



吴一龙, 中山大学肿瘤学教授, 博士生导师, 广东省人民医院副院长、广东省肺癌研究所所长、广东省肿瘤防治中心主任。中国抗癌协会常务理事、肺癌专业委员会主任委员、临床肿瘤协作中心副主任委员、信息专业委员会副主任委员、中德医学会理事、中国癌症研究基金会理事、广东省医学会肿瘤学会副主任委员、广东省循证医学科研中心主任。《循证医学》杂志主编、《中国肺癌杂志》、《肿瘤防治研究》、《肿瘤研究与临床》杂志副主编, 国内十余家中英文杂志编委。国务院特殊津贴享受者。2004年荣获全国首届“中国医师奖”。近年主要研究方向为以手术为主的肺癌多学科综合治疗、计算机临床信息系统及循证肿瘤医学。在国内首先提出肿瘤单病种首席专家制, 建立了第一个真正意义的肺癌多学科综合治疗科。在肿瘤领域率先引进循证医学, 并成为该领域的学术带头人。2000年在东京举行的第9届世界肺癌会议上, 获大会颁发的“Developing Nation Investigator Awards”。在国内外核心期刊上发表学术论文200余篇, 并主编《肺癌多学科综合治疗的理论与实践》、《现代肺癌病理与临床》等专著。2002年负责起草的《局部晚期(Ⅲ期)非小细胞肺癌诊断和治疗共识》及卫生部主持制定的《全国肺癌诊治指南》, 已成为国内肺癌诊断治疗的标准参考书。



Giorgio Scagliotti, 呼吸医学、内科学和内科肿瘤学的硕士, 意大利都灵大学临床和生物医学系的呼吸医学副教授, S. Luigi 医院的胸部肿瘤科负责人。曾任都灵 S. Luigi Gonzaga 医院的呼吸医学科副主任。Giorgio Scagliotti 医师研究重点为肺癌的基础实验性研究和临床应用性研究, 其中包含药物基因组学。他是欧洲几项肺癌的临床试验研究协调人, 并且是意大利肺癌辅助治疗计划(BIOALP)生物因素子项目的主席。

Giorgio Scagliotti 医师是意大利卫生部的注册医师, 且为众多的科学协会会员, 包括意大利呼吸医学学会、美国临床肿瘤学学会(ASCO)和美国癌症研究学会(AACR)。目前他是美国临床肿瘤学学会国际事务委员会委员以及国际肺癌研究协会(IASLC)的执行委员会委员。

Scagliotti 医师是 European Respiratory Journal, Thorax, Lung Cancer, British Journal of Cancer, European Journal of Cancer, Annals of Oncology, Lancet and Lancet Oncology 等杂志的审稿专家, 现任 Cancer Reports, Lung Cancer, Clinical Lung Cancer, Critical Review in Oncology and Hematology, and Oncology News 的编委会成员。

作为作者和共同作者在同行评审的杂志上发表的文章超过150篇。

培美曲塞(Alimta®)治疗非小细胞肺癌新进展

吴一龙¹ Giorgio Scagliotti²

1. 广东省人民医院肿瘤中心, 广东省肺癌研究所, 广州 510080;

2. 意大利都灵大学临床和生物医学系

【摘要】 培美曲塞(pemetrexed, Alimta®)为抗代谢类抗癌药, 其作用机制通过阻断嘌呤和嘧啶合成所需要的3种酶——胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase, TS)、二氢叶酸还原酶(glycinamide ribonucleotide formyltransferase, DHFR)和甘氨酸核糖核苷酰基转移酶(dihydrofolate reductase, GARFT), 使细胞分裂停止于S期, 从而抑制肿瘤细胞的生长。目前培美曲塞已被批准用于恶性胸膜间皮瘤的一线治疗和非小细胞肺癌的二线治疗。本文综述培美曲塞治疗非小细胞肺癌研究的新进展。

[关键词] 非小细胞肺癌; 培美曲塞; 化学疗法

中图分类号:R734.2;R730.53 文献标识码:A 文章编号:1007-3639(2006)08-0605-04

New advances of pemetrexed (Alimta®) in the treatment of non-small-cell lung cancer WU Yi-long¹, Giorgio Scagliotti² (1. Cancer Center & Lung Cancer Research Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, 510080, China; 2. Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Torino, Italy)

Correspondence to: WU Yi-long E-mail: gzyilong@hotmail.com

[Abstract] Pemetrexed is an antimetabolite antineoplastic agent that exerts its action by inhibiting three enzymes—thymidylate synthetase (TS), glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT) and dihydrofolate reductase (DHFR), which are essential for the synthesis of purine and pyrimidine. It causes arrest of tumor cells in S phase of the cell cycle, thus inhibiting their growth. Pemetrexed has been approved as first-line treatment in malignant pleural mesothelioma and second-line treatment in non-small-cell lung cancer (NSCLC). This paper summarizes the current developments in the treatment of NSCLC. **[Key words]** non-small-cell lung cancer; pemetrexed; chemotherapy;

