

酪氨酸激酶抑制剂与化疗交替联合治疗晚期肺腺癌的临床疗效

王 礼¹, 吴月兵², 余伟江², 胡 胜²

(1. 通城县人民医院, 湖北 通城 437400; 2. 湖北省肿瘤医院, 湖北 武汉 430079)

摘 要: [目的] 探讨酪氨酸激酶抑制剂(TKI)与化疗异时联合治疗晚期肺腺癌患者的疗效和不良反应。[方法] 收集 66 例晚期肺腺癌患者, 应用含铂 2 药化疗, 疾病进展时予 TKI 吉非替尼或厄罗替尼治疗, 或 TKI 初始治疗进展后使用化疗; 交替进行。总生存时间及不良反应为主要观察指标。[结果] 66 例患者中, 58 例是化疗—TKI 治疗模式, 再化疗的有效率为 15.5%, 8 例是 TKI—化疗模式, 再次 TKI 的有效率为 25.0%, 稍高于化疗—化疗模式患者中第二次治疗的有效率(12.7%) ($\chi^2=2.6, P=0.08$)。化疗—TKI 治疗与 TKI—化疗患者的中位总体生存期(OS)无明显差异(18.3 个月 vs 17.5 个月) ($P=0.44$), 但明显长于化疗—化疗患者(6.9 个月) ($P=0.0001$)。交替治疗患者的 3~4 度不良反应与对照人群相似。[结论] 晚期肺腺癌患者 TKI 与化疗交替联合治疗能提高有效率, 明显延长生存时间, 与交替方式(给药顺序)无关。

关键词: 肺肿瘤; 酪氨酸激酶抑制剂; 化疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)06-0464-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B006

The Effect of Tyrosine Kinase Inhibitors Alternately Combined with Chemotherapy in the Treatment for Advanced Lung Adenocarcinoma

WANG Li¹, WU Yue-bing², YU Wei-jiang², et al.

(1. Tongcheng People's Hospital, Tongcheng 437400, China; 2. Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and adverse reactions of TKI metachronously alternately combined with chemotherapy in patients with advanced lung adenocarcinoma. [Methods] A total of 66 patients with advanced lung adenocarcinoma patients treated with two-drug chemotherapy platinum-contained, and tyrosine kinase inhibitors(TKI) gefitinib or erlotinib, or TKI and chemotherapy alternately with disease progression after TKI initially. Thirty-one patients with lung adenocarcinoma were as control. The primary endpoints of the study were overall survival and adverse reactions. [Results] Of 66 patients, 58 cases were chemotherapy-TKI treatment mode, and response rate of second chemotherapy was 15.5%. Eight cases with TKI-chemotherapy mode again, the TKI response rate was 25.0%. The median overall survival (OS) was not significantly different between chemotherapy-TKI therapy and TKI-chemotherapy(18.3 months vs 17.5 months, $P=0.44$); but significantly longer than that of the control adenocarcinoma population without TKI (6.9 months, $P=0.0001$). Side effects of grade 3~4 in alternately treated patients were similar to control subjects. [Conclusion] TKI alternately combined with chemotherapy is able to improve prognosis significantly, which does not relate to treatment modalities (sequence of administration) in patients with advanced lung adenocarcinoma.

Subject words: lung neoplasms; tyrosine kinase inhibitor; chemotherapy

非小细胞肺癌(NSCLC)是当前全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。腺癌是最常见的类型, 约占

50%; 我国腺癌所占的比例逐年上升, 目前是肺癌发病率最高的一种病理类型。PS 评分较好的Ⅲb~Ⅳ期患者可从含铂 2 药方案化疗中获益。虽然已有多种新药紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨、依托泊苷、培美曲

基金项目: 武汉市重点攻关计划(201161038347)

通讯作者: 胡 胜, 副主任医师, 博士; 湖北省肿瘤医院肿瘤内科, 湖北省武汉市洪山区卓刀泉南路 116 号(430079); E-mail: ehushmn@163.com

