

厄洛替尼治疗化疗失败晚期非小细胞肺癌的临床观察

朱辉 李鹏 王启鸣 王慧娟 闫相涛 张国伟 马智勇

【摘要】 目的 探讨厄洛替尼 2 线或 3 线治疗化疗失败晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效及不良反应。**方法** 收集 2008 年 3 月至 2010 年 6 月化疗失败的ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者 45 例,口服厄洛替尼 150 mg/次,每日 1 次,直至疾病进展,观察其临床疗效及不良反应,并进行随访,应用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析。**结果** 45 例患者随访截止日期为 2010 年 9 月 30 日。厄洛替尼治疗总有效率为 42%,疾病控制率为 77.8%,中位无进展生存时间为 8 个月,中位总生存时间为 15 个月。主要不良反应为 1~2 度的皮疹和腹泻。**结论** 厄洛替尼是治疗化疗失败晚期 NSCLC 患者的有效药物,对于我国表皮生长因子 (EGFR) 状态不明的患者仍然能够达到很好的疗效,并且无严重不良反应。

【关键词】 厄洛替尼;晚期非小细胞肺癌

Clinical study on the efficacy and safety of erlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer with failed prior chemotherapy ZHU Hui, LI Peng, WANG Qi-ming, WANG Hui-juan, YAN Xiang-tao, ZHANG Guo-wei, MA Zhi-yong. Department of Internal Medicine, Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450008, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and adverse reaction of erlotinib in 2nd and 3rd treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with failed prior chemotherapy. **Methods** Patients with advanced NSCLC (ⅢB/Ⅳ stage), who failed to prior chemotherapy, were recruited in this study, from March 2008 to June 2010. Erlotinib was given orally to the patients at 150 mg/d, once daily until disease progression. The clinical outcome and adverse reaction were observed. Patients were followed up. Kaplan-Meier method was used to perform survival analysis. **Results** Forty-five NSCLC patients were enrolled into the study and followed up until September 30, 2010. 42% patients with complete response and partial response. Disease control rate was 77.8%. Median time to progression and median overall survival period were 8 and 15 months, respectively. The main adverse reactions are I to II grade skin rashes and diarrhea. **Conclusions** Erlotinib is an effective agent in treatment of advanced NSCLC patients after failure of chemotherapy. It is also effective in treating the patients of our country with unknown EGFR mutation status, and the tolerance is well.

【Key words】 Erlotinib; Advanced non-small cell lung cancer

据最新流行病学调查数据显示,肺癌是我国发病率和病死率上升最快的癌症,卫生部公布第 3 次死因调查中,肺癌在我国癌症死因中占首位,占全部癌症死因的 22.7%^[1]。肺癌中有 80% 的患者为非小细胞肺癌 (NSCLC),由于肺癌发病隐匿,早期症状不明显,容易被人们忽视,50% 的肺癌患者发现时已是ⅢB/Ⅳ期。一线或二线化疗失败后,NSCLC 患者 PS 评分较差,很难再接受 3 线化疗或其他抗肿瘤治疗。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的出现改变了部分 NSCLC 患者化疗失败后无药可用的尴尬

局面。对于非选择人群,BR21 研究证实,ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 化疗失败的患者应用厄洛替尼治疗显著优于安慰剂^[2]。在 EGFR 突变人群中,西班牙的 SLOG 研究显示,2 线应用厄洛替尼的无疾病进展时间 (PFS) 达到 13 个月,中位生存时间 (OS) 达到 27 个月,远远突破了化疗中位 OS 徘徊在 1 年的瓶颈^[3]。最新的 2010 年第 2 版 NCCN 指南指出,对于ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者 PS 评分为 0~4 分者,均可选择厄洛替尼进行 2 线或 3 线治疗。亚裔 NSCLC 患者的表皮生长因子受体 (EGFR) 突变率在 30% 左右,高于西方国家的 10%^[3-4]。在我国,厄洛替尼治疗化疗失败后 NSCLC 的临床研究较少,缺乏相关的临床数据。本研究总结了我国化疗失败后 NSCLC 患者应用厄洛替尼治疗的不良反应以

及疗效;通过对比患者的临床病理资料,分析影响生存时间的因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料:收集2008年1月至2010年6月我科ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者45例,男24例,女21例,中位年龄59岁,PS评分0~2分,先前均接受过化疗,中位化疗方案数为1.5个(1~4个)。按照第7版 ISALC 分期标准进行分期。

