

厄洛替尼治疗吉非替尼耐药的进展期 非小细胞肺癌的临床观察

100853 北京 中国人民解放军总医院南楼临床部呼吸内科

王 鹏, 刘长庭, 孙宝君, 钱小顺, 刘庆辉

【摘要】目的 评价厄洛替尼对吉非替尼耐药的进展期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2006 年 6 月至 2009 年 2 月 15 例 NSCLC 患者,均口服吉非替尼并出现病情进展,改换为厄洛替尼 150mg,1 次/日,直到病情进展或不良反应不能耐受为止。观察疗效、不良反应以及疗效与临床特征之间的关系。**结果** 厄洛替尼治疗吉非替尼耐药共 15 例进展期 NSCLC 患者,1 例获得 PR,4 例获得 SD,客观有效率为 6.7%,疾病控制率为 33.3%。获有效和稳定的 5 例患者中 4 例曾吉非替尼治疗获益。厄洛替尼治疗的中位疾病进展期(TTP)和中位总生存期(OS)分别为 111 天和 223 天。厄洛替尼获益的 5 例患者较未获益的 10 例患者获得更长的 TTP(111 天 vs. 35.5 天, $P < 0.05$)。厄洛替尼最常见的副反应为轻度皮疹和腹泻。**结论** 厄洛替尼似乎是治疗吉非替尼耐药的进展期 NSCLC 的有效药物,尤其是对于曾予吉非替尼治疗可以获益的患者,但厄洛替尼不应作为常规的二线选择,对患者谨慎筛选很有必要。

【关键词】 厄洛替尼; 吉非替尼; 非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2010)07-0617-04

Erlotinib effect after gefitinib failure on the advanced non-small cell lung cancer

WANG Peng, LIU Chang-ting, SUN Bao-jun, QIAN Xiao-shun, LIU Qing-hui. Department of Respiratory, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of erlotinib on the advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) patients after failure of gefitinib treatment and study the relationship of efficacy and clinical characteristics. **Methods** We did a retrospective analysis of advanced NSCLC patients who previously treated with gefitinib and showed progression from June 2006 to February 2009. And then patients received erlotinib 150mg/d until disease progression or intolerable toxicity. The efficacy, side effects and the relationship between efficacy of two EGFR-TKIs and clinical characters were observed. **Results** A total of 15 NSCLC patients were enrolled in this study. Among 15 patients, one had a partial response and four had a stable disease, resulting in an objective response rate of 6.7%, and a disease control rate of 33.3%. Four of five patients had benefit from gefitinib. The median time to progression and overall survival were 111 days and 223 days respectively. The patients who had obtained disease control with erlotinib, had showed a longer TTP (111 days vs. 35.5 days, $P < 0.05$) to previous gefitinib than those who have progressed during erlotinib treatment. The most common toxic effects were skin rash and diarrhea. **Conclusion** Erlotinib seems to be effective in patients with advanced NSCLC after failure of gefitinib, especially those who had benefit form prior gefitinib treatment. But erlotinib should not be given routinely. Careful selection of these patients is need.

【Key Words】 Erlotinib; Gefitinib; Non-small cell lung cancer

近年来,随着工业的发展,人们居住环境的恶化,不良生活方式的养成以及社会老龄化等多方面原因,肺癌发病率逐年上升,目前肺癌已成为我国首位恶性肿瘤。非小细胞肺癌(NSCLC)发病率占肺癌总数的 70% 以上。虽然肺癌的放、化疗技术逐年提高,但到目前为止,5 年生存率仍不到 5%。在过

去 30 年的时间里,NSCLC 的中位生存时间仅仅延长了 3 个月。近几年分子靶向药物治疗 NSCLC 越来越受到关注,是治疗 NSCLC 领域发展最快,最具潜力的亮点。

