

- sperm[J]. *Reprod Domest Anim*, 2011, 1111(10): 1439-1531.
- [17] Groenewoud EM. Combined effects of single-nucleotide polymorphisms in GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B on fasting plasma glucose and type 2 diabetes risk[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1866-1870.
- [18] Spars T, Bonnefond A, Andersson E, et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6): 1450-1456.
- [19] Annemarie M, Simonis-Bik GN, Timon W, et al. Gene variants in the novel type 2 diabetes loci CDC123/CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B affect different aspects of pancreatic β -Cell function[J]. *Diabetes*, 2010, 59(1): 293-301.
- [20] Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenoa C, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 89-94.
- [21] Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 82-88.
- [22] Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 77-81.
- [23] Tam CH, Ho JS, Wang Y, et al. Common polymorphisms in MTNR1B, G6PC2 and GCK are associated with increased fasting plasma glucose and impaired beta-cell function in Chinese subjects[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11428.
- [24] Rönn T, Wen J, Yang Z, et al. A common variant in MTNR1B, encoding melatonin receptor 1B, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in Han Chinese individuals[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(5): 830-833.
- [25] Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(1): 2-12.
- [26] Kashine S, Kishida K, Funahashi T, et al. Characteristics of sleep-disordered breathing in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2010, 59(5): 690-696.

(收稿日期: 2011-12-09 修回日期: 2012-01-08)

· 综 述 ·

培美曲塞二钠治疗非小细胞肺癌的研究

万 琴 综述, 艾春红, 王顺金 审校

(南昌大学第二附属医院肿瘤科, 南昌 330006)

关键词: 培美曲塞二钠; 癌, 非小细胞肺癌; 药物疗法

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)12-1231-03

肺癌是中国恶性肿瘤中最常见的肿瘤之一。约有 80% 的肺癌属于非小细胞肺癌(NSCLC), 后者主要分为: 腺癌、鳞癌、大细胞癌, 其中腺癌约占 35%~40%。NSCLC 的治疗主张采取以手术为主的综合治疗, 但大部分肺癌确诊时已失去手术的机会, 化疗就显得很重要。大量随机临床试验表明, 以铂类为基础的一线治疗提高了患者的生活质量, 降低了疾病相关症状也延长了生存期^[1], 并成为晚期 NSCLC 的标准一线治疗。但一线治疗后患者无进展生存期(PFS)仅 4~5 个月, 大部分 NSCLC 患者接受一线治疗后又需要二线治疗。即使按照 NC-CN 指南的治疗模式给予患者 4~6 个疗程一线治疗加上标准的二线治疗, 患者的中位生存期仅 10 个月左右^[2]。有随机研究表明, 以多西紫杉醇作为二线药物治疗以铂类为基础联合化疗失败的 NSCLC 患者, 有效率极低, 中位生存期短于 6 个月^[3]。很长一段时间, 肺癌的治疗进入了平台期。人们不断地寻找着能获得更长的 PFS 的一线治疗、二线治疗或者是维持治疗的方法。培美曲塞二钠(pemetrexed disodium, PMD)的出现, 不仅延长了 PFS, 更是延长了总生存期(OS), 为 NSCLC 的化疗开创了一个新纪元。

1 培美曲塞二钠的介绍

1.1 化学结构 PMD 商品名: 力比泰(Alimta), 化学名为: L-谷氨酸, N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酸]。分子式: $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$, 相对分子质量: 597.49。化学结构式如图 1^[4]:

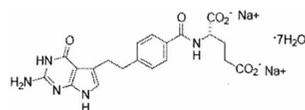


图 1 PMD 的化学结构式

1.2 PMD 的作用机制 PMD 属于抗代谢类药物, 同时作用于胸腺嘧啶核苷酸合酶(TS)、甘氨酸酰胺核苷酸转甲基酶(GARFT)、二氢叶酸还原酶(DHFR)和 5-氨基咪唑-4-氨基核糖核苷酸转甲基酶(AICARFT)^[5]。它主要通过阻断以上四种叶酸酶, 抑制嘌呤和嘧啶的合成, 促进肿瘤细胞的凋亡而起到抗肿瘤的作用^[6]。

