.3 months, there was no significant difference in progression-free survival (PFS) between the patients with and without squamous histology (4.5 months vs 5.4 months, $P > 0.05$), but there was a significant difference in PFS between the patients with adenocarcinoma and with squamous cell carcinoma (5.6 months vs 4.5 months, $P = 0.03$); In multivariate analysis using the Cox regression model, the histology emerged as an independent indicator ($P < 0.05$). The principal drug-related adverse events were myelosuppression, gastrointestinal response and fatigue, most of which were grade 1 to 2. **Conclusion:** Pemetrexed plus platinum compounds was safe and efficacious for the treatment of patients with advanced NSCLC, and the nonsquamous histology may be probably associated with better outcomes.

[Key words] pemetrexed; III B/IV NSCLC; first-line chemotherapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(2): 241-245]

[基金项目] 江苏省自然科学基金资助(BK2009446)

*通讯作者, E-mail: fjif@vip.sina.com

晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的一线治疗以第三代含铂双药联合化疗为标准治疗方案。多项研究表明,化疗药物对于 NSCLC 的疗效已经进入平台期,如何突破含铂化疗方案这一瓶颈,成为近年来研究的热点。培美曲塞(pemetrexed, Pem)是近年来发现的一种新型多靶点抗叶酸细胞毒药物,以其高效、低毒的优势正得到临床越来越多的应用,甚至有人把它归为第四代化疗药物。2009 年 3 月至 2011 年 2 月我们采用培美曲塞联合顺铂(DDP)或卡铂(CBP)方案一线治疗了 69 例晚期 NSCLC 患者,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

69 例均为经病理学或细胞学检查确诊为 NSCLC 的初治患者,PS 评分 0~2 分;有可测量病灶,可评估近期疗效;生化、血常规及心脏功能基本正常;其中男 50 例,女 19 例;年龄 27~82 岁,中位年龄 62 岁;腺癌 50 例,鳞癌 13 例,腺鳞癌 2 例,大细胞癌 1 例,未分类 3 例;ⅢB 期 13 例,Ⅳ期 56 例;培美曲塞联合顺铂治疗(Pem+DDP)47 例,联合卡铂治疗(Pem+CBP)22 例。

1.2 方法

1.2.1 给药方法

首次培美曲塞给药前 1 周内肌肉注射维生素 B₁₂ 1 000 μg/次,每 9 周重复 1 次;首次培美曲塞给药前 1 周口服叶酸 400 μg/d,持续至培美曲塞末次给药后 21 d,培美曲塞给药前 1 d、当天及给药后 1 d 口服地塞米松 8 mg/d,分 2 次服用。培美曲塞:500 mg/m²,第 1 天静脉滴注 10 min;顺铂:75 mg/m²,第 1 天静脉滴注;卡铂剂量为 AUC=5,第 1 天静脉滴注,21 d 为 1 个周期,每 2 个周期结束后进行疗效评估,若有效,继续使用原方案 2~4 个周期。化疗前常规给予 5-羟色胺受体拮抗剂预防呕吐反应,出现Ⅱ度及以上骨髓抑制时给予重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗,出现Ⅲ度以上不良反应时,下个周期培美曲塞和铂类均减量 25%。

1.2.2 疗效评价标准

疗效评价按 RECIST1.0 版标准判定为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),总有效率(overall response rate, ORR)为 CR+PR,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 CR+PR+SD。无进展生存期(progression-free survival, PFS)自培美曲塞首次使用日开始计算。

1.2.3 不良反应分级

按照美国 NCI 制定的毒性评价标准(CTC-AE, 第 3 版)评价不良反应。

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件进行统计分析。用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较不同因素在有效率及疾病控制率方面的差异,生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线,Log-rank 单因素及 Cox 回归多因素检验分析生存差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

按计划每例患者至少完成 2 个周期的治疗,全组共完成 237 个周期联合方案的治疗,中位完成 4 个周期。因 3 例患者 PS 评分为 2 及 4 例患者出现Ⅳ度粒细胞减少,后续治疗给予了 25%药物减量治疗。可评价疗效的 69 例患者中,无 CR 病例,PR 27 例,SD 24 例,PD 18 例,总有效率为 39.1%,疾病控制率为 73.9%。Fisher 确切概率法比较不同年龄、性别、ⅢB/Ⅳ期 NSCLC、培美曲塞联合顺铂或卡铂治疗组之间在总有效率和疾病控制率方面差异均无统计学意义;非鳞癌患者有效率及疾病控制率均高于鳞癌患者(41.1% vs 30.8%, 75.0% vs 69.2%),但两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1, 2)。

