

- [7] 张绍武, 宁洁. 肺泡灌洗液中肿瘤标志物的联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(5): 908-910.
- [8] Alatas F, Alatas O, Metintas M, et al. Diagnostic value of CEA, CA15-3, CA19-9, CYFRA21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions[J]. Lung Cancer, 2001, 31(1): 9-16.
- [9] Porcel J, Vives M, Esquerda A. et al. Use of panel of tumor markers in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant effusions [J]. Chest, 2004, 126: 1757-1763.
- [10] Rafael M, Jose MA, Jose ME, et al. Mucins CA125, CA19-9, CA153 and TAG-723 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with Cyfra21-1, CEA, SCC and NSE [J]. Tumor Biol, 2008, 29(7): 371-380.
- [11] Oremek GM, Sauer-Eppel H, Bruzdziak TH. Value of tumor and inflammatory markers in lung cancer[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4A): 1911-1915.

(编校: 何姝)

## 厄洛替尼对化疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究

任英红<sup>1</sup>, 刘海洋<sup>2</sup>, 刘文超<sup>3</sup>, 张红梅<sup>3</sup>

### The efficacy and safety of Erlotinib in chemotherapy resistant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients

REN Yinghong<sup>1</sup>, LIU Haiyang<sup>2</sup>, LIU Wenchao<sup>3</sup>, ZHANG Hongmei<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology; <sup>2</sup>Department of MRI, The Centre Hospital of Shangluo, Shaanxi Shangluo 726000, China; <sup>3</sup>Department of Oncology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China.

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the antitumor effect, adverse reactions of erlotinib in treating patient with chemotherapy failure advanced non-small cell lung cancers. **Methods:** Eighty-two patients with III to IV NSCLC who had previously treated with 4-6 cycles of platinum-based chemotherapy and advanced EGFR mutation-positive, were enrolled into the study. The regimen was oral intake of erlotinib 150mg once daily. Retrospective analysis of the efficacy, side effects and toxicity and survival conditions for erlotinib in treatment of the 82 cases were performed. **Results:** All the 82 patients can be evaluated. Among 82 cases RR was 36.5% and DCR 56.1%. The median treatment time was 5 months (1-14 months). Gender, pathology type, history of smoking and PS were not related to RR. The median survival time was (375 ± 21)d; The median time of progression was (214 ± 26)d; 1 year survival rate was 30.3%. The most common adverse events were rash (21.9%). **Conclusion:** Erlotinib was effective and safe for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed prior chemotherapy. Erlotinib adverse reaction was light and good tolerant.

**[Key words]** Erlotinib; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor

Modern Oncology 2012, 20(09): 1841-1843

**【摘要】** 目的: 观察厄洛替尼对化疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性。方法: 82例既往化疗失败的Ⅲ-Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者, 均EGFR监测阳性, 给予单用厄洛替尼150 mg/d, 服药至病情进展或出现不能耐受的不良反应, 观察厄洛替尼的疗效和不良反应, 对其生存期进行分析。结果: 82例患者均可评价疗效, 中位治疗时间为5个月(1-14个月); 客观有效率为36.5%; 疾病控制率为56.1%。性别、吸烟史、PS评分及病理类型, 临床分期对疗效无统计学关联。中位肿瘤进展时间(214 ± 26)d; 中位生存期(375 ± 21)d, 1年生存率30.3%, 其中肺腺癌疗效较好占30%。最常见的不良反应为皮疹(21.9%)。结论: 厄洛替尼对化疗失败的中晚期非小细胞肺癌疗效确切, 且不良反应轻, 耐受性好。

**【关键词】** 厄洛替尼; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体

【收稿日期】 2012-03-30

【修回日期】 2012-04-10

【基金项目】 吴阶平医学基金会临床科研专项基金(编号: 320.6799.1134)

【作者单位】 <sup>1</sup> 商洛市中心医院肿瘤中心, 陕西 商洛 726000

<sup>2</sup> 商洛市中心医院磁共振室, 陕西 商洛 726000

<sup>3</sup> 第四军医大学西京医院肿瘤中心, 陕西 西安 710032

【作者简介】 任英红(1975-), 女, 陕西商洛人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事肿瘤综合治疗研究。E-mail: 452131257@qq.com

【通讯作者】 刘文超(1962-), 女, 天津人, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤综合治疗研究及生物研究工作。

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2012.09.25

【文章编号】1672-4992-(2012)09-1841-03

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%-85%。晚期NSCLC的传统治疗模式是患者接受4-6周期含铂的两药联合一线化疗,待复发后再接受二线治疗。近50%的患者无法进入二线治疗,原因包括一线治疗疗效差、疾病进展时患者体力状态(PS)差及早期死亡等。厄洛替尼是一个被证实能够为肺癌患者延长生存期、提高生活质量的靶向治疗药物。我们于2008年2月至2011年12月对应用厄洛替尼治疗化疗失败的中晚期NSCLC患者82例进行观察,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2008年2月至2011年12月共入组病例82例,平均年龄51岁(41-72岁)(见表1),入组标准:①组织学或细胞学证实的Ⅲ<sub>a</sub>-Ⅳ期NSCLC;②所有患者均接受过以铂类药物为主的化疗方案,平均4周期以上化疗,且疗效经CT检查证