1.3 PMD 的适应证 PMD 最早被使用于恶性胸膜间皮瘤的治疗中。2004 年 2 月, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准 PMD 联合顺铂作为恶性胸膜间皮瘤的治疗。2004 年 8 月 19 日, FDA 批准 PMD 单药治疗曾接受过化疗的局部晚期或转移性

NSCLC,主要用于以铂类为基础的一线化疗后的二线治疗^[7]。2008年,PMD被FDA批准为NSCLC的一线治疗。2009年7月2日,FDA批准培美曲塞作为局部晚期或者转移性非鳞癌NSCLC接受四周期以铂类为基础的一线化疗后的维持治疗。

2 PMD在NSCLC中的一线治疗

随着PMD在NSCLC二线化疗中疗效的肯定,不断有II期、III期临床试验研究PMD单药或者与其他药联合用于NSCLC一线治疗的价值。Scagliotti等^[8]进行了一项前瞻性、多中心、随机、对照、III期临床试验,即JMDB研究。1725例初次化疗的III B或IV期NSCLC患者随机分成两组,对照组给予顺铂75 mg/m²,D1+吉西他滨1250 mg/m²,D1-8(n=863);实验组给予顺铂75 mg/m²,D1+PMD500 mg/m²,D1。每3周为一周期,共完成六周期。结果显示:试验组的总生存并不差于对照组(中位生存:都为10.3个月;危害比=0.94;95%可信区间为:0.84~1.05);试验组中腺癌和大细胞癌患者OS与对照组比有提高,试验组腺癌患者(n=847)OS为12.6个月,对照组为10.9个月;试验组大细胞癌患者(n=153)OS为10.4个月,对照组为6.7个月;对照组较试验组鳞癌患者OS高(n=473),分别为:10.8个月和9.4个月;与对照组相比,试验组3/4度中性粒细胞减少、贫血、血小板减少(P=0.001)、中性粒细胞减少性发热(P=0.002)和秃头(P<0.001)发生率都更低,但3/4度恶心实验组更多见。基于该研究,2009年NCCN提出:PMD联合顺铂一线治疗非鳞癌NSCLC患者的疗效优于吉西他滨联合顺铂,且毒性更低。

3 PMD在NSCLC中的二线治疗

PMD被FDA批准用于NSCLC二线治疗主要是基于一项大规模的随机、对照、III期临床研究(JME1)。Hanna等^[9]将571例既往接受过不含PMD或多西紫杉醇的一线治疗失败后、ECOG评分0~2的晚期NSCLC患者随机分两组。分别接受PMD500 mg/m²(静脉给药,D1)同时补充维生素B12、叶酸、地塞米松或者接受多西紫杉醇75 mg/m²(静脉给药,D1)并补充地塞米松,21d为一周期。主要研究终点是总生存率。结果显示:PMD组和多西紫杉醇组的总有效率ORR分别为:9.1%、8.8%(P=0.105);中位生存时间分别为:8.3个月、7.9个月;中位无病进展时间皆为2.9个月;两组的1年生存率皆为29.7%。多西紫杉醇组出现更多的3/4级毒副反应:中性粒细胞减少(40.2%:5.3%,P<0.001)、中性粒细胞减少性发热(12.7%:1.9%,P<0.001)、中性粒细胞减少性感染(3.3%:0.0%,P=0.004)。分析结果发现两组的总生存率、PFS、疾病进展时间都没有统计学差异,而PMD组的3/4级毒副反应少于多西紫杉醇组。在晚期NSCLC二线治疗中,PMD临床疗效与多西紫杉醇相似,但毒副反应明显降低,应当作为NSCLC二线标准治疗的选择。

