

厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

李文新, 沙如拉, 乌云高娃, 那 顺, 包佳琪, 苏日拉

(内蒙古自治区人民医院 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特市 010020)

摘 要:目的:本研究旨在探讨厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效、影响因素和毒副作用。方法:对接受过1个周期以上含铂化疗方案失败的晚期非小细胞肺癌病人,每天口服150mg厄洛替尼直至疾病进展或出现不能耐受的毒副作用,观察疗效、生存时间和不良事件。结果:2008-12~2010-12,共有60例入组,全组60例病人均可以评价疗效,其中CR3例(5%),PR25例(41.7%),SD20例(33.3%),PD12例(20%),RR为46.7%,DCR48例(80%)。中位无进展生存期10.2mo,中位生存期16.3mo,1年生存率66.7%。腺癌病人无进展生存期8.5mo,非腺癌病人为3.2mo,差异有统计学意义($\chi^2 = 15.944, P = 0.001$);未出现皮疹者中位无进展生存期1.2mo,出现皮疹者8.2mo,出现皮疹者较未出现皮疹者总生存期明显延长($\chi^2 = 19.377, P = 0.001$)。最常见的毒副反应为皮疹(90%)和腹泻(11.7%),多为轻、中度。结论:厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效明确,不良反应较轻,耐受性较好。

关键词:非小细胞肺癌;厄洛替尼;靶向治疗

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

文章编号:1004-2113(2011)06-0450-06

CLINICAL OBSERVATION OF ERLOTINIB IN THE TREATMENT OF ADVANCED NON - SMALL CELL LUNG CANCER

LI Wen - xin, Sarula, Wuyungaowa, et al.

(Department of Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010020 China)

Abstract: objective: To evaluate the efficacy, influencing factors and toxicity in patients with NSCLC by erlotinib. **Methods:** Patients with NSCLC who had been previously treated with at least one course of platinum based chemotherapy received 150 mg oral doses of erlotinib once daily until disease progression. Response rate, progression free survival, overall survival and toxicity profile were analyzed. **Results:** Sixty patients were enrolled into the study from 2008 - 12 ~ 2010 - 12. Among the 60 NSCLC patients, 3 patients got complete response (5%), 25 partial response (41.7%), 20 stable disease (33.3%) and 12 progressive disease (20%). The overall response rate and the disease controlled rate of erlotinib was 46.7% and 80%. The median progression - free survival time was 10.2 months; the median survival time was 16.3 months; the one - year survival rate was 66.7%. The median PFS of patients with adenocarcinoma and with non - adenocarcinoma was 8.5 months vs 3.2 months ($\chi^2 = 15.944, P = 0.001$). The median PFS of patients with rash and no rash was 8.2 months vs 1.2 months ($\chi^2 = 19.377, P = 0.001$). the most common side effects were rash and diarrhea with

收稿日期:2011-10-29;修回日期:2011-11-29

基金项目:内蒙古自治区高等科学研究项目(NJZY11120)

作者简介:李文新(1968-),男,内蒙古自治区人民医院肿瘤内科副主任医师,医学硕士。

90% and 11.7% , respectively , but usually were mild. **Conclusion:** Erlotinib is effective and safe in the treatment of advanced NSCLC patients.

Key words: non - small cell lung cancer; Erlotinib; Targeted therapy

近半个世纪以来,肺癌的发病率急剧增加,在多数发达国家中,肺癌在男性常见恶性肿瘤中占首位,女性中则占第二位,而非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的75% ~ 80%,是中国及世界癌症死亡的首位原因^[1,2]。约1/3病人确诊时已属局部晚期或有远处转移,失去手术机会,故预后差,生存期短。目前晚期 NSCLC 的标准治疗是以铂类为基础的联合第3代化疗药物组成的一线化疗方案,其有效率30% ~ 40%,中位生存期9 ~ 11mo,2a生存率20%,且易产生耐药性,限制了治疗方案的选

