

## 培美曲塞联合铂类一线治疗非小细胞肺癌脑转移的临床观察

朱蔚友, 李 薇, 郭人花, 顾艳宏, 束永前\*

(南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**观察培美曲塞联合铂类一线治疗非小细胞肺癌无症状脑转移的疗效和不良反应。**方法:**对 30 例经病理或细胞学检查确诊的晚期非小细胞肺癌无症状脑转移初治患者, 一线进行培美曲塞联合顺铂或卡铂化疗: 培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> (第 1 天), 联合顺铂 25 mg/m<sup>2</sup> (第 1~3 天) 或卡铂(AUC = 5) (第 1 天), 每 3 周为 1 个周期。所有患者接受至少 1 个周期化疗。**结果:**30 例可评价颅内转移灶的疗效: 部分缓解 10 例(33.3%), 疾病稳定 14 例(46.7%), 疾病进展 6 例(20%), 有效率为 33.3%, 疾病控制率为 80%, 颅内转移灶的中位至疾病进展时间为 6.5 个月。全身病灶的总体疗效: 部分缓解 7 例(23.3%), 疾病稳定 14 例(46.7%), 疾病进展 9 例(30%), 有效率为 23.3%, 疾病控制率为 70%, 全身病灶的中位无进展生存期为 5 个月。主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应等, 经对症处理后均能耐受。**结论:**培美曲塞联合铂类一线治疗非小细胞肺癌无症状脑转移疗效较好, 不良反应轻微, 值得进一步研究应用。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 脑转移; 培美曲塞

**[中图分类号]** R730.53

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)11-1550-05

## Pemetrexed combined with platinum as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with brain metastasis

ZHU Wei-you, LI Wei, GUO Ren-hua, GU Yan-hong, SHU Yong-qian\*

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and toxicity of pemetrexed combined with platinum as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic brain metastasis. **Methods:** A total of thirty chemotherapy-naive NSCLC patients with asymptomatic brain metastasis were enrolled in this study, and all of these patients had been confirmed with NSCLC by pathology or cytology. Patients received pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> on day 1, and cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> for three days or carboplatin(AUC=5) on day 1. Every 3 weeks as one cycle. All patients who received 1 or more cycles could be evaluated. **Results:** Thirty patients were evaluable for objective response. Local cerebral response assessment showed that 10 patients (33.3%) got a partial response (PR), 14 (46.7%) had a stable disease (SD) and 6 (20%) had a progressive disease (PD). The response rate was 33.3%, the disease control rate was 80%, and the median time to progression was 6.5 months. Overall lesion assessment presented that 7 (23.3%), 14 (46.7%) and 9 (30%) patients got PR, SD and PD, respectively. The response rate was 23.3%, the disease control rate was 70%, and the progression-free survival was 5 months. The common adverse effects were hematological toxicity and gastrointestinal response, and the toxic reactions could be well controlled with relative therapy. **Conclusion:** Pemetrexed combined with platinum regimen is effective and well tolerable for advanced NSCLC with asymptomatic brain metastases.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; brain metastasis; pemetrexed

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(11): 1550-1554]

肺癌是全球范围内癌症相关死亡占第一位的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 80%, 临床确诊时约

70%患者已处于晚期, 丧失手术根治机会, 含铂两药化疗目前是晚期 NSCLC 的标准治疗方案。近年来的研究证明: 培美曲塞+顺铂一线治疗非鳞状 NSCLC 的疗效优于吉西他滨+顺铂, 且毒性更低<sup>[1]</sup>。NSCLC 的脑转移发生率为 20%~40%, 多发脑转移病灶往往提示预后差, 中位生存期仅 4 个月。NSCLC 脑转移

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81071643)

