

# 易瑞沙和多西他赛治疗复发性非小细胞肺癌对照研究

抚顺矿务局总医院 (113008) 张奕

**摘要:** 目的 探讨易瑞沙和多西他赛治疗复发性非小细胞肺癌的疗效和不良反应。

**方法** 54例非小细胞肺癌患者, 随机分为易瑞沙组和多西他赛组, 分别作为治疗组和对照组; 治疗组( $n=26$ )给予易瑞沙, po, qd, 250mg; 对照组( $n=28$ ), 多西他赛 75mg/m<sup>2</sup>, ivgtt, 每21天一次。记录治疗前和治疗两个月后的影像、临床资料; 观察并记录病人的生存情况和不良反应。结果 两组中位生存时间无统计学差别。易瑞沙组为68周 (95%CI 59.7 ~ 76.5), 多西他赛组为70周 (95%CI 61.2 ~ 79.3), Log-rank检验,  $P=0.48$ 。多西他赛组不良反应明显高于易瑞沙组, 如粒细胞减少、脱发 (粒细胞减少,  $P=0.01$ ; 脱发,  $P=0.005$ ) 等; 易瑞沙组仅在皮疹/粉刺的发生上比多西他赛组多见 ( $P=0.002$ )。结论 易瑞沙可安全、有效地用于复发性非小细胞肺癌患者的治疗。

**关键词:** 易瑞沙; 多西他赛; 非小细胞肺癌; 生存率; 不良反应

肺癌是当今世界患病率、死亡率最高的疾病之一, 而非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的80%以上。以铂类药物为基础的化疗已经提高了手术后病人的生存率<sup>[1]</sup>, 也提高了非手术肺癌病人的生存率, 但铂类化疗失败病人的治疗一直不令人满意。有指南建议将多西他赛 (docetaxel) 作为二线化疗药物<sup>[2]</sup>。易瑞沙是表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 相关酪氨酸激酶的竞争性抑制剂 (Tyrosine kinase inhibitor, TKI), 口服具有良好生物利用度, 近年来用于靶向治疗非小细胞肺癌, 研究显示明显的疗效<sup>[3~5]</sup>, 但患者的生存率是否改善尚不清楚<sup>[6,7]</sup>。本研究比较多西他赛和易瑞沙用于治疗复发性非小细胞肺癌患者的疗效和不良反应。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究自2006年10月~2007

年12月共入选非小细胞肺癌患者54名, 一般资料见附表1。病例入选标准为病理证实病理分期为III期或IV期, 所有病人均接受过至少两个疗程的化疗方案, 多为TP方案 (紫杉醇+顺铂)。按照美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分标准评价病人的一般状况; 药物治疗的反应评价标准采用实体肿瘤反应评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[8]</sup>, 包括可测量病灶和不可测量病灶。

1.2 治疗方案 单用易瑞沙250mg, po, qd, 记录临床资料; 多西他赛组病人每21天一次, 75mg/m<sup>2</sup>多西他赛, ivgtt, 1h内滴完。临床包括临床资料和影像资料。临床资料包括症状评定以治疗前肿瘤相关症状, 如咳嗽、气短、疼痛、乏力等为基线, 根据每次随诊患者主诉及对对症治疗变化情况评价, 症状减轻或消失为症状缓解。随访还包括胸部CT检查, 其他包括颅脑MR、肝部彩超和骨扫描以病人情况而定。

1.3 统计学处理 两组患者药物治疗前后的影像学指标比较采用 $\bar{x} \pm s$ 分析; 率的比较用 $\chi^2$ 检验; 生存分析采用Kaplan-meier方法, 中位生存时间比较采用Log-rank检验; 分析多因素对生存时间的影响采用Cox风险模型。 $P$ 值比较采用双侧检验, 以 $P<0.05$ 为有统计学意义,  $P<0.01$ 为有显著性差异, 所有统计学处理用SPSS14.0统计。

## 2 结果

2.1 影像学评价 多西他赛组和易瑞沙组病人的影像学指标没有统计学差别。影像学检查完全缓解 (complete response, CR) 两组均无, 部分缓解 (partial response, PR) 的病人多西他赛组中有4/28人, 易瑞沙组有3/26人,  $P=0.76$ ; 而治疗过程中出现影像学上进展的患者多西他赛组中有12/28人, 易瑞沙组有10/26人,  $P=0.74$ 。

2.2 症状缓解及不良反应 两组治疗后症状都有不同程度的缓解, 但两组比较无统计

学差异,  $P=0.41$ 。但不良反应多西他赛组明显高于易瑞沙组, 如粒细胞减少、脱发 (粒细胞减少,  $P=0.01$ ; 脱发,  $P=0.005$ ) 等; 易瑞沙组仅在皮疹/粉刺的发生上比多西他赛组多见 ( $P=0.002$ ), 见附表2。

2.3 生存时间分析 随访期间发现, 中位生存时间易瑞沙组为68周 (95%CI 59.7 ~ 76.5), 多西他赛组为70周 (95%CI 61.2 ~ 79.3), Log-rank检验 $P=0.48$ , 而Kaplan-meier生存曲线未见两组有分离。

