

厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察

赵年贵,柯明耀,罗炳清,黄 锐,姜 燕

(厦门市第二医院呼吸内科,福建 厦门 361021)

摘要: 目的 探讨厄洛替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效和不良反应。方法 19 例晚期 NSCLC 患者每天口服 150 mg 厄洛替尼治疗,直到肿瘤进展或因毒副作用不能耐受而终止治疗为止,评价其临床疗效、症状、生活质量、中位生存期、无疾病进展时间及毒副作用。结果 19 例患者病灶总缓解率为 26.32%,总控制率为 73.68%,临床症状缓解率为 78.95%。治疗有效患者治疗后血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平(16.91 ± 24.95) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 较治疗前(53.18 ± 38.46) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 明显降低,治疗后卡氏评分(karnofsky score, KPS)也明显提高(93.57 ± 9.29 vs 57.14 ± 15.90)。中位总生存期为 11.4 个月,无疾病进展时间 11.1 个月。不良反应主要为皮疹、腹泻,对症处理后均缓解。结论 厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 有一定的疗效,严重不良反应少。

关键词: 厄洛替尼; 非小细胞肺癌; 分子靶向治疗; 表皮生长因子受体

中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2294(2010)02-0054-04

The Evaluation of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib

ZHAO Nian-gui, KE Ming-yao, LUO Bing-qing, HUANG Rui, JIANG Yan

(Department of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Xiamen, Xiamen 361021, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the efficacy and toxicity of Erlotinib in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Nineteen patients with advanced NSCLC eat Erlotinib 150 mg per day. Until disease progression or occurrence of intolerable toxicity. Evaluations were made for curative effects, symptoms, quality of life, mean survival time, time to progression-free and toxic reactions. **Results** Total mitigative rate of the focus was 26.32%, total control rate was 73.68%, all alleviation rate of clinical symptoms was 78.95% and the levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in the effective patients after treatment were significantly lower than those before the treatment (16.91 ± 24.95 vs 53.18 ± 38.46) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. Meanwhile, Karnofsky score (KPS) in the effective patients after treatment were obviously increased more than those before treatment (93.57 ± 9.29 vs 57.14 ± 15.90). Mean survival time of all the patients was 11.4 months. Time to progression-free was 11.1 months. The adverse reactions were mainly rash and diarrhea which could be relieved by treatments. **Conclusion** Erlotinib is effective and has fewer serious adverse reaction in treatment of patients with advanced NSCLC.

KEY WORDS: Erlotinib; non-small cell lung cancer; molecular targeting therapy; epidermal growth factor receptor

目前针对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗,除了传统的放疗、化疗、支持及姑息性对症治疗外,尚无更有效的治疗手段。分子靶向治疗为传统治疗失败的晚期肺癌患者

收稿日期: 2009-12-21

基金项目: 院级青年基金课题(YQN2009010)

作者简介: 赵年贵(1978-),男,硕士,主治医师,主要从事呼吸疾病的临床研究。

提供了新的机会。厄洛替尼(Erlotinib, Tarceva, OSI-774)为一种口服的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),是目前国际上治疗肺癌的重要分子靶向药物之一。它通过抑制人EGFR(HER1)的磷酸化及下游信号传导、降低肿瘤与正常细胞间的黏附力而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,促进其凋亡,延长肿瘤患者生存期。于2006年4月在国内上市,目前国内临床应用仍较少。厦门市第二医院呼吸内科于2008年1月至2009年11月采用厄洛替尼单药治疗晚期NSCLC取得了确切的疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者入组标准:①签署知情同意书;②组织学或细胞学证实为NSCLC;③经过手术、放疗或化疗等治疗后病灶继续增大或转移17例;无法耐受手术、放疗及化疗直接口服厄洛替尼治疗2例;④至少有一个可评估病灶;⑤血常规及血生化检查基本正常。