择^[3]。近年来,随着分子生物学及分子病理学等技术的不断发展,分子靶向治疗使 NSCLC 治疗发生了较大的变化,厄洛替尼是其中代表药物之一,它以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点,阻断肿瘤细胞的生长信号,使肿瘤细胞发生凋亡,目前已被做为非小细胞肺癌的二、三线治疗。本研究总结了2008 - 12 ~ 2010 - 12应用厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 60例,对其疗效、生存期和不良反应进行观察,现将结果报道如下。

表1 肺癌病人临床特征与疗效的关系

Tab.1 The relationship between clinical feature and effectiveness of lung cancer patients

临床特征	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	χ^2	P	
性别	男性	32	0	14	12	6	43.8	0.234	0.628
	女性	28	1	13	9	5	50.0		
年龄	≥65	11	0	6	3	2	54.5	0.336	0.562
	<65	49	1	21	18	9	44.9		
ps 评分	0 - 1	51	1	24	18	8	49.1	0.257	0.612
	2 - 3	9	0	3	3	3	33.3		
病理类型	腺癌	41	1	21	11	8	53.7	2.543	0.111
	非腺癌	19	0	6	10	3	31.6		
吸烟史	有	34	0	13	14	7	38.2	2.241	0.134
	无	26	1	14	7	4	57.7		
皮疹	有	47	1	26	13	7	57.4	10.129	0.002
	无	13	0	1	8	4	8.7		

表2 有效率的 Logistic 多因素分析

Tab.2 Multivariate analysis by Logistic of Efficient

变 量	OR	95% CI	P 值
性 别	0.78	0.233 ~ 1.882	0.585
年 龄	0.93	0.887 ~ 1.143	0.334
病理类型	9.88	2.033 ~ 76.397	0.034
吸烟史	3.33	1.223 ~ 8.797	0.298
PS 评分	0.87	0.372 ~ 1.889	0.547
皮 疹	9.04	3.375 ~ 19.978	0.013

1 资料与方法

1.1 入组标准

①组织学或细胞学诊断证实为无法手术切除的、局部晚期、复发或转移的ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌;②>18周岁, ECOG 体力状态为0 ~ 3;③预期寿命至少为12wk;④病人必须接受过至少1个方案化疗,但化疗方案不能超过2个。且病人从继往治疗相关毒性恢复(CTC 分级<1级);⑤粒细胞计

数 $> 1.5 \times 10^9$, 血小板计数 $> 100 \times 10^9$; ⑥血清胆红素必须 $<$ 正常上限的 1.5 倍; ⑦血清肌肝 $<$ 正常上限的 1.5 倍或肌酐清除率 $> 60\text{mL}/\text{min}$;

表 3 Cox 模型回归无进展生存多因素分析

Tab. 3 Coxmodel multivariate regression analysis of progression-free survival

变量	回归系数	SE	OR	P
病理类型	1.121	0.362	4.087	0.001
皮疹	-2.016	0.713	0.103	0.001

表 4 肺癌病人服用厄洛替尼后毒副作用观察

Tab. 4 Toxicity observed after Lung cancer patients taking erlotinib

不良反应	n	I	II	III	IV	Rate(%)
皮疹	54	41	12	1	0	90
腹泻	7	6	1	0	0	11.7
肝功损坏	9	7	1	1	0	15
白细胞减少	2	2	0	0	0	3.3
贫血	4	3	1	0	0	6.7

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 厄洛替尼由罗氏公司生产, 剂量 $150\text{mg}/\text{次}$, 口服, $1\text{次}/\text{d}$, 直到肿瘤进展或因毒副作用不能耐受而终止治疗为止。

1.2.2 疗效评价 主要终点指标为无肿瘤进展时间 (progression free survival, PFS)、中位生存时间 (overall survival, OS) 和 1、2 年的生存率。次要终点指标为近期疗效和不良事件。