\*通讯作者, E-mail: shuyongqian@cscso.org.cn

的最佳治疗目前仍未确定,血脑屏障的存在导致绝大部分化疗药物疗效不佳。培美曲塞是一种新型多靶点抗叶酸化疗药物,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,对包括 NSCLC 在内的多种恶性肿瘤具有抗肿瘤活性,近年来国外已有的病例报道和小样本临床研究结果显示培美曲塞对 NSCLC 脑转移具有较好的疗效<sup>[2-4]</sup>。南京医科大学第一附属医院肿瘤科近 3 年来应用培美曲塞联合顺铂或卡铂一线治疗 NSCLC 无症状脑转移患者 30 例,现报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2009 年 2 月~2012 年 4 月应用培美曲塞联合顺铂或卡铂,一线治疗 NSCLC 无症状脑转移患者 30 例,均经纤维支气管镜检查或 CT 引导下经皮肿块穿刺,取得病理证实为 NSCLC,头颅 MRI 检查证实有脑转移但无脑转移症状、可伴有其他部位转移,有可测量的病灶;体力状况(performance status,PS)<sup>[5]</sup> 0~2 分;年龄 30~75 岁,中位年龄 58.5 岁;病理诊断结果 30 例均为腺癌;未行表皮生长因子(epidermal growth factor receptor,EGFR) 突变检测或检测结果阴性;女 15 例,均无吸烟史;男 15 例,有吸烟史 11 例(表 1)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注;首次培美曲塞治疗开始前 7d 至少服用 5 次叶酸,常用剂量是 400 μg/d,整个治疗周期一直服用,在最后 1 次培美曲塞给药后 21 d 可停药;首次培美曲塞给药前 7 d 内肌肉注射维生素 B<sub>12</sub> 1 000 μg 1 次,以后每 3 个周期肌注 1 次;地塞米松 4 mg 口服每天 2 次,于培美曲塞给药前 1 d、给药当天和给药后 1 d 连服 3 d。顺铂 25 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,连用 3 d,或卡铂(AUC = 5)第 1 天静脉滴注。每 3 周为 1 个周期重复,每 2 个周期评估疗效,若有效继续使用满 4~6 个周期。

#### 1.2.2 疗效评价标准

疗效评价按 RECIST1.1 标准判定为完全缓解(complete response,CR),部分缓解(partial response,PR),稳定(stable disease,SD)和进展(progressive disease,PD),有效率(response rate,RR)为 CR 和 PR 病例占有所有病例的百分比,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 CR、PR 和 SD 病例占有所有病例的百分比。

表 1 30 例 NSCLC 无症状脑转移患者的临床病理资料  
Table 1 Clinicopathologic characteristics of 30 patients with advanced non-small cell lung cancer and asymptomatic brain metastasis

临床病理参数	例数	构成比(%)
性别		
男	15	50
女	15	50
病理类型		
腺癌	30	100
大细胞癌	0	0
吸烟		
是	11	36.7
否	19	63.3
脑转移病灶数		
单发	9	30.0
多发	21	70.0
合并其他部位转移		
骨转移	15	50.0
肝转移	3	10.0
肾上腺转移	1	3.3
联合铂类药物		
顺铂	16	53.3
卡铂	14	46.7

#### 1.2.3 不良反应评价方法

根据不良事件通用术语标准第 3.0 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0,CTCAE 3.0)进行不良反应的分级和评价<sup>[6]</sup>。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件进行统计,两组间率的比较采用卡方检验,采用 Kaplan-Meier 法计算无进展生存期(progression-free survival,PFS),以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 客观疗效

30 例患者可评价,总共完成 108 个治疗周期,平均 3.6 个周期/例,颅内转移灶的疗效:CR 0 例,PR 10 例(33.3%),SD 14 例(46.7%),PD 6 例(20%),RR 为 33.3%,DCR 为 80%。全身病灶的总体疗效:CR 0 例,PR 7 例(23.3%),SD 14 例(46.7%),PD 9 例(30%),RR 为 23.3%,DCR 为 70%。颅内转移灶的中位至疾病进展时间(time to progression,TTP)为 6.5 个月,全身病灶的中位无进展生存期为 5 个月(图 1)。

### 2.2 疗效与相关因素分析

颅内转移灶的近期疗效根据患者的年龄、性别、

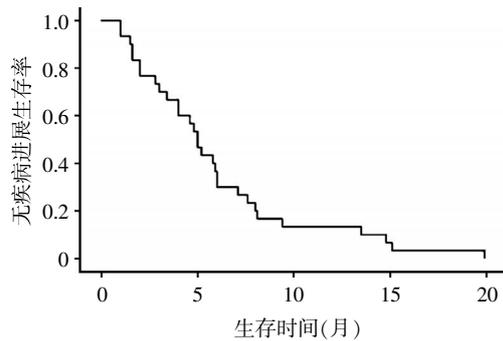


图 1 30 例 NSCLC 无症状脑转移患者全身病灶的 PFS  
Figure 1 The progression-free survival (PFS) for overall disease of 30 patients with advanced non-small cell lung cancer and asymptomatic brain metastasis

吸烟状况、脑转移灶数目、联合顺铂或卡铂情况进行分层分析,结果均无明显相关性(表 2)。

2.3 不良反应

主要不良反应为 I ~ II 级骨髓抑制 (包括白细胞减少、贫血、血小板减少)、恶心/呕吐、转氨酶升高,经对症处理后均能耐受,没有因为不良反应不能耐受而终止化疗的。培美曲塞联合铂类一线治疗 NSCLC 无症状脑转移的不良反应见表 3。

