

厄洛替尼与化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

陈文婷 吉兆宁

【摘要】 目的 观察厄洛替尼与含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。方法 对我院晚期 NSCLC 给予化疗组 30 例,服用厄洛替尼组 27 例定期随访,观察疗效与不良反应。结果 57 例可评价疗效的患者中,化疗组 30 例:CR:0 例,PR:6 例,SD:10 例,PD:14 例;缓解率 6/30(20%),疾病控制率 16/30(53.3%);服用厄洛替尼组 27 例:CR:2 例,PR:8 例,SD:14 例,PD:3 例;缓解率:10/27(37.1%),疾病控制率 24/27(88.9%);不良反应主要表现在骨髓抑制、胃肠道反应以及皮疹,发生率在化疗组和厄洛替尼组分别为 76.7%、80%、13.3% 及 3.71%、40.7%、66.7%,三者之间均有显著性差异。结论 厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 患者的疗效较化疗组好,且安全性高。

【关键词】 非小细胞肺癌;化疗;厄洛替尼

The effects of erlotinib and chemotherapy in the treatment for advanced non-small cell lung cancer CHEN Wen-ting, JIE Zhao-ning Department of Medical Oncology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241000, China

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and toxicity of chemotherapy and erlotinib in the treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 57 patients of advanced NSCLC were divided into a platinum-based two agents combination chemotherapy group (30 cases) and erlotinib group (27 cases), and then to study the short-term effectiveness and adverse effects in the two groups. **Results** Chemotherapy group: Among 30 patients, no one got complete remission, 6 patients got partial remission, 10 patients were stable and 14 patients developed. The total remission rate was 20%, disease control rate was 53.3%. Erlotinib group: Two patients got complete remission, 8 patients got partial remission, 14 patients were stable and 3 patients developed. The total remission rate was 37.1%, disease control rate was 88.9%. The major adverse reaction were bone marrow suppression, gastrointestinal reaction and skin rash, the rate were respectively 76.7%, 80%, 13.3% in chemotherapy group and 3.71%, 40.7%, 66.7% in erlotinib group. The efficacy between two groups had significant differences. **Conclusion** Erlotinib is an effective treatment option for advanced NSCLC and with minimal side effects.

【Key words】 Non-small cell lung cancer(NSCLC); Erlotinib; Chemotherapy

近 50 多年来,世界各国特别是工业发达国家,肺癌的发病率和死亡率均迅速上升,目前在世界范围内,肺癌患者的 5 年存活率也只有大约 15%^[1]。全国第三次死因回顾调查报告显示,肺癌是我国居民第 1 位肿瘤死因,占恶性肿瘤分类构成的 22.7%^[2]。肺癌死亡率在近 30 年来上升了 464.84%^[3],成为我国增长幅度最大,危害最严重的恶性肿瘤,而非小细胞肺癌在肺癌中约占 80%。尽管诊疗技术不断提高,但由于其发病隐匿,在诊断明确时 50% 以上已属于ⅢB、Ⅳ期,失去了手术切除的机会,传统治疗上一般采取以化疗为主的综合性治疗。分子靶向治疗是指利用肿瘤组织或细胞的特异性结构或功能性分子作为靶点,与相应配体或抗体特异性结合,直接阻断肿瘤发生发展的治疗方法。其中以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的分子靶向治疗在非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中日益受到人们关注。而厄洛替尼即是一种分子靶向药物,为了了解传统含铂两药方案化疗与厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 患者差异性,我们通过收集 2011 年 2 月-2011 年 10 月以来我院门诊或住院行两种治疗方案患者资料,观察二者近期疗效及不良反应,现将结果报道如下。

资料与方法

一、2011 年 2 月~2011 年 10 月我院门诊及住院的晚期 NSCLC 患者共 57 例。化疗组 30 例:男 21 例,女 9 例;年龄 41~87 岁,中位年龄 60 岁;有吸烟史 17 例(男 15 例,女 2 例),无吸烟史 13 例;腺癌 16 例,非腺癌 14 例;ⅢB 期 13 例,Ⅳ期 17 例;特罗凯组 27 例:男 17 例,女 10 例;年龄 32~72 岁,中位年龄 62 岁;有吸烟史 14 例(男 14 例,女 0 例),无吸烟史 13 例;腺癌 17 例,非腺癌 10 例;ⅢB 期 8 例,Ⅳ期 19 例;一线治疗 6 例,化疗无效或不能耐受化疗副反应 21 例;EGFR 突变 6 例。

