

## · 临床经验 ·

## 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌92例临床观察

顾爱琴 熊丽纹 王慧敏 施春雷 高志强 韩宝惠

【摘要】背景与目的 厄洛替尼是一种选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，已被证实为治疗晚期非小细胞肺癌患者的有效药物，本研究旨在探讨厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性。方法 对92例IIIb-IV期经化疗失败的或不能耐受化疗及不愿接受化疗的晚期非小细胞肺癌用厄洛替尼每次150 mg/d，直到病变进展或出现不可耐受的毒副作用。结果 本组可评价疗效92例，完全缓解2例（2.2%），部分缓解22例（23.9%），稳定48例（52.2%）；进展20例（21.7%），有效率（RR）为26.1%（24/92），疾病控制率（DCR）为78.3%（72/92）。有皮疹患者RR和DCR优于无皮疹患者（ $P<0.05$ ）。ECOG评分0-1分的患者RR优于ECOG评分 $\geq 2$ 分（ $P=0.023$ ），女性患者DCR显著优于男性患者（ $P=0.014$ ），非吸烟患者DCR优于吸烟患者（ $P=0.042$ ）。但病理类型和既往有无化疗对疗效无明显影响，最常见的毒副反应为皮疹（84.8%）和腹泻（31.5%），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】肺肿瘤；厄洛替尼；靶向治疗

【中图分类号】R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.12.17

### Clinical Observation of Erlotinib in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Report of 92 Cases

Aiqin GU, Liwen XIONG, Huimin WANG, Chunlei SHI, Zhiqiang GAO, Baohui HAN

Department of Pneumology, Shanghai Chest Hospital of Jiaotong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Aiqin GU, E-mail: [guaiqin11@126.com](mailto:guaiqin11@126.com)

【Abstract】Background and objective Erlotinib, a selective inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, has been approved effective in local advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of erlotinib for the treatment of advanced NSCLC. Methods Ninety-two patients with advanced NSCLC who had failed or not tolerated or refused chemotherapy received 150 mg oral doses of erlotinib once daily until the disease progression or intolerable toxicity. Results Among the 92 NSCLC patients, 2 patient got complete response (2.2%), 22 partial response (23.9%), 48 stable disease (52.2%) and 20 progressive disease (21.7%). The overall response rate and the disease controlled rate of erlotinib was 26.1% (24/92) and 78.3% (72/92), respectively. The response rate of erlotinib were significantly higher in rash and ECOG 0-1 than no rash and ECOG  $\geq 2$ . The disease controlled rate of erlotinib was significantly higher in female and non-smokers than male and smokers ( $P<0.05$ ). The response rate of erlotinib did not show significant differences within pathological type or previous treatment. The most common side effects were rash and diarrhea with 84.8% and 31.5%, respectively, but usually were mild. Conclusion Erlotinib is effective and safe in the treatment of advanced NSCLC patients.

肺癌是发病率和死亡率最高的肿瘤之一，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌的80%以上，但70%以上的NSCLC肺癌患者在确诊时已为不能手术切除的IIIb或IV期，目前以含铂二药联合化疗为主要治疗手段，但化疗的疗效已达平台期，尽管化疗适度提高了晚期NSCLC病人的生存率，但总体来说预后仍不乐观。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2007年2月-2009年4月应用厄洛替尼治疗晚期NSCLC 92例，现将结果报道如下。

### 1 材料和方法

1.1 临床资料 入组IIIb-IV期NSCLC 92例，男性67例，女性25例，年龄29岁-87岁，中位年龄64岁，其中病理类

作者单位：200030 上海，上海交通大学附属胸科医院肺内科（通讯作者：顾爱琴，E-mail: [guaiqin11@126.com](mailto:guaiqin11@126.com)）