2008年1月至2009年11月,在厦门市第二医院呼吸内科住院的19例Ⅲb-Ⅳ期非小细胞肺癌患者入组,男9例,女10例,年龄32~85岁,平均年龄(58.5±14.2)岁,不吸烟10例(男3例,女7例),吸烟9例(男6例,女3例)。其中腺癌9例(男4例,女5例),鳞癌7例(男4例,女3例),混合癌3例(女2例,男1例)。按1997年肺癌国际TNM分期标准,Ⅲb期8例,Ⅳ期11例。其中淋巴结转移10例,多发性骨转移8例,脑转移3例,双肺弥漫性转移6例,有2个器官转移8例。入组时卡氏评分(karnofsky score, KPS 评分)10~90分,平均(55.26±18.37)分。19例患者中16例给予2~3周期吉西他滨+顺铂方案,病情评估疾病进展(progressive disease, PD),其中5例(26.3%)经历过手术,6例加用放疗,5例改用多西他赛+顺铂1~2周期;1例单药吉西他滨化疗2个周期;2例因为高龄患者合并阻塞性肺疾病未进行手术、放疗及化疗而直接口服厄洛替尼治疗。

1.2 治疗方法

所有患者均停用全身性的抗癌治疗,口服厄洛替尼(瑞士罗氏公司,批号:H20070167),每日150 mg,一次顿服,直至肿瘤进展或因毒副作用不能耐受而终止治疗为止。服药前及服药后每个月复查血常规、血生化、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、心电图及胸部CT,每3~6个月复

查脑、上腹部CT及骨ECT。

1.3 结果评价

临床疗效评价按照实体瘤治疗疗效评价标准(RESIST标准)^[1];观察血清标本中CEA的含量(CEA值为0~10 μg·L⁻¹)。症状及生活质量改善主要观察疼痛、咳嗽、气短、胸闷、乏力、腹胀及KPS评分。生存期及无疾病进展时间:生存期为口服厄洛替尼的第1天至死亡时间或随访截止时间;无疾病进展时间从服药至病情或病灶进展或有新发病灶的时间。毒副作用按WHO抗癌药物毒性反应分级标准。

1.4 统计学方法

应用SPSS 12.0软件进行统计分析,其中计量资料分析采用t检验,计数资料采用χ²检验;应用单因素相关分析,预测影响生存期相关的因素,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

19例患者无一例中途退组。按照实体瘤RESIST评价标准进行疗效评价,完全缓解(complete response, CR)例数为0,部分缓解(partial response, PR)腺癌4例、鳞癌1例(26.3%, 5/19),稳定(stable disease, SD)腺癌2例、非腺癌7例(47.4%, 9/19),进展(progressive disease, PD)鳞癌2例、腺癌3例(26.3%, 5/19)。疾病控制率(CR+PR+SD)为73.7%(14/19)。在缓解率方面,腺癌与非腺癌患者分别为44.4%(4/9)、10%(1/10),Fisher确切概率,双侧P=0.141;女性与男性间分别为30%(3/10)、22.2%(2/9),Fisher确切概率,双侧P=1.0。在疾病控制率方面,腺癌与非腺癌患者分别为66.7%(6/9)、80%(8/10),Fisher确切概率,双侧P=0.628;女性与男性间分别为90%(9/10)、55.6%(5/9),Fisher确切概率,双侧P=0.141;两者差异均无统计学意义。疾病控制组(CR+PR+SD)与进展组治疗前后血清标本中CEA含量及KPS评分比较,见表1~2。同时在腺癌及非腺癌中,治疗前后KPS、CEA比较见表3~4。

表1 非小细胞肺癌治疗前后CEA的比较

$\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$					
组别	n	治疗前	治疗后	t	P
控制组	14	53.18±38.46	16.91±24.95	3.70	0.003
进展组	5	79.23±39.56	81.70±47.02	-0.96	0.930
t		1.290	2.940		
P		0.214	0.034		