1.2.2.1 无肿瘤进展时间 为从服用厄洛替尼开始到肿瘤进展的时间。

1.2.2.2 近期疗效 治疗后第 4wk、第 8wk 行胸部 CT 和相关部位的影像学检查, 评价近期疗效。根据实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor, RECIST)^[3,4] 分为: 完全缓解 (complete response, CR), 部分缓解 (partial response, PR), 稳定 (stable disease, SD), 疾病进展 (progressive disease, PD)。完全缓解 + 部分缓解为近期有效率 (response rate, RR), 完全缓解 + 部分缓解 + 稳定为疾病控制率 (disease control rate, DCR)。完全缓解和部分缓解的病人需在 4wk 后确认疗效。

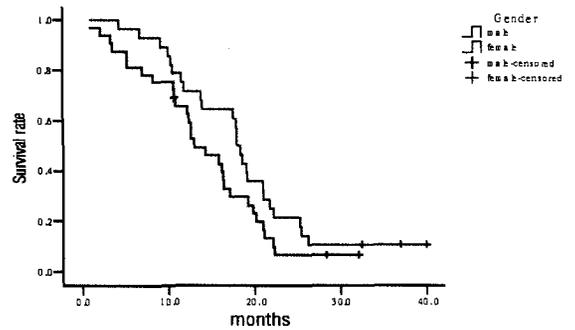


图 1 不同性别病人的生存曲线比较

Fig. 1 The comparison Survival curves of patients with different gender

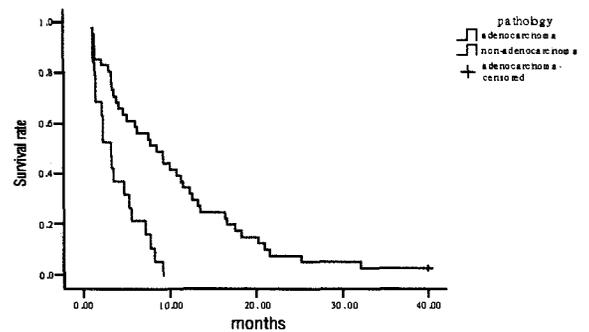


图 2 腺癌与非腺癌病人的无进展生存曲线比较

Fig. 2 The survival curves of Adenocarcinoma and lung cancer patients

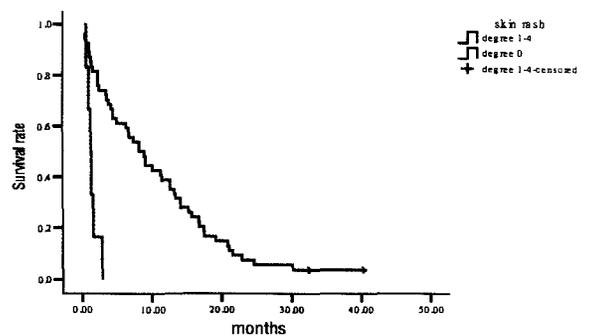


图 3 有皮疹与无皮疹病人的无进展生存曲线

Fig. 3 The survival curves of skin rash patients and no skin rash

1.2.3 毒性反应 根据美国国立癌症研究所制定的通用药物毒性反应标准 (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria, NCI - CTC) 对各种不良事件进行评价。每位病人服药后详细记录不良反应发生时间、程度, 服药后每 4wk 复查一次肝肾功能及血常规。

1.2.4 随访 所有病人在疗效确定之后每 8wk

复查1次,随访内容包括体检、胸部CT、血常规和血生化检查,临床有怀疑转移的病人加做该部位的影像学检查,如颅脑MRI,全身骨扫描、或腹部CT检查,疾病进展停止服药的病人仍继续接受随访,但只观察终点事件的发生,随访截止时间为2010-12-30,仍然生存的病例列为截尾数据。

1.3 统计学处理

应用SPSS13.0软件进行数据处理。各临床指标与疗效的相关性比较采用单因素 χ^2 检验、Fisher精确检验和多因素Logistic回归分析;生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验以及COX多因素生存模型。