培美曲塞(pemetrexed, Alimta®)为抗代谢类抗癌药,其作用机制通过阻断嘌呤和嘧啶合成所需要的3种酶——胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase, TS)、二氢叶酸还原酶(glycinamide ribonucleotide formyltransferase, DHFR)和甘氨酸核糖核苷甲酰基转移酶(dihydrofolate reductase, GARFT),使细胞分裂停止于S期,从而抑制肿瘤细胞的生长。因其作用于与叶酸合成有关的多种酶而被称为“多靶点抗叶酸制剂”。目前培美曲塞已被批准用于恶性胸膜间皮瘤的一线治疗和非小细胞肺癌的二线治疗。本文综述培美曲塞治疗非小细胞肺癌研究的新进展。

1 培美曲塞用于非小细胞肺癌二线治疗 Hanna等^[1]报道的培美曲塞和多西他赛(多西紫杉醇)Ⅲ期临床对比研究奠定了培美曲塞在非小细胞肺癌二线治疗中地位。571例至少接受过一次化疗的Ⅲ_B/Ⅳ期非小细胞肺癌患者随机分为培美曲塞组(265例)和多西他赛组(276例)。该研究有两个特别关注到的细节是平衡了末次化疗时间(≥3个月: <3个月)和一线化疗的最好疗效对二线化疗的影响。结果显示在疗效方面,培美曲塞等效于多西他赛,但毒性耐受性有更好的优势,培美曲塞组Ⅲ/Ⅳ度粒细胞减少、发热性粒细胞减少和粒细胞减少性感染更少,使用粒细胞集落刺激因子的患者更少。

影响疗效的预后因子包括PS(performance status)状态(0/1:2, $P < 0.001$)、分期(Ⅲ_B:Ⅳ, $P = 0.026$)和末次化疗时间(≥3个月: <3个月, $P = 0.006$)。对该大型Ⅲ期研究的资料进行的另外一项探索性分析是关于一线化疗方案对二线化疗结果的影响。一线化疗方案分为3组,第一组为吉西他滨(健择)+铂类方案(182例),第二组为紫杉醇(泰素)+铂类方案(113例),第3组为其他方案

(276例),二线化疗方案采用培美曲塞。结果发现吉西他滨组的中位生存期9.1个月,紫杉醇组为7.4个月,其他组为7.8个月。以一线治疗最佳效果或距末次化疗时间长短作为变量进行分析,一线化疗方案对二线化疗疗效的影响也是以吉西他滨方案为最佳。

该项研究引进了一个新的概念——无毒性生存时间,定义为从随机开始到首次出现Ⅲ/Ⅳ度毒性或任何原因死亡的时间,最后一次随访时如果患者仍然生存而且没有发生Ⅲ/Ⅳ度毒性为截尾数据。结果显示培美曲塞组的无毒性生存时间优于多西他赛组,两组差异有显著性。

晚期非小细胞肺癌患者化疗后总体生存率的评价往往由于交叉用药而受到影响,总生存时间的延长完全有可能是化疗后的后续治疗使然。另一项探索性研究评价了后续三线治疗的影响。培美曲塞组有48%的患者、多西他赛组39%的患者接受了三线化疗,将多西他赛作为三线化疗的患者中位生存时间为9.6个月,比接受其他三线化疗患者的10.6个月少了1个月,但差异无显著性($P = 0.219$)^[2]。

在非小细胞肺癌二线治疗中,目前并没有培美曲塞与最佳支持治疗直接比较的临床试验,但从几个大型临床试验如JEMI、TAX317、BR21和ISEL的结果可做培美曲塞与最佳支持治疗的间接比较。JEMI试验中培美曲塞的中位生存时间为8.3个月,有效率9.1%,其他3个试验中的BSC的中位生存时间为4.6~5.5个月,有效率低于1%,以此作比较,培美曲塞比最佳支持治疗的危险比降低了45%(95% CI:10%~67%)^[3]。

