

厄洛替尼治疗化疗失败的晚期肺癌的临床研究

孙玉蓓 王勇 胡冰 江丰收

【摘要】 目的 探讨厄洛替尼治疗化疗失败的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床疗效和毒副反应。**方法** 43例经化疗失败的晚期 NSCLC 患者每日口服厄洛替尼 150 mg 治疗,直至病情进展或患者不能耐受毒副反应时停药,对临床疗效、无疾病进展时间和毒副反应等进行分析。**结果** 全组 43 例患者中 PR14 例,占 32.6%;SD 12 例,占 27.9%;PD17 例,占 39.5%;疾病控制率(CR + PR + SD)为 60.5%。常见毒副反应为皮疹、腹泻。**结论** 厄洛替尼治疗化疗失败的晚期 NSCLC 有一定疗效,毒副反应轻。

【关键词】 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;厄洛替尼

Erlotinib in the treatment of advanced none small cell lung cancer patients who failed to respond previous chemotherapy SUN Yu-bei, HU Bing, WANG Yong, JIANG Feng-shou. Department of Oncology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and toxicity of erlotinib in patients with advanced none small cell lung cancer (NSCLC) who failed to respond previous chemotherapy. **Methods** Forty-three patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy received erlotinib orally once daily until disease progression or development of intolerable toxic reaction. Response rate, progression free survival and toxicity profile were analyzed. **Results.** Among the forty-three patients, partial response accounted for 32.6%; stable disease accounted for 27.9%; disease control rate was 60.5%. The common adverse effects were rash and diarrhea. **Conclusion** Erlotinib has significant antitumor activity in advanced NSCLC who have previously failed in chemotherapy. It's adverse effects are generally tolerable.

【Key words】 non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; erlotinib

作者单位:230001 安徽 合肥,安徽医科大学附属医院肿瘤内科
通讯作者:胡冰,E-mail: hubing3756@sina.com

肺癌仍然是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中 75 - 80% 是非小细胞肺癌(NCSLC)。近几年分子靶向治疗药物逐渐应用于肺癌的临床治疗。小分子表皮生长因子受

体间无显著统计学差异($P > 0.05$),提示我们无法依据治疗前 Th1/Th2 水平预测晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的治疗效果。但是通过治疗前和治疗中期检测胸水中 Th1 和 Th2 水平,可提示我们对发生向 Th1 漂移的患者继续使用干扰素治疗,而对于未发生向 Th1 漂移的患者应该尽早改用其它治疗方法,以免贻误治疗,影响治疗效果。

随着 Th1/Th2 细胞失衡与肿瘤的相关研究不断取得新进展,通过调节 Th1/Th2 细胞水平,逆转其漂移状态,重建 Th1/Th2 的平衡,从而治疗恶性肿瘤是值得深入研究的方向。要想获得有效的抗肿瘤效应,必须先活化 Th1 细胞,逆转肿瘤细胞 Th2 型模式,此观点为肿瘤的免疫治疗开辟了一条新的治疗途径,相信在不久的将来会开发出越来越多的药物用于 Th1/Th2 漂移方面的治疗。

参考文献

- [1] 刘敏. 艾迪注射液胸腔灌注治疗非小细胞性肺癌恶性胸水临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(4): 132 - 133.
- [2] 孙玺媛, 孙建立, 刘嘉湘, 金复康口服液对 Lewis 肺腺癌荷瘤鼠脾细胞分泌 Th1/Th2 类细胞因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(9): 160 - 162.
- [3] 张虹, 孙增涛, 温学红, 等. 康莱特联合顺铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液的临床研究及机理探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2006,

14(7): 835 - 836.

- [4] 康明强, 曹颖平, 邓强, 等. 胸腔热灌注治疗对肺癌胸水患者 Th1/Th2 免疫反应状态的影响[J]. 癌症, 2008, 27(2): 210 - 213.
- [5] Agarwal A, Rani M, Saha GK, et al. Disregulated expression of the Th2 cytokine gene in patient with intraoral squamous cell carcinoma [J]. Immunol-Invest, 2003, 32(1-2): 17.
- [6] 陈清勇, 方睿, 杨凌, 等. 化疗对肺癌患者外周血 Th1/Th2 的影响及茶多酚的调控研究[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(5): 307 - 309.
- [7] Okamoto M, Hasegawa Y, Hara T, et al. T-helper type 1/T-helper type 2 balance in malignant pleural effusions compared to tuberculous pleural effusions[J]. Chest, 2005, 128(6): 4030 - 4035.
- [8] Pradogarcia H, Aguilarcazars D, Floressvergara H, et al. Effector, memory and naïve CD8 + T cells in peripheral blood and pleural effusion from lung adeno carcinoma patients[J]. Lung Cancer, 2005, 47(3): 361 - 371.
- [9] Broderick L, Yokotas J, Reineke J. Human CD4 + effector memory T cells persisting in the microenvironment of lung cancer xenografts are activated by local delivery of IL-2 to proliferate, produce IFN-gamma, and eradicate tumor cells[J]. J Immunol, 2005, 174(2): 898 - 906.

