

# 培美曲塞在非小细胞肺癌治疗中的应用

李军 徐向英

**【摘要】** 培美曲塞是一种新型叶酸代谢拮抗剂,在欧美国家治疗非小细胞肺癌(NSCLC)方案中的疗效取得了肯定。研究表明,培美曲塞对放射线有一定的增敏效果。在培美曲塞联合放疗治疗 NSCLC 的临床试验中,其表现出与其他第 3 代化疗药物类似的疗效,并且不良反应更轻微,耐受性更好。

**【关键词】** 癌,非小细胞肺;放射疗法;培美曲塞

**Application of pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer** LI Jun, XU Xiang-ying.

Department of Radiation Oncology, the Third Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Corresponding author: XU Xiang-ying, E-mail: xuxxyy@sohu.com

**【Abstract】** Pemetrexed is a novel antifolate which is approved in the USA and Europe for the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Researches reveal that pemetrexed enhances radiation-induced cell inactivation. A series of clinical trials of pemetrexed combined with radiotherapy for NSCLC also demonstrated that pemetrexed provides similar efficacy with lower toxicity and better tolerability than other third-generation chemotherapy drugs.

**【Key words】** Carcinoma, non-small-cell lung; Radiotherapy; Pemetrexed

非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的发病率约占肺癌的 80%,5 年生存率不足 15%。主要原因是缺乏有效的早期诊断及治疗手段,对于无法手术的局部晚期 NSCLC 患者,放化疗已成为标准治疗方案。但传统方案中紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨等联合铂类为基础的化疗方案均缺乏特异性,且不良反应较大。近年来,培美曲塞作为第 3 代细胞毒类化疗药已广泛应用于临床,治疗非鳞状细胞癌 NSCLC 的作用已被证实,但与放疗联合应用的相关研究甚少。

## 1 培美曲塞的抗肿瘤机制

培美曲塞是一种新型的多靶点叶酸代谢拮抗剂,通过减少膜叶酸结合蛋白运输系统,竞争性抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸酰胺核苷酸甲酰转移酶,从而破坏细胞内叶酸依赖性代谢过程,干扰细胞复制,抑制肿瘤生长。培美曲塞在细胞中迅速转换为聚乙炔谷氨酸盐,后者在肿瘤细胞及正常组织中的代谢过程呈时间、浓度曲线依赖性,其半衰期较长,可以延长培美曲塞在肿瘤细胞中的作用时间<sup>[1]</sup>。

作为第 3 代细胞毒类化疗药,培美曲塞目前被批准用于治疗恶性间皮瘤和 NSCLC,其他实体瘤如乳腺癌、胰腺癌、胃肠道肿瘤、头颈部肿瘤等的临床研究也有报道。一系列 I、II 期临床研究<sup>[2,4]</sup>表明,培美曲塞在治疗 NSCLC 时,使用推荐的标准剂量 500 mg/m<sup>2</sup> 具有良好的安全性和可行性,疾病缓解率及生存期也与其他第 3 代化疗药物类似。因此培美曲塞已于 2004 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为治疗局部晚期 NSCLC 的二线用药,2011 年美国国立综合癌症网络指南中国版中其成为非鳞状细胞癌 NSCLC 的标准治疗方案。此外,不同于传统的叶酸代谢拮抗剂,相关实验室研究已初步证实培美曲塞具有增加放射敏感性的潜力,可增强经射线照射后肿瘤细胞的损伤<sup>[5]</sup>。

## 2 培美曲塞作为二线方案治疗 NSCLC 的疗效

Li 等<sup>[6]</sup>进行了一项多中心临床试验,将既往治疗失败的 NSCLC 患者随机分为 2 组,对比多西他赛和培美曲塞在二线治疗时的疗效及不良反应。结果显示,2 组患者使用药物的总有效率无明显差异( $P=0.285$ ),但相比培美曲塞化疗组,多西他赛不良反应明显增高(3~4 度中性粒细胞减少为 27.6%:7.0%;白细胞减少为 22.8%:4.7%)。另外, Jung 等<sup>[7]</sup>采用培美曲塞治疗功能状态评分 > 2 分的

NSCLC 患者,发现不良反应主要是贫血(28.4%)及呕吐(23%),其他 3~4 级不良反应极少见(8.8%)。由此可见培美曲塞在 NSCLC 二线治疗中,疗效与其他化疗药物相当,不良反应更轻微。在挽救治疗、晚期或老年患者的治疗中,当患者已接受足疗程化疗、拒绝化疗或不能耐受化疗,同时肿瘤短时间内出现进展、转移时,培美曲塞高效、低毒的特点提示其单药维持治疗在非鳞状细胞癌 NSCLC 患者中也有很好的疗效<sup>[8]</sup>。中国的研究同样肯定了培美曲塞二线治疗晚期或老年 NSCLC 的疗效,且不良反应均可耐受<sup>[9-10]</sup>。