1.2 治疗方法:从入组开始口服厄洛替尼(特罗凯,美国罗氏公司)150 mg/次,每日1次,直至肿瘤进展或因不良反应不可耐受而终止治疗。

1.3 疗效及不良反应评价标准:根据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版进行疗效评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),统计有效率(RR)和疾病控制率(DCR)。按时复查血常规,肝、肾功能,头部及胸部CT,腹部彩超等进行疗效判断。无进展生存时间(PFS)指从患者首次应用厄洛替尼开始直至疾病进展;总生存期指从患者明确诊断开始直至死亡或未次随访。随访时间截至2010年9月30日。依据美国国立癌症协会通用毒性标准CTC 3.0版,进行不良反应观测、记载和评价。

1.4 统计学方法:使用SPSS 13.0统计软件进行数据处理分析。应用Kaplan-Meier进行生存分析。应用卡方检验,比较不同因素在缓解率的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本特征及与客观缓解率的相关性:观察入组患者共45例,CR 2例(4%),PR 17例(38%),SD 16例(36%),PD 10例(22%);客观缓解率为42.2%,疾病控制率达77.8%。腺癌患者的客观缓解率显著好于鳞癌($P = 0.020$);性别、年龄、转移部位数目、吸烟史、先前化疗方案均与客观缓解率无关($P > 0.05$),见表1。

2.2 生存分析:本组45例患者,末次随访日期为2010年9月30日,随访时间9~58个月。通过Kaplan-Meier进行生存分析,中位PFS为8个月(95% CI, 3.7~12.3),OS为15个月(95% CI, 8.8~21),见图1~2。截至随访日期仍有31例患者存活。

2.3 治疗相关不良反应:45例患者中主要的治疗相关不良反应为皮疹32例(71%)、腹泻15例(33%)、疲劳3例(7%)、皮肤干燥2例(4%)、肺间质性改变1例(2%)。皮疹和腹泻多为1~2度不良反应,对症处理多数缓解。未发现肝、肾毒性。

表1 患者基本特征与客观有效率的关系

患者基本特征	例(%)	RR(例)	P值
性别			
男	24(53)	9	0.493
女	21(47)	10	
年龄			
≥65岁	30(67)	14	0.393
≤65岁	15(33)	5	
病理类型			
腺癌	32(71)	17	0.020
鳞癌	13(29)	2	
转移部位数目			
1个	34(76)	14	0.803
≥2个	11(24)	5	
吸烟史			
是	25(56)	9	0.345
否	20(44)	10	
先前化疗方案数			
1个	27(60)	11	0.805
≥2个	18(40)	8	

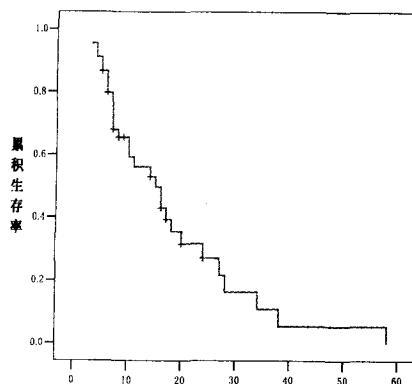


图1 总生存时间(月)

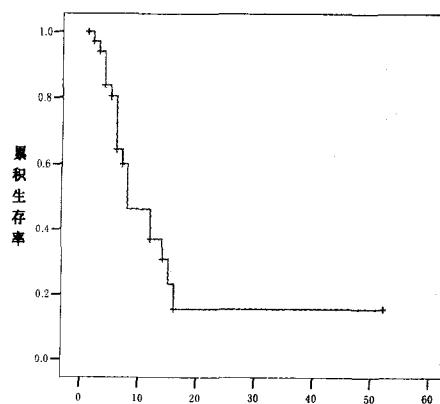


图2 无疾病进展生存时间(月)

3 讨论

通过本次临床观察,发现厄洛替尼治疗化疗失败

的晚期 NSCLC 患者具有较好的疗效,45 例患者中,有 35 例患者达到疾病控制,临床获益率高达 77.8%;并且不良反应可耐受,能够作为我国化疗失败后晚期 NSCLC 患者的解救治疗。由于本次临床观察样本量小,患者基本特征与厄洛替尼疗效无显著的相关性,腺癌患者的客观缓解率显著优于鳞癌患者。另外因为入组观察的患者均为晚期患者,大多数为细胞学诊断,而目前检测 EGFR 突变的技术多需要组织学标本,因此本研究中有 6 例患者进行了 EGFR 突变检测,2 例 19 外显子突变,4 例突变阴性。

