

- [10] Carruthers LJ, Redpath AT, Kunkler IH. The use of compensators to optimize the three dimensional dose distribution in radiotherapy of the intact breast [J]. *Radiother Oncol*, 1999, 50:291-300.
- [11] Taylor M, Perez CA, Halverson K, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer [J]. *Int J Radia Oncol Biol Phys*, 1995, 31(3):753-764.
- [12] Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N, et al. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(2):359-368.

(编校:李鹏超)

厄洛替尼联合最佳支持疗法治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

孟凡路, 马 力

Efficacy of erlotinib plus best supportive care in treatment of advanced non-small cell lung cancer

MENG Fan-lu, MA Li

The General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China.

【Abstract】 Objective: To observe the efficacy of erlotinib plus best supportive care in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Twenty-one patients with advanced NSCLC (Ⅲ_b/Ⅳ stage) were recruited in this study. They had recurrence after receiving at least one or two regimens of chemotherapy. Best supportive care was given. Also erlotinib was given orally to the patients at 150 mg/d, once daily until disease progression. The clinical outcome and adverse reaction were observed. **Results:** The median follow-up period was 13 months and the follow-up ratio was 100%. Among the 21 patients, no case was achieved complete response (0%), 5 cases were partial response (23.8%), 12 cases with stable disease (57.1%), disease control rate was 80.9% and 4 cases with progressed disease (19%). Median time to progression was 5.9 months. 1-year survival rate was 38.1%. Patients with skin rash had higher disease control rate than patients without skin rash. **Conclusion:** Erlotinib plus best supportive care is effective in the treatment of advanced NSCLC, the median overall and progression-free survival times were extended, the tolerance is well.

【Key words】 non-small cell lung cancer; erlotinib; targeted therapy; best supportive care

Modern Oncology 2009, 17(12):2344-2346

【摘要】 目的: 观察厄洛替尼联合最佳支持疗法治疗体力评分较差的晚期非小细胞肺癌患者的疗效。**方法:** 研究对象为曾经接受一线化疗方案治疗失败或复发的Ⅲ_b/Ⅳ期的非小细胞肺癌患者共21人。给予最佳支持治疗,并予以厄洛替尼口服150mg/d,直至疾病进展;观察疗效和不良反应,并进行随访。**结果:** 中位随访时间13个月,随访率100%。21例患者中完全缓解(CR)0%(0/20),部分缓解(PR)23.8%(5/21),疾病稳定(SD)57.1%(12/21),疾病控制率80.9%(17/21),疾病进展(PD)19.0%(4/21);中位生存时间为5.9个月;1年生存率为38.1%(8/21)。出现皮疹患者的肿瘤缓解率与疾病控制率要显著高于无皮疹患者。**结论:** 给予晚期非小细胞肺癌患者厄洛替尼联合最佳支持治疗,可延长总生存期和无进展生存期且耐受性良好。出现皮疹者治疗效果更佳。

【关键词】 非小细胞肺癌;厄洛替尼;靶向治疗;最佳支持治疗

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4992-(2009)12-2344-03

肺癌是世界上发病率与死亡率较高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占75%,其中70%-80%的患者就诊时已属Ⅲ_b期或Ⅳ期,失去了手术机会,

其5年生存率不足5%。目前常用的化疗药物为二十世纪中后期开发的细胞毒性药物,这些药物集中作用于细胞分裂的关键环节,能直接损伤DNA或在细胞分裂之前干扰DNA的复制,有效阻止了快速增殖的恶性肿瘤细胞,多用于一线治疗,但失败后缺乏有效的二线治疗方案。并且由于这类药物对正常组织中增殖迅速的细胞具有毒性,也限制了它们的临床应用。近年来,随着分子生物学技术的提高和从细胞受体和增殖调控的分子水平对肿瘤发病机制的进一步认识,

【收稿日期】 2009-02-25

【作者单位】 天津医科大学总医院肿瘤科,天津 300052

【作者简介】 孟凡路(1979-),女,天津人,医师,硕士,主要从事肿瘤内科临床工作。E-mail: mfl19702023@yahoo.com.cn

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 被发现在大多数非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer , NSCLC)中表达或过表达,80% - 90% 的 NSCLC 患者有表达, 45% - 70% 有过度表达,在鳞癌中有 57% - 92% 过度表达^[1-3]。人们开始了针对 EGFR 为靶点的治疗,并称之为“分子靶向治疗”。厄洛替尼(erlotinib)是靶向治疗的药物之一,临床研究表明,厄洛替尼对放、化疗失败的晚期 NSCLC 仍具有一定的治疗作用,在改善患者生活质量和耐受性方面要优于化疗^[4]。最佳支持治疗被定义为为了最大限度的提高患者生活质量而进行的没有特殊针对肿瘤的药物治 疗,包括抗生素、止痛药止吐药、胸腔穿刺、输血、营养支持及为控制疼痛咳嗽、呼吸困难、咳血等症状而进行的姑息放疗,近年来越来越多的应用于晚期肿瘤的治疗^[5]。本研究观察了针对体力评分较差 NSCLC 患者的厄洛替尼联合最佳支持疗法的治疗效果,报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

