

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.016

厄洛替尼联合多烯紫杉醇-卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究*

陈小兵¹ 冯杰¹ 陈小菊¹ 廖俊蕾¹ 王涛² 周辉^{2△}

(1 川北医学院附属医院心内科 四川南充 637000; 2 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院胸部内一科 湖南长沙 410013)

摘要 目的:探讨厄洛替尼联合多烯紫杉醇和卡铂对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床疗效及毒副反应。方法:选择2010年1月-2012年1月我院收治的Ⅲb或Ⅳ期非鳞状非小细胞肺癌患者共92例。所有病例均给予多烯紫杉醇(100mg/m³)+卡铂(AUC 5.5,浓度-时间曲线下面积 5.5)治疗2个周期,完成2个周期治疗后,将病人随机分为对照治疗组(多烯紫杉醇+卡铂治疗)和厄洛替尼治疗组(厄洛替尼联合多烯紫杉醇+卡铂治疗),每组各46例,厄洛替尼组给予口服厄洛替尼150 mg/d/天剂量治疗。两组均继续治疗2个周期,观察厄洛替尼联合多烯紫杉醇-卡铂治疗对晚期非小细胞肺癌患者的疗效、患者中位生存期及毒副反应。结果:两组患者治疗客观有效率对照治疗组为26.1%,厄洛替尼治疗组为45.6%,差异具有统计学意义(P<0.05)。厄洛替尼治疗组患者中位生存期为6.9个月。与对照治疗组相比,厄洛替尼治疗组中患者3/4级中性粒细胞降低的发生率显著降低,差异具有统计学意义(P<0.05)。结论:厄洛替尼能增强多烯紫杉醇+卡铂治疗方案对晚期非小细胞肺癌的疗效,减轻化疗的毒副反应。

关键词:厄洛替尼;多烯紫杉醇;卡铂;晚期非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)21-4063-04

Clinical Study of Erlotinib Combined with Docetaxel-carboplatin in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

CHEN Xiao-bing¹, FENG Jie¹, CHEN Xiao-ju¹, LIAO Jun-lei¹, WANG Tao², ZHOU Hu^{2△}

(1 Department of Cardiology Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China;

2 Tumor Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and toxicity of erlotinib combined with docetaxel-carboplatin on advanced non-small cell lung cancer patients. **Methods:** A total of 92 initially treated patients with III b or IV non-small cell lung cancer (NSCLC) were enrolled in this study. All the patients were treated with two cycles of carboplatin (area under the concentration-time curve 5.5) and docetaxel 100 mg/m³. After completion of two treatment cycles, patients were randomly divided into two groups: 46 continued previous chemotherapy (control group) until disease progression, 46 received previous chemotherapy plus erlotinib 150 mg daily until disease progression; both for another two cycles. Then observe the curative effect, median survival and toxicity of erlotinib combined with paclitaxel carboplatin therapy for advanced non small cell lung cancer patients. **Results:** Compared with control group (26.1%), the objective response rate of erlotinib group (45.6%) was increased significantly (P<0.05). Median survival duration was 6.9 months for erlotinib group. Compared with control group, the incidence of grade 3 and 4 neutrophil granulocyte significantly decreased in erlotinib group (P<0.05). **Conclusion:** Erlotinib combined with docetaxel-carboplatin treatment could enhance the efficacy on advanced non-small cell lung cancer and reduce toxicity of chemotherapy.

Key words: Erlotinib; Docetaxel; Carboplatin; Advanced non-small cell lung cancer

Chinese Library Classification: R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)21-4063-04

前言

肺癌在恶性肿瘤相关死因中占首位,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总数的80%-85%^[1]。目前,由于早期筛查技术尚未能发病早期探测出NSCLC,因此多数患者确诊时已经是晚期,手术机会较小,预后较差^[2],因而寻找新的诊断与治疗手段是目前NSCLC疾病的至关键点。

近年来的研究发现血管生成在肿瘤的生长、浸润及转移过程中起着重要作用,而通过抗血管生成药物的治疗可以控制肿瘤生长,从而有望达到长期控制的目的。血管生成是恶性肿瘤生长和散播的必要条件^[3]。由于肿瘤进展、转移、血管生成依赖于多种肿瘤生长因子通路和遗传改变的活化^[4],而通过对信号通路的阻止可以改善疗效。表皮生长因子受体通路的活化启动促进肿瘤细胞增殖、血管生成、凋亡降低、转移。目前表皮生长