实为进展;③预计生存期大于3个月;④至少具有一个双径可测量的病灶,胸片、螺旋CT或MRI扫描病灶>20mm;⑤所有入选患者均EGFR监测阳性;⑥自愿入组参加,依从性好,能配合试验观察,并签署知情同意书。排除标准:①妊娠期和哺乳期的妇女;②有严重的不可控制感染;③有心、肝、肾等严重疾病或精神障碍者;④精神病患者。本研究获本医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

所有患者均停用含铂类的细胞毒性化疗药物,给予单用厄洛替尼150mg,1次/日,口服(饭后1-2h)。连续服用3个月后至病情进展为止。服药1个月时行影像学检查,评价一次疗效,如果有效,则继续服用。以后每2个月复查一次CT,头部病灶查MRI增强,如果无效则停药。期间,如果出现不适加重,也需复查,以便及时发现疾病进展而停药。

表1 临床资料

Tab.1 Clinical situation

	Gender (male/female)	Smoking (yes/no)	PS score (0-1)/(1-2)	Pathology type (AD/SC/BR)	Clinical stages (Ⅲ <sub>a</sub> /Ⅲ <sub>b</sub> /Ⅳ)
n	48/34	42/40	48/34	(54/22/6)*	(35/27/20)

注: \*  $P < 0.05$ 。AD:腺癌;SC:鳞癌;BR:细支气管肺泡癌

Note: \*  $P < 0.05$ 。AD represents adenocarcinoma; SC represents squamous carcinoma; BR represents bronchioloalveolar carcinoma

### 1.3 疗效评价

评价按RECIST实体瘤疗效评价标准(可测量病灶最大径总和变化):完全缓解(CR):全部病灶消失,维持4周以上;部分缓解(PR):病灶缩小至少30%维持4周以上;疾病稳定(SD):介于PR和PD之间;疾病进展(PD):病灶增加超过20%,或出现新病灶。缓解率(RR) = CR + PR;疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD;服厄洛替尼开始至肿瘤进展时间(TTP);ST:服厄洛替尼开始至死亡时间或末次随访时间。

### 1.4 毒副反应评价

按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒性反应分为0-Ⅳ度。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,疗效评价用Fisher确切概率法。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

82例病例均可评价疗效,所有病例中位治疗时间为5个月(范围1-14个月);客观有效率为36.5%;疾病控制率为56.1%。患者性别、吸烟史、PS评分、病理类型及临床分期对疗效的影响无统计学差异(见表2)。中位肿瘤进展时间( $214 \pm 26$ )d;中位生存期( $375 \pm 21$ )d,1年生存率30.3%,其中肺腺癌疗效较好占30%(9/27),见表2。

表2 82例患者随访结果 n(%)

Tab.2 Curative effect of 82 patients n(%)

	n	RR (CR + PR)	P	DCR (CR + PR + SD)	P
Gender	82	30(36.5)	0.731	46(56.1)	0.614
Male	48	18(37.5)		26(54.2)	
Female	34	12(35.3)		20(58.8)	
Smoking			0.812		0.574
Yes	42	16(38.1)		20(47.6)	
No	40	14(35.0)		26(65.0)	
PS score			0.471		0.651
0-1	48	24(50.0)		32(66.7)	
1-2	34	6(17.6)		14(41.2)	
Pathology type			0.181		0.574
Adenocarcinoma	54	26(48.1)		36(66.7)	
Squamous carcinoma	22	2(9.1)		6(27.3)	
Bronchioloalveolar carcinoma	6	2(33.3)		4(66.7)	
Clinical stage			0.376		0.272
Ⅲ <sub>a</sub>	35	16(45.7)		25(71.4)	
Ⅲ <sub>b</sub>	27	10(37.0)		13(48.1)	
Ⅳ	20	4(20.0)		8(40.0)	

## 2.2 毒副反应

皮疹 I 度 10 例, II 度 6 例, III 度 2 例, 发生率为 21.9%, 腹泻 I 度 8 例, II 度 2 例, 发生率 12.2%。间质性肺炎 1 例, 发生率为 1.22%, 其他不良反应轻微(见表 3)。

## 3 讨论

肺癌是死亡率高的恶性肿瘤之一, 约占所有癌症死亡人数的 29%, 且目前发病率和病死率呈现上升趋势。以铂剂为基础的一线化疗方案及标准的二线化疗方案, 虽可使部分晚期的 NSCLC 患者得到缓解, 但总治愈率不足 10%。随着肿瘤分子生物学及分子生物技术的发展, 研究表明, EGFR 在大多数上皮源性肿瘤(包括 NSCLC 在内)中过度表达, 与肿瘤增生、转移、放化疗敏感性下降关系密切<sup>[1]</sup>。