2 结果

2.1 入组病人基线情况

对2008-12~2010-12我院60例接受厄洛替尼(erlotinib)EAP(Expanded Access Program)项目治疗的复治晚期非小细胞肺癌病人的临床资料进行分析。60例病人中,男性32例,女性28例;年龄33~77岁,中位年龄55岁;病理类型:腺癌41例,非腺癌19例;功能状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG评分):1分52例,2分5例,3分3例。

2.2 近期疗效评价

全组60例病人均可以评价疗效,其中CR3例(5%),PR25例(41.7%),SD20例(33.3%),PD12例(20%),RR为46.7%,疾病控制率(DCR)80%。

2.3 不同特征病人的疗效差异

将病人按照不同特征分组进行疗效的统计学分析,其结果显示腺癌病人的RR高于非腺癌病人(53.7% vs 31.6%),非吸烟病人的有效率高高于吸烟病人(57.7% vs 38.2%),男性病人有效率略低于女性病人(43.8% vs 50.0%),但上述三组有效率差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表1)。进一步通过Logistic多因素回归分析显示病理类型为腺癌、有皮疹病人的治疗有效率显著高于病理类型为非腺癌、无皮疹的病人,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表2)。

2.4 生存分析

病人随访至2010-12-31。全组病人的中位无进展生存期10.2mo,中位生存期16.3mo,1a生存率66.7%。其中男性中位生存期13.0mo,女性中位生存期18.0mo,不同性别间生存期差异无统计学意义($\chi^2 = 2.334, P = 0.127$) (图1);腺癌病人无进展生存期8.5mo,非腺癌病人为3.2mo,差异有统计学意义($\chi^2 = 15.944, P = 0.001$) (图2);未出现皮疹者中位无进展生存期1.2mo,出现皮疹者8.2mo,出现皮疹者较未出现皮疹者生存期明显延长($\chi^2 = 19.377, P = 0.001$) (图3);COX多因素生存分析结果提示腺癌病人以及治疗过程中出现皮疹的病人在无进展生存期方面有优势(表3)。

2.5 毒副反应评价

不良反应中发生率最高的为痤疮样皮疹,为90%,多为1-2度,仅1例为3度,多可自行消退,亦可在服药过程中再次出现。腹泻较少见,且均为1-2度,未停药,均自行好转。有15%的病人出现IBIL增高,均为1-2度,口服保肝药物同时继续服药,无因此而减量或停药者。有个别病人出现1度WBC、Hb降低,无需特殊处理。60例病人未出现间质性肺炎(表4)。

3 讨论

自20世纪90年代以来,靶向治疗渐渐进入人们视野,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜的酪氨酸激酶受体,在NSCLC中高表达^[5-10]。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)给晚期NSCLC治疗带来新的选择。厄洛替尼(erlotinib, 特罗凯)是新型、高效小分子HER1/EGFR酪氨酸激酶抑制剂,2006年在中国上市用于非小细胞肺癌病人的治疗^[11]。它通过抑制ATP与细胞内酪氨酸激酶的结合,抑制磷酸化,进而阻断信号传导,阻碍肿瘤的生长、转移和血管生成,诱导细胞凋亡。

全球多中心III期临床研究BR.21结果显示^[12,13],厄洛替尼治疗组的有效率为8.9%(安慰剂组<1%),疾病控制率为44%(安慰剂组29%),MST为6.7mo(安慰剂组4.7mo),1a生存

率为 31% (安慰剂组 22%)。该研究第一次证实了与安慰剂相比,厄洛替尼可以延长晚期复治非小细胞肺癌病人的生存期。随后开展的 TRUST 研究^[14]示,所有病人的 DCR 为 68%,中位无进展生存期(PFS)为 14.3wk,1a 生存率为 38.6%。亚洲病人 DCR 为 78%,PFS5.78mo,1a 生存率为 60%。我们所观察到的有效率为 46.7%,中位无进展生存期 10.2mo,中位生存期 16.3mo,1a 生存率 66.7%。明显优于 BR21 研究结果,与 TRUST 研究亚裔亚组结果相近。