表2 非小细胞肺癌患者 KPS 治疗前后患者的比较

$\bar{x} \pm s, \text{分}$					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
控制组	14	57.14 ± 15.90	93.57 ± 9.29	-10.67	0.000
进展组	5	50.00 ± 25.50	36.00 ± 37.81	1.87	0.135
<i>t</i>		-0.74	-3.370		
<i>P</i>		0.47	0.026		

表3 腺癌患者治疗前后 KPS 评分与 CEA 含量的变化

$n=9, \bar{x} \pm s$		
项目	治疗前	治疗后
KPS/分	53.33 ± 17.32	76.67 ± 36.40 [△]
CEA/ng · L ⁻¹	63.06 ± 39.40	37.82 ± 43.37 [□]

治疗前比较: $\Delta P=0.041(t=2.437)$, $\square P=0.205(t=1.381)$ 。

表4 非腺癌患者治疗前后 KPS 评分与 CEA 含量的变化

$n=7, \bar{x} \pm s$		
项目	治疗前	治疗后
KPS/分	57.00 ± 20.03	80.00 ± 30.55 [△]
CEA/ng · L ⁻¹	57.31 ± 41.38	30.49 ± 43.49 [□]

与治疗前比较: $\Delta P=0.02(t=2.815)$, $\square P=0.045(t=2.328)$ 。

2.2 症状及生活质量改善

治疗后症状明显改善有 15 例(78.95%, 15/19), 主要为疼痛、咳嗽减轻, 胸闷、气短改善, 乏力减轻或消退。服药至症状改善时间分别为 1 周内 5 例、2 周内 7 例、3 周内 2 例、4 周内 1 例, 症状改善均出现在前 4 周, 大部分(80%~93.3%, 12/15~14/15)在 2~3 周之内出现。5 例 PR 患者临床症状全部得到改善, 占总体症状改善的 33.3%(5/15)。PD 患者症状均无改善。19 例患者服用厄洛替尼前及 1 个月后 KPS 评分比较, 治疗后比治疗前 KPS 评分明显提高, 差异有统计学意义(表 2-4)。

2.3 生存期及无疾病进展时间

在治疗过程中死亡 4 例, 总生存时间为 11.4 个月(1.5~2.5 个月)。其中腺癌患者为 12.94 个月(4.6~22.5 个月), 非腺癌患者为 9.92 个月(2.2~18.6 个月), 两者之间差异无统计学意义($t=1.234, P=0.252$)。女性生存时间为 11.09 个月(1.5~22.5 个月), 男性生存时间为 10.49 个月(2.6~22 个月), 两者之间差异无统计学意义($t=0.266, P=0.797$)。出现皮疹患者生存时间为 16.5 个月(4.6~22.5 个月), 其中 I、II、III 度生存时间分别为 3 个月、14.7 个月、16.4 个月; 未出现皮疹患者为 2.42 个月, 出现皮疹患者的生存期优于无皮疹患者($Z=-2.685, P=0.007$), 且皮疹程度增加生

存时间延长, 有统计学意义($r=0.799, P=0.0014$); 但皮疹的出现与是否吸烟无关(Fisher 确切概率, 双侧 $P=0.628$)。吸烟组生存期均值为 6.78 个月, 非吸烟组为 15.47 个月, 前者比后者明显延长, 有统计学意义($t=2.832, P=0.01$)。无效者无疾病进展时间 2.35 个月(1.2~3.5 个月)。