2 培美曲塞用于一线治疗 在培美曲塞合用维生素支持治疗的方案出现之前,有3个临床试验评价

了培美曲塞单药治疗非小细胞肺癌的作用,其中两个用于一线治疗,一个用于二线治疗。一线治疗有效率15.8%~23.3%,中位生存时间7.2~9.2个月,1年生存率25%~32%。在没有补充维生素的情况下,Ⅲ/Ⅳ度毒性可见于39%~42%的患者,非常常见但是可逆的。尤其值得注意的是,发热性粒细胞减少仅为3%,Ⅳ度血小板减少也仅为3%~5%。在没有使用激素的情况下,皮疹发生率为31%~39%,预防性使用激素使皮疹发生率大大减少。其他Ⅲ/Ⅳ度的非血液性毒性包括疲乏(5%~27%)、转氨酶升高(6%~20%)、腹泻(3%~9%)、呕吐(8%~9%)、粘膜炎(5%~6%)。这两个研究说明了培美曲塞单药一线治疗晚期非小细胞肺癌的稳定疗效和可耐受的毒性^[4]。

也有学者研究培美曲塞合用不同的铂类药物或非铂药物,表1列举了这些小样本的研究结果。从中可看出,有效率27%~45%,中位无进展时间4.4~6.3个月,中位生存时间7.9~13.5个月,1年生存率15%~56%^[5]。

表1 培美曲塞联合方案治疗晚期 NSCLC 患者

Tab. 1 Pemetrexed combinations in patients with advanced

non-small-cell lung cancer						
No. of patients	36	31	39	41	50	37
PS 0~1 (%)	97	84	100	98	100	100
Stage IV (%)	50	84	62	66	92	95
Dose						
Cisplatin (mg/m ²)	75	75	-	-	-	-
Carboplatin (AUC)	-	-	6	-	6	-
Oxaliplatin (mg/m ²)	-	-	-	120	-	-
Vinorelbine (mg/m ²)	-	-	-	-	-	30
Pemetrexed (mg/m ²)	500	500	500	500	500	500
RR (%)	39	45	32	27	29	40
Median TDP (mo)	6.3	NR	4.5	4.5	4.8	4.4
Survival median (mo)	10.9	8.9	9.9	8.3	13.5	7.9
1-year survival (%)	50	49	NR	NR	56	15

3 培美曲塞用于老年人患者 对1999—2003年来自3个登记临床试验的764患者资料,进行了集合分析(pool analysis),结果见表2^[6]。

4 培美曲塞的剂量研究 在增大剂量的Ⅰ期临床试验中,培美曲塞为10 min 静脉输注,有3种用药方案得到研究:一是每周一次连用4周休2周的6周方案;二是每天一次连用5天的3周方案;三是3周一次的3周方案。所有方案的剂量限制性毒性为中性粒细胞减少、血小板减少、疲乏和皮疹。其他毒性还有恶心、呕吐、脱发、腹泻和肝转氨酶升高。根据Ⅰ期临床试验结果,Ⅱ期临床试验的推荐剂量为单药600 mg/m²,输注10 min 以上,随后因为毒性关

系而将剂量减小为500 mg/m²。需注意的是,开始的临床试验均为没有补充维生素B₁₂和叶酸^[7-8]。

目前,正在进行一些更高剂量的临床试验。正在进行的一项Ⅰ期临床试验的初步结果表明,在补充维生素B₁₂和叶酸的情况下,患者可耐受培美曲塞每3周≤1,000 mg/m²的高剂量。日本的数据证实了上述研究结果,3周方案的培美曲塞最高可达1,200 mg/m²,但推荐剂量为1,000 mg/m²。已停止招募患者的一项Ⅲ期临床试验,比较了500 mg/m²和900 mg/m²两种剂量方案,试图说明高剂量可能会有高有效率^[9]。

表2 培美曲塞治疗老年癌症患者的集合分析

Tab. 2 Pool analysis about pemetrexed in elderly cancer patients

	193 (71.22)	342 (69.37)
Male, n (%)	193 (71.22)	342 (69.37)
Mean age (x±s)	71 ±4.3	55 ±7.6
Caucasian, n (%)	235 (86.72)	407 (82.56)
ECOG PS 0/1, n (%)	88 (32.59) /159 (58.89)	165 (33.60) /288 (58.66)
IV stage, n (%)	185 (68.27)	357 (72.56)
effective power, n (%)	58 (21.4)	104 (20.7)
Median survival time (mo) [95% CI]	8.34 [7.03-9.46]	8.34 [7.59-9.36]
Median TTPD (mo) [95% CI]	4.80 [4.40-5.68]	4.60 [4.14-5.22]
Anemia, n (%)	27 (10)	31 (6.3)
Neutropenia, n (%) ^a	91 (33.6)	109 (22.1)
Thrombocytopenia, n (%) ^a	36 (13.3)	30 (6.1)
Febrile neutropenia, n (%)	13 (4.8)	23 (4.7)
Fatigue, n (%)	28 (10.3)	47 (9.5)
Nausea, n (%)	17 (6.3)	32 (6.5)
Vomiting, n (%)	13 (4.8)	30 (6.1)

a: P<0.05 (Fisher's exact test).

