

## 培美曲塞与吉非替尼二线治疗晚期NSCLC的对比研究

王美清,何立香,彭大为,蒋思卿,程小珍,谢宗宙

**摘要:**目的 比较培美曲塞与吉非替尼单药二线治疗晚期NSCLC患者的疗效及不良反应。方法 将符合入组标准的患者75例随机分成培美曲塞组38例和吉非替尼组37例进行治疗观察,主要评价指标为ORR、DCR、生活质量改善率及不良反应。结果 培美曲塞组ORR为13.2%、DCR为47.4%,而吉非替尼组的ORR为18.9%、DCR为56.8%,两组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但吉非替尼组的血液学毒性明显低于培美曲塞组( $P<0.05$ ),症状改善及生活质量改善优于培美曲塞组( $P<0.05$ )。结论 培美曲塞和吉非替尼单药二线治疗晚期非小细胞肺癌效率相近,但吉非替尼不良反应轻微,对症状和生活质量的改善率更高。

**关键词:** 培美曲塞;吉非替尼;非小细胞肺癌;化疗

中图分类号 R734.2 文献标识码 A 文章编号:1009-9727(2012)11-1361-03

Comparison of efficacy of pemetrexed and gefitinib as second-line therapy in treatment of patients with advanced non small cell lung cancer. WANG Mei-qing, HE Li-xiang, PENG Da-wei, et al. (Haikou Municipal People's Hospital, Haikou 570208, Hainan, P. R. China)

**Abstract:** Objective To compare the antitumor efficacy and toxicity of pemetrexed and gefitinib in treatment of advanced non small lung cancer patients who had failed to previous chemotherapy. **Methods** A total of 75 patients met the criteria were randomly divided into pemetrexed group ( $n=38$ ) and gefitinib group ( $n=37$ ). The overall response rate and side effects and improvement rate of quality of life were observed and compared. **Results** In pemetrexed group the overall response (ORR) was 13.2% and disease control rate (DCR) was 47.4%, and that in the gefitinib group were 18.9% and 56.8%, respectively, without showing significant difference, between the two groups ( $P>0.05$ ). The hematologic toxicity in gefitinib group was significantly lower than that of pemetrexed group and improvement rate of quality of life was higher in patients of gefitinib group than that of the pemetrexed group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** As the second-line therapy gefitinib and pemetrexed are both efficacious in treatment of patients with advanced non small cell lung cancer. The toxicity was lower and the improvement rate of quality of life was higher in gefitinib group.

**Key words:** Pemetrexed; Gefitinib; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy

肺癌是全世界死亡率最高的恶性肿瘤之一,肺癌恶性程度高,预后差,5年生存率不足15%。虽然一线化疗能控制病情,并能延长生存期,但是有效率只有30~40%,且获得缓解的病例仍出现进展或复发。因此,晚期非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer NSCLC)的二线治疗成了目前的研究热点之一。随着肿瘤生物学的发展,越来越多的分子靶向药物及新的化疗药物的出现,使得晚期NSCLC二线治疗获得了许多重要的研究成果。目前推荐的二线药物主要有多烯紫杉醇、培美曲塞和小分子酪氨酸激酶抑制剂。但对于不同的患者如何选择二线治疗呢?它们之间哪个药物更具有优势?目前吉非替尼与培美曲塞二线治疗NSCLC的对比研究方面的报道较少。我们分析了吉非替尼与培美曲塞单药相比二线治疗晚期NSCLC患者的有效性和安全性,结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例与入选标准

1)临床资料 选择我院肿瘤

科2010年1月~2012年1月住院的患者,符合入组条件者共75例,随机分为培美曲塞组38例和吉非替尼组37例。其中男48例,女27例,年龄35~78岁,对两组患者的年龄、性别、肿瘤分期、体力状况PS评分、病理类型、吸烟与否进行对比,差异无统计学意义,具有可比性。(见表1);2)入选标准:①组织学或细胞学确诊为NSCLC;②临床分期IIIb或IV期;③有可测量病灶;④年龄 $>18$ 岁;⑤既往接受过一线化疗,目前病情进展或复发;⑥PS评分 $\leq 2$ ;⑦二线治疗距前次治疗间隔大于1个月。⑧未曾接受培美曲塞或吉非替尼者;⑨血常规、肝肾功能正常能耐受化疗者;⑩签署知情同意书。

1.2 治疗方法 培美曲塞组治疗方法为培美曲塞500mg/m<sup>2</sup>加入NS100ml中滴注10min以上,每21d为一周期。为减少不良反应的发生率,地塞米松4mg口服,2次/d,给药前1d、当天及第2d连服3d;第1次培美曲塞治疗前7d开始每日口服叶酸400 $\mu$ g,一直服用

作者单位:中南大学湘雅医学院附属海口医院,海南海口570208

作者简介:王美清(1975~),男,海南人,本科,主治医师,研究方向:心血管疾病治疗。

整个治疗周期,化疗前1d肌注维生素B<sub>12</sub>1000μg,以后每9周重复1次,直至最后1个治疗周期结束后3周。吉非替尼组口服吉非替尼250mg qd,直至病情进展或不可耐受的毒副反应。在治疗前要完成所有基线检查,所有患者在治疗期间定期检查血常规、肝肾功能等,并给予支持对症治疗;每2个周期进行肿瘤相关影像学检查以评价疗效。

