

## 埃克替尼治疗晚期 NSCLC 的典型病例分析

孙婧华 张 阳 赵金波 刘 芳 戴朝霞 蒋 葵 冯仲珉 孙秀华

关键词 埃克替尼 晚期 NSCLC 病例分析  
doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.12.014

肺癌是最常见的恶性肿瘤,在我国城市恶性肿瘤发病率和死亡率中位居第一位。非小细胞肺癌(NSCLC)患者占肺癌人群的85%左右,其中70%~80%患者确诊时已是晚期,无法接受根治性手术,治疗以肿瘤内科为主,包括姑息化疗、生物靶向治疗、镇痛治疗、营养支持治疗等。含铂类药物的联合化疗是目前治疗晚期非小细胞肺癌最有效的方案,但各化疗方案的总生存期并无显著性差异,且不良反应较大。随着IPASS<sup>[1]</sup>、OPTIMAL<sup>[2]</sup>、ICOGEN<sup>[3]</sup>等一系列研究结果的报道,小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)越来越受到肿瘤临床医师的关注。本文报告了23例埃克替尼治疗的NSCLC患者初步疗效,以供同道分享。

### 1 材料与方法

#### 1.1 研究对象

2011年9月至2012年2月于大连医科大学附属第二医院就诊并口服埃克替尼的NSCLC患者23例入组本研究。肿瘤分期均为IV期,有可评价客观疗效的靶病灶,其中15例患者有肺外转移,其中7例有骨转移。3例进行EGFR基因突变检测,有突变者2例,无突变者1例。9例进行埃克替尼一线治疗,14例三代含铂方案化疗失败后进行埃克替尼二线及以上治疗。

#### 1.2 治疗方法

所有患者均自愿接受埃克替尼治疗,每日3次口服,每次125 mg,出现不能耐受的不良反应、疾病进展时停用。服用埃克替尼期间禁用其他抗肿瘤治疗。每天观察患者咳嗽、气短、咯血、疼痛等症状缓解情况,及饮食、睡眠、体力改善情况。服用埃克替尼前1周内、服用埃克替尼1个月和随后每2~3个月行体格检查、KPS评分评估、血液学检查,行肝肾功能检查、外周血液肿瘤标记物检查(CEA、CY-FRA21-1)、肿瘤部位多层螺旋CT检查。

#### 1.3 不良反应和疗效评价

按RECIST标准进行疗效评估:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。以CR+PR为

有效率(RR),CR+PR+SD为疾病控制率(DCR)。毒性反应按照NCI-CTC3.0标准分为0~IV度。

### 2 结果

#### 2.1 一般情况

共有23例患者接受埃克替尼治疗。年龄37~79岁,平均年龄62.4岁,中位年龄63岁。男性7例,女性16例。腺癌18例,腺鳞癌3例,鳞癌2例,病理不详1例。吸烟者1例,不吸烟者22例。KPS评分50~90分,50分1例,60分3例,70分14例,80分2例,90分3例。3例进行EGFR基因突变检测,有突变者2例,无突变者1例。

#### 2.2 疗效评价

症状缓解时间4~10天,中位时间5天。咳嗽气短缓解明显,一般4~5天即可缓解;骨痛缓解较慢,一般5~10天缓解。12例KPS评分升高10~20分,升高率为52.2%。11例KPS评分无变化。无KPS评分下降者。

一线治疗9例患者的客观疗效:CR 0例,PR 66.7%(6例),SD 11.1%(1例),PD 22.2%(2例)。疾病控制率为77.8%。二线及以上治疗14例的客观疗效:CR 0,PR 21.4%(3例),SD 42.9%(6例),PD 35.7%(5例)。疾病控制率为64.3%(表1)。

表1 埃克替尼治疗23例晚期NSCLC早期临床疗效观察 例(%)  
Table 1 Early efficacy of icotinib in 23 advanced NSCLC cases

项目	CR	PR	SD	DCR	PD
一线治疗(n=9)	0	6(66.7)	1(11.1)	7(77.8)	2(22.2)
二线治疗(n=14)	0	3(21.4)	6(42.9)	9(64.3)	5(35.7)

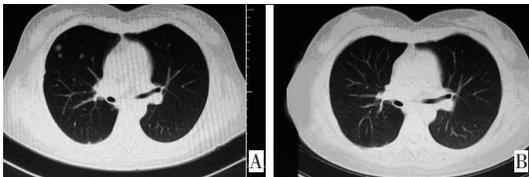
#### 2.3 不良反应

皮肤干燥、皮疹、腹泻发生率分别为17.4%(4例)、8.7%(2例)、8.7%(2例)。多在治疗2周内出现,无需特殊处理。除1例II度腹泻,其余均为I度不良反应。未观察到肝肾功能损伤及血液学毒性。