收稿日期: 2014-01-02; **修回日期:** 2014-02-06

塞、伊立替康和吉西他滨用于临床治疗,但与 DDP 联合的疗效均相似^[1]。

选择性表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 厄洛替尼或吉非替尼批准用于至少一次化疗失败后的局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗^[2]。然而,对于明确有 EGFR 活化突变或基因扩增的晚期、复发或转移的腺癌患者,无论其体力状态如何,也可推荐作为一线治疗。对于初始化疗失败后的 2 线治疗有多种选择,包括多西他赛、培美曲塞单药化疗、厄洛替尼或吉非替尼。同样,TKI 一线治疗后疾病进展的患者,含铂两药方案加或不加贝伐珠单抗也是一种选择^[3,4]。

目前晚期肺癌的一线、二线甚至三线和维持治疗可以遵循指南,尤其是不同治疗模式的交替^[5],是进行个体化治疗的合适方法。但对我国人群没有高级别证据支持的治疗模式和方案。因此,本文探讨 TKI 和化疗异时交替联合治疗晚期肺腺癌的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 1 月至 2011 年 12 月通城县人民医院治疗且资料完整的晚期肺腺癌患者 66 例,其中男性 21 例,女性 45 例,年龄 38~72 岁,平均 59 岁。均为经支气管电子内镜活检或细针穿刺活检诊断为肺腺癌,其中中分化腺癌 30 例,低分化腺癌 36 例。根据国际抗癌联盟 (International Union Against Cancer, UICC) 2009 年版恶性肿瘤的 TNM 分期标准分期,IVa 期 8 例 (12.1%),IVb 期 58 例 (87.9%)。IVb 期患者中有孤立性转移及非孤立性转移,其中脑转移 2 例,肺内转移 8 例,骨转移 4 例,肝转移 5 例,肾上腺转移 1 例,皮下转移 1 例,多处转移 45 例。同时收集 31 例肺腺癌患者作为对照,其中男性 28 例,女性 3 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (Table 1)。

所有腺癌患者均经过 2~4 个周期含 DDP 的两药方案化疗,均采用 3 周 GP 方案 (GEM 1.25mg/m², DDP 75mg/m²) 化疗,疾病进展后予 TKI 治疗,若疾病再次进展,则单药或两药化疗 (是否含 DDP,依据

Table 1 The general clinical data in 2 groups

Factors	Treatment group	Control group	$t\chi^2$	P
Age (years)	36~71	38~70	1.1	0.23
Gender (male/female)	45/21	28/3	2.8	0.07
Stage				
III	20	11	1.8	0.16
IV	29	16		
PS scale				
0~1	49	28	1.1	0.22
2~3	17	3		

患者的 PS 评分,如 KPS 评分大于 80 分,使用 DDP;如 KPS 评分小于 80 分,不使用 DDP,如此反复。初始 TKI 治疗患者,进展后进行化疗,单药或两药化疗 (是否含 DDP,依据患者的 PS 评分),进展后再 TKI 治疗,交替进行。TKI 用药方法:口服吉非替尼 (gefitinib) 250mg 和厄洛替尼 (erlotinib) 150mg, 1 次/d,直至出现病情进展。

1.2 评价标准

至少 2 周期化疗或 1 个月的 TKI 治疗后进行疗效评估。根据 RECIST 标准对客观缓解率进行评价,即完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 及疾病进展 (PD)。客观缓解率包括首次评价后,经至少 4 周确认的 CR 或 PR。疾病控制率包括经确认的肿瘤缓解者及治疗 6 周后记录到 SD 的患者。无疾病进展生存期 (PFS) 是指患者从首次用药到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔。在数据记录截止时尚未进展或死亡的患者,以最后一次病情评价的日期计算。总生存期 (OS) 是指患者首次用药到因任何原因死亡的时间。不良反应按照 WHO 标准分为 0~IV 度。

1.3 统计学处理

连续变量以平均值±标准差表示,分类变量以百分比表示。均数比较采用 t 检验或 ANOVA;分类资料比较采用 χ^2 检验和精确概率法。所有 P 值均为双侧, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。数据处理采用 SPSS19.0 统计软件。

2 结果

2.1 不同治疗模式的疗效差异

66 例联合治疗和单独化疗患者,均完成 18 个月的随访。58 例是化疗—TKI 治疗模式,再化疗的有效率为 15.5%。8 例是 TKI—化疗模式,再 TKI 的