1.3 疗效评价标准 化疗2个周期或口服用药42d后采用实体肿瘤反应评价标准(RECIST)评价近期疗效,分完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD),总有效率(ORR)=CR+PR,疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。对患者的生活质量用欧洲癌症研究和治疗组织的生活质量调查核心问卷QLO-C30和对治疗前有乏力症状的患者采用简明乏力量表(BFI)进行评价,生活质量评分提高大于10分以上为改善,BFI量表评分下降提示乏力改善。

1.4 不良反应 按照美国癌症研究所(NCI)化疗毒性分级标准(CTC 3.0版)进行观察和判断,分为I~IV度。

1.5 统计学分析 所有数据均用SPSS17.0统计学软件进行分析,计数资料采用卡方或Fisher确切概率法检验,P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 2组ORR及DCR相似,比较差异无统计学意义(P>0.05),见表2。

2.2 不良反应 75例均可评价不良反应,培美曲塞组主要不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应,骨髓抑制23例,呕吐16例,腹泻4例,口腔炎3例,肝毒性2例;吉非替尼组主要不良反应有皮疹25例,腹泻20例,恶心呕吐5例,即主要以非血液学毒性为主要表现。患者均为轻至中度不良反应,给以对症支持治疗后均可缓解。两组均未见相关治疗性死亡,见表3。

2.3 生活质量 吉非替尼组患者的综合生活质量改善率为62.2%(23/37),而培美曲塞组仅为34.2%(13/38),两组比较差异有统计学意义(χ<sup>2</sup>=5.8, P=0.015),提示吉非替尼组患者的生活质量改善明显优于培美曲塞组。其中,吉非替尼组PR的患者综合质量改善率为100%,SD者为76.3%,PD者为74.5%;而培美曲塞组中PR的患者为100%,SD者为38.2%,PD者为9.4%。乏力作为一项独立评价的临床症状,培美曲塞组在治疗前有此症状者总的缓解率为25.8%(6/29),而吉非替尼乏力症状的缓解率为67.9%(19/28),明显高于培美曲塞组,两组比较差异有显著性(χ<sup>2</sup>=10.48, P=0.001)

表1 2组患者一般临床资料对比

Table 1 Comparison of clinical data of patients in two groups

分组 Group	例数 No.case	性别 Sex 男 M/女 F	年龄 Agr (岁 Year)	TNM分期 Phasing IIIb/IV期	病理类型 Pathological typing 鳞癌/非鳞癌 Squamous/not	PS评分 FS score 0~1/2分	吸烟与否 Smoking/not 是/否
培美曲塞 Pemetrexed	38	25/13	63.3±3.3	24/14	14/24	25/13	17/21
吉非替尼 Gefitinib	37	23/14	64.2±3.5	20/17	13/24	22/15	18/19
T值检验统计量		0.107	1.165 *	0.641	0.024	0.321	0.115
P值 p value		0.744	0.313	0.423	0.878	0.571	0.734

注:\*为t值,其余为χ<sup>2</sup>。Note:\*is t value, others were χ<sup>2</sup>

表2 2组近期疗效比较[例(%)]

Table 2 Comparison of short-term therapeutic effect in two groups

组别 Group	总例数 No. case	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
培美曲塞组 Pemetrexed	38	0	5(15.8)	13(34.3)	20(52.6)	5(13.2)	18(47.4)
吉非替尼组 Gefitinib	37	0	7(19.0)	14(37.8)	16(43.2)	7(18.9)	21(56.8)
χ <sup>2</sup>			0.463	0.17	0.662	0.463	0.662
P值 P value			0.496	0.744	0.416	0.496	0.416

表3 2组患者治疗的不良反应发生率比较

Table 3 Incidence of side effects in patients of two groups

分组 Group	例数 No.case	骨髓抑制 Inhibition of bone marrow	恶心呕吐 Vomiting/nausea	皮疹 Rash	腹泻 Diarrhea	口腔炎 Stomatitis	肝毒性 Toxicity to liver
培美曲塞 Pemetrexed	38	23(60.0%)	16(42.1%)	0	20(52.6%)	3(7.9%)	2(5.3%)
吉非替尼 Gefitinib	37	1(2.7%)	5(13.9%)	25(67.6%)	4(10.8%)	2(5.4%)	0
χ <sup>2</sup>		28.805	7.241	38.514	15.068	0.187	2.001
P值 P value		0.000	0.007	0.000	0.000	0.666	0.493

