

抗肿瘤药培美曲塞的临床应用现状

周守兵^{1,2} 综述, 蒋 华² 审校

[关键词] 抗肿瘤药; 培美曲塞; 临床应用; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 979.1 [文献标识码] A

培美曲塞(PMX)是一种新型抗肿瘤药物,2004年2月被美国FDA批准用于不能手术切除的恶性胸膜间皮瘤(MPM)的一线治疗;同年8月,FDA再次批准PMX作为局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的二线治疗药物;2008年9月,FDA又进一步批准PMX与顺铂联用作为局部晚期或转移并伴有非鳞状组织学特征的NSCLC的一线治疗方案。而且,PMX与多种其他抗肿瘤药联用具有协同增效作用,并可以降低毒性,这给某些耐药患者带来了新的曙光。本文就近年来PMX与其他抗肿瘤药联用治疗不同肿瘤的国内外临床应用状况作一综述。

1 PMX 作用机制

PMX是一种新型抗叶酸、抗代谢药物,其作用靶点包括嘧啶和嘌呤合成的多种酶,故又名多靶点叶酸拮抗剂。PMX主要通过细胞膜上还原型叶酸载体进入细胞内,其转运动力学与甲氨蝶呤类似。在细胞内叶酰聚谷氨酸合酶的作用下转变为多聚谷氨酸形式。多聚谷氨酸化后使PMX在细胞内作用时间延长。PMX能抑制嘌呤与嘧啶合成过程中的多种酶,PMX主要抑制胸苷酸合成酶(TS),抑制2'-脱氧尿苷-5'-单磷酸二钠盐向2'-脱氧胸苷-5'-单磷酸二钠盐转化,从而抑制DNA合成,这个作用与氟尿嘧啶相似。PMX抑制二氢叶酸还原酶,使四氢叶酸生成障碍,从而使一碳单位代谢异常,这个作用与甲氨蝶呤相似。PMX抑制甘氨酸核糖核苷甲酰基转移酶和氨基咪唑羧酰胺核苷甲酰基转移酶,影响嘌呤核苷酸从头合成^[1]。PMX主要通过抑制叶酸代谢途径中多个关键酶的活性,从而影响嘌呤和嘧啶核苷的生物合成,进而影响肿瘤细胞DNA和RNA的合成,使肿瘤细胞停滞于DNA合成前期(G₁期)/DNA合成期(S期),从而促进肿瘤细胞凋亡。正是这种多靶点性,使得PMX在临床应用中显示出确切的疗效和广谱的抗肿瘤活性。

2 PMX 在 MPM 治疗中的应用

2.1 II期临床试验 MPM是一种具有很强侵袭性的起源于胸膜或腹膜的肿瘤,对治疗的反应性很低,以前多局限在蒽环类或铂的络合物,有效率<20%。PMX联合顺铂的方案在MPM化疗史上有划时代的意义,将MPM有效率提高到40%左右,并能改善患者的总生存期(OS)、无病进展生存期(PFS)和生活质量等。Krug等^[2]研究77例MPM患者接受了新辅助化疗,方案为PMX(500 mg/m²) + 顺铂(75 mg/m²),首日1次,3周1个循环,共4个循环,结果83%的

患者完成了所有4个循环,结果中位OS为16.8个月,完成所有治疗的中位生存时间为29.1个月,2年生存率为61.2%。显示PMX联合顺铂方案治疗MPM患者效果显著,与其他药物相比显著延长了患者的OS。PMX和分子靶向药联合治疗MPM是一个全新的研究领域。贝伐单抗是一种人源化抗血管内皮细胞生长因子(VEGF)单克隆抗体。实验表明,贝伐单抗能与VEGF结合,阻止其与VEGF受体酪氨酸激酶VEGFR1和VEGFR2发生相互作用,最终抑制肿瘤细胞生长。Dowell等^[3]报道一项多中心的临床研究,病理确诊的初治晚期MPM患者,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~1,PMX(500 mg/m²) + 顺铂(75 mg/m²) + 贝伐单抗(15 mg/kg),3周1个循环,共6个循环,直到病情进展,共43例入组,34例可评价疗效,结果部分缓解(PR)41%,病情稳定(SD)35%,中位PFS 5.6个月,中位OS 11.5个月,表明与以前的PMX加顺铂方案相比,PMX、顺铂和贝伐单抗方案并没有改善MPM患者的PFS。因此,PMX联合分子靶向药的临床应用有待进一步研究。