厄洛替尼(erlotinib)为一种口服的噻唑啉衍生物, 它与细胞质内位于 HER1/EGFR 分子的酪氨酸激酶结构区的三磷酸腺苷结合袋特异型结合。通过抑制三磷酸腺苷与 HER1/EGFR 的结合, 有效抑制酪氨酸激酶活性及下游信号转导, 从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移, 降低肿瘤细胞黏附能力, 促进肿瘤细胞凋亡, 增强对化疗的敏感度, 从而延长肿瘤患者生存期<sup>[2]</sup>。国外大宗临床试验研究证明, 厄洛替尼作为晚期 NSCLC 二、三线用药, 可提高临床治疗有效率及延长患者生存时间<sup>[3]</sup>。而另一项 BR21 研究中共入组 731 名经治的晚期 NSCLC 患者, 厄洛替尼对比安慰剂, OS 和 PFS 都显著优于安慰剂(OS: 6.7m vs 4.7m,  $P < 0.001$ ; PFS: 2.2m vs 1.8m,  $P < 0.001$ )。

表 3 患者治疗期间的毒副作用 n(%)

Tab. 3 Side effects and toxicity of the treatment n(%)

Side effects and toxicity		Side effects and toxicity	
Rash	18(21.9)	Diarrhea	10(12.2)
I	10(12.2)	I	8(9.8)
II	6(7.3)	II	2(2.4)
III	2(2.4)	III	0(0)
IV	0(0)	IV	0(0)

因此, 厄洛替尼单药成为化疗失败 NSCLC 患者的合理选择<sup>[4]</sup>。本研究结果表明: 厄洛替尼的治疗缓解率为 36.5%, 疾病控制率为 56.1%, 高于 BR. 21 研究报道的结果。一项由我国学者发起的 OPTIMAL 研究中显示: 厄洛替尼组的中位无进展生存期显著长于化疗组( $P < 0.0001$ )<sup>[5]</sup>。中国的数据无疑对亚洲人群具有切实的指导意义。本实验的结果由于 BR21 研究, 可能与 EGFR 全为突变型相关。在一项的回顾性分析中结果亦显示 EGFR 突变可预示对治疗的敏感性<sup>[6]</sup>。OPTIMAL 研究也证实厄洛替尼在 EGFR 突变阳性的 NSCLC 中的优势<sup>[5]</sup>。相关研究表明东亚患者 EGFR 突变率高于西方白种人患者, 分别为 30% - 40% 和 10% - 15%。所以该药物在针对我国晚期化疗失败的 NSCLC 的治疗中有优势。

由于绝大多数晚期 NSCLC 患者的一般状况差且生存期短, 因此, 对于晚期 NSCLC 患者治疗的目的是改善患者的生

活质量和延长患者的生存期。但是, 因现有的联合化疗方案的 3、4 级毒副反应常见, 患者长时间是在反复的化疗中度过, 常需推迟化疗或减少药物剂量, 还同时需要对症和支持治疗。本组患者在厄洛替尼治疗中, 有 14 例患者出现药物相关毒副反应, 且多为可逆的 1、2 级反应。但本组研究中出现皮疹的患者与未出现皮疹患者在疾病控制率及生存率方面无差异, 这可能与样本量较小有关。有研究<sup>[7]</sup>针对 SATURN 研究中的亚裔亚组进一步分析了厄洛替尼的疗效和安全性, 发现亚裔组厄洛替尼相比于安慰剂的 PFS HR 为 0.57, OS HR 为 0.67, 与 SATURN 研究全组患者的 OS HR 0.81 相比, 疗效更突出。亚裔组的安全性数据良好, 常见的皮疹和腹泻均为轻中度。这与本研究观察的结果也是一致的, 我们的观察中没有出现严重白细胞减少和转氨酶升高的患者, 在常规的 150mg, 每日 1 次的治疗中, 其副作用是可预测的, 也是可以控制的。

综上所述, 厄洛替尼是用于 NSCLC 治疗的分子靶向药物, 对化疗失败的晚期 NSCLC 患者仍有一定有效率和疾病控制率, 而且给药方法简便易行, 患者耐受性好, 为晚期患者的优化治疗带来了新的希望。

## 【参考文献】

- [1] Baselga J. New therapeutic agents targeting the epidermal growth factor receptor[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(Suppl 21): 54s - 59s.
- [2] Hirsch FR, Varella M, Bunn PA Jr, et al. Molecular predictors of outcome with erlotinib in a phase III placebo - controlled study in advanced non-small - cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 5034 - 5042.
- [3] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non - small cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo - controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 521 - 529.
- [4] 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.
- [5] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first - line treatment for patients with advanced EGFR mutation - positive non - small - cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG - 0802): a multicentre, open - label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 8: 735 - 742.
- [6] Wong AS, Soong R, Seah SB, et al. Evidence for disease control with erlotinib after gefitinib failure in typical gefitinib - sensitive asian patients with non - small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(4): 400 - 404.
- [7] Belani CP, Wu YL, Chen YM, et al. Efficacy and safety of pemetrexed maintenance therapy versus best supportive care in patients from east asia with advanced, nonsquamous non - small cell lung cancer: An exploratory subgroup analysis of a global, randomized, phase 3 clinical trial[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(3): 567 - 573.

(编校: 张西敏)