

· 临床经验 ·

厄洛替尼治疗70例非小细胞肺癌的回顾性评价

吴羽华 陶虹 唐俊舫 张新勇 朱允中 刘喆 史鹤玲 孟弃逸 武玮 刘赞 郭丽丽 李明智 徐丽艳

【摘要】背景与目的 厄洛替尼作为小分子EGFR酪氨酸激酶抑制剂,已经被多项国内外研究证明该药可延长非小细胞肺(non-small cell lung cancer, NSCLC)癌患者的中位无进展生存期和总生存期,并且这些生存优势在选择人群中更为明显。本研究回顾性总结了厄洛替尼在非选择NSCLC人群中的近期疗效及毒副反应,并初步观察了不同人群的疗效差异。方法 2005年7月-2009年7月之间应用厄洛替尼治疗的70例NSCLC病例,厄洛替尼每日口服1次,每次150 mg。服药4周后评价近期疗效及不良反应,以后每8周评价一次。结果 70例患者中68例可评价近期疗效,CR 0例,PR 26例,RR 38.2%,SD 24例,疾病控制率(DCR)73.5%,PD 18例(26.5%)。63例可评价中位无进展生存期(PFS),中位PFS 3.0个月。其中腺癌患者中位无进展生存期3.0个月,非腺癌患者为2.6个月,生存曲线存在统计学差异。非吸烟者的疗效高于吸烟者(51.7% vs 28.2%),差异有统计学意义($P=0.048$)。毒副反应主要有腹泻、皮疹和ILD,ILD发生率达4.3%。结论 厄洛替尼治疗非小细胞肺癌有效,并且表现出对腺癌和非吸烟人群的选择性,未观察到性别差异。多数病人毒副反应可耐受。

【关键词】 肺肿瘤;厄洛替尼;治疗结果

【中图分类号】 R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.12.18

A Retrospective Study of Erlotinib in the Treatment of 70 Patients with Non-small Cell Lung Cancer

Yuhua WU, Hong TAO, Junfang TANG, Xinyong ZHANG, Yunzhong ZHU, Zhe LIU, Heling SHI, Qiyi MENG, Wei WU, Zan LIU, Lili GUO, Mingzhi LI, Liyan XU

Department of Medical Oncology, Beijing Chest Hospital, Beijing 101149, China

Corresponding author: Liyan XU, E-mail: xuliyan2009@yahoo.cn

【Abstract】 Background and objective Erlotinib is a small molecular inhibitor of tyrosine kinase. Multiple foreign and domestic studies have confirmed that it can prolong the median progression-free survival time (PFS) and the overall survival (OS), which could be more significant in the selected population. In this study we retrospectively observed the response, the survival and adverse reaction of erlotinib in non-selected non-small cell lung cancer. **Methods** The retrospective study included seventy non-small-cell lung cancer patients, who were treated with erlotinib from July 2005 to July 2009. Erlotinib was prescribed at a dose of 150 mg daily. **Results** Sixty-eight patients were evaluated response. Among these patients, CR 0 case, PR 26 cases, RR (CR+PR) 38.2% and SD 24 cases as their best response, disease control rate (DCR=CR+PR+SD) 73.5%, PD 18 cases (26.5%). Sixty-three patients were evaluated PFS. The median PFS was 3.0 months. The median PFS of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma was 3.0 months vs 2.6 months. The drug-related adverse reactions were skin rash, diarrhea and interstitial lung disease (ILD)(4.3%). **Conclusion** Erlotinib is active in non-small cell lung cancer, and it is much more effective in adenocarcinoma and non-smoking patients. There is no difference in response or survival concerning the sexuality. It is well tolerated in most patients.

【Key words】 Lung neoplasms; Erlotinib; Treatment outcome

厄洛替尼是一种新型的口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TKI)抑制剂,已经在晚期NSCLC病人中表现出良好的疗效和生存时间的延长以及容易耐受的不良反应。该药于2007年3月在中国上市,商品名为特罗凯,已批准用于晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的二线或三线治疗。本文回顾了肿瘤科

在2005年7月-2009年7月之间应用厄洛替尼治疗的70例NSCLC病例,对厄洛替尼的疗效、无进展生存期和不良反应进行临床评价。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本组NSCLC患者70例,均经病理组织学和(或)细胞学检查确诊为NSCLC。男44例,女26例,年龄31-85岁,中位年龄59岁。病理类型:腺癌54例,鳞癌

作者单位: 101149 北京,北京胸科医院肿瘤科(通讯作者:徐丽艳, E-mail: xuliyan2009@yahoo.cn)

10例，腺鳞癌5例，不能明确病理类型的非小细胞肺癌1例。TNM分期情况：IIa期1例，IIb期11例，IV期57例，分期情况不明者1例。ECOG评分1-3分，ECOG 1分49例，ECOG 2分9例，ECOG 3分12例。不吸烟者30例，吸烟者40例。治疗状态：一线治疗10例，二线治疗29例，三线治疗26例，四线及以上治疗5例。

