

厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究

张华勇 吴烜 李俏敏 张斌 韩强 丁连举

【摘要】 目的 厄洛替尼是治疗非小细胞肺癌的靶向药物,多项国内外研究已证明该药可延长非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的生存。本研究回顾性总结了厄洛替尼在非选择 NSCLC 人群中的应用,旨在探讨厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的远期疗效及安全性。**方法** 回顾分析本院 2006 年 3 月至 2009 年 7 月之间接受化疗后应用厄洛替尼治疗化疗失败的晚期 NSCLC 患者,口服 150 mg/d 厄洛替尼直至疾病进展,观察疗效、生存时间和副反应。**结果** 共有 36 例患者入组。36 例患者中 PR 22.2% (8/36), SD 50.0% (18/36), PD 27.8% (10/36), CR = 0, DCR (CR + PR + SD) 72.2%; PFS 为 5.8 个月。其中腺癌与非腺癌、无吸烟者与吸烟者的疗效差异无统计学意义,但是生存曲线提示腺癌比非腺癌患者(7.6 个月 vs 1.0 个月, $P = 0.037$)、无吸烟比吸烟患者(11.1 个月 vs 4.6 个月, $P = 0.025$)具有更长的 PFS,差异有统计学意义;性别因素未能影响疗效或 PFS。毒副作用主要为轻度皮疹、腹泻、转氨酶升高。**结论** 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌有效,对腺癌和非吸烟人群有一定优势,且耐受性良好,是治疗晚期非小细胞肺癌患者的一个新的选择。

【关键词】 非小细胞肺癌;厄洛替尼;安全性研究

Clinical study on the clinical effects and safety of erlotinib in patients with advanced NSCLC

【Abstract】 Objective Erlotinib is one of the inhibitors of tyrosine kinase. Lots of clinical studies including home and abroad have proved that it can prolong survival time in patients with NSCLC. The author retrospectively observed the response, survival and adverse reaction of erlotinib in non-selected non-small cell lung cancer in this study in order to analyze the clinical outcomes and safety in Erlotinib treated patients with advanced stage NSCLC. **Methods** A total of 36 patients who had received erlotinib therapy between March 2006 and July 2009 were retrospectively reviewed. The patients were given respectively Erlotinib (150 mg/d) until disease progression. The clinical outcomes and adverse reactions were observed. **Results** 36 patients were included. The overall response rates (RR), disease control rates (DCR) and Progression-free survival PFS were 22.2%, 72.2% and 5.8 months respectively. Among these patients, the response between adenocarcinoma and non-adenocarcinoma or smoking and no-smoking patients had no statistically significant difference, but the median PFS was 7.6 months vs 1.0 months, 11.1 months vs 4.6 months, both of which had statistically significant difference. There was no difference in response or survival concerning the sexuality. The common toxic effects included skin rash, diarrhea, and elevated ALT. **Conclusion** Erlotinib has good effects in advanced NSCLC patients and is well tolerated in most patients. It seems to be much more effective in adenocarcinoma and non-smoking patients. It is a new choice for patients with advanced NSCLC.

【Key words】 Non-Small cell lung cancer; Erlotinib; The safety study

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤^[1],也是我国城市居民发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,且随着吸烟和各种环境因素的影响,发病率及死亡率亦呈持续上升趋势。其中非小细胞肺癌占肺癌总数的 75%~80%,约 1/3 患者一经确诊即为晚期,2/3 为不适宜手术的 III、IV 期患者,故预后差。目前以含铂类药物的联合化疗仍为晚期 NSCLC 的主要治疗手段,其有效率 30%~40%,中位生存期仅为 9~11 个月^[2],且细胞毒性化疗药物具有明显的副反应使得部分患者难以耐受。近年来,已经在 NSCLC 患者中得到广泛应用以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR2TKI)为代表的靶向治疗在晚期 NSCLC 治疗中发挥了重要作用,表现出了低毒高效的