[收稿日期: 2009 - 10 - 12]

体酪氨酸激酶抑制剂靶向药物厄洛替尼在临床应用受到广泛的重视。我科自2007年3月开始应用厄洛替尼治疗既往化疗失败的晚期 NSCLC 43例,现就其治疗效果,毒副反应以及相关问题分析。

材料与方法

一、临床资料 2007年3月至2009年7月,我院收治的43例非小细胞肺癌患者其中男性31例,女性12例;年龄35~82岁,中位年龄62岁;病理类型:腺癌33例,腺鳞癌3例,鳞癌7例;临床分期根据1997年国际抗癌联盟(UICC)标准:ⅢB期5例,Ⅳ期38例;既往曾行至少一个周期以上化疗且失败;ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)评分:0~2分37例,3分6例;预计生存期 ≥ 3 月;吸烟27例,不吸烟16例。

二、治疗方法 全组患者均口服厄洛替尼150 mg/次,每日一次,直到肿瘤进展或者因不能耐受毒副反应终止服药。

三、评价标准 治疗后1~2月进行疗效评价,包括胸部CT和相关影像学检查。对疾病进展患者停用,对获得疾病缓解或稳定的患者继续应用,此后每个月进行相关部位的影像学检查。根据RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)标准进行近期疗效评价分为:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)及进展(PD),总缓解率为CR+PR,疾病控制率为CR+PR+SD。按照NCI-CTC第3版标准评价毒副反应,毒性反应分为0~Ⅳ级。对全组患者进行随访。

结 果

一、近期疗效 全组43例晚期NSCLC患者,无CR患者,PR 14例,占32.6%;SD 12例,占27.9%;PD 17例,占39.5%;疾病控制率(CR+PR+SD)为60.5%。全组患者治疗前有症状者39例,用药后31例症状改善,症状改善的中位时间是8天,主要为咳嗽减轻,胸闷缓解和疼痛减轻。

二、全组随访至2009年10月,中位无进展生存时间为5.6个月,中位生存时间为9.5个月。

三、毒副反应 全组43例患者中最常见的毒副反应为皮疹和腹泻,服用厄洛替尼后出现痤疮样皮疹35例,占81.4%,其中Ⅰ级19例,占44.1%;Ⅱ级13例,占30.2%;Ⅲ级3例,占7.0%。全组患者中出现腹泻有22例占51.2%,其中Ⅰ级17例占39.5%;Ⅱ级5例,占11.6%,腹泻经应用思密达或易蒙停数日均好转。其它毒副反应主要是皮肤干燥、瘙痒、肝功能异常,均少于5例为Ⅰ级毒副反应。全组未发生间质性肺炎,无不能耐受不良反应而停药者。

讨 论

目前非小细胞肺癌的治疗仍然是以手术为主要治疗手段,有报道表明第三代的化疗方案一线治疗晚期非小细胞肺癌有效率仅为25%~35%^[1]。厄洛替尼(Tracerva, erlotinib, OSI-774)作为一种新型的小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),通过与ATP竞争性结合EGFR的胞内部分直接抑制EGFR酪氨酸激酶并减少EGFR的自身磷酸化诱导细胞周期抑制蛋白p27的表达,使癌细胞阻滞于G1期以及诱导癌细胞凋亡的发生等机制,继而导致肿瘤细胞停止生长和促进肿瘤细胞凋亡,达到延长肿瘤患者的生存期。厄

洛替尼2004年11月被美国FDA批准上市,2007年3月我国SFDA批准上市应用。

本研究入组的患者全部为既往接受过至少一种化疗方案治疗失败的晚期非小细胞肺癌,为二线或三线治疗。在应用厄洛替尼治疗后有14例部分缓解,缓解率为32.6%,12例疾病稳定,虽然没有完全缓解者,但疾病控制率已经达到60.5%,远高于BR21临床试验数据8.9%缓解率和44%疾病控制率。这可能与亚洲人有相对较高的EGFR突变相关。本研究显示有较高的中位无进展生存时间和中位生存期这与Shepherd FA等^[3]研究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是一致的。同时本研究观察到患者在接受厄洛替尼治疗短时间内获得了症状的改善,这与在BR21试验中显示特罗凯能明显改善肿瘤患者相关症状:咳嗽、呼吸困难与疼痛的改善率分别达到44%、34%、30%,差异均有统计学意义^[4]是一致的。近来国内对厄洛替尼治疗晚期NSCLC亦作了临床研究,结果表明厄洛替尼能显著延长患者生存时间,能较好的改善患者的临床症状包括气急、咳嗽、疼痛、乏力等^[5]。在安全性方面,通过本组的研究观察到主要的毒性反应是皮疹和腹泻,其中皮疹的发生率达81.4%,略高于国外报道^[6]的75%,这可能与本组患者较高的反应率有关。通过本组病例的研究证实厄洛替尼二线/三线治疗化疗失败的非小细胞肺癌患者具有较肯定的疗效,临床获益率高,毒副反应一般为Ⅰ~Ⅱ度,经对症处理均可以缓解,没有因为不能耐受的毒副反应停止治疗。全组患者的依从性达到100%。

现有研究表明EGFR突变,尤其是外显子19缺失与肿瘤对酪氨酸激酶的敏感度有重要关系,而EGFR与K-ras突变在肺癌患者中相互排斥,K-ras与TKI耐药有关,对K-ras测序可能有助于选择患者接受TKI治疗^[6]。在本项研究中未能根据基因检测结果对患者进行选择疾病控制率已达到60.5%,如果今后在用厄洛替尼治疗前能根据基因水平的检测选择合适患者,可能会进一步提高疾病控制率。

参考文献

- [1] NCCN Non-small Cell Lung Cancer Practice Guideline. Practice Guideline in Oncology. 2009. 2(2).
- [2] Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(8): 851-867.
- [3] Shepherd FA, Rodrigues J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. N Engl J Med, 2005, 353(5): 123-132.
- [4] Bezzak A, Tu D, Seymour L, Clark G, 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): 3831-7.
- [5] 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.
- [6] Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Clin Oncol, 2004 Aug 15, 22(16): 3238-47.

[收稿日期:2010-02-23]