1.2 治疗方法 厄洛替尼（特罗凯）剂量为150 mg/d口服，每日上午在进食前1 h或进食后2 h用温开水200 mL送服，持续用药直到肿瘤进展或因毒副作用不能耐受为止。

1.3 近期疗效评价标准 近期疗效参照RECIST评价标准制定，分为完全缓解（CR），部分缓解（PR），稳定（SD）和进展（PD），以CR+PR为有效（RR），CR+PR+SD为疾病控制（DCR）。

1.4 生存期评价 采用无进展生存时间（PFS）指标，对于尚未达到进展的病例，截尾时间规定为2009年7月27日。

1.5 毒性评价标准 毒性反应按WHO关于急性与亚急性毒性反应评价标准分为0-IV级。

1.6 统计学分析 应用SPSS 12.0统计软件进行统计学分析，组间疗效比较采用 χ^2 检验，生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 70例患者中68例可评价近期疗效，CR 0例，PR 26例，RR 38.2%，SD 24例，DCR 73.5%，PD 18例（26.5%）。

2.2 不同特征患者的疗效差异 根据患者的不同特征进行亚组分析，其中腺癌患者的有效率达到44.2%，高于非腺癌患者的18.8%，但差异无统计学意义（Pearson Chi-Square Test, $P = 0.067$ ）；非吸烟者的疗效高于吸烟者（51.7% vs 28.2%），差异有统计学意义（Pearson Chi-Square, $P = 0.048$ ）。男性患者有效率低于女性患者（35.7% vs 42.3%），差异无统计学意义（Pearson Chi-Square, $P = 0.587$ ）。

2.3 生存时间 63例病人可评价PFS，中位PFS 3.0个月。男性中位PFS 3.0个月（95%CI: 0.3-5.7），女性中位PFS 2.9个月（95%CI: 1.8-4.0），不同性别间生存期差异无统计学意义（图1）；腺癌病人中位PFS 3.0个月（95%CI: 0.0-8.0），非腺癌者为2.6个月（95%CI: 0.5-4.7），腺癌者较非腺癌者无进展生存期延长且有统计学差异（图2）。

2.4 毒副作用 主要的毒副作用为1-2级皮疹和腹泻，

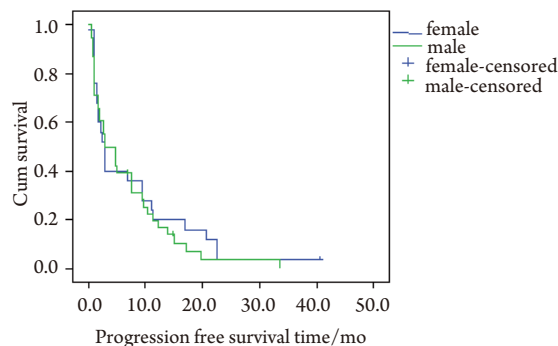


图1 男性和女性NSCLC病人生存率曲线

Fig 1 Kaplan-Meier curves of progression free survival time in male and female patients with NSCLC

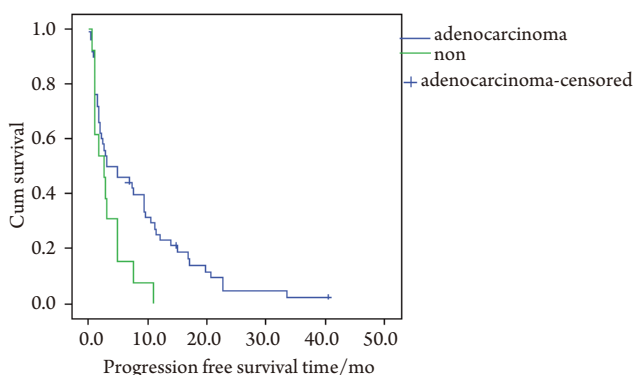


图2 腺癌和非腺癌NSCLC病人生存率曲线

Fig 2 Kaplan-Meier curves of progression free survival time in patients with adeno and non-adeno NSCLC

未发现骨髓抑制和肝功能损伤。值得一提的是3例病人（4.3%）发生间质性肺病（ILD），均发生在厄洛替尼用药2周内，导致2例病人永久性停药，1例病人死亡。1例病人发生消化道穿孔并死亡，但不能肯定与厄洛替尼有关。1例病人发生2度咯血，曾一度中断治疗。

3 讨论

在2005年发表的一项国外多中心随机对照双盲临床试验（BR.21）中^[1]，厄洛替尼治疗组获得8.9%的缓解率和2.2个月的中位无进展生存期，间质性肺病的发生率为0.62%，这一不良事件的发生率与安慰剂对照组无差异。BR.21研究结果还提示，厄洛替尼的疗效与年龄、既往治疗、既往治疗的疗效以及行为状态无关，而在女性、非吸烟者、亚裔、腺癌患者中疗效较高。

