

盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌 III 期临床试验★

陈建华, 罗永忠, 王伟, 周文伟, 文小平
(湖南省肿瘤医院胸内科, 湖南长沙, 410013)

摘要: 目的 观察比较盐酸埃克替尼与吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效及毒副反应。方法 随机双盲双模拟、阳性药物平行对照的方法, 13 例患者接受盐酸埃克替尼 125 mg, 口服, 3 次 / 日, 或对照药为吉非替尼 250 mg, 口服, 1 次 / 日。结果 治疗晚期非小细胞肺癌, 盐酸埃克替尼的疾病进展时间(TTP)108 天, 吉非替尼的疾病进展时间(TTP)96 天, 盐酸埃克替尼总生存时间(OS)6 月, 吉非替尼 OS4.8 月。两组患者均无严重毒副反应。结论 盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效与吉非替尼疗效等同, 毒性反应低。

关键词: 盐酸埃克替尼; 非小细胞肺癌; 吉非替尼;

中图分类号: R730.5, R979.1, R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-1264(2011)05-0441-03

A phase III study on Icotinib Hydrochloride for non-small cell lung cancer

Chen Jianhua, Luo Yongzhong, Wang Wei, Zhou Wenwei, Wen Xiaoping
(Department of medicine, Hunan provincial Tumor Hospital, Changsha, Hunan, 410013)

Abstract: Objective To evaluate and compare the efficacy and toxicity between Icotinib Hydrochloride and Gefitinab on non-small cell lung cancer. **Methods** Randomized, double-blind, double-simulation, positive drug, parallel-group was adopted 13 cases administrated Icotinib Hydrochloride Tablets 125 mg, three times per day. Control group administrated Gefitinab, 250 mg once per day. **Results** Time to progress (TTP) of Icotinib Hydrochloride was 108 days, TTP of Gefitinab was 96 days, Overall survival (OS) of Icotinib Hydrochloride was 6 months, OS of Gefitinab was 4.8 months. All patients were not significantly adverse drug reaction. **Conclusions** Icotinib Hydrochloride, for the treatment of advanced non-small cell lung cancer, the therapeutic effect and low toxicity are equal to Gefitinab.

Key Words: Icotinib hydrochloride; Non-small Cell Lung Cancer; Gefitinab

晚期非小细胞肺癌的治疗一直不尽人意, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的应用使非小细胞肺癌治疗有了新的治疗方式, 目前临床上晚期非小细胞肺癌经化疗、靶向治疗生存期明显延长^[1], 但过去, 我们用的都是进口的靶向药, 如吉非替尼(易瑞沙)(英国阿斯替康公司)厄罗替尼(特罗凯)(美国罗氏公司), 我国具有完全自主知识产权的国家一

类新药, 小分子靶向药盐酸埃克替尼(凯美纳)完成 III 期临床试验。我们参加凯美纳 III 期临床试验发现其疗效不差于对照组吉非替尼(易瑞沙), 现将本院参加期 III 临床试验的结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 3 月 9 日至 2009 年 4 月

★研究项目: 国家自主创新一类新药临床实试验

作者简介: 陈建华, 女, 主任医师, 研究方向: 胸部肿瘤。E-mail: cjh_1000@163.com

18 日,我科共入组 13 例晚期非小细胞肺癌,患者均为一线化疗后进展病人,患者年龄 39 岁~69 岁,女性 1 例,男性 12 例,经病理学确诊,其中鳞癌 6 例,腺癌 6 例,鳞腺癌 1 例,按 AJCC 第六版临床分期,IV 期 12 例,IIIB 期 1 例,骨转移 3 例,肾上腺转移 2 例,肺内转移 3 例,肝转移 3 例,腹腔转移 2 例,8 例合并胸水,1 例合并腹水,PS1 分 1 例,2 分 9 例,3 分 3 例。患者治疗前,肝肾功能,心电图均正常,所以患者治疗前均经胸部腹部 CT,脑 MRI 检查,患者均有按 RECIST 标准的可观察病灶。

