

厄洛替尼治疗吉非替尼控制后失败的 晚期肺腺癌患者的可行性

张子瑾, 张 萍, 武晓楠, 李 琳, 程 刚

卫生部北京医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 程 刚 电话: 010-85136717, 电子邮件: gangcheng58@126.com

摘要: 目的 评价厄洛替尼用于既往吉非替尼控制后失败的晚期肺腺癌患者的可行性。方法 回顾性分析我院 12 例厄洛替尼用于既往吉非替尼控制后失败的晚期肺腺癌患者的疗效, 观察厄洛替尼无疾病进展生存期和总生存期。结果 厄洛替尼用于既往吉非替尼控制后失败的晚期肺腺癌有效率 0%, 疾病控制率 75% (9/12), 中位无疾病进展生存期 180 d (6.0 个月), 中位总生存期 831 d (27.7 个月)。结论 对于既往吉非替尼有效的晚期肺腺癌患者, 吉非替尼失败后, 厄洛替尼可作为治疗手段之一。

关键词: 厄洛替尼; 吉非替尼; 非小细胞肺癌; 肺腺癌

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X (2010) 04-0371-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.04.003

Feasibility of Erlotinib after Gefitinib Failure in Patients with Advanced Pulmonary Adenocarcinoma Previously Responding to Gefitinib

ZHANG Zi-jin, ZHANG Ping, WU Xiao-nan, LI Lin, CHENG Gang

Department of Medical Oncology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHENG Gang Tel: 010-85136717, E-mail: gangcheng58@126.com

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the efficacy and progression-free survival of erlotinib after progression of disease to gefitinib in patients with advanced pulmonary adenocarcinoma who previously obtained a disease control with gefitinib. **Method** In this retrospective study, 12 patients with advanced or metastatic pulmonary adenocarcinoma, who were previously obtained a partial response or a stable disease with gefitinib, were treated with erlotinib after gefitinib failure. Erlotinib efficiency, progression-free survival and overall survival were analyzed. **Results** Nine (75%) achieved stable disease and three (25%) achieved progression disease with erlotinib treatment after gefitinib failure. No complete response or partial response was observed. The disease control rate was 75%. The median progression-free survival and overall survival of erlotinib were 180 days and 831 days. **Conclusion** Erlotinib seems to be an optional treatment after gefitinib failure for advanced pulmonary adenocarcinoma patients, who previously responded to gefitinib.

Key words: erlotinib; gefitinib; non-small cell lung cancer; pulmonary adenocarcinoma

Acta Acad Med Sin, 2010;32(4):371-374

在晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 治疗中, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶拮抗剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的地位越来越重要。

吉非替尼和厄洛替尼均属于 TKI，作用靶点相同，吉非替尼和厄洛替尼的最大耐受剂量分别是 1 000 和 150 mg^[-2]，而临床上两者的通常剂量分别为 250 和 150 mg。在吉非替尼肺癌生存评估研究中，吉非替尼显示了其在亚裔人群和不吸烟患者中的生存优势^[3]。而厄洛替尼在 BR.21 研究中则证实了其延长整体晚期 NSCLC 患者的生存期^[4]。基于两者的区别，有人开始研究厄洛替尼是否能用于治疗吉非替尼失败后的 NSCLC。目前，国际上这样的研究仅限于 II 期临床试验，而国内鲜有报道。本文回顾性地分析我院 12 例既往吉非替尼治疗有效或稳定，失败后应用厄洛替尼治疗的晚期肺腺癌患者资料，试图说明这种治疗的可行性。

对象和方法

对象 选取 2006 年 3 月至 2009 年 6 月就诊于卫生部北京医院符合入选标准晚期 NSCLC 患者共 12 例。年龄 46~87 岁，平均 (64.6 ± 10.6) 岁；其中男性 4 例 (33.3%)、女性 8 例 (66.7%)；吸烟 4 例 (33.3%)、不吸烟（一生吸烟支数小于 100 支）8 例 (66.7%)；服用厄洛替尼时 ECOG 评分 1 分 8 例 (66.7%)、2 分 3 例 (25%)、3 分 1 例 (8.3%)。入选标准：晚期（III B~IV 期）肺腺癌、有可评价疗效指标、既往吉非替尼治疗有效或稳定、以后疾病进展再用厄洛替尼、可随访生存期患者。