* 基金项目:湖南省科技厅科技计划项目资助(2012SK3249);湖南省医药卫生科研计划课题项目资助(B2012-098)

作者简介:陈小兵(1973-),女,主治医师,研究方向:心内科疾病的诊断与治疗, Tel:13989186367, E-mail: fengjie9999@yahoo.cn

△通讯作者:周辉,男,博士,副主任医师,研究方向:胸部肿瘤, E-mail: zhouhui@hnszlly.com

(收稿日期:2013-11-11 接受日期:2013-12-08)

因子受体作为 NSCLC 的有效治疗靶位, 得到科学界的广泛关注^[5]。厄洛替尼作为新的分子靶向药物, 可以抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性, 在随机 III 期临床试验研究中有了令人惊喜的发现, 厄洛替尼可以作为二线、三线及维持治疗的药物治疗 EGFR 受体突变活化的病人^[6]。

基于上述的研究背景, 本研究对我院 2010 年 -2012 年两年收治的晚期 NSCLC 患者接受厄洛替尼联合多烯紫杉醇 + 卡铂治疗或多烯紫杉醇 + 卡铂治疗的临床资料进行分析, 比较并初步探讨厄洛替尼对晚期 NSCLC 疗效及毒副反应。

1 对象与方法

1.1 研究对象选择及一般情况

收集我院肿瘤科 2010 年 1 月 -2012 年 1 月的 NSCLC 患者共 92 例。其中男 52 例, 女 40 例, 年龄为 35-72 岁, 平均年龄 58.21 岁。所有患者均为初治患者, 且均为影像学诊断并经病理学或细胞学证实的 III b 或 IV 期非小细胞肺癌。纳入标准: 心电图及肝肾等功能正常、KPS 评分值 70 分以上, 预计生存期为 5 个月以上。排除标准为: 咯血、出血体质、凝血障碍、抗凝治疗、21 天内接受过放疗或 28 天内接受手术治疗, 严重心血管疾病、难控性高血压、接受过系统性 NSCLC 化疗、脑转移、主要血管受肿瘤侵袭者。所有患者治疗前均签署知情同意书。

1.2 研究方法

所有病人先接受 2 个周期的化疗方案。多烯紫杉醇 100mg / m² 和卡铂(AUC 5.5) (area under the concentration time curve, AUC, 血药浓度 - 时间曲线下面积) 静脉滴注 30-60 min 联合进行治疗, 每 28 天为一个治疗周期^[7]。实验室检查后按照随机原则将病例分为两组, 多烯紫杉醇 + 卡铂化疗组(对照组) 46 例, 厄洛替尼联合多烯紫杉醇 + 卡铂化疗组(厄洛替尼组) 46 例。其中多烯紫杉醇、卡铂均为百时美施贵宝公司提供, 厄洛替尼由罗氏公司提供。两组患者基本资料无统计学差异(P > 0.05)。对照组给予 4 周期的多烯紫杉醇 + 卡铂治疗直至疾病进

展, 厄洛替尼组接受 4 个周期的多烯紫杉醇 + 卡铂联合厄洛替尼治疗, 最初给予多烯紫杉醇 + 卡铂治疗 2 个周期, 第 3 个周期开始单独给予口服 150 mg/dl/ 天剂量的厄洛替尼治疗, 继续治疗 4 个周期直至疾病进展。每个周期(第 28 天)进行胸部 X 线检查、肝、肾功能、血常规常规检测。

1.3 疗效判定

治疗效果采用 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)标准进行评价^[8], 分为完全缓解(complete response, CR), 部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和疾病进展 (progress of disease progression, PD)。客观有效率(objective response rate, ORR)= 完全缓解 + 部分缓解(CR+PR)。中位生存期 (TPT) 通常是指患者从首次用药到由于任何原因死亡的时间。在数据资料截止日期尚生存的患者或在研究中释放的患者, 一般按其最后一次联络的日期为结尾数值进行分析。