2.2 III期临床试验 II期的临床试验取得可喜成果后,III期临床试验^[4]显示,448例MPM患者中,226例为PMX与顺铂联用,222例用顺铂。治疗方案:PMX(500 mg/m²),顺铂(75 mg/m²),首日1次,3周1个循环。结果PMX + 顺铂组的中位生存时间为12.1个月,总缓解率(RR)为41.3%;单独使用顺铂组中位生存时间为9.3个月,RR为16.7%。此外结果显示,PMX + 顺铂同时补充维生素比单独使用顺铂治疗有更长的生存时间以及RR。由于PMX联合顺铂方案的有效率较高而且是大型的随机临床试验结果,因此,美国FDA于2004年2月批准PMX联合顺铂一线治疗不能手术切除的MPM。

3 PMX 在 NSCLC 治疗中的应用

肺癌是当今世界上对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤,在肺癌的新发病例中,NSCLC占80%~85%,其中2/3患者在确诊时已属局部晚期(III期)或转移性(IV期),失去了手术机会,因此必须采用针对全身、兼顾局部的多学科综合治疗方法,其中化疗就是一个重要而有效的方法。

3.1 一线治疗方案 研究发现,PMX联合铂类方案在毒性方面明显优于其他含铂方案,因此对特殊人群或特定临床用途(新辅助治疗),两药联合具有一定优势。Scagliotti等^[5]开展了一项大型随机临床试验,其目的是比较PMX + 顺铂方案与吉西他滨 + 顺铂方案一线治疗晚期NSCLC的疗效及毒性。该试验将1725例未接受过化疗的IIIb期或IV期NSCLC患者随机分为吉西他滨 + 顺铂组($n = 863$,顺铂75 mg/m² d₁,吉西他滨1250 mg/m² d₁和d₈)和PMX + 顺铂组($n = 862$,顺铂75 mg/m²,PMX 500 mg/m²,重复21天)。结果显

[收稿日期] 2010-04-16

[作者单位] 1. 蚌埠医学院,安徽 蚌埠 233030;2. 蚌埠医学院附属连云港医院 肿瘤内科,江苏 连云港 222006

[作者简介] 周守兵(1979-),男,硕士研究生。

示, PMX + 顺铂组患者的中位 OS 与吉西他滨 + 顺铂组相当 (均为 10.3 个月), 而且 2 组患者的 PFS 和总体有效率也相当, 分别为 4.8 个月、5.1 个月和 27.1%、24.7%。但与吉西他滨 + 顺铂的联合疗法相比, PMX 与顺铂组血液学毒性发生率低, 几乎不需要输血及支持治疗。此外, 分析结果还显示, 鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌患者在总生存率方面存在临床差异。2 个治疗组中的非鳞状细胞癌患者的 OS 长于鳞状细胞癌患者, 前者的 OS 为 11.0 个月和 10.1 个月, 而后者为 9.4 个月和 10.8 个月。鉴于此, FDA 于 2008 年 9 月批准增加 PMX 的适应证, 允许其与顺铂联用作为局部晚期和转移并伴有非鳞状组织学特性的 NSCLC 的一线治疗方案。分子靶向治疗的出现为肿瘤治疗开创了一片全新的领域。既往研究表明, 贝伐单抗与紫杉醇 + 卡铂方案联合治疗 NSCLC 能提高疗效、改善生存期。Wozniak 等^[6]报道一项临床试验一线治疗晚期非鳞 NSCLC 的患者, 20 例入组, IV 期患者占 90%, 具有可测量病灶和良好的肝、肾、骨髓功能, ECOG 评分为 0~1, 接受三药 (PMX 500 mg/m² + 吉西他滨 1 500 mg/m² + 贝伐单抗 10 mg/kg) 联合的双周方案, 共 12 个循环, 1 例完全缓解 (CR), 10 例 PR, 3 例 SD, 疾病控制率为 78%, 毒性反应相对较轻, 由此可见, 上述联合分子靶向药对晚期初治的 NSCLC 患者有较好疗效且耐受良好。PMX 联合分子靶向药治疗肿瘤值得进一步深入研究, 结果值得期待。