随着肿瘤分子生物技术的提高,分子靶向药物种类日渐繁多,包括细胞受体、关键基因及调控分子为靶点的治疗。而且分子靶向治疗联合化疗一直是肿瘤治疗领域的研究热点,但与靶向药物联合的最佳化疗药物仍有待研究。近年来一系列 I、II 期临床试验表明,培美曲塞是抗血管生成药物(贝伐珠单抗)和表皮生长因子受体抑制剂(西妥昔单抗、厄洛替尼)等的首选联合化疗药物<sup>[11]</sup>。Adjei 等<sup>[12]</sup>对培美曲塞联合贝伐珠单抗进行 II 期研究显示,有效率为 10.4%,中位生存期为 8.6 个月,中性粒细胞减少、3~4 度的疲乏、气促及血栓分别占 19%、3%、10% 和 10%,提示该治疗方案具有明显的高疗效、低毒性的特点。

### 3 培美曲塞作为一线方案在治疗 NSCLC 中的疗效

培美曲塞在 NSCLC 二线治疗中的成功应用以及不良反应轻微、患者易于耐受等特点,推动其向一线治疗方案迈进。Ricciardi 等<sup>[13]</sup>及 Fleeman 等<sup>[14]</sup>进行的临床试验表明,培美曲塞作为一线用药治疗局部晚期 NSCLC 时显示具有良好的耐受性及安全性。此外 Scagliotti 等<sup>[15]</sup>进行了一项 III 期临床试验,对比培美曲塞+顺铂和吉西他滨+顺铂治疗 NSCLC 的疗效,结果显示 1 年生存率为 43.5%:41.9%,2 年生存率为 18.9%:14%。3~4 级相关不良反应(白细胞减少、贫血、血小板减少、脱发等)在培美曲塞联合顺铂治疗组显著降低。该研究同时通过亚组分析提出,培美曲塞治疗组中非鳞状细胞癌(腺癌、大细胞癌)与鳞状细胞癌相比,疗效及生存期具有显著差异。腺癌和大细胞癌患者接受培美曲塞+顺铂的疗效更好,中位生存期分别为 12.6 个月和 10.4 个月,而鳞状细胞癌患者仅为 9.4 个月。Belani 等<sup>[16]</sup>进行的 H3E-MC-JMEN 试验也分析了病理类型与疗效的相关性。相对鳞状细胞癌而言,以培美曲塞为基础的治疗方案对非鳞状细胞癌及一般状态评分高的患者具有更好的疗效。

根据以上研究数据及结果,许多国内外临床医师

已开始采用培美曲塞联合铂类作为治疗 NSCLC,特别是腺癌的一线治疗方案。事实上,在 2008 年美国 FDA 及欧洲药品评估局已经批准使用培美曲塞作为治疗局部晚期非鳞状细胞癌 NSCLC 的一线治疗用药。

### 4 培美曲塞联合放射治疗在 NSCLC 治疗中的价值

#### 4.1 培美曲塞与放射敏感性

有研究发现,培美曲塞具有与放疗联合使用的潜力,两者可以相互作用,增强放疗敏感性<sup>[5]</sup>。结果显示,在 4 种不同的肿瘤细胞株中(直肠癌、乳腺癌、子宫颈癌、肺癌)加入一定剂量的培美曲塞,经射线照射后除直肠癌细胞株外,其他肿瘤细胞株均增加了细胞的损伤,X 线照射平均灭活剂量均下降,肺癌细胞的放射敏感性提高了 1.6 倍。分析其原因可能是由于培美曲塞的作用机制并不是破坏细胞周期,而是凭借其在细胞中具有较长的半衰期,即使药物代谢结束仍可起到与放射线相互影响的作用,从而增加了放射的敏感性。

#### 4.2 培美曲塞联合放射治疗 NSCLC

局部晚期 NSCLC 同步放化疗时,常常因不良反应剧烈,致使化疗药物或放疗剂量不足,这可能是出现治疗失败及远处转移的重要原因。

一系列 I、II 期临床研究验证了培美曲塞联合放疗治疗 NSCLC 的安全性及耐受剂量。Heinzerling 等<sup>[17]</sup>和 Gadgil 等<sup>[18]</sup>的研究结论均证明,足量培美曲塞(500 mg/m<sup>2</sup>) + 顺铂(75 mg/m<sup>2</sup>)联合放疗治疗局部晚期 NSCLC,不良反应可以耐受。Govindan 等<sup>[19]</sup>的一项 II 期研究显示,平均随访 17 个月时,培美曲塞+卡铂联合放疗的疾病缓解率为 73%,疾病无进展生存期为 12.9 个月,加或不加西妥昔单抗中位生存时间均达 22 个月。另外,Tredaniel 等<sup>[20]</sup>报告了一项培美曲塞+顺铂联合放疗用于 III 期 NSCLC 的临床试验,指出在与放疗联合使用的第 3 代化疗药物中,培美曲塞似乎是惟一一个在全剂量时仍然被认为安全性较好的药物。Xu 等<sup>[21]</sup>的研究表明,足量培美曲塞+卡铂联合适形放疗,随之行培美曲塞+卡铂巩固化疗对 III 期 NSCLC 具有相当重要的临床应用价值。随访时间 15 个月时,治疗总缓解率为 85.7%,疾病无进展生存期为 12.0 个月。