1.4 副反应标准

副反应分级根据 NCI 常见毒性分级标准(3.0 版)进行。病人分为轻度副反应、严重副反应及需要立即中止治疗的严重副反应。对于一级和二级毒副反应, 可以继续系统治疗而无需减量厄洛替尼。对于三级毒副反应, 需要减量(厄洛替尼 100 mg)或暂时中断治疗。

1.5 统计分析

数据采用 SPSS16.0 进行统计分析, 各组计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验比较组间临床特征、疗效及毒副反应的差异。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

96 例患者完成 4 个周期治疗后, 采用 RECIST 标准进行疗效评价。结果如表 1 所示, 对照治疗组和厄洛替尼联合治疗组的有效率分别为 26.1% 和 45.6%, 两组差异具有统计学意义(P < 0.05)。

表 1 两组患者治疗效果比较(n, %)

Table 1 Comparison of treatment effect between two groups (n, %)

组别 Groups	例数 Cases	CR (n,%)	PR (n,%)	SD (n,%)	PD (n,%)	客观有效 Objective response rate(n,%)
对照治疗组 Control group	46	0 (0%)	9(19.6)	25(54.3)	12(26.1)	9(26.1) [*]
厄洛替尼组 Erlotinib group	46	1(2.1)	16(34.8)	22(47.8)	7(15.2)	21(45.6) [*]

注: 与对照治疗组比较, * P < 0.05。

Note: Compared with control group, * P < 0.05.

2.2 两组患者毒副反应比较

由表 2 可知, 与对照治疗组相比, 厄洛替尼治疗组中患者 3/4 级中性粒细胞减少的发生率显著降低, 差异具有统计学意义(P < 0.05)。

2.3 随访时间及生存期

随访至 2012 年 11 月, 92 例患者中有 39 例患者死亡, 53 例患者存活, 中位生存期为 5.8 个月。厄洛替尼组的中位生存期为 6.9 个月, 对照组为 5.1 个月, 差异具有统计学意义(P < 0.05)。

3 讨论

以铂类为基础的联合化疗已经取得了较好的疗效, 目前的临床前期及临床研究数据均支持通过抑制介导肿瘤生长的多种生物学通路可以作为有效治疗非小细胞肺癌方案的假说^[9]。对于癌症发生的癌症生物学和发生机制的研究进展的深入了解使得针对特异分子靶位如表皮生长因子受体 (EGFR, epidermal growth factor receptor) 的治疗策略得以快速发展。

表 2 两组患者毒副反应比较(n, %)

Table 2 Comparison of toxic effects between two groups (n, %)

	对照治疗组 Control group					厄洛替尼治疗组 Erlotinib group					P
	1	2	3	4	3+4(%)	1	2	3	4	3+4(%)	
贫血 Anaemia	2	1	2	2	4	1	1	0	0	0	0.117
中性粒细胞减少 Neutropenia	3	2	4	3	7	1	2	1	0	1	0.029*
血小板减少 Thrombocytopenia	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	-
高血压 Hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
皮疹 Rash	0	1	1	1	2	1	1	2	1	3	0.500
呕吐 Vomit	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1.00
腹泻 Diarrhea	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	-
咯血 Hemoptysis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
蛋白尿 Proteinuria	1	1	1	1	2	0	0	1	0	1	1.00
肾衰 Renal failure	0	1	2	1	3	0	0	1	0	1	0.617
心脏毒性 Cardiotoxicity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
肺栓塞 Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

注:与对照治疗组比较, * P < 0.05。

Note: Compared with control group, * P < 0.05

表皮生长因子受体(EGFR)信号通路是 NSCLC 发病机制中起着重要作用,在相当一部分的人类肿瘤细胞存在过表达,EGFR 的活化及过表达影响着肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及与肿瘤对化疗的耐受相关^[10,11]。研究发现,采用酪氨酸激酶抑制剂如厄洛替尼可抑制 EGFR 酪氨酸激酶结构域在晚期 NSCLC 治疗中具有较好的疗效。大型的 III 期临床随机试验结果也表明厄洛替尼可以抑制 EGFR 酪氨酸激酶结构域对于体内典型 EGFR 突变的病人的治疗为首选,具有良好的疗效^[12]。化疗药物除了具有抑制肿瘤细胞生长作用外,其毒副作用也较明显,同时患者容易出现临床耐药性,因此,探索一种或多种与化疗联合应用时具有交互作用包括协同、互补、增效和减毒作用的药物成为临床肿瘤治疗亟需解决的问题^[13]。