特点^[3,4]。其中厄洛替尼作为其代表药物,在国际及国内肺癌指引中均被列为晚期非小细胞肺癌二线治疗药物^[5]。本文通过回顾分析 2006 年 3 月至 2009 年 7 月中山大学附属第五医院 36 例接受厄洛替尼治疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料,探讨其远期疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 NSCLC 患者 36 例,均经病理组织学和(或)细胞学检查确诊为 NSCLC。男 18 例,女 18 例,年龄 34~76 岁,中位年龄 55 岁。TNM 分期情况:IIIB 期 4 例,IV 期 32 例。病理类型:腺癌 29 例,鳞癌 7 例。PS 评分 1~3 分,PS 1 分 26 例,PS 2 分 6 例,PS 3 分 4 例。治疗状态:二线治疗 4 例,三线及以上治疗 32 例。不吸烟者 27 例,吸烟者 9 例。详见表 1。

表 1 患者基本资料(例,%)

临床特征	所占百分比
年龄(year)	
中位年龄	55
范围	34~76
性别, No. (%)	
男性	18(50.0)
女性	18(50.0)
病理类型, No. (%)	
腺癌	29(80.6)
鳞癌	7(19.4)
分期, No. (%)	
IIIB	4(11.1)
IV	32(88.9)
吸烟史, No. (%)	
无	27(75.0)
有	9(25.0)
既往化疗疗程, No. (%)	
1	4(18.2)
≥2	32(27.3)
疗效, No. (%)	
部分缓解(PR)	8(22.2)
疾病稳定(SD)	18(50.0)
疾病进展(PD)	10(27.8)
PS	
0-1	26(72.2)
≥2	10(27.8)

1.2 治疗方法 厄洛替尼(特罗凯)剂量为 150 mg/d 口服, 每天上午在进食前 1 h 或进食后 2 h 用温开水 200 ml 送服, 持续用药直到肿瘤进展或因毒副作用不能耐受为止。

1.3 疗效评价标准 近期疗效评价按实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)评价标准制定, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。以 CR + PR 为有效率(RR), CR + PR + SD 为疾病控制率(DCR)。

生存期评价采用无进展生存时间(progression free survival, PFS)指标, PFS 的定义为从服用厄洛替尼开始直至肿瘤进展、失访或死亡的时间。对于尚未达到进展的病例, 截尾时间规定为 2009 年 7 月 15 日。

1.4 副反应评价标准 按照美国国家癌症研究所(NCI)制定的副反应常见术语标准(CTCAE, 第 3 版)进行评价。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析, 以 Kaplan-Meier 统计无进展生存时间(PFS), 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 整组 36 例患者均可评价近期疗效, CR 0 例, PR 8 例, RR 22.2%, SD 18 例, DCR 72.2%, PD 10 例(27.8%)。

2.2 不同临床特征患者的疗效差异 根据患者的不同特征进行亚组分析, 腺癌患者的有效率达到 24.1%, 高于非腺癌患者的 14.3%, 但差异无统计学意义(Chi-Square Test, *P* = 0.507)。男性患者有效率低于女性患者(16.7% vs 25.0%), 差异无统计学意义(Chi-Square, *P* = 0.697)。非吸烟者的疗效高于吸烟者(25.9% vs 11.1%), 差异无统计学意义(Chi-

Square, *P* = 0.648)。

2.3 生存时间 36 例给予评价 PFS, 中位 PFS 5.8 个月(95% CI: 1.26 ~ 10.34)。男性中位 PFS 4.6 个月, 女性中位 PFS 11.0 个月, 不同性别间生存期差异无统计学意义(*P* = 0.341); 无吸烟组中位 PFS 为 11.1 个月, 吸烟组中位 PFS 为 4.6 个月, 两组比较差异有统计学意义(*P* = 0.025)(图 1); 腺癌患者中位 PFS 7.6 个月, 非腺癌者为 1.0 个月, 腺癌者较非腺癌者无进展生存期延长且差异有统计学意义(*P* = 0.037)(图 2)。

