

## 化疗间期序贯应用厄洛替尼治疗 晚期非小细胞肺癌的临床观察

200030 上海 上海交通大学附属胸科医院 上海市肺部肿瘤临床医学中心

宋正波, 陆 舜, 虞永峰, 李子明, 廖美琳, 陈智伟<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 评价化疗后序贯给予厄洛替尼在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中的客观缓解率和毒副反应。**方法** 初治或复治的局部晚期或晚期 NSCLC 患者共 39 例,初治患者 25 例采用 GC 方案化疗,复治患者 14 例方案为多西他赛或培美曲塞,化疗间期序贯给予厄洛替尼(150mg/天,  $d_{15} \sim d_{28}$ ),28 天为 1 周期。连用 6 周期,直至疾病进展或毒副反应不能耐受。**结果** 39 例患者至随访结束时共完成化疗 135 个周期,平均化疗 3.46 个周期。所有患者均可进行疗效评价,其中获 PR 9 例(初治 7 例),SD 23 例(初治 14 例),PD 7 例(初治 2 例)。总体客观缓解率(RR)为 23.1%,其中初治 RR 为 28.0%(7/25),复治 RR 14.3%(2/14),总体疾病控制率(DCR)为 82.1%,初治患者为 92.0%,复治患者 64.3%。主要不良反应为皮疹和血液系统毒性。**结论** 化疗序贯厄洛替尼治疗 NSCLC 近期疗效较好,毒副反应可耐受,远期疗效有待进一步观察。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 化学治疗; 厄洛替尼

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2010)01-0048-04

### Sequential erlotinib in combination with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

SONG Zheng-bo, LU Shun, YU Yong-feng, LI Zi-ming, LIAO Mei-lin, CHEN Zhi-wei. Shanghai Lung Tumor Clinical Medical Center, the Affiliated Chest Hospital to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: CHEN Zhi-wei, E-mail: chen\_zhiwei@gmail.com

**【Abstract】 Objective** This study investigated whether sequential administration of erlotinib and chemotherapy improved objective response rate and side effects in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Previously treated or untreated patients( $n=39$ ) with stage III B/IV NSCLC were received either erlotinib(150mg/day) on days 15-28 of a 4-week cycle that included gemcitabine in the initial patients and docetaxel or pemetrexed in the retreated patients, either as well as cisplatin or carboplatin. The primary endpoint was tumor response rate and safety. **Results** Thirty-nine advanced NSCLC patients was retrospectively reviewed. Among 39 patients, 25 was treated as the first-line therapy, 14 was second or third-line. One hundred and thirty-five cycles were finished, the average cycle was 3.46. In 39 patients no complete regression was observed, 9 had partial response(PR), and 23 stable disease(SD), while 7 had progress of disease(PD). The overall disease control(PR+SD) was 82.1%, the total response rate was 23.1%. Most of the side effects were rash and hematologic toxicity. **Conclusion** Sequential administration of erlotinib and chemotherapy in NSCLC is effective in a short time, the toxicity can be well tolerated. The long effect should be observed.

**【Key Words】** Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Erlotinib

肺癌是人类最常见的肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占 80%~85%。大约 30%~40% 的 NSCLC 在诊断时即属于晚期,失去了手术切除的机会。含铂方案是目前晚期 NSCLC 一线标准治疗方案,但仅能使 III~IV 期 NSCLC 的死亡风险下降

26%~32%。近年来随着分子生物学技术的进步,肿瘤治疗深入到分子领域,肿瘤治疗已经进入靶向治疗时代,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的代表药物吉非替尼和厄洛替尼已经成为目前二线治疗标准药物,且其疗效明显,已有研