吉非替尼和厄洛替尼是目前被广泛应用于治疗进展性或转移性 NSCLC 的口服分子靶向药物,它们

均为上皮细胞生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)。吉非替尼和厄洛替尼具有相似的化学结构和作用机理,这也意味着这两个药物应该具有相似的药效,但在临床应用中这两个药物确实存在着不同的药理学特性。吉非替尼较厄洛替尼更容易受细胞色素 P450 途径所代谢,所以厄洛替尼在体内有较低的生物清除率,并在较低浓度时即可对野生型 EGFR 的活性存在有抑制作用。除此之外,吉非替尼和厄洛替尼的最大耐受剂量分别为 1000mg 和 150mg,然而厄洛替尼在临床上的常规使用剂量为 150mg,已达其最大耐受剂量,而吉非替尼的常规使用剂量为 250mg,远远小于该药的最大耐受剂量。上述这些不同点或许可以提示我们这两种 EGFR-TKI 可能存在不同的临床特性。在临床工作中也发现,部分对吉非替尼耐药的 NSCLC 患者给予更换厄洛替尼继续治疗也取得了良好的效果。2006 年 6 月至 2009 年 2 月解放军总医院南楼临床部呼吸内科收治 15 例吉非替尼耐药的进展期 NSCLC 患者,应用厄洛替尼继续治疗疗效较好,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006 年 6 月至 2009 年 2 月我科收治的进展期 NSCLC 患者,均经病理组织学检查确诊,至少有一处可测量的病灶,可进行疗效评估。常规化验及肝肾功能化验正常。所有患者均因吉非替尼耐药后疾病进展,更换为厄洛替尼治疗,具体包括:(1)停用吉非替尼后立刻更换为厄洛替尼;(2)停用吉非替尼并相隔任意一段时间后才换为厄洛替尼,在停用 TKIs 期间,允许患者进行常规放疗。因非疾病进展(药物毒副作用不可耐受、经济原因、在吉非替尼之前曾使用过其他 TKIs 药物治疗)而停用吉非替尼的患者不包括在此研究中。ECOG PS 评分 0~3,预计生存时间 >3 个月。见表 1、表 2。

1.2 治疗方法 吉非替尼(阿斯利康制药有限公司生产),250mg,1 次/日,空腹或与食物同服。在此期间允许接受止痛、营养等支持对症治疗。出现疾病进展或不可耐受的毒性反应时停止服用吉非替尼。在停用吉非替尼任意一段时间后开始服用厄洛替尼(上海罗氏制药有限公司生产),150mg,1 次/日,允许毒副作用难以耐受的患者将药物减量至 100mg,1 次/日。因厄洛替尼的毒副作用导致患者

中断服药的最长允许时间为 21 天。病情直至进展或毒副作用不可耐受或自动退出治疗而停用厄洛替尼。

1.3 疗效及毒副反应评价标准 全部患者均有完整的病历资料、物理检查及放射学检查结果,治疗前后的病灶均行肺部 CT 扫描评价,疗效评判均按 RECIST 1.0 标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。以 CR+PR 计算有效率(PR),有效患者每 4~6 周进行一次 CT 扫描。以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。疾病进展时间(TTP)为自治疗开始至肿瘤进展的时间;总生存期(OS)为治疗开始至死亡或失访的时间。毒副反应按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分度标准进行判断,为 0~4 级。

2 结果

2.1 客观疗效 自 2006 年 6 月至 2009 年 2 月共 15 例患者入选,全组患者中位年龄为 79 岁,男性 10 例,女性 5 例。在厄洛替尼治疗之前,6 例曾化疗,4 例曾放疗。7 例患者曾用吉非替尼获益,有效 3 例,稳定 4 例。在此 7 例患者中,4 例服用厄洛替尼后获益,而曾用吉非替尼无效的 8 例患者,仅 1 例获益。服用厄洛替尼获益的 5 例患者均无吸烟史;男性 3 例(60%),女性 2 例;4 例腺癌(80%),1 例细支气管肺泡癌。2 例曾予吉非替尼治疗疗效评价为 PR,另外 2 例获得 SD 且维持时间 >6 个月,1 例 PD,中位 TTP 为 181 天。厄洛替尼的疗效为 PR 1 例(6.7%),SD 4 例(26.7%),RR 为 6.7%,DCR 为 33.3%。

2.2 生存期 全组 15 例患者的中位 TTP 和 OS 分别为 111 天和 223 天。进一步分析可以得出,厄洛替尼获益的 5 例患者较未获益的 10 例获得更长的 TTP(111 天 vs. 35.5 天, $P < 0.05$)。见表 3。