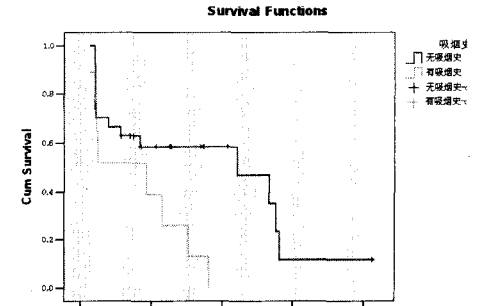


图 1

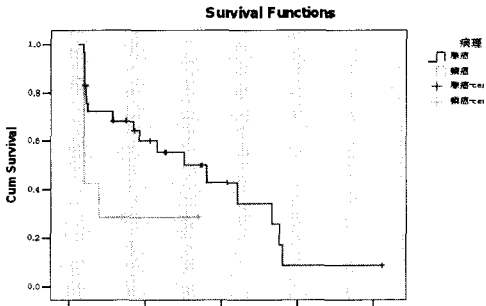


图 2

2.4 毒副作用 服用厄洛替尼的主要副反应为 1~2 级皮疹和腹泻、肝功能损害, 而所有患者均未发现间质性肺炎。见表 2。

表 2

副反应	吉非替尼	
	I-II 级	III-IV 级
皮疹	6	2
腹泻	2	0
肝功能不全	1	0

3 讨论

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤, 目前三代新药两药含铂方案仍为 IIIB-IV 期患者的主要治疗手段, 但普遍认为其疗效已进入平台期。近几年来, 靶向治疗成为研究的热点, 表皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂在几项大型的临床研究中显示出对既往化疗失败患者较好的有效率及较好的耐受性, 厄洛替尼为其中代表药物, 渐成为 NSCLC 的二线治疗的重要选择^[5-8]。在一项国外多中心随机对照双盲临床试验(BR. 21)的研究中, 比较分析了 Erlotinib 与安慰剂在既往一线或二线化疗失败的晚期 NSCLC 的 731 患者的治疗情况, 结果显示 Erlotinib 组有效率为 8.9%, 而安慰剂组 < 1% (*P* < 0.01)。Erlotinib 组总生存为 6.7 月, 较安慰剂组延长了 2 个月(*P* < 0.01), BR. 21 亚组分析结果还提示, 厄洛替尼的疗效与年龄、既往治疗、既往治疗的疗效以及行为状态无关, 而在女性、非吸烟者、亚裔、腺癌患者中疗效较高, 达到统计学差异^[5]。综合各种文献报道及指南, 以厄洛替尼单药作为二线、三线治疗

和一线治疗治疗晚期 NSCLC,其具有高效低毒的特点^[9,10]。

本研究中 36 例临床疗效、生存及不良反应结果显示:疾病控制率 DCR 72.2% (26/36), PFS 5.8 个月;腺癌与非腺癌、无吸烟者与吸烟者患者的疗效相比差异无统计学意义,但是生存曲线提示腺癌比非腺癌患者、无吸烟比吸烟患者具有更长的 PFS,且差异有统计学意义;相比,性别因素未能影响疗效或 PFS。本研究的疗效和生存期结果与国内大多数临床研究报道相似,而明显优于 BR. 21 试验中厄洛替尼治疗组。可能原因是 BR. 21 试验纳入患者大部分是非亚洲患者,厄洛替尼治疗组亚洲患者仅占 12.9%^[11],而亚裔(包括中国人)存在较高的 EGFR 突变率^[12],EGFR 突变率与厄洛替尼的疗效之间存在相关性^[13,14],故或许是本组病例具有更高的 EGFR 突变率而显示了更好的疗效。