周崧雯等^[5]进行的厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究,入组的 50 例患者为先前经过 1~2 个化疗方案治疗的 III B/IV 期 NSCLC 患者,结果显示 DCR 达到 83%,中位 PFS 为 7 个月,中位 OS 为 13.7 个月。陆舜等^[6]报道,厄洛替尼治疗 40 例复治晚期 NSCLC,结果显示,39 例可评价疗效,中位 OS 为 10.2 个月,中位 PFS 为 7.8 个月,疾病控制率为 76.9%。在我们的临床研究中,有 1 例 63 岁男性腺癌患者口服厄洛替尼治疗 52 个月,最近一次评价疗效仍为完全缓解。并且 45 例患者中,有 32 例腺癌患者(71%)可能 EGFR 突变率较高,因此我们研究中的 OS 超过 1 年达到 15 个月,略长于前两项研究的结果。

2010ASCO 大会上,Kasahara 等^[7]报道,通过检测血清中肝细胞生长因子(HGF)能够预测 EGFR-TKI 治疗的疗效,在接受 EGFR-TKI 治疗的 95 例 NSCLC 患者中,分别检测表皮生长因子(EGF)、EGFR、HGF 等指标,结果提示,血清中 HGF 高水平与较短的 PFS 和 OS 显著相关($P < 0.01$)。另外也有学者进行血液中 EGFR 突变检测^[8],在 230 例患者中,检测出 79 例患者血清中存在 EGFR 突变,经与组织中 EGFR 突变情况对比有 63 例(79.7%)相符合。因此,进行血清

中 EGFR 突变检测也将成为晚期 NSCLC 预测 EGFR-TKI 疗效的主要手段。

总之,厄洛替尼治疗化疗失败晚期 NSCLC 的疗效确切,对于我国 EGFR 状态不明的患者仍然能够达到较高的有效率,提高患者生存时间,并且不良反应可耐受。通过血液检测 EGFR-TKI 疗效相关的因素,尤其是对于无法取得组织学标本的患者,将成为今后发展的方向。

参考文献

- [1] 全国肿瘤防治研究办公室. 中国恶性肿瘤死亡调查研究(1990-1992)[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:82-101.
- [2] 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.
- [3] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. N Engl J Med, 2009,361(10):958-967.
- [4] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010,362(25):2380-2388.
- [5] 周崧雯,严令华,任胜祥,等. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 肿瘤,2008,28(9):780-785.
- [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] Kasahara K, Arai T, Sakai K, et al. Impact of serum hepatocyte growth factor on treatment response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2010,16(18):4616-4624.
- [8] Bai H, Mao L, Wang HS, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in chinese patients with stages III B to IV non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol 2009,27(16):2653-2659.

(收稿日期:2010-12-25)

(本文编辑:杨帆)

(上接 30 页)界值时,诊断异位妊娠发生的敏感性为 87.64%,特异性为 73.33%,假阳性率为 26.67%,假阴性率为 14.17%,阳性预测值为 82.98%,阴性预测值 80.00%。由于采用 β -HCG 检测方法及由此建立的阴式 B 超能分辨妊娠的最低 β -HCG 水准不同,可能对结果产生重要影响。超过这一水准时,由于血 β -HCG 浓度高使内膜受妊娠黄体分泌雌孕激素影响增加,从而使内膜增厚,此时内膜厚度可能对诊断早期异位妊娠失去意义。我们在研究中固定阴式 B 超专业人员,严格区分内膜积液性质,对病理性积液、积血均排除在计算范围之外,我们分析均为有症状的异位妊娠患

者。将来应开展对宫内膜厚度 ≤ 10 mm、血 β -HCG ≤ 1500 IU/L 疑似异位妊娠患者动态监测宫内膜厚度、血 β -HCG 水平,并增加孕酮浓度监测,这样对诊断早期异位妊娠的价值更具重要意义。

参考文献

- [1] 刘珠凤,黄荣丽. 异位妊娠的早期诊断方法[J]. 中国实用妇科与产科杂志,1998,14(1):51-52.
- [2] 樊世荣. 绒毛膜促性腺激素和孕酮检测在异位妊娠诊治中的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2000,16(4):200-201.
- [3] 朱晓平,陈富强. 超声测定子宫内膜厚度对疑似异位妊娠患者的预测价值[J]. 重庆医学,2004,33(1):69-70.

(收稿日期:2010-12-28)

(本文编辑:傅利霞)