治疗方法 所有患者确诊后一线、二线或三线接受吉非替尼 250 mg，每日 1 次，1 个月后评价吉非替尼疗效，之后每 1~2 月评价 1 次，直至疾病进展后停药。治疗过程中允许给予化疗或放疗，但不与靶向治疗同时进行。吉非替尼失败后立即或延迟（间隔 1~306 d）给予厄洛替尼 150 mg，每日 1 次。用药后第 1 个月评价 1 次，之后每 1~2 月评价 1 次，直至病情进展或死亡停药。

观察指标 首要观察每例患者厄洛替尼的疗效，评价标准按美国癌症研究所提出的 RECIST 1.0 标准，确定完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）或疾病进展（progression disease，PD）。次要观察无疾病进展生存时间（progression-free survival，PFS）及总生存期（overall survival，OS）。观察终点为死亡或截至日期 2010 年 2 月 28 日。PFS 是指厄洛

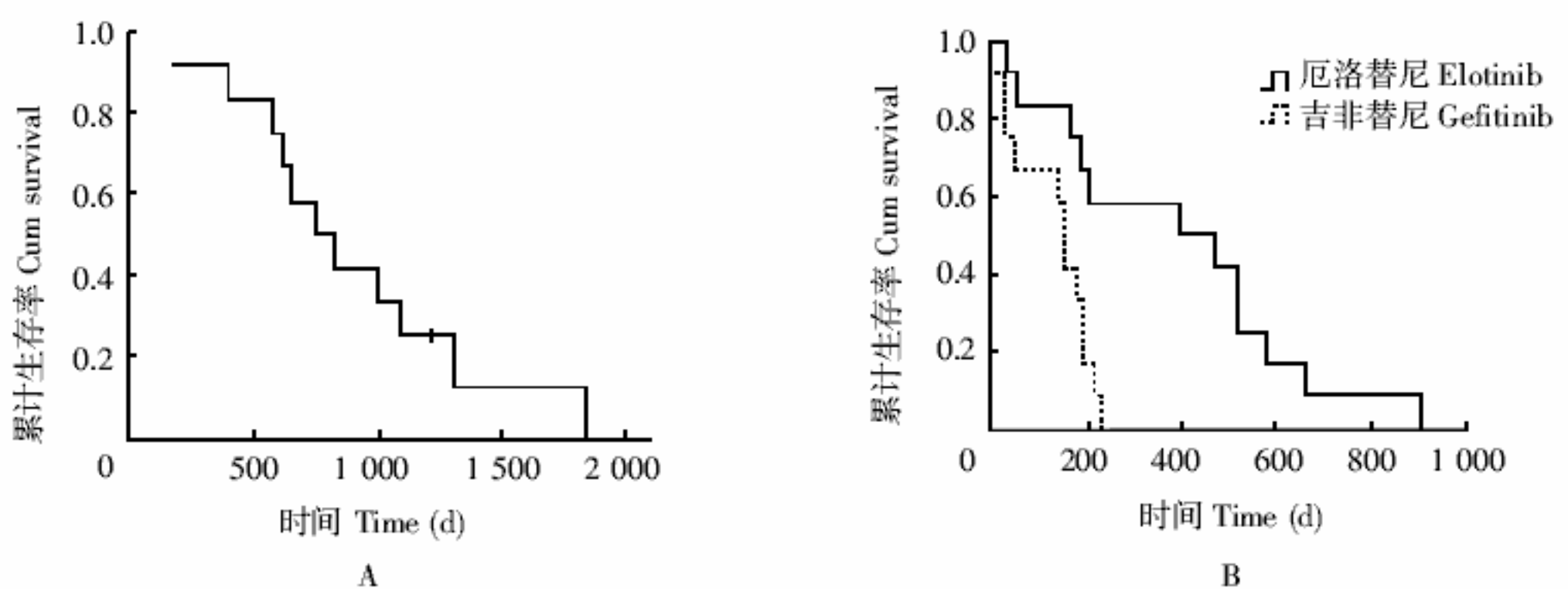
替尼治疗开始至疾病进展或死亡的时间，以 d 为单位。OS 计算是指确诊日期开始至死亡或观察终点日期之间的时间，以 d 为单位。