本文70例临床疗效和生存及不良反应结果显示：单药有效率38.2%（26/68），疾病控制率73.5%（50/68），PFS

3.0个月,ILD的发生率较高,达到4.3%;腺癌病人的疗效较非腺癌病人为高,但没有统计学差异,但是生存曲线显示前者的PFS较后者延长并有统计学差异;不吸烟者的疗效较吸烟者有显著升高;性别因素未能影响疗效或PFS。与BR.21相似,本文也观察到腺癌、非吸烟者在疗效和生存率方面表现出的优势,尽管部分优势没有统计学差异。

本文的疗效和生存期结果与BR.21的结果相比有较大差异。可能的解释是亚裔^[2,3](包括中国人)存在较高的EGFR突变率,而EGFR突变率与厄洛替尼的疗效之间存在相关性^[1,4]。Tsao等^[5]人检测了BR.21的受试者EGFR突变情况,106例可检测病人中12例存在外显子19和21突变或缺失,突变率仅为11.3%。相比之下,台湾Huang等^[6]于2004年报告了38.6%的突变率(101例NSCLC),北京Mu等^[7]报告了36.8%的突变率(76例NSCLC),上海刘峰等^[8]作者报告了25.7%的突变率(101例NSCLC),2008年北京胸科医院张新勇等^[9]报告的突变率达37.3%。BR.21的亚组分析显示肿瘤缓解率在EGFR阳性组为11.3%,EGFR阴性组为3.8%,EGFR未测定组为9.5%。无进展生存期在EGFR阳性亚组患者延长(HR=0.49,95%CI:0.35-0.68)。因此,虽然本文作者并未进行EGFR突变检测,或许可以推测是更高的EGFR突变率带来了更好的厄洛替尼疗效。

2009年西班牙Rosell等^[4]发表的厄洛替尼数据指出,肺癌病人外显子19缺失关联着更高的缓解率,并且作者的结论是大范围筛查EGFR突变以定制个体化厄洛替尼治疗不但是可行的而且可以改善预后。结合本文在疗效和生存时间上表现出来的患者选择性,作者建议在治疗开始前对病人进行EGFR突变检测,根据突变结果指导用药,从而在某种程度上实现个体化治疗。

另一方面,ILD的发生率也较BR.21明显增高。在一项日本II期临床试验中,接受厄洛替尼治疗的肺癌患者间质性肺炎的发生率高达6.7%(4/60)^[10]。可能的解释是种族差异性遗传。另一项在胰腺癌病人中进行的厄洛替尼联合吉西他滨治疗的临床试验^[11]报告了联合治疗组中2.5%的ILD发生率,并报告了咯血及消化道出血的不良反应,本文数据与之接近。

因此,虽然厄洛替尼是晚期NSCLC病人耐受良好的分子靶向药物,但在服药过程中仍应重视呼吸困难等症状的变化以及必要时动脉血气分析的监测,疑诊病人及时进行CT扫描,确诊后立即停药,以免发生威胁生命事件。

此外,在数据收集过程中作者发现,由于多数病人在门诊服用厄洛替尼,该药的给药方便性和低毒性及其

高昂的价格也造成病人服药的随意性和不重视随访,以致相当一部分病人的疗效、生存和安全性数据缺失。鉴于ILD并非罕见,有必要向病人强调随访的重要性以保证其安全。

参考文献

- 1 Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- 2 Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, *et al.* Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Ins*, 2005, 97: 339-346.
- 3 Calvo E, Baselga J. Ethnic difference in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2158-2163.
- 4 Rosell R, Moran T, Queralt C, *et al.* Screening for Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 958-967.
- 5 Tsao MS, Sakurada A, Lorimer I, *et al.* Molecular analysis of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and protein expression in patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) trial BR.21. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005, 23(16S): 7007.
- 6 Huang SF, Liu HP, Li LH, *et al.* High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 8195-8203.
- 7 Mu XL, Li LY, Zhang XT, *et al.* Gefitinib-sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 4289-4294.
- 8 Liu F, Jiang B, Gong SJ, *et al.* Mutational analysis of EGFR and K-RAS in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Chin J Med Genet*, 2007, 24(1): 31-35. [刘峰, 姜斌, 龚圣济, 等. 中国人非小细胞肺癌EGFR和K-RAS基因突变情况的研究. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(1): 31-35.]
- 9 Zhang XY, Xu LY, Wang H, *et al.* The relationship between EGFR mutations and response and prognosis of tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell Lung Cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2008, 11(2): 206-213. [张新勇, 徐丽艳, 汪惠, 等. EGFR基因突变与酪氨酸激酶抑制剂疗效及预后之间的关系. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(2): 206-213.]
- 10 Tamura K, Nishiwaki Y, Tamura T, *et al.* A phase II study of the HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor, erlotinib, in Japanese patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based therapy. *Ann Oncol*, 2006, 17: ix221-222.
- 11 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, *et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005, 23(16S): 1.

(收稿: 2009-08-31 修回: 2009-11-27)

(本文编辑 李博)