二、入选标准

1. 经细胞学或病理组织学确诊为非小细胞肺癌患者;2. 临床和影像学检查符合 2009 年正式公布的肺癌国际分期属ⅢB 和Ⅳ期诊断标准;3. 年龄≥18 岁;4. 有至少一个可评估病灶(螺旋 CT 检查最大径不小于 1 cm);5. 骨髓造血功能、肝肾功能、心电图均正常;6. 预计生存时间不少 12 周;7. 患者均签署知情同意书。

三、治疗方法

1. 厄洛替尼由美国罗氏公司生产,用药剂量为 150 mg,每日 1 次,餐前 1 h 或餐后 2 h 口服,出现疾病进展则终止服药;

2. 化疗均采用以铂为基础的两药联合方案:GP 方案

(GEM 1 000 mg/m²,第 1、8 天静注,DDP 30 mg/m²,第 1、2、3 天静注,每 3 周重复);NP 方案(NVB25 mg/m²,第 1、8 天静注,DDP 30 mg/m²,第 1、2、3 天静注,每 3 周重复)。

四、疗效和不良反应评价标准

1. 按照 WHO 制定的实体瘤的疗效评价(RECIST)标准对分组患者进行近期疗效评价。标准分为:A. 完全缓解(CR):所有目标病灶消失,并维持 4 周;B. 部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小大于等于 30%,并维持 4 周;C. 疾病稳定(SD):基线病灶长径总和与缩小但未达到 PR,有增加但未达到 PD;D. 疾病进展(PD):基线病灶长径总和增加大于等于 20%,或出现新的病灶;E. 有效(RR):完全缓解+部分缓解;其中病灶基线的大小通过大小螺旋 CT 扫描来评价,F. (CR+PR)为缓解率,(CR+PR+SD)为疾病控制率;缓解率=完全缓解+部分缓解/总人数;疾病控制(DCR):完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+疾病稳定(SD)。疾病控制率=完全缓解+部分缓解+疾病稳定/总人数;

2. 不良反应依据 WHO 抗癌药物毒性反应分度标准进行评价,共分为 I~IV 期。

五、统计学处理

采用 χ^2 检验或确切概率法,应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

一、两组近期疗效比较

57 例患者全部完成至少 12 周的药物治疗并接受疗效评价检查,无退出病例。结果显示(如表 1、表 2 所示):据统计学分析,综合评价含铂方案化疗与服用厄洛替尼的疗效($\chi^2 = 15.772; P = 0.001$),差异有统计学意义;化疗组中吸烟与不吸烟、年龄 < 60 及 ≥ 60 的患者有显著性差异($P < 0.05$);其余各组数据差异无显著性($P > 0.05$);服用厄洛替尼组中不吸烟、腺癌、EGFR 突变、年龄 < 60 岁、女性患者的疗效均优于吸烟、非腺癌、EGFR 未突变、年龄 ≥ 60 岁、男性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);一线治疗与二、三线治疗非小细胞肺癌数据差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 两组近期疗效的比较(n%)

临床特点	化疗组 (缓解率与控制率)	特罗凯组 (缓解率与控制率)
男	4/21(19%),12/21(57.1%)	3/17(17.6%),9/17(52.9%)
女	2/9(22.2%),4/9(44.4%)	3/10(30.0%),9/10(90.0%)
年龄 < 60 岁	4/13(30.7%),8/13(61.5%)	4/11(36.3%),10/11(90.9%)
年龄 ≥ 60 岁	2/17(11.7%),8/17(47.1%)	6/16(37.5%),14/16(87.5%)
腺癌	3/16(18.8%),9/16(56.3%)	7/17(47.1%),16/17(94.1%)
非腺癌	3/14(21.4%),7/14(50.0%)	2/10(20.0%),8/10(80.0%)
吸烟史	1/17(11.7%),7/17(41.2%)	3/14(21.4%),12/14(85.7%)
无吸烟史	5/13(30.78%),9/13(69.2%)	7/13(53.8%),12/13(92.3%)
EGFR 突变		4/6(66.7%),6/6(100%)
EGFR 未突变		2/21(9.52%),18/21(85.7%)
一线治疗		2/6(33.3%),5/6(83.3%)
三线治疗		8/21(38.1%),19/21(90.4%)

表 2 两组 RECIST 近期疗效评价

组别	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD	P
化疗组	0	6	10	14	6(20.0%)	16(53.3%)	$P < 0.05$
特罗凯组	2	8	14	3	10(37.1%)	24(88.9%)	