5 分子标志物的研究 相关的转化性研究是寻找能预测培美曲塞疗效的分子标志物,肿瘤组织标本中候选基因的表达谱分析或肿瘤标本和外周血的SNP分析均在进行中。候选的标志物包括培美曲塞作用的靶酶,如TS、GARFT、DHFR,还有FPGS等。

6 展望 对一线化疗失败的非小细胞肺癌患者,假如其生活状态良好,PS评分在0~1者,目前的研究提示仍应给与积极的二线治疗。多西他赛和培美曲塞是晚期非小细胞肺癌两个标准的二线化疗单药方案,已有高级别的循证医学证据证明,这两个药物相对于最佳支持治疗能使患者从二线化疗中获益。而培美曲塞更显示了比多西他赛的耐受性更好、毒性更低。

新的靶向药物比起安慰剂能给化疗失败的晚期非小细胞肺癌带来延长生存的益处,但在把它们列为标准的二线治疗药物之前,必须进行靶向药物和培美曲塞对比的二线治疗Ⅲ期临床试验,只有证实靶向药物优于或等效于培美曲塞,才能正式列为二

线治疗药物。

当前有关非小细胞肺癌靶向治疗的结果互为矛盾,特别是有关 EGFR 抑制剂更是如此。当务之急是建立起一种技术,能筛选出可从靶向治疗中获益的特定患者群。找出靶向治疗药物的作用机制也是十分必要的,目前已知道 EGFR 基因突变或基因拷贝扩增能预测 EGFR 抑制剂吉非替尼和埃罗替尼对非小细胞肺癌的敏感性。另外,一些基本的临床特点也能预测 EGFR 抑制剂的敏感性。因而,选择特定的患者群联合或序贯使用培美曲塞和靶向药物的临床试验有可能会达到最佳的治疗效益。

作为联合应用概念的尝试,最近一项令人激动的临床试验是紫杉醇和卡铂联合应用靶向药物贝伐单抗(bevacizumab)针剂对晚期非小细胞肺癌中非鳞癌的特定靶患者群的一线治疗。尽管研究组的毒性和治疗相关死亡率稍高于对照组,但研究组有显著的延长生存优势。

显然,由于靶向药物选择性针剂对靶患者群的性质,目前对大多数晚期非小细胞肺癌患者而言,最有效和最可耐受的二线治疗应为培美曲塞。考虑到特定靶患者群对靶向药物有特殊的疗效和良好的耐受性,因此,理论上将两种高效低毒的药物联合或序贯使用应是十分合理的。按此思路,应设计培美曲塞联合或序贯使用靶向药物的临床试验以探讨晚期非小细胞肺癌更好的治疗模式。

进一步的研究方向还包括将培美曲塞用于老年人、PS 状态差者,还有联合手术或放疗的辅助化疗或新辅助化疗。

[参考文献]

[1] 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.

- [2] Bunn PA Jr, Rosell R, Fossella F, et al. An exploratory analysis of a Phase III study in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): the impact of first line gemcitabine and platinum therapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel[J]. Lung Cancer, 2005, 49(2): S86 (PD-068).
- [3] Fossella FV, Berry DA, Adachi S, et al. Survival in previously treated advanced NSCLC: pemetrexed versus best supportive care (BSC).
- [4] Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, et al. Phase II trial of pemetrexed disodium (Alimta®, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2002, 13: 737-741.
- [5] Scagliotti G, Kortsik C, Dark GG et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized Phase II trial [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(2Pt 1): 690-696.
- [6] Kulkarni PM, Chen R, Monberg M, et al. Efficacy and safety of pemetrexed (P) in elderly cancer patients (pts). [7] Clarke SJ, Boyer MJ, Millward M, et al. A Phase I/II study of pemetrexed and vinorelbine in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2005, 49(3): 401-412.
- [8] Hammond LA, Forero L, Beeram M, et al. Phase I study of pemetrexed (LY231514) with vitamin supplementation in patients with locally advanced or metastatic cancer (Abstract) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22: 523.
- [9] Nakagawa K, Kudoh S, Matsui K et al. A Phase I study of pemetrexed supplemented with folic acid (FA) and vitamin B¹² (VB12) in Japanese patients with solid tumors (Abstract) [J]. Eur J Cancer Suppl, 2004, 2(8): 148.

(陈治宇译,陈海泉校)

(收稿日期:2006-07-09)

《中国癌症杂志》2007 年第一季度重点报道:

第一期(1月5日出版):肝胆胰腺肿瘤专刊,由**刘鲁明**等教授担任执行主编;

第三期(3月5日出版):泌尿系统肿瘤专刊,由**叶定伟**等教授担任执行主编。

欢迎相关专业广大医师踊跃投稿!