有效率为 25.0%,稍高于单纯化疗组的两线化疗患者,但无显著差异($\chi^2=2.6$, $P=0.08$)(Table 2)。

2.2 不同治疗模式的生存差异

化疗—TKI 治疗与 TKI—化疗患者的中位总体生存期(OS)无明显差异,18.3 个月 vs 17.5 个月($P=0.44$);但明显优于对照化疗—化疗模式的腺癌患者(6.9 个月)($P=0.0001$)(Figure 1)。

2.3 不同治疗模式的不良反应

记录治疗过程中所有不良反应。不同治疗模式中,TKI 治疗中皮疹发生率明显上升,尤其男性患者严重,3~4 度约 14.6%(3/21)。骨髓抑制仅见于化疗中,3~4 度约 21.2%(16/66),3~4 度不良反应的发生率无明显差异。肝功能异常发生率低,3~4 度肝功能异常 3.5%(3/66)(Table 3)。

3 讨 论

研究表明,在非选择的 NSCLC 患者中,白种人 *EGFR* 基因突变率为 5%~15%,而东亚人为 25%~35%。中国大陆女性肺癌、非吸烟肺腺癌中,*EGFR* 突变率达 70%左右。正是这种基因突变率的差异,导致了 TKI 在不同人种肺癌中疗效的差异^[7]。前瞻性 II 期研究 iTARGET 报道,在 34 例 *EGFR* 突变患者中一线使用吉非替尼治疗有效率达到 55%,无疾病生存期和中位总生存期分别达 11.4 个月和 20.8 个月^[8],TKI 对这种经过选择的肺癌患者的治疗效果,已远远超过了传统的细胞毒化疗的疗效,因此,携带突变的腺癌患者,*EGFR*-TKI 是公认的标准一线治疗。

Table 2 Comparison of recent efficacy in different treatment modalities

Groups	CR	PR	SD	PD	RR(%)	χ^2	P
TKI-Chemotherapy-TKI	0	2	0	6	25.0		
Chemotherapy-TKI-Chemotherapy	0	7	2	49	15.5	2.6	0.08
Chemotherapy-Chemotherapy	0	3	1	27	12.7		

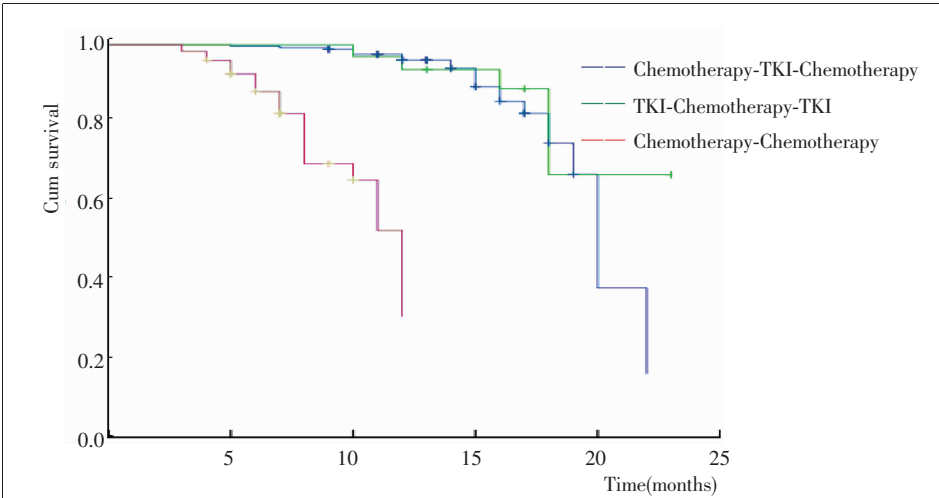


Figure 1 Comparison of survival time among 3 treatment modalities

Table 3 Adverse reactions in different treatment modalities(grade 3~4)

Groups	Skin rash	Bone marrow suppression	Abnormal liver function
TKI-Chemotherapy-TKI	5/8	0/8	1/8
Chemotherapy-TKI-Chemotherapy	1/58	4/58	2/58
Chemotherapy-Chemotherapy	0/31	12/31	4/31