目前对晚期 NSCLC 患者的化疗效果不佳,但是化疗与最佳支持治疗可以相对缓解疾病进展,延长患者生存率及提高患者生活质量^[14]。国际上公认的晚期 NSCLC 化疗方案主要是含铂类为基础的二药联用方案,多烯紫杉醇与铂类联合使用具有协同和叠加作用,目前多烯紫杉醇与其他药物联合应用于 NSCLC 一线治疗的作用在多个随机临床试验研究中得到证实,成为 NSCLC 患者的标准一线治疗方案^[15]。多烯紫杉醇属于半合成的紫杉类化合物,通过与游离的微管蛋白相结合,特异性结合到小管的 β 位上,促进微管蛋白装配为稳定的微管,抑制微管解聚,降低游离微管蛋白的数量,对细胞有丝分裂及增值起到抑制作用。卡铂属于第 2 代铂类抗癌药物,活性与顺铂相当,主要通过引起 DNA 链间与链内交联,使 DNA 分子受损伤而抑制肿瘤生长,卡铂比顺铂的耳毒性、肾毒性、胃肠道反应等方面有所减轻^[16,17]。与顺铂相比,卡铂比较容易溶解,不需要水化,特别是按浓度时间曲线下面积给药可以实现剂量个体化,对疗效和安全性有保障。

陈德发等采用多烯紫杉醇联合顺铂或卡铂每四周给药方案治疗晚期 NSCLC,有效率为 43.7%,III-IV 白细胞下降率为 15.6%^[18]。国内外的文献研究报道紫杉醇联合卡铂治疗晚期非

小细胞肺癌的有效率为 23%-62%^[19,20]。甘立菁等人的研究表明采用多烯紫杉醇联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的有效率为 48%^[21]。本研究的对照组(多烯紫杉醇联合卡铂)有效率为 26.1%与上述研究结果基本一致。陆舜等人的研究结果表明给予厄洛替尼治疗 NSCLC 病人后,客观有效率为 20.51%,厄洛替尼的毒副作用主要为皮疹与腹泻,大部分为 0-I 度,具有较好的疗效^[22]。厄洛替尼近年越来越多的用于肺癌的治疗,并取得较好的疗效^[23]。本研究采用的厄洛替尼联合多烯紫杉醇+卡铂的治疗方案的客观有效率为 45.6%,毒副作用主要为皮疹、中性粒细胞减少,与文献报道的基本一致。

综上所述,厄洛替尼联合多烯紫杉醇+卡铂是治疗晚期非小细胞肺癌的有效方法,患者耐受性较好,毒副反应较小,具有一定的优势,在临床应用中可进一步推广。

参考文献(References)

- [1] 周辉,汪安兰,易青,等. 青年肺癌与老年肺癌的临床及病理表现对比分析[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(7): 1304-1307
Zhou Hui, Wang An-lan, Yi Qing, et al. Comparison of clinical and pathological characteristics between the elder and younger patients with lung cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(7): 1304-1307
- [2] 车曙华, 罗超, 周辉, 等. 康莱特注射液联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤药学, 2012, 2(4): 286-289
Che Shu-hua, Luo Chao, Zhou Hui, et al. Clinical Observation on the Therapeutic Effect of Kanglaite Injection plus GP on Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2012, 2(4): 286-289
- [3] Kerbel RS. Tumor angiogenesis [J]. N Engl J Med, 2008, 358(19): 2039-2049
- [4] O'Reilly MS. Therapeutic strategies using inhibitors of angiogenesis [J]. Methods Mol Biol, 2003, 223: 599-634
- [5] Arteaga C. Targeting HER1/EGFR: a molecular approach to cancer therapy [J]. Semin Oncol, 2003, 30(3 Suppl 7): 3-14