患者入组标准:①年龄≥18 岁;②病理组织学或细胞学确诊的Ⅲb/Ⅳ期 NSCLC 或经一二线治疗后复发;③ECOGPS 1 - 3 分;④既往未接受过靶向治疗;⑤肝肾功能基本正常;⑥化疗停止时间大于 28 天。共入组 21 例,其中男性 12 例,女性 9 例;中位年龄 61 岁;吸烟者 13 例,不吸烟者 8 例;PS 评分 1 分:5 例;2 分:15 例;3 分:1 例;病理分型中鳞癌 5 例,腺癌 12 例,细支气管肺泡癌 4 例。

1.2 治疗方法

入组患者给予最佳支持治疗同时加用口服厄洛替尼(罗氏公司产品),剂量为 150 mg/次,口服,每天 1 次,直到肿瘤进展或因不良反应不能耐受而中止治疗为止。

1.3 疗效评价

治疗 4 周后行胸部 CT、头核磁、骨 ECT 及上腹 CT 检查以评估效果。结果根据 Recist 标准评价疗效,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)。

1.4 不良反应评价

按照美国 NCI 制定的毒性评价标准(CTC,第 3 版)评价不良反应。

1.5 随访

每月随访 1 次,复查上述检查进行评估,并随访相关症状。随访至 2008 年 12 月结束。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 12.0 软件进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状缓解情况

患者咳嗽咳痰、呼吸困难、疼痛症状均不同程度缓解并可稳定数月,不同性别间及吸烟与不吸烟患者进行比较,差异无统计学意义(见表 1)。

2.2 疗效

入组的 21 例患者均可评价疗效,其中 CR 0 例,PR 5 例(23.8%),SD 12 例(57.1%),PD 4 例(19.0%),疾病控制率(CR + PR + SD)为 80.9%。男性与女性疾病控制率比较差异无统计学意义,吸烟与不吸烟患者间疾病控制率比较差异无统计学意义(见表 2)。

表 1 21 例患者症状恶化时间

症状	中位时间(月)	P
咳嗽咳痰		
男	4.5	>0.05
女	4.8	
吸烟	4.6	>0.05
不吸烟	4.7	
呼吸困难		
男	4.7	>0.05
女	4.8	
吸烟	4.6	>0.05
不吸烟	5.0	
疼痛		
男	2.0	>0.05
女	2.3	
吸烟	2.1	>0.05
不吸烟	2.2	

表 2 疾病控制率与相关因素的关系 n

临床特征	n	CR + PR + SD	RR(%)	P
性别				
男	12	9	75.0	>0.05
女	9	8	88.9	
吸烟				
是	13	10	76.9	>0.05
否	8	7	87.5	
组织类型				
鳞癌	5	4	80.0	>0.05
腺癌	11	9	81.8	
细支气管肺泡癌	5	4	80.0	
皮疹				
有	13	12	92.3	<0.05
无	8	5	62.5	

2.3 总生存期、无进展生存期和 1 年生存率

本组患者的中位生存期(治疗第一天到死亡或失访日期的时间)是 5.9 个月,无进展生存期(治疗首日至复发和或转移日止)2.3 个月,1 年生存率是 38.1%。不同性别间,不同组织类型间及吸烟与不吸烟患者间比较差异无统计学意义(见表 3)。

表 3 患者生存期与临床特征的关系(月)

临床特征	中位生存期	P	无进展生存期	P
性别				
男	5.6	>0.05	2.1	>0.05
女	6.3		2.6	
吸烟				
是	5.8	>0.05	1.9	<0.05
否	6.1		2.9	
组织类型				
鳞癌	5.4	<0.05	2.0	>0.05
腺癌	6.2		2.2	
细支气管肺泡癌	5.7		2.8	

2.4 不良反应

包括皮疹、皮肤干燥、搔痒、腹泻、恶心(见表 4)。出现皮疹患者 13 例,未出现皮疹者 8 例,CR 及 PR 患者 100% 出现皮疹,SD 患者 58.3% 出现皮疹,PD 患者 25.0% 出现皮疹。出现皮疹及无皮疹患者间疾病控制率比较差异有统计学意义(见表 2)。

表4 21例患者的主要不良反应 n(%)

不良反应	I	II	III
皮疹	9(42.9)	3(14.3)	1(4.8)
皮肤干燥	6(28.6)	1(4.8)	0(0)
搔痒	2(9.5)	1(4.8)	0(0)
腹泻	1(4.8)	1(4.8)	0(0)
恶心	3(14.3)	3(14.3)	0(0)