下图为一例晚期 NSCLC 患者服用厄洛替尼治疗前后胸部 CT 比较

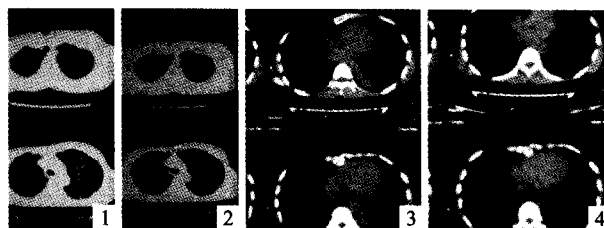


图 1 治疗前可见双肺弥漫性病变 图 2 厄洛替尼治疗 1 月后病灶基本消失 图 3 治疗前可见肿大的纵隔淋巴结 图 4 厄洛替尼治疗 1 月后病灶明显缩小

二、毒副作用

两组中的毒副作用主要表现在骨髓抑制、胃肠道反应以及皮疹,其中化疗组中的骨髓抑制、胃肠道反应明显高于厄洛替尼($P < 0.05$),而厄洛替尼组中的皮疹发生率与化疗组有显著性差异($P < 0.05$)。具体毒副反应如表 3 所示。

表 3 两组毒副反应的比较(n)

毒副反应	化疗组(30 例)					特罗凯组(27 例)				
	I	II	III	IV	(%)	I	II	III	IV	(%)
骨髓抑制	11	6	5	1	76.7%	1	0	0	0	3.71%
胃肠道反应	13	8	3	0	80%	8	3	0	0	40.7%
皮疹	3	1	0	0	13.3%	12	3	2	1	66.7%

讨 论

我国是肺癌的高发国家,近几十年来发病率呈持续上升趋势,尤其是非小细胞肺癌,因其高发病率和死亡率而被称之为“生命杀手”,已严重威胁着人类的生命和健康。化疗一直是晚期 NSCLC 的主要治疗手段,尤其是以铂类为基础的双药方案仍是晚期 NSCLC 一线治疗的主要选择,但化疗致骨髓抑制、胃肠道反应、心脏毒性等不良反应多且较严重^[4]。即便如此,晚期 NSCLC 最好的化疗缓解率也只有 20%~40%,完全缓解率仅 5% 左右,1 年生存率为 40%,中位生存 8~10 月^[5]。本研究也得出同样结论,化疗组中的缓解率为 20.0%,而骨髓抑制及胃肠道反应毒副反应明显,高达 76.7% 及 80%;本研究还发现不吸烟、年龄 < 60 岁的患者与吸烟、年龄 ≥ 60 岁的患者疗效有显著性差异,这与以往的研究结论不一致,原因可能与本研究样本量的偏小有关。

在 BR21 研究中,厄洛替尼单药治疗晚期 NSCLC 的客观缓解率为 8.9%,疾病控制率为 45%^[6]。本研究中疾病缓解率 10/27(37.1%),控制率 24/27(88.9%),均高于 BR21 的

(下转第 1490 页)

积极处理并发症,注意内环境的平衡;④脑卒中后长期卧床的病人发生吸入性肺炎时,抗生素应早期应用,如病情重应选用 2 种或 2 种以上不同类抗生素,抗生素应选用广谱抗生素,待病原体明确再参考药敏给予调整,注意覆盖厌氧菌^[6],如反复使用抗生素的病人考虑有无真菌感染的可能。

综上所述,吸入性肺炎是脑卒中后长期卧床者常见而严重的并发症,这类肺炎临床症状多种多样,感染的细菌易耐药,并发症多,病死率高,故提高对此类患者临床特点的认识,并积极预防,采取及时有效的治疗,能提高病人治疗效果,降低病死率。

参考文献

[1] 陈燕,陈平. 脑卒中和吸入性肺炎[J]. 中国医师杂志,2002,4

(3):333-335.

- [2] 沙文阁. 胃食管反流性疾病引起的呼吸系统并发症[J]. 中国实用内科杂志,1999,19(1):19.
- [3] 李瑶宜,李燕华,王铁建. 脑卒中患者医院内获得性肺炎相关危险因素分析[J]. 中国急救医学杂志,2006,23(1):1-3.
- [4] 张莉,陈玲,左壮,等. 脑卒中患者医院内获得性肺炎的病原学及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,17(8):929.
- [5] 程立. 脑卒中患者真菌性医院感染分析[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(8):952.
- [6] 张迎伟. 脑卒中患者鼻饲体位与吸入性肺炎关系的探讨[J]. 护理与康复,2007,6(5):344-345.