2.4 不良反应

19 例患者在服用厄洛替尼过程中主要不良反应有皮疹、腹泻、乏力、食欲下降及甲沟炎, 未出现间质性肺病、呼吸困难、明显骨髓抑制及严重肝肾功能障碍情况。其中皮疹 14 例(73.7%, 14/19), 出现时间为 4~14 d, 主要发生于颜面部、胸背部, 呈痤疮样改变, 可伴有瘙痒、皮肤干燥、增厚、皲裂及毛囊感染。1 例并发甲沟炎, 予以罗红霉素口服, 局部碘伏消毒并涂抹百多邦霜等对症处理后好转, 愈合后常留有色素沉着。1 例出现 IV 度皮疹, 经隔日给药后皮疹减轻, 且仍能有效控制病情发展。腹泻 8 例(42.1%, 8/19), 多在用药后 1 周内出现, 表现为大便次数增多(3~5 次 · d⁻¹), 为糊状便或稀水样便, 予以对症止泻治疗后好转。10 例(52.6%, 10/19)出现服药后食欲减退、乏力不适, 未经特殊处理均自行好转。

3 讨论

随着肿瘤分子生物学及分子生物技术的发展, 人们开始了针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的生物靶向抗肿瘤治疗研究。研究表明 EGFR 在大多数上皮源性肿瘤(包括 NSCLC 在内)中过度表达, 且与肿瘤增生、转移、放化疗敏感性下降关系密切^[2-4]。因此, 针对 EGFR 及其家族成员、配体和其下游相关因子等靶点已成为目前治疗肺癌的新手段。厄洛替尼是一种喹唑啉衍生物, 与细胞质内位于 HER1/EGFR 分子的酪氨酸激酶结构区的三磷酸腺苷结合袋特异型结合。通过抑制三磷酸腺苷与 HER1/EGFR 的结合, 有效抑制酪氨酸激酶活性及下游信号传导, 从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移, 降低肿瘤细胞黏附能力, 促进肿瘤细胞凋亡, 增强对化疗的敏感度, 从而延长肿瘤患者生存期^[5]。2004 年 11 月 18 日美国 FDA 正式批准其上市用于治疗至少接受过一种化疗方案失败的局部进展期或转移性 NSCLC, 剂量为 150 mg · d⁻¹。近年来国内外研究中发现厄洛替尼治疗化疗失败的 III/IV 晚期 NSCLC, 其中位数生存率明显优于安慰组, 且能明显改善肿瘤患者相关症状: 咳嗽、气急、呼吸困难、疼痛及乏力等^[6-7]。

本研究旨在观察厄洛替尼对晚期 NSCLC 的治疗效果及其不良反应。研究结果表明:厄洛替尼的治疗缓解率为 26.3%,疾病控制率为 73.7%,与国内陆舜等^[6]研究结果相近,高于 Shepherd F. A. 等^[7]在 2005 年等主持的一项前瞻性的多中心的随机对照之期临床研究(BR. 21 研究)报道的 8.9%的缓解率与 45%的疾病控制率;且生存期与吸烟、皮疹及皮疹程度有关;这与国内陆舜及 2005 年 BR. 21 研究等结果^[6-7]一致;但未发现疾病缓解率、疾病控制率、生存期与性别、是否为腺癌有关,这与国内陆舜等及 2005 年 BR-21 研究等部分结果^[6-7]相左,可能与观察样本量偏小有关;吸烟与皮疹无关。厄洛替尼相关性皮疹通常认为对滤泡以及滤泡间细胞表皮生长信号传导通路的干扰是关键原因。皮疹的严重程度同疗效正相关,出现皮疹的患者生存益处明显优于轻度或无皮疹患者,似乎具有剂量依赖性^[8]。在本次研究中亦发现,出现皮疹的患者在疾病控制率及生存期方面优于未出现皮疹患者,且皮疹越重生存期越长,但具体机制不清楚。皮疹是否可作为预测患者疗效与生存的指标,或通过增大剂量引起皮疹出现来增加疗效是否可行均有待进一步研究。2 例无法耐受手术、放疗及化疗患者直接口服厄洛替尼治疗后病情达到 PR,且症状明显改善,生活质量明显提高,预示厄洛替尼可以作为一线药物选择进行治疗。