2.3 不良反应 服用厄洛替尼的主要不良反应为皮疹和腹泻,其中皮疹发生率为 80% (12/15),腹泻发生率为 40% (6/15),其他不良反应均较轻。

3 讨论

分子靶向治疗药物的问世为晚期肺癌治疗开辟了一条新途径。吉非替尼和厄洛替尼作为 EGFR-TKIs,具有非细胞毒性和特异靶向性作用,可阻断 EGFR-TK 的活性,抑制肿瘤细胞生长、转移和肿瘤血管生长,导致肿瘤细胞凋亡。经 IDEAL 1 和 IDEAL 2^[1] 两项大规模、多中心、双盲的 II 期临床试验证

表 1 15 例患者的一般情况

临床病理参数	n	百分比 (%)
中位年龄(岁)	79(60~86)	
性别		
男	10	66.7
女	5	33.3
PS 评分		
0、1	5	33.3
2	8	53.3
3	2	13.3
病理类型		
腺癌	6	40.0
细支气管肺泡癌	4	26.7
鳞癌	5	33.3
吸烟情况		
正在吸烟	1	6.7
曾经吸烟 ^a	7	46.7
从不吸烟	7	46.7
转移部位		
胸部	8	53.3
胸外	7	46.7
骨骼	4	26.7
肝脏	3	20.0
脑	3	20.0

注:^a 确诊肺癌前已戒烟 >1 年

表 2 15 例患者厄洛替尼治疗前的情况

项目	n	百分比 (%)
前期治疗措施		
化疗	6	40.0
放疗	4	26.7
化疗周期数		
1~2	3	20.0
>3	3	20.0
确诊至开始使用厄洛替尼(月)		
<12	7	46.7
12~24	5	33.3
>24	3	20.0
中位时间	13(3~31)	
吉非替尼疗效		
PR	3	20.0
SD	4	26.7
PD	8	53.3
停用吉非替尼至转用厄洛替尼时间(月)		
<1	10	66.7
2~3	3	20.0
>3	2	13.3
中位时间	1(0~3)	

表 3 5 例厄洛替尼治疗获益患者的特点

性别	吸烟	年龄(岁)	吉非替尼			厄洛替尼				未服用 TKIs 间期(天)
			治疗选择	疗效	TTP(天)	治疗选择	疗效	TTP(天)	OS(天)	
女	否	86	二线	PR	181	三线	SD	111	280	17
女	否	72	一线	PR	173	二线	SD	100	144	33
男	否	79	二线	SD	187	三线	SD	111	223	14
男	否	79	一线	SD	212	二线	PR	505	511	0
男	否	68	一线	PD	39	二线	SD	147	221	0

实,吉非替尼能对 NSCLC 产生缓解作用并改善临床症状,尤其对女性、不吸烟的腺癌患者更为有效^[2,3],2003 年 5 月作为晚期 NSCLC 三线治疗药物在美国正式上市。厄洛替尼作为第 2 个 EGFR-TKIs,大规模、多中心、双盲的 II 期临床试验 BR. 21^[4]结果提示,厄洛替尼与安慰剂组相比明显延长生存期 2 个月(6.7 vs. 4.7 个月, $P < 0.01$)。厄洛替尼于 2004 年 11 月在美国上市,被批准作为晚期 NSCLC 二线治疗药物。经过近几年临床应用,我们发现一部分对吉非替尼耐药的患者改用厄洛替尼后仍然有较好的疗效。国内、外许多学者报道了相关研究。Cho 等^[5]回顾性分析了 21 例 NSCLC 在吉非替尼耐药后改换为厄洛替尼的疗效,结果为

RR 9.5%, DCR 28.6%, 中位 TTP 60 天, 中位 OS 158 天。Gridelli 等^[6]报道 3 例腺癌伴多发转移对吉非替尼耐药的患者在改换厄洛替尼后,获 1 例 PR, 2 例 SD(持续 13 个月和 7 个月)。我们的研究显示, 15 例吉非替尼耐药的患者应用厄洛替尼后,获 PR 1 例, SD 4 例, RR 为 6.7%, DCR 为 33.3%。上述研究结果均显示在吉非替尼耐药后如果改换厄洛替尼,部分患者可再次获益。通过查阅近几年国内、外文献资料,总结原因如下:EGFR 突变与 EGFR-TKI 的临床疗效有一定的相关性,突变多位于 EGFR-TK 区域(19-21 外显子)。19 外显子的缺失和 21 外显子的错义突变使肿瘤细胞对 EGFR-TKI 敏感。20 外显子二次突变,酪氨酸激酶活化域 790 位苏氨酸