表 2 培美曲塞联合铂类一线治疗 NSCLC 无症状脑转移的疗效的相关因素分析

Table 2 Analysis of related factors of pemetrexed combined with platinum in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastasis

相关因素	RR(%)	P 值	DCR(%)	P 值
年龄		0.398		0.426
≥65 岁	44.4		88.9	
<65 岁	28.5		66.7	
性别		0.439		1.000
男	26.7		80.0	
女	40.0		80.0	
吸烟状况		0.180		0.850
吸烟	18.2		81.2	
不吸烟	42.1		78.9	
脑转移病灶数目		1.000		0.426
单发	33.3		88.9	
多发	33.3		76.2	
含铂方案		0.796		0.855
顺铂	35.7		78.6	
卡铂	31.3		81.3	

表 3 培美曲塞联合铂类一线治疗 NSCLC 无症状脑转移的毒副作用

Table 3 Adverse events of pemetrexed combined with platinum in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with asymptomatic brain metastasis [n(%)]

不良反应	不良反应分级*					
	I 级	II 级	III 级	IV 级	I + II 级	III + IV 级
白细胞减少	7 (23.3)	6 (20.0)	1 (3.3)	0 (0)	13 (43.3)	1 (3.3)
贫血	3 (10.0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	4 (13.3)	0 (0)
血小板减少	4 (13.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (13.3)	0 (0)
恶心/呕吐	6 (20.0)	3 (10.0)	1 (3.3)	0 (0)	9 (30.0)	1 (3.3)
转氨酶升高	5 (16.7)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	6 (20.0)	0 (0)

\*: 分级标准参照 CTCAE3.0。

3 讨论

脑转移是晚期 NSCLC 的常见转移部位,也是肺癌患者死亡的重要原因,化学药物治疗效果不佳,推测主要原因在于绝大多数化疗药物难以通过血脑屏障,从而使得化疗具有局限性。NSCLC 脑转移患者的预后很差,确诊后不治疗、糖皮质激素治疗、全脑放疗患者的中位生存期分别为 1 个月、2 个月、3~6 个月。目前 NSCLC 脑转移的治疗手段主要有全脑放疗、立体定向放疗、手术、靶向治疗及化疗。全脑放疗是有症状 NSCLC 脑转移患者的标准治疗,而对于无症状脑转移患者,临床上倾向于先予靶向治疗或化疗以避免全脑放疗所致的脑神经损伤。近年来,

分子靶向药物在 NSCLC 脑转移治疗中取得了一定的突破,有报道颅内病灶缓解率为 10.0%~69.6%<sup>[7-9]</sup>, EGFR 突变患者缓解率有报道高达 82.4%<sup>[10]</sup>, 疾病控制率可达 81.9%~84.0%<sup>[7-9]</sup>; 分子靶向药物联合放疗亦有研究报道<sup>[11-12]</sup>。而 NSCLC 脑转移的化疗进展却很缓慢,目前尚无一个规范的、达成共识的治疗模式。NSCLC 脑转移多被排除在大型临床试验之外,因而既往只有一些 20~30 例的 II 期临床试验,结果提示含铂方案疗效有限<sup>[13-14]</sup>。

培美曲塞是一种新型多靶点抗叶酸化疗药物,其主要作用机制为阻断 DNA 复制以及细胞分裂所需的胸苷酸合成酶、甘氨酸核苷酸甲酰基转移酶、二氢叶酸还原酶,使细胞分裂停止于 S 期,影响肿瘤

