

厄洛替尼二线治疗晚期肺腺癌的临床观察

吴天峰, 杨秋敏, 范春香, 梁 璐

(商丘市第一人民医院肿瘤内科, 河南 商丘 476000)

摘要:目的 观察厄洛替尼单药治疗化疗失败的晚期肺腺癌的疗效及毒副反应。方法 21例晚期肺腺癌口服厄洛替尼,连服2个月评价近期疗效及毒副反应。结果 21例中PR 5例,SD 10例,PD 6例,有效率为23.80%;疾病控制率为71.43%;中位肿瘤进展为5.6个月;中位生存期为11.7个月。主要的毒副反应为皮疹、皮肤瘙痒、腹泻、恶心,多为I~II度,对症处理后可缓解。结论 厄洛替尼单药治疗化疗失败的晚期肺腺癌患者疗效好,能延长其生存时间和提高生活质量,且毒副反应轻。

关键词:肺腺癌;厄洛替尼;靶向治疗

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-5412(2010)03-0218-03

The Clinical Observation of Erlotinib in Previously Treated Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma

Wu Tianfeng, Yang Qiumin, Fan Chunxiang, Liang Lu

(Department of Oncology, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and the side effect of erlotinib in previously treated patients with lung adenocarcinoma. **Methods** Twenty-one patients with advanced lung adenocarcinoma were treated with erlotinib which was given orally as a single dose of 150 mg per day. The efficacy was evaluated according to RECIST criteria and the adverse events were evaluated according to NCI criteria. **Results** There was no CR, PR 5 cases, SD 10 cases, PD 6 cases, the response rate was 23.80%, the disease control rate was 71.43%. The median time to progression was 5.6 months, the median survival time was 11.7 months. The main toxicities were rash and itch of skin, diarrhea and nausea, which could be relieved by treatment. **Conclusion** It is effective and feasible to treat patients with advanced lung adenocarcinoma by means of erlotinib as the second-line therapy.

Key words: lung adenocarcinoma; erlotinib; target therapy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是世界范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,其中腺癌所占比例逐年上升^[1],由于大部分的患者就诊时已属晚期,故主要采用以化疗为主的综合治疗^[2]。很多晚期NSCLC患者在初次化疗后病情进展,疗效似乎已达到一个平台,尤其对于初始化疗失败的的二线治疗^[3-4],靶向治疗目前已成为研究的热点。厄洛替尼(erlotinib)是一种口服小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR/TKI),对HER1/EGFR有高度选择性抑制作用,已被多个国家批准用于进展期NSCLC的二线、三线治疗。作者自2008年1月至2009年3月采用厄洛替尼单药治疗晚期肺腺癌21例,取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院收治的21例经病理学或细胞学证实的肺腺癌患者(包括单纯腺癌和肺泡细胞癌)。男性14例,女性7例;年龄45~79岁,中位年龄63

岁。参照国际抗癌联盟(UICC)制定的肺癌TNM分期标准:Ⅲb期4例,Ⅳ期17例。预计生存期>6个月,均有至少1处可测量病灶。血常规、生化指标(如肝功能等)基本正常。既往曾行NP、GP、TP等化疗方案至少2个周期以上;KPS评分≥60分;化疗后进展;出现严重毒副反应。患者临床资料详见表1。

1.2 治疗方法 口服厄洛替尼150 mg/次,1次/d,直到肿瘤进展或出现严重的毒副反应不能耐受为止。在治疗过程中不使用胃酸抑制药物,以免影响药物的正常吸收。服药持续时间至少2个月以上。

1.3 评价标准 根据RECIST标准评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。以(CR+PR)计算客观缓解率;以(CR+PR+SD)计算疾病控制率。所有的患者均进行随访。肿瘤进展时间为开始服药到肿瘤出现进展的时间。毒副反应采用NCI-CTC 3.0标准评价。

1.4 生活质量 采用KPS评分和肺癌症状评估量表(量表),观察用药前后KPS评分改变及咳嗽、咯血、胸闷和气短等症状改善情况。严格观察和记录治疗前后患者KPS评分变化。KPS评分提高≥10分或量表评分提高≥25分为临床收益。

