

厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效和安全性研究

尤青海¹ 张丹¹ 牛成成²

【摘要】 目的 评价厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效。**方法** 21 例确证的化疗失败的Ⅲb/Ⅳ期 NSCLC 患者入组,给予厄洛替尼 150mg/d 口服,直至疾病进展,观察近期疗效和不良反应。**结果** 21 例患者中完全缓解 0 例,部分缓解 7 例,客观缓解率为 33.3%;稳定 6 例,疾病控制率为 61.9%;女性疾病控制率优于男性($P < 0.05$),而吸烟、肿瘤类型、皮疹及腹泻均与客观缓解率和疾病控制率无关($P > 0.05$);主要毒副反应为 1/2 度皮疹和腹泻,发生率分别为 80% 和 42.9%。**结论** 厄洛替尼能有效治疗晚期 NSCLC,女性疗效更佳,且不良反应少。

【关键词】 非小细胞肺癌;厄洛替尼;晚期

Study on the short-term efficacy and safety of erlotinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer

YOU Qing-hai, ZHANG Dan, NIU Cheng-cheng ¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Hefei 230022, China

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term efficacy and safety of erlotinib on advanced non-small lung cell cancer (NSCLC). **Methods** Twenty-one patients with advanced NSCLC (Ⅲb/Ⅳ stage), who failed to prior chemotherapy, were enrolled in the study. Erlotinib (150 mg) was orally administered daily. **Results** There were zero patients who got complete remission, seven patients who got partial remission and six patients whose condition was stable in total patients. Therefore, the objective remission rate is 33.3% and the disease control rate is 61.9%. The disease control rate of the female is prior to the male in the treatment efficacy of erlotinib ($P < 0.05$). However, other correlation factors including smoking, tumor type, skin rash and diarrhea did not affect the objective remission rate and the disease control rate of erlotinib, respectively (all $P > 0.05$). The major adverse reactions of erlotinib were skin rash with the incidence of 80% and diarrhea with the incidence of 42.9%, which were mostly in I/II degree. **Conclusion** Erlotinib is effective in treatment of advanced NSCLC with minor adverse reactions and its treatment efficacy in the female is prior to that in the male.

【Key words】 non-small cell lung cancer;erlotinib;advanced

80% 原发性支气管肺癌为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中大部分确诊时已为晚期,化疗成为有限的治疗手段之一。对于含铂药物化疗失败的晚期 NSCLC 患者,新的分子靶向药物,如厄洛替尼、吉非替尼给治疗带来曙光^[1],因其可试用于两个或两个以上化疗方案失败的晚期 NSCLC 三线治疗。现对我院 2010 年 8 月~2011 年 8 月使用厄洛替尼治疗的 21 例晚期 NSCLC 患者近期疗效及毒副反应进行小结。

资料与方法

一、患者入组标准:(1)细胞学或组织学证实为 NSCLC,按 2010 年 NSCLC 临床实践指南(中国版)TNM 分期标准:Ⅲb/Ⅳ期;(2)均为一线和/或二线化疗失败患者;(3)血常规及血生化检查正常。排除标准:有严重心肺基础疾病,包括间质性肺病;有习惯性腹泻和皮疹。

共 21 例患者入组,平均年龄(62.9 ± 11.4)岁,男 6 例,女 15 例;不吸烟 17 例,吸烟 4 例;腺癌 17 例,鳞癌 4 例。均给予 2~4 周期吉西他滨/多西他赛/培美曲赛+顺铂方案化疗。化疗失败后行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变检测阳性 6 例。

二、治疗方法 口服厄洛替尼(瑞士,罗氏公司),150 mg/QD,直至肿瘤进展、死亡、因毒副作用不能耐受或经济原

因而终止治疗。服药期间停用其他抗癌药物。

三、疗效评价 服药前一月内收集临床资料作为基线值。

(1)生活质量评价:行为状态(performance status, PS)评分;(2)临床疗效评价按照实体瘤疗效评价标准(RESIST 标准)^[2]进行:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。客观有效率包括经至少相隔 4 周确认的 CR 及 PR (CR + PR 所占百分比);疾病控制率包括确认的肿瘤缓解及 SD 患者(CR + PR + SD 所占百分比)。此外,无疾病进展时间(progression-free survival, PFS):从服药至病情或病灶进展或有新发病灶的时间;(3)药物毒副评价标准为美国国家癌症研究院制定的毒性评价标准(CTCAE,第三版)^[3]。

四、统计学方法 SPSS 10.0 软件分析数据,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异显著, kaplan-Meier 进行生存分析。

结 果

一、临床疗效 所有病例随访 2~12 个月,3 例患者服药 2 月后因经济原因终止治疗。21 例患者无 CR, PR 7 例,客观缓解率为 33.3%;SD 6 例,疾病控制率为 61.9%;疾病进展 8 例(38.1%)。EGFR 突变阳性 6 例中 PR 3 例,客观缓解率为 50%,SD 1 例,疾病控制率为 66.7%。

二、影响临床疗效的相关因素分层分析 见表 1,女性客观缓解率和疾病控制率均高于男性,但组间比较,客观缓解率无显著性差异($P > 0.05$),疾病控制率差异显著($P < 0.05$)。再将是否吸烟、肿瘤类型以及有无皮疹和是否腹泻患者分别