型包括腺癌55例,鳞癌25例,鳞腺癌7例,低分化癌5例均经病理学证实。按国际抗癌联盟肺癌分期标准(1997年),IIb期15例,IV期77例。不吸烟者31例,吸烟者61例;至少接受过>1个化疗方案者75例,未接受过化疗者17例,均为不能耐受或不愿接受化疗者。全组有症状者90例。所有患者均有可测量病灶。患者服药期间定期复查血常规及血肝肾功能,定期行肿瘤病灶影像学检查并按时随访。

**1.2 治疗方法** 厄洛替尼150 mg/d(由罗氏公司生产)口服,直至肿瘤进展或出现不可耐受的毒副反应。

**1.3 评定标准及观察指标** 疗效采用RECIST对实体瘤的评价标准,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive response, PD)。有效率(response rate, RR)=CR+PR;疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR+PR+SD。毒副反应按照世界卫生组织 WHO 1981年的分级标准分为0级-4级。第1次客观疗效评价在用药4周后,以后每4周或出现新的症状及原有症状加重时随时评价。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 11.0统计软件进行统计学分析。采用 $\chi^2$ 检验及精确概率检验法比较不同因素在有效

率及疾病控制率方面有无差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 本组92例患者中,CR 2例(2.2%)、PR 22例(23.9%)、SD 48例(52.2%)、PD 20例(21.7%)。RR为26.1%(24/92)。DCR为78.3%(72/92)。疗效评价结果显示,有皮疹患者RR和DCR优于无皮疹患者。ECOG评分0-1患者RR优于ECOG评分 $\geq 2$ ( $P=0.023$ ),女性患者DCR高于男性患者( $P=0.014$ ),非吸烟患者DCR高于吸烟患者( $P=0.042$ )。但病理类型和既往有无化疗对疗效无明显影响,见表1。

**2.2 不良反应** 最常见的不良作用为皮疹,发生率为84.8%(78/92),其中I-II度皮疹占76.1%(70/92),III度皮疹占8.7%(8/92)。皮肤干燥27例(29.3%),口腔溃疡12例(13.0%),角膜炎2例(2.2%)。腹泻29例(31.5%),腹泻患者大部分经对症处理后均可缓解。肝功异常2例(2.2%),停药并予保肝治疗1周后恢复正常,仍继续服用厄洛替尼。另有少数病例出现轻度食欲下降、乏力等症状,经对症处理好转。未出现骨髓抑制、肾功能损害

表1 患者的临床特点及疗效

Tab 1 The characteristics and response rate of subgroup patients

Characteristics	CR	PR	SD	PD	RR (%)	P	DCR (%)	P
Gender						0.149		0.014
Male	1	14	33	19	22.4		71.6	
Female	1	8	15	1	37.5		95.8	
ECOG score						0.023		0.108
0-1	1	12	15	4	40.6		87.5	
$\geq 2$	1	10	33	16	18.6		72.8	
Pathological type						0.182		0.139
Adenocarcinoma	2	15	29	9	30.9		83.6	
Non-adenocarcinoma	0	7	19	11	18.9		70.3	
Smoker						0.360		0.042
No	1	9	18	3	32.3		90.3	
Yes	1	13	30	17	23.3		72.1	
Treatment strategy						0.354		0.076
1st line	0	6	10	1	35.3		94.1	
$\geq 2$ nd line	2	16	38	19	24.0		74.6	
Rash						1.061		0.076
Grade 0	0	0	0	14	0	0.035	0	<0.001
Grade I-III	2	22	48	6	26.1		78.3	
Total	2	22	48	20	26.1		78.3	

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive response; RR: response rate; DCR: disease control rate.

