

# 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的有效性及安全性<sup>△</sup>

曹凤<sup>1\*</sup>, 王德林<sup>1</sup>, 曹玉娟<sup>1</sup>, 李兆鑫<sup>2</sup>, 曹邦伟<sup>2</sup>, 颜博<sup>3#</sup> (1. 北京大学首钢医院肿瘤科, 北京 100041; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050; 3. 德克萨斯大学圣安东尼奥健康科学中心微生物与免疫学系, 德克萨斯州 圣安东尼奥 78284, 美国)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2016)09-1153-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2016.09.001

**摘要** 目的: 观察表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)与化疗联合治疗晚期非小细胞肺癌的疗效, 并对其预后及安全性进行探讨。方法: 选取2013年2月—2014年11月收治的晚期非小细胞肺癌患者48例, 按随机数字表法平均分为研究组和对照组, 对照组患者采用单纯化疗, 研究组患者在单纯化疗的基础上联合使用EGFR-TKI, 治疗结束后评估2组患者的治疗效果与安全性。结果: 2组患者有效率和总生存时间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 研究组患者的疾病控制率和无疾病进展时间均明显高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 2组患者均出现一定级别的不良反应, 但不良反应发生率较低, 且2组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 相对于单纯化疗, 使用EGFR-TKI联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌, 更有利于疾病的控制、延缓肿瘤进展时间, 且安全性较好。

**关键词** EGFR-TKI; 非小细胞肺癌; 化疗

## Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined with Chemotherapy in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer<sup>△</sup>

CAO Feng<sup>1</sup>, WANG Delin<sup>1</sup>, CAO Yujuan<sup>1</sup>, LI Zhaoxin<sup>2</sup>, CAO Bangwei<sup>2</sup>, BO Yan<sup>3</sup> (1. Dept. of Oncology, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100041, China; 2. Dept. of Oncology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. Dept. of Microbiology and Immunology, University of Texas Health Science Center of San Antonio, TX, San Antonio 78284, USA)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) combined with chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to probe into the prognosis and safety. **METHODS:** 48 patients with NSCLC admitted from Feb. 2013 to Nov. 2014 were selected to be divided into observation group and control group via the random number table. The control group were treated with simple chemotherapy, while the observation group were additionally given EGFR-TKI based on the control group. The treatment effects and safety of two groups were evaluated after treatment. **RESULTS:** There was no statistical significance between two groups in effective rate and overall survival time ( $P > 0.05$ ). The disease control rate and progression-free survival of observation group were significantly higher than those of control group, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). There were adverse drug reactions in both groups, yet the incidence was relatively low, and the difference was not significant ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Compared with simple chemotherapy, EGFR-TKI combined with chemotherapy in treatment of NSCLC can effectively control the diseases and delay the tumor progression of time with high safety.

**KEYWORDS** EGFR-TKI; NSCLC; Chemotherapy

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助 (No. 81272615)

\* 主治医师。研究方向: 肺癌及消化道肿瘤。E-mail: qhcfbj@sina.com

# 通信作者: 副教授。研究方向: 恶性肿瘤的放疗。E-mail: radiotherapy@aol.com

在我国, 肺癌属于高发的恶性肿瘤, 患病率和病死率日益上升, 非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 为肺癌最为常见的病理类型<sup>[1,2]</sup>。近年来, 对分子靶向治疗的研究日益深入, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal

growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 是一类毒副作用小、疗效确切的靶向治疗药物,其治疗晚期 NSCLC 的疗效显著<sup>[3]</sup>。本研究对比观察了 EGFR-TKI 联合化疗与单纯化疗治疗 ISCLC 的疗效,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2013 年 2 月—2014 年 11 月就诊的 NSCLC 患者 48 例,均诊断明确且分期处于 III B ~ IV 期;男性 19 例,女性 29 例;有吸烟史者 15 例,均为男性;体力活动状态(performance status, PS)评分为 0 ~ 1 分者 18 例,≥2 分者 30 例;鳞癌 16 例,腺癌 30 例,腺鳞癌及大细胞癌各 1 例;一线治疗者 16 例,二线或二线后治疗者 32 例。所有患者的随访依存性好,病历资料记录完整。纳入与排除标准:无其他原因引起的肺部疾病;无心、肺等多器官功能衰竭的症状;1 个月内未服用过其他与本研究所用药物疗效相似或同类的药物;经组织病理学确诊<sup>[4]</sup>。本研究通过医院医学伦理委员会批准,治疗前与所有患者或家属均进行沟通,患者或家属均签署了知情同意书。采用随机数字表法平均分为研究组和对照组各 24 例。研究组患者中,男性 10 例,女性 14 例;年龄 37 ~ 79 岁,平均(62.51 ± 0.32)岁;对照组患者中,男性 9 例,女性 15 例;年龄 38 ~ 76 岁,平均(61.92 ± 0.89)岁。2 组患者的性别、年龄、吸烟情况、PS 评分、病理类型等基线资料相近,具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