CEA 是 NSCLC 最有价值的血清肿瘤标志物之一,对 NSCLC 的病情监测、疗效判断及预后有较高的临床价值^[9]。本研究表明,厄洛替尼治疗有效的患者血清 CEA 的水平(16.91 ± 24.95) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 明显低于治疗前(53.18 ± 38.46) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,而治疗无效的患者血清 CEA 的水平反而升高,接受厄洛替尼治疗后整体 CEA 水平较治疗前下降;提示 CEA 与肿瘤进展有关,可间接判断厄洛替尼疗效,在非腺癌中其意义似乎更大。

在改善患者临床症状上,本研究表明在 NSCLC 中不论是腺癌及非腺癌接受治疗后症状均明显改善。在 19 例患者中 15 例(78.95%)患者生活质量有改善,改善程度与客观病灶疗效呈正相关。与其他治疗相比,改善症状和提高患者生活质量亦是厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 的一大优势。

国外报道厄洛替尼主要的毒副作用为皮疹、腹泻、皮肤干燥、瘙痒等,大多数为轻到中度^[10]。本研究表明,19 例晚期 NSCLC 患者,在服用厄洛替尼过程中均未出现间质性肺病、明显骨髓抑制及严重肝肾功能异常情况。其中皮疹发生率为 73.7%

(14/19),主要发生于颜面及胸背部,程度为 I ~ II 度;其中 1 例患者出现 IV 度皮疹,经隔日给药后皮疹减轻,且仍能有效控制病情发展;提示对于那行皮疹不良反应重,无法耐受的患者是否可通过隔日给药继续进行有效治疗值得关注。有 42.1%(8/19)患者出现腹泻,多在用药后 1 周内出现,均予以对症治疗好转。10 例(52.6%, 10/19)出现服药后食欲减退伴乏力不适,未经特殊处理均自行好转。4 例因为肿瘤进展和或恶病质衰减死亡。故总体来说,厄洛替尼严重不良反应发生概率低,患者基本可耐受厄洛替尼的治疗。

本研究证实单药口服厄洛替尼,对于晚期 NSCLC 患者具有较好的抗肿瘤活性及严重不良反应少,易耐受,可明显改善患者的生活质量。由于本研究病例有限,尚需扩大样本进一步证实厄洛替尼在 NSCLC 患者中的临床价值。

参考文献:

- [1] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RESIST[J]. 循证医学,2004,4(2):85-90.
- [2] Lei W, Mayotte J E, Levitt M L. Enhancement of chemosensitivity and PCD by tyrosine kinase inhibitors correlates with EGFR in NSCLC cells[J]. Anticancer Res, 1999, 19(1A): 221-228.
- [3] Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy[J]. Oncologist, 2002, 7(suppl 4): 2-8.
- [4] Smaill J B, Rewcastle G W, Loo J A, et al. Tyrosine kinase inhibitors 17 irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor: 4-(phenylamino) quin-azoline and 4-(phenylamino) pyrido [3,2-d] pyrimidine-6-acrylamides bearing additional solubilizing functions[J]. J Med Chem, 2000, 43(7): 1380-1397.
- [5] 马艳杰,毛燕欣. 盐酸厄洛替尼[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(11): 903-904.
- [6] 陆舜,李子明,成柏君,等. 厄洛替尼治疗复治晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(9): 711-715.
- [7] Shepherd F A, 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.
- [8] 王洁. 表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂的皮疹[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(6): 623-626.
- [9] 陈武,刘洋,范艳红,等. 血清 CEA、NSE、Cyfra21-1 和 Ca50 表达水平与肺癌分期疗效及生存时间关系的临床分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2008, 15(2): 97-99.
- [10] Sridhar S S, Seymour L, Shepherd F A. Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors a review of clinical research with a focus on non-small cell lung cancer[J]. Lancet Oncol, 2003, 4(7): 397-406.

(责任编辑:刘大仁)