### 3 典型病例

病例1:患者,女,37岁,无吸烟史。2006年初始偶有干咳伴右胸部不适。2009年初CT:右下肺内占位病变。2009年2月11日行右肺下叶切除及纵膈淋

巴结廓清术,术中见肿瘤2 cm×2 cm,胸膜凹陷,术后病理:中分化腺癌,无淋巴结转移。术后未化疗。2010年11月初查体发现右颈部下部淋巴结肿大,穿刺细胞学找到成团腺癌细胞。CT发现右肺内结节影,ECT发现多发肋骨核素浓聚。血CEA及CY-FRA21-1升高。2010年11月29日行EGFR基因突变检测无突变。2010年11月29日至2011年02月15日予培美曲塞+卡铂化疗2个周期,疗效评价为SD,Ⅳ度肝脏毒性。2011年03月23日至2011年03月31日予GP方案化疗1周期,疗效评价为SD,Ⅲ度肝脏毒性。2011年05月16日至2011年06月28日予多西他赛化疗3周期,疗效评价为SD。2011年9月20日复查CT肺内病情进展(图1A),始服用埃克替尼,1个月后复查肺内肿块缩小(图1B),且无不良反应发生。现已服药半年余,生活质量较好,能从事正常工作。

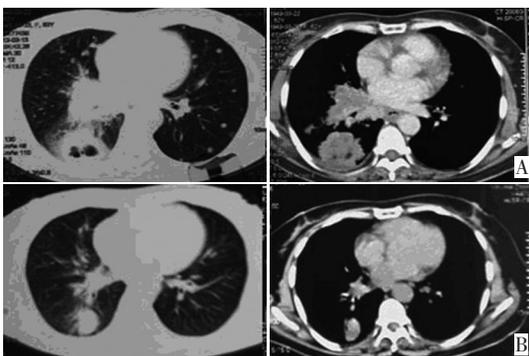


A: 治疗前;B: 治疗后

图1 病例1治疗前后胸部CT

Figure 1 Thoracic CT of case 1 before and after the treatment

病例2:患者,女,62岁,无吸烟史。2011年11月始现刺激性咳嗽,咳痰带血,2012年2月双颈部淋巴结明显肿大,胸闷气短。CT提示右肺下叶肺癌伴双肺、纵隔肺门淋巴结、双侧肾上腺、肝、脾、脑、腹膜后淋巴结转移(图2A),ECT提示多发骨转移。颈部淋巴结穿刺细胞学倾向腺癌转移,纤维支气管镜检查取病理倾向鳞癌。未行EGFR基因突变检测。血CEA 91.14 ng/mL, CYFRA21-1 40.72 ng/mL。KPS评分60分。2012年2月12日始口服埃克替尼,4天胸闷气短明显缓解。1个月后颈部淋巴结及肺内肿块明显缩小(图2B),KPS评分90分。无不良反应发生。

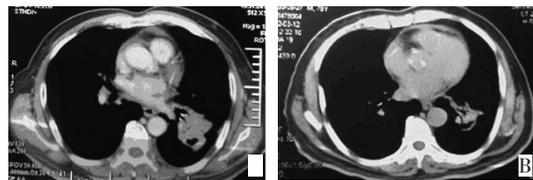


A: 治疗前;B: 治疗后

图2 病例2治疗前后胸部CT

Figure 2 Thoracic CT of case 2 before and after the treatment

病例3:患者,男,78岁,有吸烟史,未行EGFR基因突变检测。2011年8月30日因咯痰带血行CT及纤维支气管镜检查,确诊为左肺下叶腺癌伴左肺内转移(图3A)。2011年9月始口服埃克替尼,1周后症状缓解,1个月后复查CT肺内肿块缩小(图3B),5个月后持续PR,服药期间仅有轻度皮肤干燥,无其他不良反应。



A: 治疗前;B: 治疗后

图3 病例3治疗前后胸部CT

Figure 3 Thoracic CT of case 3 before (left) and after (right) icotinib treatment

#### 4 讨论

Meta分析表明,含铂方案的化疗较最佳支持治疗能明显延长晚期NSCLC患者的生存<sup>[4]</sup>,1年生存率提高到35%左右,然而三代含铂化疗方案的总生存时间并无显著改善,总体疗效相当<sup>[5]</sup>。

近年来,针对表皮生长因子受体(EGFR)突变的靶向药物表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)为治疗带来新的曙光,EGFR是一种跨膜糖蛋白,当表皮生长因子(EGF)等配体与EGFR的胞外部分结合后,受体的胞内蛋白质酪氨酸激酶(EGFR-TK)被激活,导致一系列信号的传递后,出现肿瘤细胞增殖、新生血管形成、肿瘤侵袭和转移<sup>[6-7]</sup>。EGFR-TKI通过选择抑制ATP与EGFR-TK结合,从而降低EGFR-TK的活性,阻断EGFR的信号传导。EGFR-TKI与化疗的疗效相当,但不良反应更少。多个临床研究表明,EGFR-TKI对于EGFR突变的优势人群女性、腺癌和非吸烟患者的疗效较好<sup>[8-9]</sup>,亚洲患者的突变率显著高于欧美白种人<sup>[10-11]</sup>。