4 PMD在NSCLC中的维持治疗

维持治疗成为近年来肿瘤学界关注度日益增高的治疗模式,是在一线治疗结束后,对无疾病进展的患者进行维持巩固治疗。JMEN研究2008年公布的PFS数据及在2009年ASCO年会上公布的OS数据显示:PMD在NSCLC维持治疗中显著延长了OS,取得历史性的突破。

JMEN是一项前瞻性、多中心、随机、对照、双盲、III期临床试验^[10]。本研究将663例III B/IV期一线化疗后未进展的NSCLC患者随机分两组,分别接受最佳支持治疗加PMD维

持治疗(500 mg/m²,d1,q21d)或BSC加安慰剂治疗。PMD组441例、安慰剂组222例。首要终点为PFS,次要终点包括OS、ORR、疾病控制率和安全性指标。其中IV期患者占81%,非鳞癌约占73%,两组患者的一线治疗方案、人口学和临床特征均匹配平衡。结果显示:(1)总PFS,PMD组达4.0个月,而安慰剂组仅2.0个月,PMD使疾病进展风险显著减低40%(PFS风险比HR=0.60,95%可信区间:0.49~0.73,P<0.00001)。非鳞癌患者,PMD组和安慰剂组PFS分别为:4.4个月和1.8个月,HR=0.47(95%可信区间:0.37~0.60);鳞癌患者PFS分别为:2.4个月和2.5个月,HR=1.03(95%可信区间:0.71~1.49)。(2)OS,PMD组长达13.4个月,安慰剂组10.6个月,死亡风险显著下降21%(OS风险比HR=0.79,95%可信区间:0.65~0.95,P=0.012)。非鳞癌患者PMD组和安慰剂组OS分别为:15.5个月和10.3个月(HR=0.70,95%可信区间:0.56~0.88);鳞癌患者PMD组和安慰剂组OS分别为:9.9和10.8(HR=1.07,95%可信区间:0.77~1.50)。JMEN研究也显示了PMD维持治疗NSCLC患者的安全性较高,接近一半的患者接受了≥6周期的PMD,因不良反应发生减量或停药者仅为5%,所有3/4级不良反应发生率均小于5%,3/4级非血液学毒性反应发生率均低于3%。基于此,2009年7月2日,FDA批准PMD作为局部晚期或者转移性非鳞癌NSCLC患者接受四周期以铂类为基础的一线化疗后的维持治疗。

5 PMD与贝伐单抗的联合使用

Patel等^[11]进行一项PMD、卡铂和贝伐单抗联用,序贯PMD和贝伐单抗维持治疗非鳞癌NSCLC的II期研究。50例患者接受PMD500 mg/m²、卡铂(药-时曲线下面积AUC=6)和贝伐单抗15 mg/m²联合治疗,每3周为1周期,共6个周期。获得疾病缓解或稳定的患者给予PMD和贝伐单抗维持治疗,直到疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。在可评价疗效的49例患者中,有效率为55%(95%可信区间:41%~69%),中位无进展生存期为7.8个月(95%可信区间:5.2~11.5个月),中位OS为14.1个月(95%可信区间:10.8~19.6个月)。3级和4级血液学毒性反应发生率较低,分别为:贫血(6%,0)、中性粒细胞减少(4%,0)及血小板减少(0,8%);3级和4级非血液学毒性反应为:蛋白尿(2%,0)、静脉血栓形成(4%,2%)、动脉血栓形成(2%,0)、乏力(8%,0)、感染(8%,2%)、肾毒性(2%,0)及憩室炎(6%,2%)。该方案用于晚期非鳞癌NSCLC患者安全有效,毒性反应可以接受,生存期相对较长。

Alex等^[12]进行了一项II期临床试验,将48例复治的NSCLC患者使用PMD联合贝伐单抗治疗。结果显示:有效率为10.4%、中位无进展生存4.1个月、中位生存期8.6个月;非血液学毒性反应3/4级乏力(13%)、呼吸困难(10%)、血栓(10%);3/4级血液学毒性反应包括中性粒细胞减少(19%)、白细胞减少(17%)、淋巴细胞减少(13%)。