以上培美曲塞联合同步放疗的临床试验结果均令人满意。基于培美曲塞同步放疗的初步疗效较好,且不良反应易于耐受,值得在 III 期临床试验中进一步验证。

### 5 不良反应

培美曲塞的常见不良反应包括谷草转氨酶、谷丙

转氨酶和谷酰转氨酶升高、感染、中性粒细胞减少性发热、肾衰竭、胸痛和荨麻疹等,另外发生率 $\leq 1\%$ 的临床相关不良反应还包括心率失常和运动神经元性疾病等。培美曲塞治疗时预服地塞米松、补充维生素或相似药物均可减少不良反应并提高最大耐受剂量<sup>[22]</sup>。培美曲塞联合铂类作为一线化疗方案治疗时,与紫杉醇、吉西他滨等相比,不良反应发生率更低。Scagliotti 等<sup>[15]</sup>的Ⅲ期临床试验证实了这一结论,吉西他滨和培美曲塞 2 个治疗组除 3~4 级恶心、呕吐症状相似外,培美曲塞治疗组中 3 级以上的白细胞减少、贫血、血小板减少以及脱发等不良反应均明显低于吉西他滨治疗组。此外,CALGB 30407 试验<sup>[23]</sup>显示,足量培美曲塞( $500\text{ mg/m}^2$ ) + 卡铂(血药浓度-时间曲线下面积 = 5)与放疗(70 Gy)联合治疗 NSCLC 时的不良反应为:1/3 的患者出现白细胞、血小板减少以及其他诸如食管炎、恶心、呕吐和乏力等症状。Brade 等<sup>[24]</sup>在一项 I 期临床试验中得出类似结论,患者可以完全耐受足量培美曲塞 + 顺铂联合胸部放疗(66 Gy)时的不良反应。

以上数据显示,培美曲塞无论单药还是联合铂类均比其他第 3 代化疗药物的不良反应轻微,与放疗联合使用时的不良反应也完全可以耐受。

## 6 结语

培美曲塞作为高效、低毒的细胞毒药物,已经确立了其在 NSCLC 一线和二线治疗中的地位,并且与其他第 3 代化疗药物相比,培美曲塞在腺癌和大细胞癌中的疗效更加显著。在个体化、多手段联合治疗的年代,尚需更多以培美曲塞为基础联合放疗 NSCLC 的Ⅲ期临床试验,以明确联合治疗的相关机制、适应人群、适合的病理类型及不良反应的预测等,为更有效治疗肺癌提供理论依据。

## 参 考 文 献

- [1] Sørensen JB. Pharmacokinetic evaluation of pemetrexed. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(7): 919-928.
- [2] Brade A, Bezjak A, MacRae R, et al. Phase I trial of radiation with concurrent and consolidation pemetrexed and cisplatin in patients with unresectable stage III A/B non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1395-1401.
- [3] Cullen MH, Zatloukal P, Sörensen S, et al. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2008, 19(5): 939-945.
- [4] Cardenal F, Arnaiz MD, Morín T, et al. Phase I study of concurrent chemoradiation with pemetrexed and cisplatin followed by consolidation pemetrexed for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2011, 74(1): 69-74.
- [5] Wouters A, Pauwels B, Lardon F, et al. *In vitro* study on the schedule-dependency of the interaction between pemetrexed, gemcitabine and irradiation in non-small cell lung cancer and head and neck cancer cells. *BMC Cancer*, 2010, 10: 441.
- [6] Li R, Sun L, Wang J, et al. Pemetrexed versus docetaxel in second line non-small-cell lung cancer: results and subsets analyses of a multi-center, randomized, exploratory trial in Chinese patients. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(5): 364-370.
- [7] Jung SY, Yoo SJ, Shin JY, et al. Pemetrexed in previously treated non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2011, 14(1): 33-38.
- [8] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, 2009, 374(9699): 1432-1440.
- [9] 邱宇安, 陈火国, 靳文剑, 等. 培美曲塞二线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效分析. *实用癌症杂志*, 2011, 26(1): 66-68.
- [10] 郝学志, 张湘茹, 胡兴胜, 等. 培美曲塞治疗 19 例复发性晚期非小细胞肺癌. *中国癌症杂志*, 2007, 17(7): 575-577.
- [11] Konopa K, Jassem J. The role of pemetrexed combined with targeted agents for non-small cell lung cancer. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(1): 2-11.
- [12] Adjei AA, Mandrekar SJ, Dy GK, et al. Phase II trial of pemetrexed plus bevacizumab for second-line therapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer: NCCTG and SWOG study N0426. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 614-619.
- [13] Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. Pemetrexed as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, 5: 781-787.
- [14] Fleeman N, Bagust A, McLeod C, et al. Pemetrexed for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess*, 2010, 14 Suppl 1: 47-53.
- [15] Scagliotti GV, 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 Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [16] Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 292-299.
- [17] Heinzerling JH, Hughes RS, Govindan R, et al. A phase I study of pemetrexed plus carboplatin or cisplatin with concurrent chest radiation therapy (CRT) for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LANSCLC). *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s): (suppl; abstr 7545).
- [18] Gadgeel SM, Ruckdeschel JC, Wozniak A, et al. Pemetrexed and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy (TRT) followed by docetaxel in stage III non small cell lung cancer(NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol*, 2008, 26: (suppl; abstr 7569).
- [19] Govindan R, Bogart J, Wang X, et al. Phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab inpatients with locally advanced unresectable non-small cell lung