1 通讯作者, E-mail: chen\_zhiwei@gmail.com

究证实厄洛替尼在多西他赛之后序贯使用可增强其 M 期阻滞和诱导凋亡的作用,提示靶向与化疗序贯得当可能有协同作用,但包括 TRIBUTE、TALENT 在内的多项大型国际临床研究表明化疗同期联合 EGFR-TKIs 并未为患者带来生存获益。FAST-ACT 试验是包括大陆 5 家单位在内共 7 个国家 19 家中心参与的一项化疗后靶向药物序贯治疗的临床研究,也是目前唯一化疗联合 EGFR-TKIs 获得了阳性结果的研究。本研究目的在于了解对于初治或复治患者采用细胞毒类药物序贯厄洛替尼治疗国人晚期 NSCLC 是否可以给患者带来临床获益。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 入组标准:(1)组织病理学或者细胞学检查证实进展期或者复发ⅢB、Ⅳ期 NSCLC 患者。(2)年龄 $\geq 18$ 岁。(3)根据 RECIST 评价标准有至少一个可测量病灶。(4)ECOG PS 评分 0 或 1。(5)血液学、生化检查评价器官功能正常。排除标准:(1)既往接受抗 EGFR 药物治疗。(2)不可控制且有症状的脑转移。(3)PS 评分 $\geq 2$ ,或其他原因无法耐受治疗。

1.2 一般资料 2008 年 3 月至 2009 年 4 月共入组 39 例 NSCLC 患者,其中男性 27 例,女性 12 例,初治患者 25 例,复治患者 14 例,中位年龄 56 岁,PS 评分均为 0~1。见表 1。

表 1 初治与复治患者的一般特征

项目	初治( $n=25$ )	复治( $n=14$ )
性别		
男	19	8
女	6	6
年龄(岁)		
$\geq 65$	7	2
$< 65$	18	12
吸烟		
有	17	7
无	8	7
病理		
腺癌	22	10
非腺癌	3	4
分期		
ⅢB	1	0
Ⅳ	24	14
PS 评分		
0	16	8
1	9	6

1.3 给药方法 初治患者:吉西他滨  $1\,250\text{mg}/\text{m}^2$  静脉注射,第 1、8 天;顺铂  $75\text{mg}/\text{m}^2$ ,第 1 天或卡铂 ( $\text{AUC}=5$ ) 静脉注射,第 1 天;厄洛替尼  $150\text{mg}$ ,每日口服,第 15~28 天。28 天为 1 周期。复治患者:多西他赛(泰素帝)  $75\text{mg}/\text{m}^2$ ,第 1 天,或培美曲塞(力比泰)  $500\text{mg}/\text{m}^2$ ,第 1 天,静脉注射;厄洛替尼  $150\text{mg}$ ,每日口服,第 15~28 天。28 天为 1 周期。每 2 周期进行疗效评价,在应用过程中除出现不可耐受的毒副反应或因病情进展结束治疗外,所有患者将进行 6 个周期序贯治疗后行厄洛替尼维持治疗。化疗过程中常规使用止吐药物及相关对症治疗。

1.4 疗效评价与随访 根据 RECIST 1.0 进行疗效评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。自患者开始接受序贯治疗开始随访,直至患者因疾病进展或毒副反应不能耐受治疗为止。随访截止到 2009 年 7 月 30 日。

1.5 毒副反应 按照美国 NCI 制定的毒副反应标准(CTC 第 3 版)评价毒副反应,分为 0~4 级共 5 个等级。

1.6 统计学分析 数据以 SPSS 10.0 统计软件进行统计处理,用卡方检验比较不同因素在缓解率及疾病控制率方面有无差异。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 近期疗效 39 例患者共完成化疗 135 个周期,平均 3.46 个周期。全组均可评价疗效,无 CR 病例,PR 9 例(23.1%),SD 23 例(59.0%),PD 7 例(17.9%)。全组 RR 为 23.1%,初治患者为 28.0%,复治为 14.3%;全组 DCR 为 82.1%,初治患者为 92.0%,复治为 64.3%。见表 2。

2.2 毒性反应 主要毒副反应为皮疹和腹泻,血液学毒性主要表现在白细胞和血小板减少,二线治疗中性粒细胞减少比例较高,但多数为 1~2 级,3 级或 3 级以上较少。见表 3。

## 3 讨论

两药含铂方案是 NSCLC 的一线标准方案,其有效率仅约为 30% 左右,中位生存时间约为 8~11 个月,进一步提高一线治疗的有效率并减少化疗不良反

表 2 39 例 NSCLC 患者的近期疗效[例(%)]