作者简介:吴天峰(1971-),男,硕士,主要从事肿瘤基础与临床研究。

E-mail: wtf1109@126.com

表 1 患者临床资料

项目	n	百分率(%)
性别		
男	14	66.7
女	7	33.3
年龄(岁)		
<70	16	76.1
≥70	5	23.9
临床分期		
Ⅲb	4	19.1
Ⅳ	17	80.9
转移部位		
1	16	76.1
≥2	5	23.9
转移器官(不包括同一肺叶内的转移)		
脑	9	42.8
骨	7	33.3
肝	3	14.2
其他	2	9.5
ECOG 评分		
0~2	16	76.1
3	5	23.9
吸烟情况		
吸烟	13	61.9
不吸烟	8	38.1

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 近期疗效 21 例中 PR 5 例,SD 10 例,PD 6 例,有效率(CR + PR)为 23.80%;疾病控制率(CR + PR + SD)为 71.47%。

2.2 肿瘤进展时间及生存期 全组患者随访至 2010 年 4 月。本组 21 例肿瘤进展时间 2~11 个月,中位肿瘤进展时间为 5.6 个月;生存期 6~14 个月,中位生存期为 11.7 个月。

2.3 生活质量情况 本组 21 例中 15 例 KPS 评分提高 ≥10 分,KPS 评分平均提高 16 分($P<0.01$)。咳嗽、咯血、胸疼和气短的 LCSS 分数与治疗前相比分别提高了 32、25、28、24 分($P<0.01$)。

表 2 厄洛替尼治疗晚期肺腺癌的毒副反应

毒副反应	例(%)			
	I	II	III	IV
皮疹	10(47.62)	6(28.57)	2(9.52)	0(0.00)
腹泻	6(28.57)	5(23.80)	0(0.00)	0(0.00)
食欲减退	7(33.33)	3(14.28)	1(4.76)	0(0.00)
恶心	6(28.57)	2(9.52)	0(0.00)	0(0.00)
呕吐	3(14.28)	1(4.76)	0(0.00)	0(0.00)
口腔黏膜炎	2(9.52)	1(4.76)	0(0.00)	0(0.00)
腹痛	1(4.76)	1(4.76)	0(0.00)	0(0.00)
皮肤干燥	2(9.52)	1(4.76)	0(0.00)	0(0.00)
肝功能损害	2(9.52)	1(4.76)	0(0.00)	0(0.00)

2.4 毒副反应 厄洛替尼最常见毒副反应为 I~II 度的皮疹与腹泻,皮疹发生时无需立即停止治疗,其可以自愈并随治疗终止而消失,局部应用糖皮质激素类软膏后缓解。腹泻通常是轻、中度,多为暂时性的,口服易蒙停即可控制。无间质性肺炎出现。

3 讨论

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,由于大多数患者确诊时已是晚期,丧失了手术机会,含铂类药物的联合化疗方案已成为晚期肺癌的主要治疗方法。但疗效仍不尽人意。

厄洛替尼为喹唑啉胺,口服后约 60% 吸收,半衰期为 36 h,主要通过 CYP3A4 代谢清除。其作用机制包括:与 ATP 竞争性结合表皮生长因子受体(EGFR)的胞内部分,抑制 TPK 的活性和磷酸化;还可以诱导细胞周期蛋白 P27 的表达,使癌细胞阻滞于 G₁ 期,体外试验观察到用药后可诱导癌细胞凋亡发生。全球多中心、大样本、前瞻性、随机双盲的 BR21 研究显示,厄洛替尼用于既往已化疗失败的 NSCLC 患者,中位生存期为 6.7 个月,而用安慰剂的患者中位生存期仅为 4.7 个月($P<0.01$);无疾病进展生存期分别为 9.9 周、7.9 周($P<0.01$)。有效率分别为 8.9%、2.0%;疾病控制率分别为 35%、27%^[5]。目前已发现厄洛替尼优势获益人群为不吸烟、女性、腺癌,特别是肺泡癌和亚洲人群^[6]。本组 21 例中 PR 5 例,SD 10 例,PD 6 例,有效率为 23.80%;疾病控制率为 71.43%;肿瘤进展时间 2~11 个月,中位肿瘤进展时间为 5.6 个月;中位生存期为 11.7 个月。其治疗后生存获益时间明显高于 BR21 的研究结果。

此外,本研究还发现厄洛替尼在提高生活质量及改善患者咳嗽、咯血、胸疼及气短方面均有良好作用。其主要毒副反应为皮疹、腹泻,但总体耐受良好,绝大多数对症治疗后可以控制。已有研究提示皮疹发生的程度同疗效成正相关^[7]。

总之,本观察采用厄洛替尼治疗既往化疗失败的转移性肺腺癌,能有效延长患者生存时间,且毒副反应轻,口服方便,患者依从性好,值得推广应用。

参考文献:

[1] Younes RN, Deutsch F, Badra C, et al. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2004, 59(3): 119-127.