### 3 讨论

培美曲塞是一种新型的多靶点抗叶酸化疗药物,能明显抑制胸苷酸合成酶(TS)、甘氨酸胺核苷甲酰基转移酶(CAIIrr)和二氢叶酸还原酶(DHFR)的活性,从而干扰细胞DNA和RNA的合成而发挥抗肿瘤的作用。大量的研究显示<sup>[1,2]</sup>培美曲塞无论是单药还是联合治疗晚期NSCLC患者均有临床获益,因此2004年美国FDA批准用于晚期NSCLC的二线治疗。但是,培美曲塞治疗非鳞癌患者无论是在总生存期还是无进展期生存期均明显优于鳞癌者,故组织学可成为培美曲塞的疗效预测因子<sup>[3,4]</sup>。

吉非替尼(ZD1839,Iressa)是最早进入临床研究的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,是一种分子靶向药物,它通过竞争性结合ATP从而抑制ERFG细胞内酪氨酸激酶的自身磷酸化,阻断下游信号的传递,阻滞细胞周期,抑制细胞增殖、侵袭及转移,抑制肿瘤血管生成,促进细胞凋亡,从而发挥明显的抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。由于分子靶向药物有别于一般细胞毒性药物的作用机理,使其具有疗效显著而不良反应轻微的优势。2003年5月由美国FDA批准吉非替尼用于含铂化疗后进展的NSCLC二三线化疗。多项已发表的研究报告显示吉非替尼二线治疗的缓解率约为20%,疾病控制率波动在30%~70%之间,而对于优势人群(女性、亚裔、不吸烟、腺癌、EGFR突变)进行的一线治疗则有效率可达30%~69%,且具低毒、耐受性好等特点。本研究结果显示,吉非替尼二线治疗晚期NSCLC患者的ORR为19.0%,DCR为56.8%,与国内外文献报道相近<sup>[6]</sup>。而培美曲塞的ORR为15.8%,DCR为47.4%,两组临床近期疗效差异无统计学意义( $P=0.496, 0.416$ ),提示吉非替尼和培美曲塞单药治疗晚期NSCLC患者的疗效相近。因受条件的限制,本研究未进行EGFR突变的检测,亦未排除鳞癌的患者,故本研究的有效率相对较低。

本研究还发现吉非替尼的主要不良反应为皮疹和胃肠道反应,且多为I或II度的轻微反应,一般在服药的第一个月内发生。给以对症治疗后均能缓解。本组患者1例出现骨髓抑制,为血小板下降,本组患者未见可疑的间质性肺炎。而培美曲塞的主要不良反应表现为血液学毒性,其发生率达60%,但多为轻度,其III~IV度不良反应仅为10%,给以支持治疗后很快恢复,无需延迟或减少剂量。培美曲塞组与吉非替尼组的不良反应是有差异的( $P<0.05$ )。吉非替尼的不良反应发生率低于培美曲塞,这与国内的报道一

致<sup>[7]</sup>。晚期肺癌患者通常伴有广泛转移,如骨、肝、胸膜等,不适症状明显,此时若化疗药物出现严重不良反应往往会造成患者生活质量的下降,因此,吉非替尼的高效低毒的特点对于一般体能状况较差的患者尤其是老年患者带来新的药物选择。本研究还发现,经吉非替尼治疗后,患者的综合生活质量改善率和乏力症状缓解率均明显高于培美曲塞组,提示改善症状和提高患者的生活质量是吉非替尼治疗晚期NSCLC的一大优势。

综上所述,吉非替尼作为一种口服的小分子靶向药物,单药治疗晚期一线化疗失败的患者,其近期疗效虽与培美曲塞单药疗效相近,但其给药方便,不良反应轻微,依从性好,且能改善晚期患者的症状和提高生活质量,是晚期NSCLC患者二线治疗的优选方案。本研究样本量较小,未来可以扩大样本量,且对患者的生存期进行随访以评价其远期疗效,并寻找治疗最可能获益的临床因素及分子标识,以便进一步提高用药的针对性和疗效。

#### 参考文献:

- [1] Zhang, Y.F., Z.W. Chen and S. Lu, Pemetrexed monotherapy versus pemetrexed plus platinum combination as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2009. 122 (20): p. 2472-6.
- [2] Pistillucci, G., et al., [Pemetrexed monotherapy in previously treated patients with advanced non small cell lung cancer; differences by histology. Our experience]. *Recenti Prog Med*, 2012. 103(2): p. 62-5.
- [3] Syrigos, K.N., et al., Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2010. 21 (3): p. 556-61.
- [4] Scagliotti, G., et al., Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(1): p. 64-70.
- [5] Paez, J.G., et al., EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004. 304(5676): p. 1497-500.
- [6] Zhang L, Yu SY. Treatment of advanced non small cell carcinoma with gefitinib[J]. *Chin J Tumor*, 2006. 28(7): 539-541(n Chinese) (张莉,于世英,吉非替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌. *中华肿瘤杂志*, 2006. 28(7): 539-541.)
- [7] Zhang YH Wang HB. Clinical study on the treatment of advanced non small cell carcinoma with gefitinib and Pemetrexed[J]. *J Rational Use of drugs*, 2009. 2(18):14-16. (张宇卉,王海宾,吉非替尼和培美曲塞治疗晚期复发非小细胞肺癌的临床研究. *临床合理用药杂志*, 2009. 2(18):14-16.)

收稿日期 2012-07-20 编辑 崔宜庆