因素	初治例数	初治有效	复治例数	复治有效
年龄(岁)				
≥65	7	4(57.14)*	2	1(50.00)*
<65	18	3(16.67)	12	1(8.33)
性别				
男	19	5(26.32)	8	1(12.50)
女	6	2(33.33)	6	1(16.67)
吸烟				
有	17	4(23.53)	7	0(0)
无	8	3(37.50)*	7	2(28.57)*
病理				
腺癌	22	6(27.27)	10	2(20.00)*
非腺癌	3	1(33.33)	4	0(0)
分期				
ⅢB	1	1(100.00)*	0	0(0)
Ⅳ	24	6(25.00)	14	2(14.29)*

注: \*  $P < 0.05$ 

表 3 39 例 NSCLC 初治与复治患者的不良反应情况[例(%)]

毒副反应	初治( $n=25$ )		复治( $n=14$ )	
	1~4 级	≥3 级	1~4 级	≥3 级
非血液学毒性				
皮疹	17(68.00)	2(8.00)	8(57.14)	1(7.14)
恶心	18(72.00)	3(12.00)	6(42.86)	1(7.14)
食欲减退	18(72.00)	2(8.00)	7(50.00)	1(7.14)
乏力	10(40.00)	0(0)	4(28.57)	0(0)
脱发	3(12.00)	1(4.00)	5(35.71)	2(14.29)
呕吐	18(72.00)	3(12.00)	4(28.57)	1(7.14)
皮肤干燥	5(20.00)	0(0)	2(14.29)	0(0)
瘙痒	4(16.00)	0(0)	2(14.29)	0(0)
腹泻	6(24.00)	0(0)	3(21.43)	0(0)
抑郁	1(4.00)	0(0)	0(0)	0(0)
发热	3(12.00)	0(0)	4(28.57)	0(0)
肌痛	2(8.00)	0(0)	2(14.29)	0(0)
口炎	1(4.00)	0(0)	1(7.14)	0(0)
黏膜炎	3(12.00)	2(8.00)	2(14.29)	0(0)
血液学毒性				
中性粒细胞减少	6(24.00)	2(8.00)	5(35.71)	3(21.43)
血小板减少	5(20.00)	2(8.00)	2(14.29)	1(7.14)
血红蛋白减少	5(20.00)	0(0)	2(14.29)	0(0)
生化检查				
ALT	2(8.00)	0(0)	1(7.14)	0(0)

应是重要的研究方向,靶向治疗药物因其副作用小,使用方便,疗效肯定已经成为二线标准方案,其代表

药物是吉非替尼和厄洛替尼。靶向药物在二线治疗取得良好疗效为一线治疗带来新的希望。较早 4 项Ⅲ期临床研究(INTACT-1、INTACT-2、TRIBUTE、TALENT 试验)共纳入超过 4000 例患者,探索细胞毒类药物与靶向药物同期使用能否为晚期 NSCLC 带来生存获益,但均未获得成功。其主要原因可能是 EGFR-TKI 药物可诱导细胞停滞在  $G_1$  期,而许多化疗药物作用在其他的细胞周期,如多西紫杉醇诱导细胞停滞在 M 期并凋亡。研究<sup>[1]</sup>显示当顺铂浓度在 NSCLC 细胞株中超过  $1 \sim 3 \mu\text{mol/L}$  时,吉非替尼  $0.001 \sim 0.3 \mu\text{mol/L}$  能以剂量依赖性模式干扰顺铂进入肿瘤细胞,因此导致拮抗性,在顺铂给药 24 小时后吉非替尼可以消除抵抗性,这一实验在一定程度上解释了 4 个大型临床试验失败的原因。