及明确的肺间质病变等。

### 3 讨论

NSCLC是一种常见的恶性肿瘤，死亡率约占恶性肿瘤的25%-30%，大多数患者确诊时已属晚期，目前对于晚期NSCLC含铂类化疗是主要治疗方法，但化疗失败后缺乏有效的治疗方法。对于晚期NSCLC患者治疗的主要目的是改善患者的生活质量和延长患者的生存期。EGFR是一种跨膜的酪氨酸激酶受体，常在多种上皮细胞肿瘤中表达，EGFR的信号转导通路与肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成、侵袭及转移密切相关<sup>[1]</sup>。由于EGFR在NSCLC中高表达<sup>[2,3]</sup>，近年来应用的小分子EGFR酪氨酸激酶抑制剂给晚期NSCLC治疗带来新的选择。

厄洛替尼是一种口服的选择性EGFR酪氨酸激酶抑制剂，它能与细胞内酪氨酸激酶（tyrosine kinase, TK）结构域上三磷酸腺苷（ATP）位点竞争性结合，可逆性、选择性抑制EGFR相关的TK活性及细胞内磷酸化过程，从而抑制下游信号转导通路，拮抗血管生成、细胞扩散及增殖作用，阻断肿瘤组织生长<sup>[4]</sup>。厄洛替尼治疗晚期NSCLC的多中心III期临床试验BR.21报道<sup>[4]</sup>，731例化疗失败的IIIb/IV期NSCLC病人随机接受厄洛替尼或安慰剂治疗，结果中位生存期分别为6.7个月和4.7个月，差异有统计学意义，1年生存率分别为31%和22%。厄洛替尼对于病人肿瘤相关症状：咳嗽、呼吸困难、疼痛的改善率分别达到了44%、34%、30%，差异有统计学意义。与吉非替尼相比，厄洛替尼不仅能获得类似的RR，而且能够明显延长病人的生存期。此外厄洛替尼能显著改善症状，明显延长疾病症状恶化的时间，在延缓咳嗽、呼吸困难和疼痛的恶化方面与对照组比差异有统计学意义<sup>[5]</sup>。对BR.21研究的亚组分析发现不吸烟、女性、腺癌（尤其是细支气管肺泡癌）者对厄洛替尼治疗更敏感<sup>[4]</sup>。Pao等<sup>[6]</sup>对BR.21试验人组患者的回顾性分析发现，EGFR阳性者的疗效优于EGFR阴性者（11%:4%），EGFR拷贝数扩增者有效率显著高于无扩增者（20%:2%）；该研究发现EGFR突变者也主要发生在女性、腺癌、未吸烟和亚洲人群，突变患者的有效率大约是野生型患者的两倍，差异无统计学意义可能是样本量不足所致。很多研究<sup>[7,8]</sup>结果表明厄洛替尼的疗效和肿瘤细胞EGFR的表达强弱无关。临床实践也发现，相当数量的EGFR表达阳性的肿瘤患者用EGFR抑制剂治疗无效，这说明仅有EGFR表达并不能准确地预计疗效。EGFR酪氨酸激酶的突变情况是影响厄洛替尼疗效的重要因素。

目前已经证实，对厄洛替尼敏感的NSCLC患者大多存在EGFR基因的突变，发生突变后，EGFR和厄洛替尼的结合明显增强<sup>[7-9]</sup>。分析还表明治疗过程中皮疹发生次数越多，越严重，药物疗效越好，二者相关。对此目前尚无满意的解释<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示，厄洛替尼对各种类型晚期NSCLC均可获益。本组92例可评价疗效的患者中，总有效率为26.1%，疾病控制率为78.3%。既往厄洛替尼治疗临床研究数据提示皮疹发生的严重程度与疗效相关。本研究也发现出现皮疹的患者在疗效和疾病控制率方面显著优于无皮疹的患者。在分层分析中发现ECOG评分0-1分的患者疗效显著优于ECOG评分≥2分，女性、非吸烟患者疾病控制率显著优于男性、吸烟患者，但病理类型和既往有无化疗对疗效无显著影响。厄洛替尼对肺癌脑转移有一定的疗效，1例肺癌术后出现多发脑转移患者，经厄洛替尼治疗2个月，复查脑MRI示颅内病灶基本吸收。患者头晕及左侧肢体运动障碍症状明显好转，脱水剂停用。本组最主要不良反应为皮疹和腹泻，多为可逆的I-II度反应，2例患者出现一过性肝功异常也不需停药。本研究总体不良反应少，耐受性较好，无明显的器官毒性，这是传统的化疗药物所不能比拟的。