- [6] 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
- [7] Millward MJ, Boyer MJ, Lehnert M, et al. Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(3): 449-454
- [8] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216
- [9] Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(8): 1133-1140
- [10] 庄明, 郭明艳. EGFR 的表达与头颈部鳞癌放射敏感性的相关性研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(17): 3350-3353
Zhuang Ming, E Ming-yan. Expression of EGFR and Progress of Study on the correlation of radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2012, 12(17): 3350-3353
- [11] 李梦君, 涂超, 周辉, 等. 凡德他尼治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *肿瘤药理学*, 2012, 2(5): 385-391
Li Meng-jun, Tu Chao, Zhou Hui, et al. Meta-Analysis of Vandetanib in the Treatment of Advanced Non-small-cell Lung Cancer [J]. *Antitumor Pharmacy*, 2012, 2(5): 385-391
- [12] D'Arcangelo M, Cappuzzo F. Erlotinib in the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(5): 523-533
- [13] 叶小红, 张沂平. 非小细胞肺癌常见靶向药物的毒副作用研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2010, 24(2): 182-185
Ye Xiao-hong, Zhang Yi-ping. Review of toxic effect of target drugs on non-small cell lung cancer[J]. *Journal of practical oncology*, 2010, 24(2): 182-185
- [14] Goto Y, Sekine I, Yamada K, et al. Influence of previous chemotherapy on the efficacy of subsequent docetaxel therapy in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(4): 412-416
- [15] Boukovinas I, Soug Iakos J, Hatzidaki D, et al. Docetaxel plus gemcitabine as frontline chemotherapy in elderly patients with lung adenocarcinoma as: A multicenter phase II study [J]. *Lung Cancer*, 2008, 63(1): 77-82
- [16] Stinchcombe TE, Harper HD, Hensing TA, et al. The feasibility of adjuvant carboplatin and docetaxel in patients with curatively resected non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(2): 145-151
- [17] 黄双, 孙圣坤, 徐阿祥, 等. 吉西他滨联合卡铂治疗局部浸润性膀胱癌的疗效分析[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(17): 3254-3257, 3276
Huang Shuang, Sun Sheng-kun, Xu A-xiang, et al. The efficacy and toxicity of gemcitabine plus carboplatin for locally advanced bladder cancer[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(17): 3254-3257, 3276
- [18] 陈德发, 吴宏菊, 俞佳伟, 等. 多烯紫杉醇联合顺铂或卡铂治疗晚期非小细胞肺癌[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2004, 9(6): 623-624
Chen De-fa, Wu Hong-ju, Yu Jia-wei, et al. Combination of docetaxel and cisplatin or carboplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2004, 9(6): 623-624
- [19] 王慧智, 张宇, 高源, 等. EP 方案与 PC 方案治疗进展期非小细胞肺癌的对比研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(10): 1421-1422
Wang Hui-zhi, Zhang Yu, Gao Yuan, et al. The comparison of EP and PC regimens in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2007, 15(10): 1421-1422
- [20] Belani CP, Aisner J, Hiponia D, et al. Paclitaxel and carboplatin in metastatic non-small cell lung cancer: preliminary results of a phase I study[J]. *Semin Oncol*, 1996, 23(5 suppl 12): 19-21
- [21] 甘立菁, 许慎, 蔡友鹏. 紫杉醇联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(8): 1499-1500
Gan Li-jing, Xu Shen, Cai You-peng. Experience of paclitaxel plus carboplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2009, 17(8): 1499-1500
- [22] 陆舜, 李子明, 成柏君, 等. 厄洛替尼治疗复治晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. *中国癌症杂志*, 2007, 17(9): 711-715
Lu Shun, Li Zi-ming, Cheng Bai-jun, et al. The evaluations of advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib[J]. *China Oncology*, 2007, 17(9): 711-715
- [23] 杨芳, 王萌, 杨朝阳, 等. 探讨影响厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌预后的因素[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2012, 26(1): 92-96
Yang Fang, Wang Meng, Yang Chao-yang, et al. explore the prognostic factors of advanced NSCLC patients treated with erlotinib[J]. *Practical oncology journal*, 2012, 26(1): 92-96