BR.21 研究结果示,不同体力状态、性别、组织学类型、种族及吸烟状态的病人均有获益,而在女性、非吸烟者、亚裔、腺癌病人中疗效较好。EGFR 突变与厄洛替尼的敏感性有关^[15],而 EGFR 突变在女性、亚裔、腺癌、非吸烟者中发生率较高^[16-18],我们在研究中观察到腺癌病人的有效率高高于非腺癌病人(53.7% vs 31.6%),非吸烟病人的有效率高高于吸烟病人(57.7% vs 38.2%),但有效率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。可能与例数较少有关。但我们在研究中观察到腺癌病人无进展生存期 8.5mo,非腺癌病人为 3.2mo,差异有统计学意义($\chi^2 = 15.944, P = 0.001$) (图 2);从另一方面反映了厄洛替尼对腺癌病人的疗效要优于非腺癌病人。本研究中未观察到性别对疗效的影响,在可评价疗效的 60 例病人中男性 32 例,女性 28 例,男性与女性病人的客观有效率分别为 43.8% 和 50%。在全部 60 例病人中,男性与女性病人的中位生存期分别为 13.0mo 和 18.0mo,女性的中位生存期较男性延长了 5mo,但差异无统计学意义,需要在以后的研究中扩大病例数继续观察。

BR.21 研究的多因素分析显示,亚裔、腺癌、非吸烟是生存的独立预后因素^[13]。我们在研究中通过 Logistic 多因素回归分析显示病理类型为腺癌、有皮疹病人的治疗有效率显著高于病理类型为非腺癌、无皮疹的病人,差异有统计学意义($P < 0.05$)。未出现皮疹者中位无进展生存期 1.2mo,出现皮疹者 8.2mo,出现皮疹者较未出现皮疹者总生存期明显延长($\chi^2 = 19.377, P = 0.001$)。采用 COX 多因素生存分析结果提示腺癌病人以及治疗

过程中出现皮疹的病人在无进展生存期方面有优势。

另外,目前报道第三代化疗方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的有效率为 25% - 35%,1a 生存率在 30% ~ 40%,2a 生存率为 10% ~ 15%^[19]。而在本研究中,厄洛替尼作为二线、三线治疗晚期非小细胞肺癌的 1a 生存率 66.7%,2a 生存率 11.67%,如果加上一线化疗维持时间,部分病人生存期已经超过 5a,这提示晚期肺癌开始真正成为一种慢性病。

在安全性方面,研究中观察到主要毒副作用为皮疹和腹泻,皮疹发生率为 90%,腹泻发生率为 11.7%,未发生 3 度以上腹泻。国外报道皮疹发生率 67% ~ 75%,腹泻发生率 54% ~ 56%,较国外报道高^[20,21],这可能与缓解率较高,生存时间较长相关。有 9 例病人出现肝功能异常(胆红素升高),需中断治疗,但通过减量或停药后病人仍可继续厄洛替尼治疗,在日本的一项 II 期临床试验中,60 例肺癌病人中有 4 例出现间质性肺炎(6.7%)^[22],BR.21 研究中 485 例肺癌病人中有 3 例出现间质性肺炎(0.62%)^[13],本研究到目前为止尚未观察到间质性肺炎的发生。总的说来,厄洛替尼耐受性良好。

综上所述,厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 具有良好的疗效,并且毒副反应轻微,为晚期 NSCLC 病人提供了新的希望。厄洛替尼在耐受性和方便性上的优势是化疗无法相比的,对于经多次化疗疗效欠佳或不能耐受化疗及不愿接受化疗的病人,能改善症状及提高生活质量,为这些病人提供了安全有效的治疗新途径。另外,要正确选择其目标治疗人群,充分认识各类分子标志物对靶向药物治疗的预测价值,进一步完善辅助检查技术(FISH 基因测序等)、积累临床使用经验、建立不良反应应对措施,为临床选择靶向治疗提供更有价值的依据。