残基被蛋氨酸取代(T790M)^[7],这是目前认为 EGFR-TKI 产生耐药的主要机制。虽然吉非替尼和厄洛替尼属同一类药物,并对 EGFR 有相同的阻断位点和作用机制,但是否存在确切的交叉耐药,目前仍在研究中。至少 BR. 21 和 ISEL 两个大型临床试验在总生存率这一结果上的不同,证明了吉非替尼和厄洛替尼有潜在差异。有意思的是,在 Cho^[5]的研究中,因厄洛替尼而获益的 6 例患者,其中 4 例(66.7%)为 EGFR 非变异型,因此推测在阻断野生型 EGFR-TK 区域的能力上,厄洛替尼或许比吉非替尼更为有效。

Gregory 等^[8]认为,所谓 EGFR-TKI 耐药并不意味着完全耐药,有部分患者因吉非替尼或厄洛替尼耐药以及副作用停药后间隔一段时间,继续应用吉非替尼或厄洛替尼仍有满意效果,有效率可达 30%^[9]。即使疾病进展,但肿瘤组织中一些细胞仍对 EGFR-TKI 敏感。Yokouchi 等^[10]也发现了此现象,故认为在未服用 TKIs 的间歇期,获得性耐药基因可丢失,继而对第二种 TKIs 的治疗有效。

另外,两种 EGFR-TKI 的给药剂量不同,厄洛替尼的给药剂量为 150mg 1 次/日,已达到它的最大耐受剂量,而吉非替尼的给药剂量为 250mg,仅为该药最大耐受剂量的 1/3^[11]。但这种说法缺少进一步的研究证据去证实,因为在早期的研究中发现,吉非替尼 500mg 1 次/日与 250mg 1 次/日的临床获益无明显差别^[12],而且毒副作用将随剂量增大而增大。然而,国外有报道,吉非替尼 250mg 1 次/日治疗厄洛替尼 150mg 1 次/日耐药的患者一部分仍获得有效^[13]。

综上所述,对吉非替尼敏感的患者如果在治疗中发生耐药,更换厄洛替尼后部分患者仍可获益。本研究 15 例 NSCLC 患者在服用厄洛替尼期间,除出现皮疹及腹泻外,未发生其他严重不能耐受的毒副反应。但厄洛替尼不作为吉非替尼治疗失败后的常规选择,对于吉非替尼曾经有效的患者,可以优先考虑使用厄洛替尼。

参考文献

[1] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer;

subset analysis from the ISEL study [J]. Thorac Oncol, 2006, 1(8):847-855.

- [2] Fukuoka M, Yno S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL1) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 21:a1188.
- [3] Kris MC, Natale RB, Herbst RS, et al. A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum-and docetaxel-based regimens (IDEAL 2) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 21:a1166.
- [4] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(2):123-132.
- [5] Cho BC, Im CK, Park MS, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer after failure of gefitinib [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18):2528-2533.
- [6] Gridelli C, Maione P, Galetta D, et al. Three cases of long-lasting tumor control with erlotinib after progression with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer [J]. Thorac Oncol, 2007, 2(8):758-761.
- [7] Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small lung cancer and acquired resistance to gefitinib [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(9):5764-5769.
- [8] Gregory JR, Mark GK, Binsheng Z, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(17):5150-5155.
- [9] Costa D, Nguyen K, Cho BC, et al. Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21):7060-7067.
- [10] Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib responders with non-small cell lung cancer [J]. BMC Cancer, 2007, 7:51.
- [11] Comis RL. The current situation: erlotinib (tarceva) and gefitinib (iressa) in non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2005, 10(7):467-470.
- [12] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12):2237-2246.
- [13] Choong NW, Dietrich S, Seiwer TY, et al. Gefitinib response of erlotinib-refractory lung cancer involving meninges-role of EGFR mutation [J]. Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3(1):50-57.

收稿日期:2009-11-19; 修回日期:2010-01-25