细胞 DNA 和 RNA 的合成,从而抑制肿瘤细胞的生长,对包括 NSCLC 在内的多种肿瘤具有活性。近期国内外临床研究均证实,培美曲塞对非鳞状 NSCLC 有较好疗效且毒副反应轻微,在一线治疗及维持治疗中占重要地位<sup>[1,15-17]</sup>。Omlin 等<sup>[2]</sup>于 2009 年率先报道了 1 例培美曲塞四线治疗肺腺癌脑转移的病例,结果提示培美曲塞对 NSCLC 脑转移具有抗肿瘤活性。但其具体作用机制目前尚未阐明,有学者分析认为有以下几种可能机制:①培美曲塞使用前给予地塞米松预处理,或者给予地塞米松、甘露醇脱水治疗,可改变血脑屏障通透性、破坏血脑屏障。②有研究证实缓激肽能通过缓激肽 B2 受体产生易化脑血管通透性的作用,培美曲塞有可能影响缓激肽的分泌或上调缓激肽 B2 受体增加脑血管通透性来达到抗肿瘤效应。③NSCLC 脑转移病灶新生血管 P-糖蛋白表达水平较低,同样易化了血脑屏障的通透性<sup>[18]</sup>。Bearz 等<sup>[3]</sup>使用培美曲塞单药的二线以上治疗方案治疗 39 例 NSCLC 脑转移,结果 12 例 PD (30.8%),12 例 SD (30.8%),15 例 PR (38.4%),并且在未行放疗的脑转移、放疗后脑转移进展病例中的 SD+PR 分别为 63%、68%,提示培美曲塞对 NSCLC 脑转移具有抗肿瘤效应。最近,Barlesi 等<sup>[4]</sup>完成的一项 II 期多中心临床研究,纳入了 43 例初治无症状、不能手术的 NSCLC 脑转移患者,所有患者均接受培美曲塞联合顺铂方案化疗,对化疗结束或疾病进展的患者进行全脑放疗,结果显示:脑转移病灶的 RR 和 DCR 分别为 41.9%和 83.7%,中位生存期为 7.4 个月,中位 TTP 为 4.0 个月,可耐受不良反应。

本文采用培美曲塞联合铂类一线治疗 NSCLC 无症状脑转移 30 例,取得较好疗效。主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应、轻度转氨酶升高,经对症处理后均能耐受。根据患者的年龄、性别、吸烟状况、脑转移灶数目、联合顺铂或卡铂情况进行分层分析,RR、DCR 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但由于本组患者样本量较小,有待进一步扩大样本后再进行统计学分析。全组均给予补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub>,以及地塞米松预处理,不良反应较轻,无治疗相关死亡。说明培美曲塞联合顺铂或卡铂的化疗方案一线治疗 NSCLC 无症状脑转移是有效的,且不良反应较轻,患者均能耐受,依从性好,值得进一步研究应用。

#### [参考文献]

[1] 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

[2] Omlin A, D'Addario G, Gillessen S, et al. Activity of pemetrexed against brain metastases in a patient with adenocarcinoma of the lung[J]. *Lung Cancer*, 2009,65(3):383-384

[3] 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

[4] 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

[5] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1999:47-48

[6] Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), DCTD, NCI, NIH, DHHS[S]. 2003:4,24,40

[7] 吴 驰,李龙芸,王孟昭,等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌脑转移的疗效[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007,29(12):943-945

[8] 白 皓,韩宝惠. 吉非替尼治疗 50 例非小细胞肺癌脑转移的临床分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2010,20(2):134-139

[9] Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis [J]. *Lung Cancer*, 2009,65(3):351-354

[10] Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation[J]. *Eur Respir J*, 2011,37(3):624-631

[11] Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population[J]. *Lung Cancer*, 2009,65(2):198-203

[12] Olmez I, Donahue BR, Butler JS, et al. Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation (WBRT) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis[J]. *Lung Cancer*, 2010,70(2):174-179

[13] Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM, et al. Frontline pemetrexed/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non small cell lung cancer[J]. *Oncology*, 2003,64

- (1):28-35
- [14] Fujita A, Fukuoka S, Takabatake H, et al. Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide and irinotecan with rh-G-CSF support in patient with brain metastases from non small cell lung cancer [J]. *Oncology*, 2000, 59(4):291-295
- [15] Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):247-255
- [16] Belani CP, Wu YL, Chen YM, et al. Efficacy and safety of pemetrexed maintenance therapy versus best supportive care in patients from East Asia with advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer: an exploratory subgroup analysis of a global, randomized, phase 3 clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(3):567-573
- [17] 王丽, 史美祺, 夏国豪, 等. 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 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(2):241-245
- [18] Dogan M, Yalcin B, Utkan G, et al. Activity of pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer; what is the mechanism? [J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(3):399
- [收稿日期] 2012-07-23



## Journal of Biomedical Research (生物医学研究杂志)简介

Journal of Biomedical Research (生物医学研究杂志), 是一本生物医学专业的英语杂志, 全球发行, 目前已经被 Scopus、哥白尼和荷兰文摘等数据库收录, 在中国南京和美国加州戴维斯市设有办事处。本刊是一本综合性期刊, 欢迎多学科尤其是交叉学科的来稿。本刊接受综述(以约稿为主)、论著和病例报道, 不收取版面费, 欢迎广大作者来稿。

地 址: 江苏省南京市汉中路 140 号 2 号楼 352 室

电 话: 025-86862036

邮 箱: jbr@njmu.edu.cn

主 页: <http://www.jbr-pub.org>

投稿网址: <http://mc03.manuscriptcentral.com/jbrint>