1.2 治疗方法 采用随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照的方法,以进口药易瑞沙为对照药,“头对头”研究。所有患者经由试验中心(北京医科院肿瘤医院)双盲随机分组,治疗组药为盐酸埃克替尼(凯美纳),125 mg,口服,3 次/日,对照组为吉非替尼(易瑞沙),250 mg,口服,1 次/日,每 4 周例行检查观察灶,及肝肾功能,三大常规,心电图,患者服药至病情进展。

1.3 疗效及毒性评价 近期客观疗效,按 RECIST 标准评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),疾病进展(PD),以 CR+PR 为有效率,以 CR+PR+SD 为疾病控制率(CDR),生活质量参考 PS 评分变化,不良反应按 NCI 标准,疾病进展时间(TTP)定义为入组开始至影像学进展时间,总生存期为人组开始至患者死亡的时间。

2 结果

13 例晚期非小细胞肺癌患者,服药 6 周评价效果,1 例因疾病进展不明显入组被剔除,其余均可评价疗效及毒副反应,6 例为凯美纳组,6 例为易瑞沙组,两组均无 CR,凯美纳组 PR2 例,SD2 例,PD2 例,凯美纳 DCR 66.6%,易瑞沙组,PR1 例,SD3 例,PD2 例,易瑞沙 DCR 66.6%,凯美纳 TTP 108 天,易瑞沙 TTP 96 天,截止时间 2011 年 8 月凯美纳总生存时间(OS)6 月,易瑞沙 OS 4.8 月。两组患者均无明显毒副反应,少数患者轻度皮疹,易瑞沙组 1 例恶心,胃痛,没有肝肾功能损害及心功能异常发生。

3 讨论

非小细胞肺癌是威胁人类健康的重要恶性肿瘤,其发病率逐年提高,70~80% 病人发现即为晚

期,晚期非小细胞肺癌治疗以内科治疗为主,既往主要为化疗,但疗效差,生存期短,近年来,表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂(TKI)的应用,为非小细胞肺癌的治疗开启了一扇新的窗户,TKI 是一种新型的小分子量肿瘤治疗药物^[2],其作用机制主要是通过抑制 EGFR 自身磷酸化而阻滞传导,能够阻断肿瘤细胞生长、增殖所必需的信号传导通路,抑制肿瘤细胞的增殖,实现靶向治疗^[3]。目前临床主要用于治疗既往接受过化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌,女性、不吸烟、肺腺癌是治疗的优势人群,对鳞癌的疗效较腺癌和肺泡癌的低^[4],但临床大量资料表明,根据肺癌患者的实际情况选用 TKI 治疗后,仍有部分肺鳞癌和其它非小细胞肺癌的患者效果比较明显,且具有良好的耐受性^[5]。但通常酪氨酸激酶抑制剂不与化疗同用,因为合用并不增加疗效^[6]。如果在一线使用需行基因检测,在 19,21 外显子突变者有效,而在二三线使用时,基因突变与否,对疗效影响不大,二三线治疗则不强调基因突变检测^[7]。凯美纳(盐酸埃克替尼)是我国研制的,具有完全自主知识产权的小分子酪氨酸激酶抑制剂,是一种高效特异性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。在对 85 种激酶的筛查中,凯美纳可强有力地选择性抑制 EGFR 及其 3 个突变体,但对剩余 81 种激酶无明显的抑制作用^[8]。与国外目前已上市的两个药吉非特尼和盐酸厄洛替尼相比,在化学结构、分子作用机理、疗效等方面类似,但具有更好的安全性。本试验中凯美瑞治疗在疾病进展时间和总生存上与易瑞沙比较均无差异,但在鳞癌患者治疗中较易瑞沙要好,不良反应更轻,有一例鳞癌患者,化疗效果不好,服药后,病灶明显缩小。另有一例患者在用药两天后,骨痛明显缓解。所有患者没有严重的毒副反应,易瑞沙组有一例患者出现严重的胃痛,经胃镜检查发现出现胃溃疡,经药物治疗治愈。虽然,我们的病例数不多,但和全国 III 期临床试验结果是一致的。发现易瑞沙和凯美纳对晚期非小细胞肺癌的疾病控制率一样。因此,国产小分子酪氨酸激酶机制剂盐酸埃克替尼是治疗非小细胞肺癌有效低毒的靶向药。