表 1 临床疗效分析

Table 1 The relationship between the clinical characteristics and the response rates [n(%)]

特征	n	PR	SD	PD
全部病例	69	27(39.1)	24(34.8)	18(26.1)
年龄(岁)				
< 65	44	17(38.6)	16(36.4)	11(25.0)
≥65	25	10(40.0)	8(32.0)	7(28.0)
性别				
男	50	19(38.0)	18(36.0)	13(26.0)
女	19	8(42.1)	6(31.6)	5(26.3)
组织学分型				
非鳞癌	56	23(41.1)	19(33.9)	14(25.0)
腺癌	50	21(42.0)	17(34.0)	12(24.0)
大细胞癌	1	1(100.0)	-	-
腺鳞癌	2	-	1(50.0)	1(50.0)
未分类	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
鳞癌	13	4(30.8)	5(38.5)	4(30.8)
分期				
ⅢB	13	5(38.5)	5(38.5)	3(23.1)
Ⅳ	56	22(39.3)	19(33.9)	15(26.8)
治疗方案				
Pem+DDP	47	20(42.6)	16(34.0)	11(23.4)
Pem+CBP	22	7(31.8)	8(36.4)	7(31.8)

表 2 有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)及无进展生存时间(PFS)与患者临床特征的关系

Table 2 The correlation of ORR,DCR and PFS with the clinicopathological charateristics of NSCLC patients

	n	ORR			DCR			PFS(月)		
		n	%	P 值	n	%	P 值	时间	95% CI	P 值
年龄(岁)										
< 65	44	17	38.6	0.928	33	75.0	0.785	5.6	5.1~6.1	0.073
≥65	25	10	40.0		18	72.0		5.3	4.4~6.1	
性别										
男	50	19	38.0	0.934	37	74.0	0.979	5.3	4.9~5.7	0.393
女	19	8	42.1		14	73.7		5.3	4.6~5.9	
组织学分型										
非鳞癌	56	23	41.1	0.785	42	75.0	0.670	5.4	4.8~6.0	0.060
鳞癌	13	4	30.8		9	69.2		4.5	3.3~5.7	
分期										
ⅢB	13	5	38.5	0.942	10	76.9	0.784	5.8	4.7~7.0	0.101
Ⅳ	56	22	39.3		41	73.2		5.2	4.9~5.5	
治疗方案										
Pem+DDP	47	20	42.6	0.647	36	76.6	0.458	5.2	4.7~5.7	0.087
Pem+CBP	22	7	31.8		15	68.2		5.3	4.7~5.9	

2.2 PFS 比较

采用 Log-rank 单因素分析对 69 例 NSCLC 患者的无进展生存期进行统计分析,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,结果显示:全组患者中位 PFS 为 5.3 个月;PFS 与不同年龄、性别、ⅢB/Ⅳ期、培美曲塞联合顺铂或卡铂治疗之间无明显相关;非鳞癌患者 PFS 优

于鳞癌患者(5.4 个月 vs 4.5 个月),但两者之间差异无统计学意义($P = 0.06$,图 1);在非鳞癌患者中,腺癌患者 PFS 为 5.6 个月,与鳞癌患者相比差异有显著性($P = 0.03$,图 1)。Cox 回归多因素生存分析显示,对 PFS 有影响的因子为病理组织学类型 ($P = 0.04$),其余指标未见统计学相关性($P > 0.05$,表 3)。

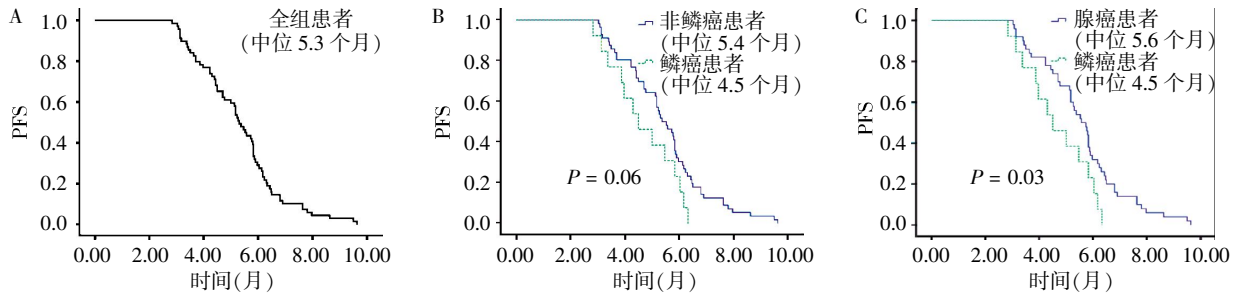


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves

表 3 Cox 回归多因素生存分析

Table 3 Cox multivariate regression analysis of factors associated with progression-free survival [n(%)]