项目	内容	研究组/例	对照组/例
性别	男性/女性	10/14	9/15
年龄/岁	≥60/<60	15/9	13/11
吸烟	是/否	7/17	8/16
PS 评分/分	0-1/≥2	18/6	12/12
病理类型	腺癌/鳞癌或其他	13/11	17/07
临床分期	III B 期/IV 期	11/13	10/14
一线治疗	是/否	7/17	9/15
EGFR 基因	有突变/未检或野生型	8/16	7/17

### 1.2 方法

患者入院后首先进行必要的支持治疗。(1)对照组患者采用单纯化疗方案,给予培美曲塞(腺癌)或多西他赛(鳞癌)联合顺铂。培美曲塞:剂量为 500 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,治疗 3 周;用药前 1 周开始口服叶酸 0.4 mg/d,直至治疗结束后 3 周;用药前 1 周肌内注射维生素 B<sub>12</sub> 1 mg,用药前 1 d 开始口服地塞米松 4 mg,服用 3 d 后停药。多西他赛:剂量为 80 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,治疗 3 周;用药前 1 d 开始口服地塞米松 6 mg,服用 3 d 后停药。顺铂:剂量为 75 mg/m<sup>2</sup>,经 0.9% 氯化钠注射液配成溶液后静脉注射,同时连续补液水化 3 d,每日补液量 ≥ 2 000 ml,常规给予预防性止吐治疗。(2)研究组患者在对照组基础上联用 EGFR-TKI,其中 10 例口服吉非替尼(250 mg/d,1 日 1 次),3 例口服厄洛替尼(150 mg/d,1 日 1 次),11 例口服盐酸艾克替尼(450 mg/d,1 日 3 次),餐前 1.5 h 或餐后 2 h 服用,维持治疗直至肿瘤进展或出现难以耐受的不良反应。治疗前 1 周完成基线检查,用药期间密切监测并随访患者状况,出现不良反应立即进行停药

等处理。

### 1.3 观察指标与疗效评定标准

按照实体瘤疗效评价标准评定客观疗效:(1)完全缓解(complete response, CR),所有靶病灶均消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至 < 10 mm;(2)部分缓解(partial response, PR),靶病灶的最大直径总和至少比基线水平减少 30%;(3)疾病进展(progressive disease, PD),以整个研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参考,直径和相对增加至少 20%,或出现新病灶,除此之外,必须满足直径之和的绝对值增加至少 5 mm;(4)疾病稳定(stable disease, SD),靶病灶减小的程度未达到 PR,增加的程度也未达到 PD,介于两者之间;以上需维持 4 周以上。客观缓解率(objective remission rate, ORR) = (CR 病例数 + PR 病例数)/总病例数 × 100%,疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR 病例数 + PR 病例数 + SD 病例数)/总病例数 × 100%。开始化疗至肿瘤进展的时间为肿瘤无进展生存期(progression-free survival, PFS);开始化疗至患者死亡的时间为总生存期(overall survival, OS)。按照世界卫生组织抗肿瘤药毒性对不良反应进行判定,分为 5 级。I 级:轻度不良反应;II 级:中度不良反应;III 级:严重不良反应;IV 级:威胁生命的或尚失能力的不良反应;V 级:与不良反应相关的死亡。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 14.2 软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $\chi^2$  检验比较疗效的差异,对生存影响的单因素分析采用分层分析方法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义;组间生存时间的差异通过绘制 Kaplan-Meier 曲线进行比较。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者的临床疗效与生存时间比较

研究组患者的 ORR 略优于对照组,但差异无统计学意义( $P = 0.821$ );研究组患者的 DCR 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P = 0.048$ ),见表 2。长期随访观察患者,直至病情出现进展或死亡,无 1 例患者失访。2 组患者中位 PFS 的差异有统计学意义( $P = 0.035$ ),但中位 OS 的差异无统计学意义( $P = 0.721$ ),见表 2、图 1—2。

表 2 2 组患者的临床疗效与生存时间比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy and survival time

组别	between two groups							
	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%	中位 PFS/月	中位 OS/月
研究组(n=24)	0	6	15	3	25.00	87.50	3.6	6.5
对照组(n=24)	0	2	5	17	8.33	29.17	2.2	6.2
P					0.821	0.048	0.035	0.721

### 2.2 2 组患者不良反应发生情况比较

2 组患者的不良反应以痤疮样皮疹(22 例,占 45.83%)、皮肤瘙痒(13 例,占 27.08%)及恶心、呕吐等消化道症状(21 例,占 43.75%)为主,见表 3。研究组患者痤疮样皮疹、皮肤瘙痒的发生率高于对照组,但 2 组患者总体不良反应发生率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