EGFR-TKI主要包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼。埃克替尼是我国第一个自主研发的小分子靶向抗癌新药,Ⅲ期临床研究(ICOGEN研究)中埃克替尼与吉非替尼作为二、三线治疗方案进行了“头对头”的比较<sup>[3]</sup>,结果显示在RR方面,埃克替尼组和吉非替尼组分别为27.6%和27.2%,DCR分别为75.4%和74.9%、均无显著性差异。两组在生活质量方面也无统计学差异,因此二者疗效相当,埃克替尼在耐受性方面更有优势<sup>[12]</sup>。包括IDEAL在内的研究证实,吉非替尼作为二、三线治疗方案的有效率可达12%~20%,不良反应较少,近40%患者的肿瘤相关症状得到明显改善<sup>[13-14]</sup>,本研究中接受埃克替尼二线以上治疗的患者

为14例,RR 21.4%,DCR 64.3%,与上述结果相近。接受埃克替尼作为一线治疗的患者共9例,RR达到66.7%,DCR达到77.8%。23例患者在使用埃克替尼治疗中,仅8例患者(34.7%)出现药物相关不良反应,均为可逆的I度反应,耐受性好,并且52.2%患者生活质量得以改善,表明埃克替尼治疗晚期NSCLC有较好的疗效和安全性。

本研究中所示病例中,埃克替尼对EGFR无突变以及吸烟、吉非替尼治疗失败的患者也显示出疗效,提示埃克替尼和其他EGFR-TKI类药物相比,可能受益人群更大。新药埃克替尼临床应用时间较短,尚需扩大临床病例及延长观察时间,以期待取得更完善的临床数据。

#### 参考文献

- 1 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- 2 Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- 3 Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGEN)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl): Abstr 7522.
- 4 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials[J]. *BMJ*, 1995, 311

- (7010): 899-909.
- 5 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.
- 6 Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor[J]. *Cell*, 2002, 110(6): 669-672.
- 7 Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer[J]. *N Engl J Med*. 2008, 359(13): 1367-1380.
- 8 王岩,徐建明,宋三泰.表皮生长因子受体靶向药物作用机制与相关标志物的研究进展[J].*中华肿瘤杂志*,2005,27(9):573-576.
- 9 Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6): 1103-1109.
- 10 Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after Gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(11): 2513-2520.
- 11 Tokumo M, Toyooka S, Kiurs K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1167-1173.
- 12 Tan F, Shen X, Wang D, et al. Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(2): 177-182.
- 13 Tamura K, Fukuoka M. Gefitinib in non-small cell lung cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(6): 985-993.
- 14 周道平,聂国庆.吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].*安徽医学*,2008,29(2):163-164.

(2012-04-08收稿)(2012-05-20修回)

(本文编辑:郑莉)

(上接第863页)

大优势,仅9.2%(11例次)出现轻微短暂心电图T波改变,无一例出现ST-T改变、心律失常或心肌酶升高,亦无出现迟发性心力衰竭等心脏不良事件。因此,THP心脏毒性更低,可提供更长的化疗周期数选择和更多的心脏储备量。这对于高龄、复发、原有心脏疾患或放化疗史的患者尤为重要。

吡柔比星用于急性早幼粒细胞白血病巩固治疗疗效肯定,心脏毒副作用较小。TA方案可作为急性早幼粒细胞白血病巩固治疗化疗方案之一。临床上尚需进一步扩大病例数,随机对照研究及长期随访证实。

#### 参考文献

- 1 张之南,沈梯,主编.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2008:106-133.
- 2 Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups[J]. *Blood*, 2000, 96(4): 1247-1253.
- 3 伍艳萍,刘锐棠,余莉.三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病心脏毒性的临床分析[J].*海南医学*,2010,21(10):13-16.
- 4 王彦艳,沈晓梅,张荣艳,等.吡柔比星为主联合化疗方案治疗初治急性髓系白血病疗效观察——一项前瞻、开放、随机、多中心临床研

究[J].*中华血液学杂志*,2010,31(11):748-751.

- 5 陈黎,孙慧,甘思林,等.吡柔比星联合阿糖胞苷治疗初治成人急性髓系白血病的临床观察[J].*中国实用医刊*,2010,37(20):81-82.
- 6 姜尔烈,黄勇,庞爱明,等.以吡喃阿霉素为基础的联合化疗方案治疗急性髓系白血病的疗效及其预后因素分析[J].*肿瘤*,2008,28(6): 532-534.
- 7 Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5442-5447.
- 8 王艳丽,秦平,陈峰,等.TAE和MAE方案治疗复发难治性急性白血病的前瞻性随机对照研究[J].*中华血液学杂志*,2010,31(9): 624-626.
- 9 江晓工,王伯余,黄志红.全反式维A酸并用吡柔比星+阿糖胞苷方案诱导缓解急性早幼粒细胞白血病的临床观察[J].*肿瘤研究与临床*,2005,17(6):403-404.
- 10 中华医学会血液学分会.急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南(2011版)[J].*中华血液学杂志*,2011,32(12):885-886.
- 11 中华医学会血液学分会.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011版)[J].*中华血液学杂志*,2011,32(11): 804-807.

(2012-02-20收稿)(2012-04-30修回)

(本文编辑:郑莉)