对于患者的选择, BR. 21 研究提示女性、腺癌、非吸烟者在疗效和生存率方面表现出优势。Bezjak A 等^[15]已发现厄洛替尼优势获益人群为不吸烟、女性、腺癌,特别是肺泡癌和亚洲人群。本组 36 例中女性、腺癌、非吸烟者在疗效虽未显示出优势,但腺癌及非吸烟者有较长的 PFS。性别因素未能影响疗效或 PFS,疗效与生存结果的不一致,推测原因主要有 2 个,第一可能与本研究样本量较少有关。第二有效率仅包括了 CR 与 PR 患者,而忽略了 SD 患者对整组患者生存的影响,在 Takayasu 等^[16]的研究中,对 9 个 II 期和 III 期的关于 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的临床试验结果进行分析,结果显示 SD 与 PR 的患者具有相同的生存获益。随着靶向药物的分子标志物研究的不断深化,EGFR 基因及蛋白的状态,尤其是 EGFR 基因的突变情况对靶向治疗的选择产生重大影响。一系列的研究显示^[12,17-19], NSCLC 患者 19 外显子缺失及 21 外显子 L858R 突变与高缓解率密切相关,并且提出通过筛查 EGFR 突变定制个体化厄洛替尼治疗可以改善预后。结合本研究在 PFS 上表现出来的患者选择性,虽未行 EGFR 突变检测,疗效仍显著,或可推测若在治疗前 EGFR 突变检测并根据突变结果进行个体化的指导用药治疗,有可能进一步提高疗效。

副反应方面, BR. 21 研究表明皮疹和腹泻是厄洛替尼最常见的毒副作用,且大多为轻到中度,对症处理可缓解,这与本研究相似。因此,厄洛替尼在 NSCLC 的治疗中有较好的安全性。

综上所述,使用厄洛替尼单药治疗复治 NSCLC 患者,能有效延长患者生存时间,且毒副作用轻、耐受性好、口服方便,患者依从性好,值得推广应用。本研究病例数较少,今后还应进行大规模的随机对照研究,进一步证实厄洛替尼治疗复治 NSCLC 患者的效果,为患者提供更多的治疗机会。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press, 2004.
- [2] Stichoccombe TE, Socinski MA. Current treatment for advanced stage non small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(2): 233.
- [3] Grunwald V, Hidalgo M. Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774. Semin Oncol, 2003, 30: 23-31.
- [4] Tetsuya Mitsudomi. Advances in target therapy for lung cancer. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(2): 101-106.
- [5] Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [6] Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, et al. Second line treatments in advanced platinum resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature. Rev Recent Clin Trials, 2009, 4(1): 27-33.
- [7] Thatcher N, Chang A. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non small cell lung cancer: results from a randomised, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet, 2005, 366: 1527-1537.
- [8] Souquet PJ. Thoracic cancers-ASCO 2009. Rev Pneumol Clin, 2009, 65(S1): 33-41.
- [9] Duchnowska R, Siemiatkowska A, Grala B, et al. Long term remission after erlotinib therapy in an elderly patient with advanced non small cell lung cancer. Case report and conclusions for clinical practice. Pneumo nol Alergol Pol, 2008, 76(6): 451-455.
- [10] Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, et al. Second-line treatment of advanced non small cell lung cancer. J Thorac Oncol, 2008, 3(4): 430-440.
- [11] 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价, 朱利娜, 杨振君, 王士勇等, 中国肺癌杂志 2009 年 12 月第 12 卷第 12 期 1229-1236.
- [12] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Ins, 2005, 97: 339-346.
- [13] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958-967.
- [14] 吴羽华, 陶虹, 唐俊舫, 等. 厄洛替尼治疗 70 例非小细胞肺癌的回顾性评价. 中国肺癌杂志, 2009, 12, 12(12): 1309-1311.
- [15] Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung-cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the national cancer institute of canada clinical trials group study BR. 21. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3831-3837.
- [16] Takayasu Kurata, Keitaro Matsuo. Is the importance of achieving stable disease different between epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and cytotoxic agents in the second-line setting for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol, 2006, 1: 684-691.
- [17] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer: Molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med, 2005, 353: 133-144.
- [18] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med, 2004, 350: 2129-2139.
- [19] Paez JG, Janne PA, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science, 2004, 304: 1497.