厄洛替尼是第1个在复发的晚期NSCLC中证实有生存优势的EGFR酪氨酸激酶抑制剂。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患者，能改善症状及提高生活质量，为这些患者提供了安全有效的治疗新途径。

### 参 考 文 献

- 1 Normanno N, Bianco C, De Luca A, *et al.* Target-based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment. *Endocr Relat cancer*, 2003, 10(1): 1-21.
- 2 Salomon D S, Brandt R, Ciardiello F, *et al.* Epidermal of growth factor related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev oncol Hematol*, 1995, 19(3): 183-232.
- 3 Fontanini G, De Laurentis M, Vignati S, *et al.* Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: ampbiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(1): 241-249.
- 4 Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- 5 Bezjak A, Tu D, Seymour L, *et al.* Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer

- Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3831-3837.
- 6 Pao W, Miller V, Zakowski M, *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(36): 13306-13311.
- 7 Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2004, 22(16): 3238-3247.
- 8 Huang S, Armstrong EA, Benavente S, *et al.* Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. Cancer Res, 2004, 64(15): 5355-5362.
- 9 Paz-ares L, Sanchez JM, Garcia-velasco A, *et al.* A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutation in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). J Clin Oncol, 2006, 24(18s): 7020.

(收稿: 2009-06-15 修回: 2009-10-13)

(本文编辑 南娟)



## IASLC通告

### IASLC肺癌奖助计划 / 青年研究者奖 (为期两年) IASLC/防癌基金会奖助计划 (为期两年) IASLC/National Lung Cancer Partnership奖助计划 (为期两年)

IASLC将会延续及扩展现有的奖助计划及青年研究计划。IASLC会每两年颁发共十八个奖项, 当中包括肺癌的预防及转译研究。这些研究将会得到防癌基金会及Eli Lilly的教育津贴的赞助。

另外, National Lung Cancer Partnership GlaxoSmithKline Sanofi-Aventis AstraZeneca Celgene Pfizer Eli Lilly及OSI都会在其其它肺癌研究领域上提供无规限的奖助计划。今年IASLC将颁发共六个为期两年的无规限奖助, 每个为四万美元。

二零一零年度的各项奖助及青年研究计划现已接受申请。目的是要奖励优秀的科学研究人员及鼓励他们在预防和转译肺癌方面提出更多创新的研究, 务求对肺癌的护理方面有潜在的影响。

所有申请将由一个科学审核小组评估。截止日期为二零一零年一月十日。结果会在二零一零年三月公布。

申请表格可到 [www.iaslc.org](http://www.iaslc.org) 下载。

## IASLC ANNOUNCEMENT

### IASLC Lung Cancer Fellowship Award/Young Investigators Award 2 years duration IASLC/PCF Prevent Cancer Foundation Fellowship Award 2 years duration IASLC/National Lung Cancer Partnership Fellowship Award 2 years duration

The IASLC is proud to announce a continuation and expansion of the IASLC Fellowship and Young Investigators Programs.

Overall there are 18 potential awards for two years each. There are awards in prevention and translational lung cancer research that are jointly sponsored with the Prevent Cancer Foundation, (PCF), through educational grants from Eli Lilly. There are unrestricted awards in any field of lung cancer research supported by educational grants from National Lung Cancer Partnership, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Celgene, Pfizer, Eli Lilly, and OSI.

This year 6 new unrestricted awards of \$40,000 each year for 2 years are available for competition.

We are now requesting application for these Fellowships and Young Investigator awards to be awarded in 2010. The goal is to reward scientific excellence and to encourage innovative investigations in the field of lung cancer prevention research and translational research with a potential impact on the management of lung cancer. The applications will be evaluated by a Scientific Review Panel; the deadline for submission of the application is January 10, 2010. A decision on applications will be reached by March 2010.