参考文献

- [1] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional

- randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2237-2246.
- [2] Malcolm Ranson, Lisa A. Hammond, David Ferry, *et al* ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor - Tyrosine Kinase Inhibitor, Is Well Tolerated and Active in Patients With Solid, Malignant Tumors: Results of a Phase I Trial *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, Issue 9 (May), 2002: 2240-2250.
- [3] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al*. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(16):2149-2158.
- [4] Thatcher N. *et al*. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*; 2005; 366(9496):1527-1537.
- [5] Shpherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, *et al*. A randomized

- placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2st line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl114):12.
- [6] Douillard, J-Y. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST). Data presented at WCLC, 2-6 September 2007.
- [7] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2129-2139.
- [8] Q zhou, J shen, J shentu, *et al*. A phase I/IIa study of icotinib hydrochloride, a novel oral EGFR-TKI, to evaluate its safety, tolerance, and preliminary efficacy in advanced NSCLC patients in China. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7574).

收稿日期:2011-10-20

上接第440页

以阻止肝纤维化的发生,冬虫夏草不仅能减少肝脏炎性细胞浸润及肝细胞变性、坏死,还能增加胶原酶的活性,抑制 I、Ⅲ型胶原的沉积,而且能使已形成的胶原降解吸收,另外它能提高机体免疫功能,加强对病毒的清除作用;黄芪可使总胶原的 I、Ⅲ、V 型胶原在肝内沉积明显减少;三七能改善肝脏微循环^[8];赤芍凉血活血可防止肝细胞坏死,促进损伤肝细胞修复与再生,促进肝脏内纤维组织降解^[9-10]。各中药协同作用,相得益彰,具有软坚散结、化瘀解毒、益气养血、扶正祛邪的功效,改善肝脏的血液循环,防止肝细胞损伤和促进肝细胞恢复,起到防治肝纤维化的作用。

本研究结果显示:两组治疗后在肝功能复常率、肝纤维化改善程度与本组治疗前比较,差异有显著性,说明两组治疗均能改善肝功能,有效的逆转肝脏纤维化程度,但是,两组治疗后相关指标比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$),说明联合用药能进一步提高疗效。大量研究证明肝纤维化的血清指标透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(IVC)、层粘连蛋白(LN)与肝纤维化程度呈正相关,且这些指标从慢性肝炎、肝纤维化到肝硬化逐步升高^[11],动态观察治疗前后两组血清肝纤维化指标的变化,发现治疗组的肝纤维化指标降低较对照组更加显著,

差异有统计学意义($P < 0.05$),可见两药的联合使用能更好地发挥改善肝功能、抗纤维化作用。

参考文献:

- [1] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(11):866-868.
- [2] 顾竹影,翁红雷,等.探讨慢性肝炎患者血清肝纤维化指标的临床价值[J].临床肝胆病杂志,2000,16(3):171.
- [3] 任明,周俊宜,等.苦瓜对实验性大鼠肝纤维化的干预作用及可能机制[J].中国病理生理杂志,2010,26(11):2222-2225.
- [4] 李林林,龚国清,等.木犀草素对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J].中国生化药物杂志,2010,31(6):377-380.
- [5] 杨冬华,陈曼湖.消化系统疾病治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2005,647.
- [6] 贾继东,王宝恩.肝纤维化的中医中药治疗[J].中华肝病杂志,2001,9(2):12.
- [7] 唐有为,姚希贤.益肝康对实验性肝纤维化大鼠肝细胞的保护作用及超微结构观察[J].中国中西医结合消化杂志,2002,10(2):76-78.
- [8] 郭绍举,刘禹翔,谢伟,等.中药抗肝纤维化的近况[J].中西医结合肝病杂志,2002,12(1):62.
- [9] 欧阳亮.软肝丸抗肝纤维化的临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2002,12(2):116.
- [10] 王良骏.重用赤芍治疗肝病之近况[J].中西医结合肝病杂志,2002,12(4):255.
- [11] 杨绍基.肝纤维化的检测项目及其临床价值[J].新医学,2007,38(1):60.

收稿日期:2011-08-15