3 讨论

厄洛替尼化学名为N-(3-乙炔苯基)-6,7-双(2-甲氧乙氧)-4-唑啉胺盐酸盐,是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂。EGFR是一种跨膜糖蛋白,由一条多肽链组成,属于结构相关的受体酪氨酸激酶家族,对许多细胞信号传导通路至关重要,能够影响细胞的分裂、凋亡、迁移和黏附功能。厄洛替尼就是通过抑制肿瘤细胞EGFR的信号转导,达到抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的目的^[6]。EGFR2TKI(包括吉非替尼和厄洛替尼)在目前肺癌靶向治疗中占有重要的地位。3组针对厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅲ期临床试验已经完成。TRIBUTE和TALENT试验中^[7-8]厄洛替尼与传统化疗药联合作为一线治疗,结果显示联合治疗的安全性良好,除皮疹和腹泻外与单纯化疗不良反应相似,而总体生存率、疾病进展时间、1年生存率、症状进展时间与对照组比较均无明显差异。出现皮疹的患者中位生存时间较长,TALENT中没有皮疹患者的中位生存期7.3个月,皮疹Ⅰ度者10.4个月,皮疹Ⅱ度者10.1个月,皮疹Ⅲ度者12.5个月,TRIBUTE试验与之相似,但上述两个试验未能证明皮疹的患者是有效的明确标志。BR21是厄洛替尼治疗Ⅲ、Ⅳ期复发性非小细胞肺癌的多中心研究,50%的患者服用厄洛替尼作为二线治疗,余者作为三线治疗。结果显示厄洛替尼可以提高非小细胞肺癌患者的中位生存期至6.7个月,明显高于对照组的4.7个月,对于无进展生存期以及PD患者的生存期都有显著的提高^[9]。TRUST是一项目前正在进行的全球规模的开放性的针对厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的试验。TRUST中国区的研究报告显示,入组的200例患者中有效率为31%,疾病控制率为79%,107名患者在随访结束时仍在存活,占总数的53.5%。皮疹的出现与疗效相关并且与皮疹分级呈正相关。本研究结果显示,患者服用厄洛替尼作为二线治疗的整体安全性良好,无因严重不良反应中途退出试验者,影响生活质量的三大症状即咳嗽痰喘、呼吸困难、疼痛得到缓解,并稳定数月,中位生存期、无进展生存期和1年生存率较既往报道的进行二线化疗的晚期NSCLC患者^[10]有所提高,但中位生存期及1年生存率低于TRUST的报道,考虑与本组患者PS评分中2分及以上患者比例较大(71.4%)而TRUST试验中患者一般情况较好,ECOG PS评分多在0-1分,占82%有关。也可能与样本量较少有关,有待进一步研究。本组患者中出现皮疹者疾病控制率明显高于无皮疹者,两组比较有统计学意义,与TRUST结果相同。

以往研究^[11-12]认为EGFR突变情况是影响患者接受EGFR2TKI治疗预后的因素,Lynch等^[13]研究显示:EGFR突变使酪氨酸激酶(tyrosine kinase,TK)对吉非替尼更为敏感;并且突变的频率与吉非替尼治疗相对敏感的人群相一致:女性>男性、腺癌>非腺型、非吸烟者>吸烟者、亚裔患者>白人患者。BR21试验中也观察到了此种趋势,女性的有效

率(14.4%)高于男性(6.0%)且具有统计学意义;腺癌的有效率(13.9%)高于鳞癌(3.8%)和其他组织类型(4.5%);非吸烟患者(24.7%)高于曾吸烟患者(3.9%)。本研究中,女性的有效率高干男性,腺癌高于其他病理分型,但与其他组比较差异无统计学意义,有待扩大样本量后进一步观察。

【参考文献】

- [1] Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 1995, 19: 183-232.
- [2] Fontanini G, De Laurentis M, Vignati S, et al. Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-III A non-small cell lung cancer; amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival[J]. Clin Cancer Res, 1998, 4: 241-249.
- [3] Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 851-867.
- [4] 吴东, 张晓彤, 李龙芸. 抗肿瘤新药厄洛替尼用于非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(1): 99-102.
- [5] Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 1698-1704.
- [6] Azzoli CG, Park BJ, Pao W, et al. Molecularly tailored adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer a time for excitement and equipoise[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1): 84-93.
- [7] Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology[C]. New Orleans; Louisiana, 2004: 7010.
- [8] Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib HCl combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology[C]. New Orleans; Louisiana, 2004: 7011.
- [9] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [10] Schiller JH, Harrington D, Belan ICP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.
- [11] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 1658-1664.
- [12] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (the IDEAL Trial)[J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 2237-2246.
- [13] 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[J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.

(编校:李鹏超)