统计学处理 所有数据资料录入 SPSS 13.0 软件数据库，Kaplan-Meier 法计算生存率，计量资料以均数 \pm 标准差表示，两组间比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。两变量相关分析采用非参数检验 Spearman 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

疗效评价 吉非替尼既往疗效：CR 0 例，PR 6 例 (50%)，SD 6 例 (50%)，有效率 50%，疾病控制率 100%。吉非替尼失败后厄洛替尼疗效：CR 0 例，PR 0 例，SD 9 例 (75%)，PD 3 例 (25%)，有效率 0，疾病控制率 75%。厄洛替尼疗效中，4 例男性患者均为 SD，8 例女性患者 5 例 SD、3 例 PD，性别不同疗效差异无统计学意义 ($P = 0.491$)。4 例 ≥ 70 岁患者均为 SD，8 例 < 70 岁患者 5 例 SD、3 例 PD，年龄不同疗效差异无统计学意义 ($P = 0.491$)。4 例吸烟患者均为 SD，8 例不吸烟患者 5 例 SD、3 例 PD，吸烟与否与疗效差异无统计学意义 ($P = 0.491$)。8 例 ECOG 评分 0~1 分患者 7 例 SD、1 例 PD，4 例 2~3 分患者 2 例 SD、2 例 PD，身体状况不同疗效差异无统计学意义 ($P = 0.236$)。6 例既往吉非替尼 PR 患者厄洛替尼疗效 4 例 SD、2 例 PD；6 例既往吉非替尼 SD 患者 5 例 SD、1 例 PD，既往不同吉非替尼疗效间的厄洛替尼疗效差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。吉非替尼失败后间隔 < 1 个月后用厄洛替尼 6 例患者中 3 例 SD、3 例 PD，间隔 > 1 个月 6 例患者中 5 例 SD、1 例 PD，两组差异无统计学意义 ($P = 0.545$)。

疾病进展时间和生存时间 12 例患者总中位生存期为 831 d (172~1 842 d)，相当于 27.7 个月，95% CI: 438~1 224。总生存曲线见图 1A。吉非替尼治疗中位 PFS 473 d (51~912 d)，相当于 15.8 个月，95% CI: 281~664；吉非替尼失败后厄洛替尼治疗中位 PFS 180 d (11~229 d)，相当于 6.0 个月，95% CI: 136~224。两药 PFS 生存曲线见图 1B。厄洛替尼 PFS 与吉非替尼 PFS 无相关性 ($r = -0.448$ ， $P = 0.144$)。



+ : 删失
+ : censored
A. 总生存曲线图; B. 两药无疾病进展生存曲线图

A. Kaplan-Meier curve of overall survival; B. Kaplan-Meier curve of progression-free survival

图 1 生存期 Kaplan-Meier 曲线

Fig 1 Kaplan-Meier curve of survival

讨 论

吉非替尼和厄洛替尼均已证实对晚期 NSCLC 患者有效, 韩国人最早在 2007 年发表一篇 II 期临床研究, 结果显示厄洛替尼在吉非替尼失败后的晚期 NSCLC 中仍有 9.5% 的有效率和 28.6% 的疾病控制率, 中位 PFS 60 d^[1]。之后, 新加坡^[2]和意大利^[3]分别进行了小样本的临床研究, 主要针对既往吉非替尼有效或稳定的敏感人群, 吉非替尼失败后, 厄洛替尼治疗 NSCLC 的疾病控制率达 35.7% ~ 62.5%, 中位 PFS 3.2 ~ 5.9 个月, 其中意大利研究中位 OS 14.6 个月, 提示厄洛替尼在吉非替尼失败后的晚期 NSCLC 应用的可行性。