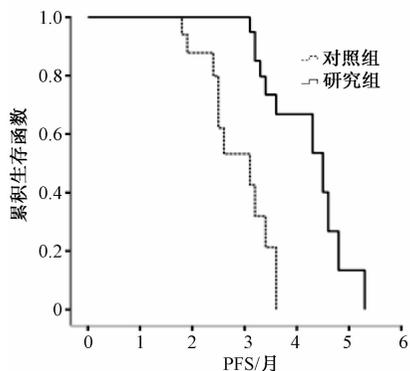


图1 2组患者的PFS曲线比较

Fig 1 Comparison of PFS curves between two groups

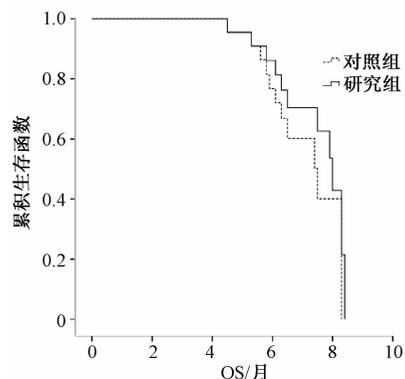


图2 2组患者的OS曲线比较

Fig 2 Comparison of OS curves between two groups

表3 2组患者不良反应发生情况比较(例)

Tab 3 Comparison of adverse drug reactions between two groups (cases)

不良反应	研究组(n=24)		对照组(n=24)		合计
	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	
痤疮样皮疹	12	6	4	0	22
皮肤瘙痒	7	0	6	0	13
丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶异常	4	0	3	1	8
腹泻	2	1	4	0	7
恶心、呕吐	11	0	8	2	21
间质性肺炎	0	0	1	0	1
粒细胞计数降低	3	0	4	0	7
血小板计数降低	2	1	2	0	5

### 3 讨论

肺癌的预后与其病理分型密切相关,其中最常见类型为NSCLC,包括鳞癌、腺癌、大细胞肺癌等,由于缺乏早期症状以及早期诊断困难,易引发咳嗽、咯血、体质量减轻、副癌综合征等全身性表现<sup>[5]</sup>。传统含铂二药化疗方案在一定程度上延长了患者生存期,但经多周期化疗后,绝

大部分晚期NSCLC患者的疗效已到达平台期,最终均因产生耐药性或严重不良反应而导致治疗失败<sup>[6]</sup>。近年来,EGFR-TKI治疗晚期NSCLC的疗效显著,其作用机制是通过竞争性结合EGFR的ATP结合位点,从而抑制酪氨酸残基磷酸化过程而阻止EGFR信号通路的传导,最终抑制肿瘤细胞生长并促进肿瘤细胞凋亡。与传统化疗比较,EGFR-TKI的优点在于生物利用度高、不良反应小、对晚期NSCLC患者具有显著疗效<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示,2组患者ORR、OS的差异无统计学意义( $P>0.05$ );但研究组患者的DCR、中位PFS均明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。提示EGFR-TKI有利于延缓肿瘤进展时间、改善患者生活质量。安全性方面,2组患者均出现了不同程度的不良反应,研究组患者不良反应发生率略低于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );所有不良反应均经过及时处理后缓解,未出现因不良反应不能耐受而停止治疗的病例。

综上所述,使用EGFR-TKI联合化疗治疗晚期NSCLC,有利于提高疗效、延缓肿瘤进展时间。但本研究样本量较少,没有对纳入患者的EGFR突变及间变性淋巴瘤激酶基因融合状态进行亚组分析,所得结果有待大型临床试验的进一步验证。

### 参考文献

- [1] Kuribayashi K, Funaguchi N, Nakano T. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(2):528-534.
- [2] Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(3):288-300.
- [3] Chuang JC, Shrager JB, Wakelee HA, et al. Concordant and discordant EGFR mutations in patients with multifocal adenocarcinomas: implications for EGFR-targeted therapy [J]. Clin Ther, 2016, 38(7):1567-1576.
- [4] 李俊杰, 曲莉莉, 卫星, 等. EGFR-TKI一线治疗EGFR基因突变的晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(5):299-304.
- [5] Blackhall F, Thatcher N, Booton R, et al. The impact on the multidisciplinary team of molecular profiling for personalized therapy in non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 79(2):101-103.
- [6] Tomasini P, Barlesi F, Mascaux C, et al. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes [J]. Ther Adv Med Oncol, 2016, 8(3):198-208.
- [7] Ellis PM, Coakley N, Feld R, et al. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review [J]. Curr Oncol, 2015, 22(3):e183-e215.

(收稿日期:2016-08-03)

欢迎订阅《中国医院用药评价与分析》杂志!