- cancer; CALGB30407. J Clin Oncol, 2009, 27 (15s): (suppl; abstr 7505).
- [20] Tredaniel J, Mornex F, Barillot I, et al. A phase II study of cetuximab, pemetrexed, cisplatin, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced unresectable stage III non squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). Rev Mal Respir, 2011, 28(1): 51-57.
- [21] Xu Y, Ma S, Ji Y, et al. Concomitant chemoradiotherapy using pemetrexed and carboplatin for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a phase II study. Lung Cancer, 2011, 72(3): 327-332.
- [22] Rollins KD, Lindley C. Pemetrexed: a multitargeted antifolate. Clin Ther, 2005, 27(9): 1343-1382.
- [23] Govindan R, Bogart J, Wang X, et al. A Phase II study of pemetrexed, carboplatin and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: CALGB 30407-early evaluation of feasibility and toxicity. J Clin Oncol, 2008, 26: (suppl; abstr 7518).
- [24] Brade A, Bezjak A, MacRae R, et al. Phase I trial of radiation with concurrent and consolidation pemetrexed and cisplatin in patients with unresectable stage III A/B non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5): 1395-1401.
- (收稿日期:2012-07-04 修回日期:2012-12-21)

## · 综述 ·

## 核苷酸切除修复通路基因多态性与肺癌易感性

钱莹莹 束永前

【摘要】 核苷酸切除修复(NER)通路是修复 DNA 损伤的主要途径之一,其中着色性干皮病 A 型(XPA)基因、核苷酸切除修复交叉互补 1(ERCC1)基因和着色性干皮病 D 型(XPD)基因的单核苷酸多态性(SNP)改变了 NER 通路中重要酶与蛋白的修复功能,引起 DNA 损伤修复能力的差异,最终导致个体肺癌易感性不同。

【关键词】 肺肿瘤;核苷酸切除修复通路;多态性;单核苷酸;疾病易感性

**Gene polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway and lung cancer susceptibility** QIAN Ying-ying, SHU Yong-qian. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: SHU Yong-qian, E-mail: shuyongqian@csc.org.cn

【Abstract】 Nucleotide excision repair (NER) pathway is one of the principal ways of the repair of DNA damage. The single nucleotide polymorphisms (SNP) of its key genes such as xeroderma pigmentosum group A (XPA) gene, excision repair cross complementing1 (ERCC1) gene and xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene may be associated with differences in the DNA repair capacity and may influence an individual's risk of lung cancer, because the variant genotype in those polymorphisms might destroy or alter repair function.

【Key words】 Lung neoplasms; Nucleotide excision repair pathway; Polymorphisms, single nucleotide; Disease susceptibility

肺癌是一种多因素参与的疾病,遗传及多种环境因素的相互作用导致了肺癌发生。烟草等致癌物引起的 DNA 损伤是导致肺癌发生的重要机制之一,而 DNA 修复系统通过修复受损的 DNA 维持基因的稳定,从而阻止肿瘤的形成。目前已有超过 130 种 DNA 修复基因被发现并被归类到至少 4 条 DNA 修

复通路中:碱基切除修复(base excision repair, BER)通路、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)通路、双链 DNA 断裂修复(double-strand break repair, DSB)通路及错配修复(mismatch repair, MMR)通路等。大量流行病学研究表明,NER 通路基因多态性能够引起个体间 DNA 修复能力的差异,从而导致个体对肺癌的易感性不同。

## 1 NER 通路

NER 通路是机体修复 DNA 损伤的重要途径,参与修复多种 DNA 损伤片段,主要包括紫外线造成的