进行分组比较,发现组间客观缓解率和疾病控制率均无显著性差异($P>0.05$)。

表 1 影响临床疗效的相关因素分层分析

临床特点	客观缓解率(%)	χ^2 值	P 值	疾病控制率(%)	χ^2 值	P 值
性别		1.050	0.306		7.289	0.007
男	16.7			16.7		
女	40.0			80.0		
吸烟情况		0.643	0.422		3.869	0.049
吸烟	25.0			25.0		
不吸烟	47.1			76.5		
病理类型		0.154	0.694		0.297	0.586
腺癌	35.3			64.7		
非腺癌	25.0			50.0		
皮疹		2.524	0.112		0.777	0.387
有	46.2			69.2		
无	12.5			50.0		
腹泻		0.875	0.350		1.683	0.195
有	44.4			77.8		
无	25.0			50.0		

三、生活质量情况 21 患者中 13 例厄洛替尼治疗后 PS 评分较基线值下降 1 分,11 例下降 2 分,3 例下降 3 分。

四、肿瘤进展时间 全组随访至 2011 年 08 月 20 日,21 例患者中位 PFS 为 8.9 个月,95% 可信区间为 7.1 个月 ~ 10.8 个月。

五、不良反应 服用厄洛替尼后的不良反应见表 2:皮疹 13 例(61.9%, 13/21),出现时间为 5 ~ 15 天,未出现 4 度皮疹;腹泻 9 例(42.9%, 9/21),多在用药后 12 天内出现,表现为大便次数增多(2 ~ 4 次/天);5 例(23.8%, 5/21)出现服药后食欲下降;3 例出现粒细胞减少。以上不良反应多为 1/2 度。

表 2 厄洛替尼治疗的主要毒性分级(%)

项目	NCI 常见毒性分级标准				
	0	1	2	3	4
皮疹	38.1(8/21)	33.3(7/21)	23.8(5/21)	4.8(1/21)	0(0/21)
腹泻	57.1(12/21)	38.1(8/21)	4.8(1/21)	0(0/21)	0(0/21)
肝转氨酶升高	81.0(17/21)	9.5(2/21)	9.5(2/21)	0(0/21)	0(0/21)
粒细胞下降	85.7(18/21)	9.5(2/21)	4.8(1/21)	0(0/21)	0(0/21)
食欲下降	76.2(16/21)	19.1(4/21)	4.8(1/21)	0(0/21)	0(0/21)
呕吐	90.5(19/21)	4.8(1/21)	4.8(1/21)	0(0/21)	0(0/21)

讨 论

厄洛替尼作为选择性的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,独特的靶向治疗成为近年 NSCLC 治疗最重要的进展之一^[4]。厄洛替尼因其能降低肿瘤细胞粘附、促进肿瘤细胞凋亡、增强化疗敏感性而被用于一线化疗失败后 NSCLC 的二、三线治疗。对于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者,厄洛替尼已成为疗效显著的一线治疗药物。

厄洛替尼具有更高的暴露浓度,可以克服肿瘤组织内存

在的 EGFR 突变的异质性以及亚裔不/少吸烟 + 腺癌的 EGFR 突变率为 60%,所以本研究给予 21 例化疗失败的晚期 NSCLC 患者厄洛替尼单药口服,结果提示厄洛替尼的客观缓解率和疾病控制率分别达 33.3% 和 61.9%,与国内研究^[5]报道的结果接近,但高于 Shepherd 等^[4]研究结果,可能因为病例均为亚裔、且大部分为腺癌和非吸烟患者。本研究发现女性患者疾病控制率优于男性,与 Shepherd 等研究一致^[4];客观缓解率女性虽高于男性,但无统计学差异,且是否吸烟、肿瘤类型均不影响厄洛替尼的临床治疗效果,这与既往研究不一致,可能因为样本量偏小。此外,厄洛替尼治疗效果还表现在生活质量改善:大部分治疗有效患者 PS 评分均明显下降,表现为能自由活动、生活自理和无胸闷、咳嗽等不适。

Shepherd 等^[4]已证实厄洛替尼可显著延长晚期 NSCLC 的中位无疾病进展期和总生存期,由于本组病例有限,且死亡病例少和观察时间短导致截尾数值多,所以本研究未进行生存分析,试分析 PFS,发现中位 PFS 为 8.9 个月,与国内报道^[5]接近,进一步提示厄洛替尼疗效显著,尚需扩大样本和延长观察时间进一步证实厄洛替尼治疗 NSCLC 的远期疗效。

本研究发现厄洛替尼主要不良反应有皮疹、腹泻、肝转氨酶升高、粒细胞减少、食欲下降及呕吐,未出现间质性肺病,与既往研究一致^[5]。其中皮疹发生率 61.9%,主要发生于颜面部、胸背部,皮肤干燥、增厚及皲裂;腹泻发生率 42.9%,多为糊状便或稀水样便。大部分不良反应患者均能很好耐受。在临床工作中部分医师和患者存在错误观点,认为厄洛替尼主要不良反应如皮疹、腹泻过重,其疗效越显著,本研究分析发现皮疹和腹泻并不影响厄洛替尼的客观缓解率和疾病控制率。

总之,厄洛替尼能有效治疗晚期 NSCLC,女性疗效更佳,且不良反应少。研究者在临床工作中也发现以下问题:治疗费用高导致部分患者中途停药;原发病灶吸收明显,但远处转移病灶(骨转移、淋巴结转移)基本无改善;一线、二线化疗失败的 NSCLC 患者是否需要 EGFR 突变检测(部分医保要求 EGFR 突变检测阳性才予报销),以上问题值得在临床应用中探讨。

参考文献

[1] 王威. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 10 例临床体会[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(11): 1652 - 1653.

[2] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87(12): 881 - 6.

[3] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176 - 181.

[4] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Giuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123 - 132.

[5] 陆舜, 李子明, 成柏君, 等. 厄罗替尼治疗复治晚期非小细胞的临床分析[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(9): 711 - 715.

[收稿日期: 2011 - 08 - 20]