3.2 二线治疗方案 Hanna 等^[7]进行一项大型随机 III 期临床试验, 571 例患者均是经过多次化疗的 NSCLC 患者, 随机分为 2 组: 283 例接受多西紫杉醇治疗, 用法为地塞米松连服 3 天和多西紫杉醇 75 mg/m², 首日 1 次, 每 21 天重复; 288 例使用 PMX 配合叶酸制剂和维生素 B₁₂ 治疗, PMX 用法为 500 mg/m² 首日 1 次, 加维生素 B₁₂ 和叶酸。结果发现, PMX 和多西紫杉醇总有效率分别为 9.1% 和 8.8%; PMX 组的中位生存时间为 8.3 个月, 多西紫杉醇组为 7.9 个月。毒副作用方面的统计结果令人振奋, PMX 组中 5% 的患者发生 III~IV 级中性粒细胞减少, 而多西紫杉醇组中却达 40%, 两者差异有统计学意义。PMX 组中只有 2 例发生中性粒细胞减少性发热且需要住院处理, 而多西紫杉醇组中有 13 例患者需要住院处理感染性发热。与化疗药物相关的皮疹和哮喘的发生率在 PMX 组为 10%, 而多西紫杉醇组为 24%, 且症状相对严重得多。肝功能检查表明, PMX 组转氨酶升高率为 19%, 高于多西紫杉醇组, 但转氨酶升高是一过性的, 而且无转氨酶升高的临床症状。提示包括 PMX 联合化疗方案提高了患者的生活质量。基于这一研究结果, 美国 FDA 在 2004 年 8 月正式批准 PMX 用于复发和进展 NSCLC 的二线治疗。

4 PMX 在其他肿瘤治疗中的应用

4.1 乳腺癌 已经有一些临床研究结果肯定了 PMX 在乳腺癌中的疗效, 即使是蒽环类和紫杉类失败的晚期乳腺癌, PMX 的单药有效率可达 20%。Garin 等^[8]报道 50 例局部进展期或转移性乳腺癌患者参加的多中心 II 期临床研究, 以 PMX (500 mg/m²) 和卡铂 (75 mg/m²) 联合作为乳腺癌一线治疗方案 (每 3 周为 1 循环), 27 例 (54.0%) PR, 用药者中位 OS 为 11.1 个月, 肿瘤进展期中位数为 10.3 个月。不良反应主要是粒细胞下降, 其中 III 级 58.0%, IV 级 28.0%, 贫血

10.0%。由此可见, PMX + 卡铂对晚期乳腺癌有一定的疗效, 其不良反应可以耐受。

4.2 胃癌 Cellio 等^[9]报道一线治疗晚期胃癌的 II 期临床研究, 44 例初治的晚期胃癌患者, 平均年龄 62 岁, 93% 的患者有转移, PMX (500 mg/m²) + 奥沙利铂 (120 mg/m²), 21 天一循环, 共 6 个循环, 并用叶酸和维生素支持治疗, 16 例获进一步缓解, 4 例 CR, 12 例 PR, 中位疾病进展时间 (TTP) 为 6.2 个月, 中位 OS 10.8 个月, 常见不良性反应为粒细胞减少 (41%) 和血小板减少 (11%), 由此可见, PMX + 奥沙利铂方案对晚期胃癌有一定疗效且耐受良好。

4.3 胰腺癌 Mazzer 等^[10]对以吉西他滨为基础的一线治疗失败的胰腺癌患者进行一项 II 期临床试验, 16 例入组, 其中 12 例以吉西他滨或吉西他滨 + 顺铂为基础的一线治疗失败, PMX (500 mg/m²) + 奥沙利铂 (120 mg/m²), 3 周一循环, 并补充叶酸和维生素支持, 中位 TTP 为 186 天, 不良反应尚轻, 15 例可评估疗效的患者中, 9 例 PR, 其中 43% CA199 降低, 中位 PFS 99 天, 余 3 例在治疗中, 结论: 初步表明 PMX + 奥沙利铂方案对以吉西他滨为一治疗失败的胰腺癌有肯定疗效且不良反应较轻。