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
年龄	0.357	0.317	1.268	1	0.260	1.429	0.768	2.660
性别	0.038	0.299	0.016	1	0.899	1.039	0.578	1.868
病理类型	0.717	0.349	4.231	1	0.040	2.049	1.034	4.058
分期	0.629	0.356	3.114	1	0.078	1.876	0.933	3.772
铂类	0.102	0.346	0.087	1	0.768	1.108	0.562	2.183

2.3 1 年生存率

全组随访满 1 年共 32 例,其中死亡 10 例,1 年生存率为 68.8%(22/32)。

2.4 不良反应

全组患者不良反应较轻,多为 I~II 度,主要表现为骨髓抑制、乏力和消化道反应。III~IV 度粒细胞

减少、贫血及血小板减少分别发生 9 例(34.8%)、5 例(7.2%)及 3 例(4.3%);乏力发生 24 例(34.8%);消化道反应主要表现为恶心呕吐,共 40 例(58%),

其中培美曲塞联合顺铂治疗组 33 例(47.8%);口腔炎 7 例(10.1%);皮疹 2 例(2.9%);肝功能异常 7 例(10.1%);脱发 10 例(14.50%)。见表 4。

表 4 不良反应评价

Table 4 Hematologic and nonhematologic toxicities in all patients

[n(%)]

	Pem+DDP(n = 47)		Pem+CBP(n = 22)		合计(n = 69)
	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV	I ~ IV
血液学毒性					
白细胞减少	11(23.4)	2(4.3)	6(27.3)	3(13.6)	22(31.9)
中性粒细胞减少	8(17.0)	4(8.5)	7(31.8)	5(22.7)	24(34.8)
贫血	5(10.6)	3(6.7)	6(27.3)	2(9.1)	16(23.2)
血小板减少	3(6.4)	1(2.2)	5(22.7)	2(9.1)	11(15.9)
非血液学毒性					
白细胞减少性发热	-	-	-	1(4.5)	1(1.4)
乏力	15(31.9)	3(6.4)	5(22.7)	1(4.5)	24(34.8)
恶心/呕吐	28(59.6)	5(10.6)	6(27.3)	1(4.2)	40(58.0)
脱发	6(12.8)	-	4(18.2)	-	10(14.5)
肝功能异常	6(12.8)	-	1(4.5)	-	7(10.1)
皮疹	1(2.1)	-	1(4.5)	-	2(2.9)
口腔炎	5(10.6)	-	2(9.1)	-	7(10.1)

3 讨论

早在 2002 年, Schiller 等^[1]的研究即显示第三代化疗药物联合铂类的双药方案一线治疗 NSCLC 疗效相似,总有效率 15.3%~21.3%,中位总生存期约 8 个月,1、2 年生存率也无明显差异。该研究结果提示,化疗药物对 NSCLC 的疗效已经进入平台期,如何进一步提高晚期 NSCLC 治疗的疗效成为困扰人们的一道难题。2006 年, Sandler 等^[2]将传统化疗药物与靶向药物联合,如紫杉醇+卡铂(PC)联合贝伐珠单抗治疗 NSCLC 非鳞癌,结果显示与单纯化疗相比有效率明显提高,中位总生存期达 12.3 个月,成为首个中位生存期超过 1 年的一线治疗药物。2009 年, Esteban 等^[3]尝试采用新的化疗药物培美曲塞,结果发现,培美曲塞单药一线治疗 NSCLC 有效率为 11.6%~23.3%,中位生存期为 7.2~9.2 个月,1 年生存率为 25.3%~32.0%。与紫杉类等药物相比疗效相似,但培美曲塞不良反应更轻^[4]。而且,即使在老年患者,培美曲塞的耐受性都很好。2008 年, Scagliotti 等^[5]研究比较了培美曲塞和吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC,结果显示两组的总有效率相似(30.6% vs 28.2%),PFS 分别为 5.1 个月 vs 4.8 个月,中位生存期均为 10.3 个月,但前者的血液学毒性显著降低。这项研究首次观察到疗效和组织学类型显著相关,腺癌和大细胞癌患者接受培美曲塞联

合顺铂的疗效更好。据此,美国食品药品监督管理局(FDA)批准培美曲塞一线治疗晚期非小细胞肺癌,但不建议用于鳞癌,同时,对先前培美曲塞和多西他赛的二线临床试验的数据进行分析,结果也显示,伴随鳞状细胞组织学特性对培美曲塞治疗组 NSCLC 患者的总生存率有不利影响,于是,对培美曲塞的二线治疗适应证进行了更新,同样只限于治疗非鳞癌特征的 NSCLC。