6 展 望

PMD和贝伐单抗的联合使用的研究很多^[13-14],但大都为II期试验,病例数较少,缺乏大样本III期临床试验的支持,还需要更进一步的研究。有一些临床试验正在进行,期待着更新的研究结果给予更多的临床指导^[15-16]。

PMD在NSCLC的治疗中具有显效性和普遍耐受,更低

的毒副反应使其更容易被医生和患者接受。在 NSCLC 的二线治疗中, PMD 的临床疗效与多西紫杉醇相似, 但以其更低的毒副反应而受重视。在一线治疗, 联合顺铂一线治疗非鳞癌 NSCLC 患者的疗效优于吉西他滨联合顺铂, 且毒性更低。在维持治疗中, PMD 更是显著延长了 OS, 取得了历史性突破。从近年来的一些研究中可以看出^[17-18], 肿瘤组织学类型对 PMD 的疗效具有重要影响, “按照组织学治疗”这样的新名词的出现, 将指引基于组织学的思路进行个体化治疗。在 PMD 的研究中还有一些值得我们思考的问题, 比如有研究发现 PMD 与其他药物联用时^[19-20], 给药时间顺序很重要, 这也是必须慎重考虑的地方。再者, PMD 用于维持治疗与二线治疗相比, 应该做何选择, 也是未来需要进一步研究的问题。

参考文献:

- [1] Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 1):28-36.
- [2] 陈丽昆, 张力. 晚期 NSCLC 维持治疗如何选择药物, 对生存期有什么影响[J]. *临床肿瘤学进展*, 2010, 7(1):30-31.
- [3] Postmus PE. Activity of pemetrexed(alimta), a new anti-folate, against non-small-cell lung cancer[J]. *Lung cancer*, 2002, 38(suppl 2):S3-S7.
- [4] 曹国颖, 徐巧玲, 傅得兴. 多靶点抗肿瘤药物-培美曲塞二钠[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(2):148-151.
- [5] Rollins KD, Lindley C. Pemetrexed: A multitargeted anti-folate[J]. *Clinical Therapeutics*, 2005, 27(9):1343-1382.
- [6] Manegold C, Schmid-Bindert G, Pilz LR. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *Drug Profile*, 2009, 9(9):1195-1209.
- [7] Cohen MH, Johnson JR, Wang YC, et al. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2005, 10(6):363-368.
- [8] Scagliotti GV, Parikh P, Pawel JV, 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):3545-3557.
- [9] 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.
- [10] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2009, 374(9699):1432-1440.
- [11] Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3285-3298.
- [12] Alex AA, Mandrekar SJ, Dy Gk, et al. Phase II second-line study of pemetrexed (pem) in combination with bevacizumab (bev) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an NCCTG and SWOG study N0426[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):614-619.
- [13] Spigel DR, Hainsworth JD, Shipley DL, et al. A randomized phase II trial of pemetrexed/gemcitabine/bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(1):196-202.
- [14] Argiris A, Karamouzis MV, Gooding WE, et al. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9):1140-1145.
- [15] Zinner RG, Saxman SB, Peng G, et al. Treatment rationale and study design for a randomized trial of pemetrexed/carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer of nonsquamous histology[J]. *Clin Lung Cancer*, 2010, 11(5):352-357.
- [16] Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer; Cancer and Leukemia Group B trial 30407[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23):3120-3125.
- [17] Gronberg BH, Bremnes RM, Flqppen Y, 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.
- [18] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies[J]. *Oncologist*, 2009, 14(3):253-263.
- [19] Li T, Ling YH, Goldman ID, et al. Schedule-dependent cytotoxic synergism of pemetrexed and erlotinib in human non-small cell lung cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11):3413-3422.
- [20] Kano Y, Tanaka M, Akutsu M, et al. Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and docetaxel in human lung cancer cell lines in vitro[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(6):1129-1137.