[2] Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(1 Suppl): 226S-243S.

[3] 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): 92-98.

重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察

聂学诚¹, 种道群¹, 邱泗安², 袁蕾蕾¹, 孔令东³, 康宝金⁴, 汤良¹, 张宾¹, 李瑞¹

(1. 济宁市第一人民医院肿瘤科, 山东 济宁 272111; 2. 兖州市中医院, 山东 兖州 272100;

3. 兖矿集团总医院, 山东 邹城 273500; 4. 兖州市人民医院, 山东 兖州 272100)

摘要:目的 观察重组人血管内皮抑制素(恩度)联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的有效性和安全性。方法 84例经病理组织学或细胞学检查确诊的Ⅲ~Ⅳ期恶性肿瘤患者,其中非小细胞肺癌(NSCLC)41例,骨肉瘤12例,其他31例。均接受恩度联合化疗,恩度15 mg 静脉滴注,d₁₋₁₄,第5天开始联合化疗,恩度共使用14 d,化疗21 d为1周期。按照RECIST标准评价近期疗效,参照Karnofsky评分变化评价生活质量(QOL),按照NCICTC标准评价毒副反应。至少2周期后评价疗效和毒副反应。结果 全组84例中,有81例可以评价客观疗效,84例均可进行安全性评价。81例可评价患者中,PR 23例,SD 43例,PD 15例,RR及DCR分别为28.4%、81.5%;治疗后有8例QOL改善,38例稳定,即QOL的改善稳定率达到56.8%。Ⅲ~Ⅳ度毒副反应发生率,其中白细胞减少2例,血小板减少1例,恶心、呕吐1例,疲乏1例。结论 恩度联合化疗可以改善晚期恶性肿瘤患者的生活质量,与化疗药物联合应用具有一定的协同作用;恩度毒副反应低,安全性好。

关键词:晚期恶性肿瘤;重组人血管内皮抑制素;化疗

中图分类号:R730.53 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-5412(2010)03-0220-03

The Clinical Observation of Rh-Endostatin Injection Combined with Chemotherapy for the Advanced Malignancies

Nie Xuecheng¹, Chong Daoqun¹, Qiu Sian², Yuan Leilei¹, Kong Lingdong³,

Kang Baojin⁴, Tang Liang¹, Zhang Bin¹, Li Rui¹

(1. Department of Oncology, the First People's Hospital of Jining, Jining 272111, China;

2. Yanzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Yanzhou 272100, China;

3. The General Hospital of Yanzhou Mining Group, Zoucheng 273500, China

4. Yanzhou People's Hospital, Yanzhou 272100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of rh-endostatin (endostar) combined with chemotherapy for the advanced malignancies. **Methods** Endostar combined with chemotherapy was administrated for 84 malignant cases of stage Ⅲ-Ⅳ (including 41 cases of non-small cell lung cancer (NSCLC), 12 cases of osteosarcoma and soft-tissue sarcomas, 31 cases of other cancers) confirmed by histopathology or cytopathology. Endostar and chemotherapy were given. The efficacy was evaluated strictly after 2 cycles according to RECIST criteria, and the quality of life (QOL) was evaluated according to Karnofsky scores. The safety was evaluated after 2 cycle according to NCICTC criteria. **Results** 81 cases were evaluated for the efficacy among the 84 cases that were capable of safety evaluation. Among the 81 evaluable cases, there were 23 cases achieved PR, 43 cases SD, and 15 cases PD. RR was 28.4%, and DCR was 81.5%. QOL was improved for 8 cases, stable 38 cases. The occurrence rates of Ⅲ-Ⅳ grade toxicities were low, including neutropenia 2 cases, thrombocytopenia 1 case, nausea and vomiting 1 case, lassitude 1 case. **Conclusion** The QOL of patients with advanced malignancies may be improved by endostar combined with chemotherapy, and they have the synergetic effects of endostar. The toxicities are tolerated.

Key words: advanced malignancies; rh-endostatin; chemotherapy

作者简介:聂学诚(1956-),男,主任医师,主要从事肿瘤的内科治疗研究。E-mail:niexuech@126.com

- [4] Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature[J]. Rev Recent Clin Trials, 2009, 4(1): 27-33.
- [5] 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.
- [6] 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]. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3831-3837.

- [7] Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase Ⅲ studies[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(13): 3913-3921.

(收稿日期:2010-05-17)