本研究结果显示,培美曲塞治疗 NSCLC 的疗效与年龄、性别及肿瘤分期无明显相关,而与组织学类型有一定的关系,非鳞癌患者较鳞癌患者有较好的有效率和疾病控制率,分别为 41.1% vs 30.8% 和 75.0% vs 69.2%,非鳞癌患者 PFS 也较鳞癌患者长,分别为 5.4 个月和 4.5 个月。临床上,NSCLC 非鳞癌中绝大部分为肺腺癌,本组腺癌患者占非鳞癌患者的 89.3%(50/56),进一步分析发现,腺癌患者的 PFS 为 5.6 个月,相比鳞癌患者差异有统计学意义,与文献报道相似^[5-7]。经 Cox 回归多因素分析,本研究显示只有病理组织学类型对 NSCLC 患者的 PFS 有影响,故建议对于晚期 NSCLC 非鳞癌,特别是腺癌患者,一线选用培美曲塞联合化疗方案更可能获益。本研究发现,培美曲塞联合顺铂组在有效率和疾病控制率方面高于联合卡铂组(42.6% vs 31.8%; 75.0% vs 69.2%),但两组中位 PFS 无明显差异,因此,本研究还无法回答临床上对于两种铂类究竟选

用哪种更好的问题,在患者体能状况较好、无明显禁忌证的情况下,我们更倾向于选用顺铂^[8]。本研究1年生存率达68.8%,明显高于既往文献报道^[5,9],原因可能是本研究中腺癌患者比例较大,部分患者后续接受了分子靶向药物治疗,如吉非替尼、厄洛替尼等,改善了病情预后。我们正在对全组患者进行总生存期的随访,以期进一步了解培美曲塞在一线晚期NSCLC治疗中的优势。目前,培美曲塞在不同组织学类型肺癌中疗效的差异还无法完全解释清楚,有研究认为这种疗效的差异可能与肿瘤组织中胸苷酸合成酶(TS)表达的高低有关。Zheng等^[10]临床前期研究显示,TS高表达者培美曲塞的敏感性差,而在肺鳞癌和小细胞肺癌中,TS的表达水平较肺腺癌和大细胞癌中高,这部分解释了为什么肺鳞癌和小细胞肺癌患者使用培美曲塞疗效较差。关于生物标记物如TS等与培美曲塞化疗疗效的关系还需更深入的临床研究和探索。

本研究观察到的不良反应较轻,主要表现为乏力、恶心、骨髓抑制和皮疹,与Grønberg等^[11]报道一致。进一步观察分析发现,骨髓抑制及消化道反应主要和联合使用的铂类药物密切相关。本组没有治疗相关性死亡事件发生。

综上所述,培美曲塞联合顺铂或卡铂一线治疗晚期NSCLC有较好的疗效,其使用方便,不良反应轻、耐受性好,特别对非鳞癌患者疗效可能更好。目前,培美曲塞已经纳入居民医保,对于晚期非鳞癌,尤其是表皮生长因子受体(EGFR)未突变或EGFR突变但无经济能力使用分子靶向药物治疗以及部分老年、体能状况欠佳的患者,无疑是一个较好的选择,值得临床进一步推广和应用。

[参考文献]

- [1] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98
- [2] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxelcarboplatin

alone or with bevacizumab for non-smallcell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-2550

- [3] Esteban E, Casillas M, Cassinello A. Pemetrexed in first-line treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2009, 35(04): 364-373
- [4] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, 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(9): 1589-1597
- [5] Scagliotti GV, Parikh P, von 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
- [6] 姜金, 李伦, 王晓晶, 等. 培美曲塞联合铂类对比吉西他滨联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌的 meta 分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(1): 43-48
- [7] Zinner RG, Novello S, Peng G, et al. Comparison of patient outcomes according to histology among pemetrexed-treated patients with stage III B/IV non-small-cell lung cancer in two phase II trials [J]. *Clinical Lung Cancer*, 2010, 11(2): 126-131
- [8] 史美祺, 沈波, 曹国春, 等. 吉西他滨联合顺铂或卡铂方案治疗非小细胞肺癌的临床对比观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2007, 20(5): 387-389
- [9] David R, Spigel MD, John D, et al. Phase II study of bi-weekly pemetrexed and gemcitabine in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 841-845
- [10] Zheng Z, Li X, Schell MJ, et al. Thymidylate synthase in situ protein expression and survival in stage I non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2008, 112(12): 2765-2773
- [11] Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten Ø, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3217-3224

[收稿日期] 2011-09-05