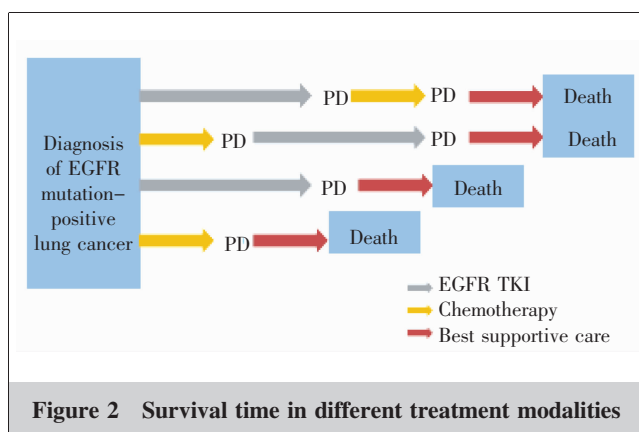
2009 年,国际多中心研究 INTEREST(吉非替尼直接对照标准二线化疗药物多西紫杉醇的随机、开放、平行、国际多中心的 III 期临床研究)发现,对于非小细胞肺癌的二线治疗来说,接受吉非替尼治疗不劣于接受二线标准化疗药物多西紫杉醇治疗,并且安全性和耐受性更好,患者生活质量得到明显改善^[9]。因此奠定了 TKI 的二线治疗 NSCLC 的地位。

EGFR 激活突变的腺癌患者,6 个随机研究已经证明^[4],与化疗相比,TKI 具有更高的反应率和更长的无进展生存期(PFS);但总体生存时间(OS)改善不明显,原因是疾病进展后,患者交叉到对照组进展治疗。同样也提示,化疗—TKI 或 TKI—化疗模式的疗效一致,均是合适的治疗方式。然后,这两种治疗后的治疗选择尚未被探讨,也是本研究的目的。同样,肺癌的转换维持治疗也是增加疗效,减少非交叉耐药的治疗方法。转换维持治疗提供有效的药物,也

可减少化疗耐药。诺顿西蒙假说认为,实体肿瘤是由不同的细胞组成,增长较快的对治疗敏感,增长较慢的则较耐药^[8]。因此,确定给药的顺序和非交叉耐药的方案是必需的,以实现最大的抗肿瘤效果。

本研究中,58例是化疗—TKI—化疗治疗模式,再化疗的有效率为15.5%,明显高于文献(直接进行二线治疗的有效率,最高9.1%)($\chi^2=4.4, P=0.037$)。8例是TKI—化疗—TKI模式,再TKI的有效率为25.0%,高于文献报道10%,由于例数少,无差异($\chi^2=1.9, P=0.16$),提示交替治疗可以部分消减耐药细胞,增加疗效。

我们发现,化疗—TKI—化疗治疗与TKI—化疗—TKI患者的中位总体生存期(OS)无明显差异。提示交替治疗是合适的治疗模式,而且用药顺序不会明显影响疗效。生存时间明显好于仅进行化疗—化疗模式的患者。将来,EGFR突变肺癌患者,交替治疗模式是更合理的方法,予一线或二线EGFR TKI治疗,给药顺序可能不会影响最终的生存结果(Figure 2)^[4]。



关于吉非替尼和厄罗替尼的不良反报道越来越多(见NCCN的NSCLC治疗指南)^[5,10],如肝功能异常和皮疹,而且本研究发现男性患者TKI呕吐和食欲下降发生率高而且严重,虽然对症治疗或适当减量后不影响继续使用,但值得临床高度关注。在本研究中,化疗—TKI—化疗交替治疗模式中,患者的骨髓抑制发生率比TKI—化疗—TKI治疗高,但无显著差异,原因可能是患者样本较少。但明显低于单纯化疗—化疗模式,提示插入TKI的治疗可以使患者的骨髓得到修复。

总之,晚期肺腺癌患者TKI与化疗交替联合明显改善预后,可能是相互消减耐药细胞的原因,但需

要实验室的数据支持。而且2种TKI参与的治疗模式使骨髓功能得到保护,因此今后其他非细胞毒治疗(如免疫治疗)如果导致患者获益,也可进入交替的模式之中,从而再次提高患者的生存时间。

参考文献

- [1] Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203)[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(5): 753–760.
- [2] 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.
- [3] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380–2388.
- [4] Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1009–1020.
- [5] Mok T, Yang JJ, Lam KC. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line—is there a difference? [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1081–1088.
- [6] Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(19): 6298–6303.
- [7] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9): 1589–1597.
- [8] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121–128.
- [9] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(6): 521–529.
- [10] Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 300–308.