[收稿日期:2011-09-18]

(上接第 1470 页)

研究结果;孙玉蓓等^[7]研究也得出类似结论,这或许与亚洲人有相对较高的 EGFR 突变有关。另外 BR21 研究还表明特罗凯对亚裔不吸烟的女性腺癌患者的疗效较好^[6]。在本研究中也发现年龄、性别、吸烟与否以及肺癌的病理类型不同的患者在疾病缓解率与控制率方面均存在差异。汤传昊等^[8]等研究 34 例接受特罗凯作为一线治疗非小细胞肺癌的患者,其中有效率为 29.4%,疾病控制率为 82.4%,提示厄洛替尼一线治疗的效果较好,而本研究认为一线治疗与二、三线治疗缓解率与控制率差异无统计学意义。

以往研究认为 EGFR 突变情况是影响患者预后的因素,在 BR. 21^[6] 临床研究中,125 名患者成功地利用荧光原位杂交方法检测出 EGFR 扩增,EGFR 数量多的患者对治疗的敏感性明显高于数量低的患者(20%对2%, $P=0.03$),但是 Tsao^[9]等对 BR21 研究中的部分标本进行检测,发现 EGFR 突变者缓解率确实高于未突变者,但是在统计学上不存在差异。本研究发现 EGFR 突变与非突变缓解率为 4/6(66.7%)、2/21(9.52%),控制率为 6/6(100%)、18/21(85.7%);二者缓解率有显著性差异,但控制率无统计学意义。

厄罗替尼最常见的不良反应是皮疹和胃肠道反应,既往关于厄罗替尼的临床研究数据均显示皮疹的严重程度和疾病缓解率、控制率相关。本研究中发现皮疹通常在治疗开始后的 7~10 天出现,可自愈或再现,可随治疗结束而消失,症状较重者涂抹少许 1%~2% 氢化可的松软膏或皮炎平软膏外用药物后,可明显减轻;而且出现皮疹的患者在疾病缓解率与控制率均优于未出现皮疹者,这与以往研究类似。人们认为皮疹可能是提示特罗凯疗效的一个指标,但具体作用机制还不清楚。胃肠道反应以腹泻为主,给予洛哌丁胺 4 mg 口服,症状多可缓解。在研究的过程中,我们发现一例特殊患者,在诊断为非小细胞肺癌后我们采用厄洛替尼作为一线治疗药物,但是疾病出现进展;后使用含铂化疗方案继续治疗,疾病仍未得到有效缓解;之后行“EGFR”基因测定,示 19 号外显子突变,再次服用厄洛替尼,治疗一月后症状明显缓解。我们认为化疗可能诱发 EGFR 基因突变,但是尚未有足够证据证

明,目前亦未见相关文献报道,需要我们进一步去研究,以期待为今后治疗晚期 NSCLC 提供理论依据。

厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效确切,是一种特异性较强的抗肿瘤靶向治疗药物,是对化疗引起细胞毒作用和凋亡效应的一个更好补充,不良反应小,有较好的抗癌活性和耐受性,相对传统的化疗药具有显著的优势,必将展现出广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Ramon AM, Dania SM. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies[J]. World J Clin Oncol,2011,10(11):367-376.
- [2] The Ministry of Health of the People's Republic of China. Third national retrospect pot-check of death-causation. 1st ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008. 22.
- [3] National Office for Cancer Prevention and Control, National Center for Cancer Registry, Disease Prevention and Control Bureau, MOH. Chinese Cancer Mortality Report-Third national retrospect spot-check of death-causation. 1st ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010:35.
- [4] 吴艳,张岩. 特罗凯治疗化疗失败晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010,22(31):3545-3546.
- [5] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2002,346(2):92-8.
- [6] Shepherd FA, Rodrigues 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.
- [7] 孙玉蓓,王勇,胡冰,等. 厄洛替尼治疗化疗失败的晚期肺癌的临床研究[J]. 临床肺科杂志,2010,7(15):980-982.
- [8] 汤传昊,刘晓晴. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中华肿瘤杂志,2010,2(32):143-147.
- [9] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome[J]. N Engl J Med,2005, 353(2):133-144.

[收稿日期:2012-02-14]