4.4 结直肠癌 大肠癌的发生率占全部肿瘤的 10%~15%, 而大肠癌患者中约有 20% 在明确诊断时已属晚期, 其中又有约 50% 的患者最终死于肿瘤的远处转移。手术配合化疗是目前治疗大肠癌的主要方法。Carlsson 等^[11]进行一项 II 期临床试验, 关于 PMX 用于可切除直肠癌的新辅助治疗, 37 例经病理证实的可切除直肠癌患者入组, 单药 PMX (500 mg/m²), 3 周一循环, 共 3 个循环, 同时补充维生素 B₁₂、叶酸和地塞米松, 所有患者接受 3 周期治疗, 7 例 (18.9%) 有 III 级粒细胞减少, 均行手术治疗, 经病理证实 1 例 CR, 12 例行直肠切除, 余患者行保肛手术, 这项探索性研究表明, 对可切除结直肠癌患者行 3 周期的 PMX 新辅助治疗是可行的, 且疗效较好。

4.5 子宫颈癌 意大利的卵巢和妇科恶性肿瘤组织进行一项 II 期临床试验^[12], 复发性子宫颈癌的二线治疗方案, 患者有可测量病灶, 43 例入组, PMX (500 mg/m²), 3 周一循环, III~IV 级毒性作用: 白细胞减少 (27.9%), 粒细胞减少 (30.2%), 无相关死亡。结果有 6 例 (13.9%) PR, 平均缓解 7 周, 23 例 (53.4%) SD, 14 例 (32.5%) 疾病进展 (PD), 中位 PFS 10 周, 中位 OS 35 周。结论: 单药 PMX 对治疗失败的晚期复发性子宫颈癌有中度疗效。

5 PMX 毒性与预测

目前已知 PMX 的不良反应主要有骨髓抑制, 常在化疗 2 个周期后出现, 因此正确地预测和防治 PMX 的不良反应至关重要。以前观察到血清高半胱氨酸 (tHcy) 和红细胞的叶酸盐成负相关, 因此认为 tHcy 可以衡量叶酸盐的功能状态。tHcy 的代谢需要叶酸盐参与, 在蛋氨酸合酶的催化下 tHcy 从 5-甲基甲氧叶酸盐中得到一个甲基转变为甲硫氨酸, 而维生素 B₁₂ 是蛋氨酸合酶的辅因子。因此在叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏时, tHcy 浓度也升高。又因为甲基丙二酸 (MMA) 单酰辅酶 A 变位酶是维生素 B₁₂ 依赖的, 维生素 B₁₂ 的缺乏会导致 MMA 浓度升高。Niyikiza 等^[13]研究发现 tHcy 和 MMA 水平升高时 PMX 副作用增加。其中, tHcy 水平升高预示着严

重的血液学毒性如中性粒细胞减少和血小板减少,而 MMA 水平升高则预示非血液学毒性的增加,如腹泻和肠黏膜炎。然而,虽然体内 tHcy 和 MMA 水平的升高可以作为一种危险因素来预测 PMX 产生毒性反应的严重性,但是多变量的分析并不能证明如果体内的 tHcy 和 MMA 水平低到某种程度时,患者使用 PMX 化疗时不需要补充叶酸和维生素 B₁₂。因此以后所进行的临床试验中,患者都常规补充了低剂量的叶酸和维生素 B₁₂。化疗期间及时补充叶酸和维生素 B₁₂ 可有效减少患者的不良反应。然而,研究发现,细胞内叶酸酯水平的高低影响 PMX 的活性,这主要是因为叶酸酯能够与 PMX 竞争多聚谷氨酰胺,从而阻断多谷氨酰胺的合成,而 PMX 需要在体内转变为多谷氨酰胺的形式后才发挥作用。所以,补充叶酸能够降低 PMX 对正常细胞的毒副作用,但同时也极有可能影响 PMX 抑制肿瘤细胞的能力。tHcy 和 MMA 是叶酸酯的生物标记,tHcy 浓度升高提示叶酸酯水平降低。Zhao 等^[14]通过对 L1210 小鼠白血病细胞研究发现,细胞内叶酸酯的水平与 PMX 的疗效有显著关系,研究发现,当外源性叶酸水平为 0.64 nmol/L 时,细胞内叶酸酯水平较低,此时 PMX 的 IC₅₀ 值为 1.3 nmol/L,而当外源性叶酸水平逐渐升高(从 0.64 ~ 62.5 nmol/L),PMX IC₅₀ 值也升高,表明抑制肿瘤疗效降低。Capioux 等^[15]报道通过反转录病毒将 DHFR 和 TS 的融合基因转入定向造血干细胞内,能明显增加细胞对 PMX 的骨髓抑制的抵抗能力,为减轻 PMX 的副作用提供一条新的途径。Righi 等^[16]进行一项临床试验,病理确诊的 60 例 MPM 患者接受 PMX 治疗,对照组 81 例未接受 PMX 治疗。用免疫组织化学和实时聚合酶链反应技术评估,胸苷酸合成酶低表达者和对照组(TTP 17.9 个月 vs 7.9 个月与 OS 30 个月 vs 16.7 个月),可见,接受 PMX 治疗的 MPM 患者,胸苷酸合成酶低表达者 TTP 和 OS 显著延长,未来值得进一步研究。