本研究选择吉非替尼敏感的肺腺癌, 且既往吉非替尼均达到疾病控制 (其中 50% 达 PR), 目的是观察在这样的靶向治疗敏感的人群中, 一种 TKI 失败, 另一种到底是否还能有效。在厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 的 IV 期临床试验中, 对于曾接受至少 1 次标准化疗的晚期 (III B ~ IV 期) NSCLC, 厄洛替尼在亚洲患者的疾病控制率为 77%, 中国大陆是 81%^[4]。本研究厄洛替尼有 75% 的疾病控制率, 且中位 PFS 可达 180 d。当然文中总结病例数较少, 选择患者可能存在偏差, 但这似乎能说明, 如果既往吉非替尼有效或稳定, 失败后使用厄洛替尼仍能稳定一段时间。但是所有病例吉非替尼失败后厄洛替尼无 1 例有效, 提示两种 TKI 存在一定的交叉耐药。如果吉非替尼失败, 仍有其他非 TKI 的治疗可以选

择。

本研究试图探索何种患者在吉非替尼失败后厄洛替尼还能维持稳定。但是 χ^2 检验提示患者无论男女、年龄、吸烟与否、身体状况, 还是既往吉非替尼疗效, 亦或两药间隔的长短, 在厄洛替尼的疗效上差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。韩国的 II 期临床研究显示, 厄洛替尼在无 EGFR 基因突变和吉非替尼曾获疾病稳定患者中更有效^[5]。另有研究显示, 吉非替尼中位 PFS 长者失败后厄洛替尼的疗效好, 但无统计学支持^[6]。本研究 6 例既往吉非替尼获 PR 患者, 失败后厄洛替尼 4 例稳定, 2 例进展, 另外 6 例吉非替尼稳定患者, 厄洛替尼 5 例稳定, 1 例进展, 但差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。

本研究患者厄洛替尼中位 PFS 6.0 个月, 与国际报道^[4]相似; 总生存时间较长 (27.7 个月), 可能与吉非替尼 PFS 长 (15.8 个月) 有关。相关分析显示吉非替尼 PFS 与厄洛替尼 PFS 无相关性 ($P = 0.144$), 即吉非替尼 PFS 的长短不影响厄洛替尼 PFS。本研究 1 例吉非替尼有效 (达 PR) 且中位 PFS 最长 (912 d) 的患者, 失败后用厄洛替尼无效, 中位 PFS 也最短 (11 d)。有研究提示, 长期吉非替尼治疗可以引起继发的基因突变, 如 T790M 突变或 C-met 扩增, 而这些突变反过来会降低厄洛替尼的疗效^[7]。

本研究例数较少, 且是回顾性分析, 可能存在一定偏倚, 未进行 EGFR 基因检测, 是一大缺憾。期待着国内前瞻性大样本的临床研究数据, 为解决一种 TKI 失败后用另一种 TKI 提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Baselga J, Rischin D, Ranson M, *et al.* Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21):4292-4302.
- [2] Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, *et al.* Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13):3267-3279.
- [3] Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al.* Gefitinib plus supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. *Lancet*, 2005, 366(9496):1527-1537.
- [4] Johnson JR, Cohen M, Sridhara R, *et al.* Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18):6414-6412.
- [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] Wong AS, Soong R, Seah SB, *et al.* Evidence for disease control with erlotinib after gefitinib failure in typical gefitinib-sensitive Asian patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(4):400-404.
- [7] Vasile E, Tibaldi C, Chella A, *et al.* Erlotinib after failure of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously responding to gefitinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(8):912-914.
- [8] Park K, Lee JS, Wu YL, *et al.* Interim safety results from the East/South-East (E/SE) Asian subgroup of the open-label TRUST (Tarceva Lung Cancer Survival Treatment) study of erlotinib for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8 Suppl 4):S464-S465.
- [9] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, *et al.* Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(3):169-181.
- (收稿日期: 2010-04-02)