Cox回归分析发现患者开始治疗时的身体状况 (physical status, PS) 是影响生存率的一个重要因素 ( $P=0.0032$ ), 吸烟对生存率也有影响, 但未达到统计学意义 ( $P=0.08$ )。基线身体状况一级 (PS1) 病人的中位生存时间为80周 (95%CI 61~99), PS2病人的中位生存时间为61周 (95%CI 42~80), PS3病人的中位生存时间为58周 (95%CI 39~77)。吸烟患者的中位生存时间为63周 (95%CI 42~84), 而非吸烟患者的中位生存时间为78周 (95%CI 58~98)。

影像缓解和症状缓解率为初次用药两个月时的情况; 不良反应发生率为整个随访过程中出现的。

## 3 讨论

大约80%~85%的NSCLC患者都表达EGFR, 其表达水平受各种因素影响和制约。EGFR是一种跨膜受体, 当膜外的结构域与EGF结合时, 膜内的酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 结构域被激活, 导致TK的自磷酸化及下游分子的磷酸化, 从而激发一连串的促进细胞增生多种分子活化, 引起肿瘤的生长、扩散、转移。易瑞沙是作用于EGFR的TKI, 阻断肿瘤的扩散、转移途径, 本研究发现尽管多西他赛作为复发性非小细胞肺癌化疗的标准化疗药物, 但易瑞沙与之相比有许多优点, 如症状改善快、不良反应较少而患者生存时间差别不大等。多西他赛 (docetaxel) 是

第一个能提高铂类化疗药物治疗失败肺癌病人生存率的传统细胞毒性药物, 研究<sup>[2]</sup>显示多西紫杉醇与最好的支持治疗法相比能明确地延长病人的生存率, 已经成为多数国家的标准二线治疗复发性非小细胞肺癌的药物。

易瑞沙用于肺癌患者的治疗可发现影像学 and 临床症状的改善, 与多西他赛相比毫不逊色, 差别没有统计学意义。国内学者报道对于病理分期III期和IV期的患者, 易瑞沙口服可改善症状, 化疗有效率80%左右, 用药安全有效。

易瑞沙尽管已在多个国家批准上市, 但其对生存率的影响一直不清楚, 直到香港学者的IPASS研究发现对于东方老年女性、腺癌、非吸烟患者, 此药与卡铂/紫杉醇相比可改善PFS生存率。笔者发现易瑞沙治疗的肺癌患者生存率与多西他赛相似, Log-rank检验未发现统计学意义, Kaplan-Meier生存曲线也未发现两者分

离, 提示两药对患者生存的影响相似。

本研究发现治疗前患者的身体状况是影响患者症状改善乃至生存率的重要因素, 提示不论化疗还是易瑞沙治疗都应注重患者的身体状况的评价。多西他赛组患者的身体状况好于易瑞沙组 (PS1,15/26 vs 6/28,  $P=0.01$ ), 可能是多西他赛组中位生存时间长于易瑞沙组的一个原因。

本研究还发现易瑞沙的不良反应发生率远远低于多西他赛, 这与国内外的报道一致。肺癌患者诊断时多已接近晚期, 有时已有广泛转移, 如肝、脑、骨髓、肾等, 因此化疗药物的不良反应往往成为影响患者生活质量、生存率的一个重要因素, 易瑞沙的低副作用发生率可能为患者带来新的药物选择。本研究病例较少, 观察结果可能有所偏差, 笔者随着病例的积累会再总结。

#### 参考文献

1 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti

GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008, 26, 3552~9

2 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000, 18, 2095~103

3 Pallis AG, Mavroudis D, Androulakis N, et al. ZD1839, a novel, oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, as salvage treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. Experience from a single center participating in a compassionate use program. *Lung Cancer* 2003, 40, 301~7

4 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2237~46

5 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003, 290, 2149~58

6 Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005, 366, 1527~37

(20090508收稿)

附表1 两组患者的基线特征

	多西他赛	易瑞沙	P
总人数	28	26	
平均年龄	61 (40~79)	66 (34~84)	
女性	8	14/26	0.18
吸烟	17	19/26	1.0
身体状况 (PS)			
0	0	0	
1	17	6	0.01
2	8	8	0.78
3	3	12	0.02
病理类型			
鳞癌	10	9	0.58
腺癌	13	13	1.0
支气管肺泡细胞癌	2	1	0.60
大细胞癌	1	1	1.00
其他	2	2	1.00

附表2 易瑞沙组和多西他赛组的疗效对比

组别	易瑞沙	多西他赛	P
影像缓解率			
CR	0	0	
PR	3/26	4/28	0.76
NC	13/26	12/28	0.60
PD	10/26	12/28	0.74
症状缓解率	15/26	13/28	0.41
不良反应			
粒细胞减少	2/26	10/28	0.01
皮疹/粉刺	13/26	3/28	0.002
乏力	6/26	11/28	0.25
脱发	1/26	10/28	0.005
神经毒性	2/26	7/28	0.144
肌肉痛	1/26	4/28	0.35
水肿	2/26	5/28	0.42
贫血	2/26	6/28	0.25