参考文献

- [1] Ahmedin Jemal DVM, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, et al. Cancer Statistics, 2009 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2009; 55(4): 225 - 249

- [2] 吴一龙, 蒋国梁, 陆舜, 等. 中国肺癌临床指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007; 73
- [3] 单利, 韩志刚, 刘莉, 等. 晚期非小细胞肺癌 ERCC1 和 BRCA1 的表达及与顺铂耐药性的临床研究[J]. 肿瘤, 2009; 29(6): 571 - 574
- [4] 顾爱琴, 熊丽纹, 王慧敏, 等. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌 92 例临床观察[J]. 中国肺癌杂志, 2009; 12(12): 1305 - 1308
- [5] Helena Linardou, Issa J. Dahabreh, Dimitrios Bafaloukos, et al. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2009; 6: 352 - 366
- [6] NATHAN A. PENNELL, THOMAS J. LYNCH, JR, et al. Combined Inhibition of the VEGFR and EGFR Signaling Pathways in the Treatment of NSCLC[J]. *The Oncologist*, 2009; 14: 399 - 411
- [7] 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: 2380 - 2388
- [8] 顾岩, 孙勤暖, 付秀华, 等. 突变型 p53、MDM2、cas pase - 3 在非小细胞肺癌的表达及意义[J]. 内蒙古医学院学报, 2009; 31(1): 29 - 35
- [9] 王立红, 李国华, 孙勤暖, 等. GST - 、TOPO - II 在非小细胞肺癌化疗前的表达及其临床意义[J]. 内蒙古医学院学报, 2007; 29(3): 160 - 163
- [10] 雒晓春, 李云霞, 刘彩霞. 长春瑞滨与顺铂联合治疗非小细胞肺癌临床观察[J]. 内蒙古医学院学报, 2004; 3(26): 195 - 196
- [11] 朱利娜, 杨振君, 王士勇, 等. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国肺癌杂志, 2009; 12(12): 1229 - 1236
- [12] Eric Van Cutsem, Walter L. Vervenne, Jaafar Bennouna, et al. Phase III Trial of Bevacizumab in Combination With Gemcitabine and Erlotinib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer[J]. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 2009; 27(13)
- [13] 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
- [14] M. Ranson, M. Reck, A. Anthony, et al. Erlotinib in combination with pemetrexed for patients with advanced non - small - cell lung cancer (NSCLC): a phase I dose - finding study [J]. *Ann Oncol*, 2010; 21(11): 2233 - 2239
- [15] Martin L. Sos, Mirjam Koker, Barbara A. Weir, et al. PTEN Loss Contributes to Erlotinib Resistance in EGFR - Mutant Lung Cancer by Activation of Akt and EGFR [J]. *Cancer Res April 15, 2009*; 69: 3256
- [16] Tomoaki Tanaka, Masaru Matsuoka, Akihisa Sutani, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes [J]. *International Journal of Cancer*, 2010; 126(3): 651 - 655
- [17] Yi - hua Sun, Rong Fang, Bin Gao, et al. Comparable rate of EGFR kinase domain mutation in lung adenocarcinomas from Chinese male and female never - smokers [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2010; 31: 647 - 648
- [18] 马升军, 陈虹. EGFR 突变与 EGFR - TKIs 在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. 广东医学, 2011; 32(8): 1084 - 1086
- [19] Federico Cappuzzo, Tudor Ciuleanu MD, Lilia Stelmakh, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non - small - cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo - controlled phase 3 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2010; 11(6): 521 - 529
- [20] Alejandro Forner, Carmen Ayuso, Mar a Varela, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2009; 115(3): 616 - 623
- [21] Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005; 353(2): 123 - 132
- [22] Tamura K, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. A phase II study of the HER 1/EGFR tyrosine kinase inhibitor, erlotinib, in Japanese patients with non - small cell lung cancer previously treated with platinum - based therapy [J]. *Ann Oncol*, 2006; 17(suppl 9): 221 - 222