EGFR-TKI 联合化疗的失败促使序贯使用化疗药物与靶向药物研究的进行,FAST-ACT 试验<sup>[2]</sup>是在亚洲进行的Ⅲ期随机双盲的多中心试验,共纳入 154 例患者,其中试验组 76 例患者接受了 GC 方案序贯厄洛替尼治疗,对照组使用安慰剂和 GC 方案。结果显示,序贯厄洛替尼组较对照组 PFS 延长了 31%(7.2 个月 vs. 5.5 个月,  $P = 0.005$ ),降低疾病进展风险达 43%,无论在疾病进展还是有效率方面序贯组均高于对照组。本研究 39 例患者中 25 例患者采用一线 FAST-ACT 模式,其有效率和控制率基本与 FAST-ACT 相似。

二线治疗方面,目前 NCCN 推荐的标准二线药物为多西他赛、力比泰及靶向药物吉非替尼和厄洛替尼。TAX317<sup>[3]</sup>和 TAX320<sup>[4]</sup>两项大型多中心试验表明多西他赛在复治 NSCLC 患者中有效率约 7% 左右。JMEI<sup>[5]</sup>试验纳入 571 例既往不含培美曲塞或多西紫杉醇的一线化疗失败、ECOG 评分 0~2 的晚期 NSCLC 患者,结果表明培美曲塞有效率达到 9.1%。INTEREST<sup>[6]</sup>和 BR21<sup>[7]</sup>及 TRUST<sup>[8]</sup>试验则奠定了吉非替尼和厄洛替尼在二线治疗中的地位。但目前二线治疗在有效率方面已经达到了一个治疗平台,总有效率低于 10%,本组共纳入 14 例多西他赛或培美曲塞序贯使用厄洛替尼治疗的患者,结果近期有效率为 14.3%,高于目前标准二线治疗单药有效率,尽管该组患者数量较少,但初步疗效令人鼓舞。

在毒副反应方面,无论初治还是复治,序贯治疗主要表现在皮疹,多数患者患有 1~2 级皮疹,全组 39 例中无 4 级皮疹。序贯治疗组出现较多的其他

毒性反应为腹泻,本组患者共出现腹泻 9 例。发生率为 23.08%。腹泻多数为口服厄洛替尼后 7 天左右出现,持续时间约 3~4 天结束,患者一般无需特别处理,皮疹和腹泻发生率均与 FAST-ACT 报道大致相同,在血液系统毒性方面,一线治疗突出表现为血小板减少,本组患者一线治疗血小板减少为 20%,且出现 2 例血小板减少 4 级的患者,与文献报道亦大致相仿,二线治疗多表现为中性粒细胞减少,且多发生于泰素帝序贯治疗的患者,可能与细胞毒药物本身毒副反应有关,从而进一步提示口服厄洛替尼并未增加患者血液系统毒性。

FAST-ACT 模式是晚期 NSCLC 治疗领域一个重要的里程碑,该模式打破了细胞毒类化疗药物与靶向药物配伍的禁忌。本组 39 例患者初步疗效观察表明该模式无论在初治还是复治晚期 NSCLC 方面均取得了较好的近期疗效;至于其远期疗效有待于进一步观察。

## 参考文献

- [1] Chen T, Chang K, Cshao SH, et al. Combination effects of gefitinib plus cisplatin in non-small cell lung cancer (NSCLC): Why have phase III trials failed? [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (15 Suppl): a11022.
- [2] Lee JS, Ignacio J, Yu C, et al. FAST-ACT: A phase II randomized double-blind trial of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment in patients (pts) with stage III B/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl): a8031.
- [3] Shepherd FA, Dancey J, Randau, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2000, 18 (10): 2095-2103.
- [4] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non small cell lung cancer previously treated with plantal containing chemotherapy regimens The TAX320 non small lung cancer study Group [J]. J Clin Oncol, 2001, 19 (7): 2108-2109.
- [5] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrxed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. Clin Oncol, 2004, 22 (9): 1589-1599.
- [6] Douillard JY, Kim E, Hirsh V, et al. Gefitinib docetaxel in patients with locally advanced or metastasis non-small cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy; a randomized, open-label phase III study (INTEREST) [J]. J Thrac Oncol, 2007, 2 (Suppl 4): 305.
- [7] Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lungcancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 3831-3837.
- [8] Groen H, Arrieta OG, Riska H, et al. The global TRUST study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl): a19000.

收稿日期: 2009-07-07; 修回日期: 2009-08-29