6 展望

PMX 是一类基于传统抗代谢类药物作用机制基础上研发的新一代抗代谢类药物,它突出的特点在于抑制了叶酸依赖性代谢途径中多个关键酶。临床前和部分临床研究中已经表明,PMX 与多种化疗药物之间存在协同或相加的抗肿瘤作用。而 PMX 疗效相关的生物标志物研究,是一个令人鼓舞的领域,尽管目前还没有获得很理想的疗效预测指标,但是相信随着研究的深入,这类研究将有助于我们对 PMX 的临床应用更加合理化和个体化。

[参 考 文 献]

- [1] Adjei AA. Clinical studies of pemetrexed and gemcitabine combinations[J]. *Ann Oncol*, 2006(Suppl 5): 29 - 32.
- [2] Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 3007 - 3013.
- [3] Dowell J, Taub R, Lan C, et al. A multicenter phase II study of pemetrexed, cisplatin, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma [J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2009, 27(15): 7578.
- [4] Vogelzang NJ, Rusthoven J. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14): 2636 - 2644.
- [5] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemo therapy-naive patients with advanced stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543 - 3551.
- [6] Wozniak AJ, Kalemkerian GP, Gadgeel SM, et al. A phase II trial of pemetrexed, gemcitabine, and bevacizumab in untreated patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2009, 27(17): e19099.
- [7] 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.
- [8] Garin A, Manikhas A, Biakhov M, et al. A phase II study of pemetrexed and carboplatin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110(2): 309 - 315.
- [9] Cellio L, Slemberg CN, Labianea R, et al. Pemetrexed in combination with oxaliplatin as a first-line therapy for advanced gastric cancer: a multi-institutional phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(18): 1062 - 1067.
- [10] Mazzer M, Zanon E, Foltran L, et al. Second-line pemetrexed-oxaliplatin combination for advanced pancreatic adenocarcinoma [J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2009, 27(14): e15597.
- [11] Carlsson G, Bjokqvist H, Kurlberg G, et al. Feasibility of treatment of resectable rectal cancer with neoadjuvant treatment with pemetrexed [J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2009, 27(15): e15121.
- [12] Lorussod D, Ferandina G, Pignata S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 61 - 66.
- [13] Niyikiza C, Baker SD, Seitz DE, et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(7): 545 - 552.
- [14] Zhao R, Zhang S, Hanseom M. Loss of reduced folate carrier function and folate depletion result in enhanced pemetrexed inhibition of purine synthesis [J]. *Clin Can Res*, 2005, 11(3): 1294 - 1301.
- [15] Capioux GM, Budak-Alpdogan T, Alpdogan O, et al. Protection of hematopoietic stem cells from pemetrexed toxicity by retroviral gene transfer with a mutant dihydrofolate reductase-mutant thymidylate synthase fusion gene [J]. *Cancer Gene Ther*, 2004, 11(12): 767 - 773.
- [16] Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 1534 - 1539.