

# EGFR-TKI联合化疗治疗EGFR-TKI获得性耐药的晚期非小细胞肺癌疗效分析

李剑英<sup>1</sup> 吴晓敏<sup>2</sup> 何灵慧<sup>1</sup> 季从飞<sup>1</sup> 谭清和<sup>1</sup>

1. 南通市肿瘤医院肿瘤内科, 江苏南通 226006 ;  
2. 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤内科, 江苏南京 210006

**[摘要]** **背景与目的:** 对于(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗失败的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者亟需探索新的治疗策略来延缓或克服EGFR-TKI的获得性耐药。本研究旨在比较对此类患者采用化疗联合EGFR-TKI与单化疗的疗效及不良反应。**方法:** 符合入组标准的18例患者中, 8例接受化疗联合EGFR-TKI(CE组), 10例接受单化疗(E组), 21 d为1个周期, 至少完成2个周期化疗的患者进行疗效及不良反应评价。**结果:** 18例患者均可评价疗效, 其中CE组客观反应率(objective response rate, ORR)为25%, E组ORR为10%, 两组比较差异无统计学意义( $P=0.832$ ); CE组疾病控制率(disease control rate, DCR)为87.5%, 中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为3.5个月, E组DCR为30%, 中位PFS为2.4个月, 两组比较差异有统计学意义( $P=0.046$ ,  $P=0.05$ )。CE组皮疹发生率高于E组(75% vs 10%), 两组III、IV度不良反应的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** EGFR突变阳性的NSCLC患者, 在EGFR-TKI耐药后继续使用EGFR-TKI并联用化疗可延缓疾病进展, 是EGFR-TKI治疗失败的NSCLC患者的一项治疗策略。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂耐药; 化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.06.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)06-0462-05

**Efficacy of EGFR-TKI and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with EGFR-TKI resistance** LI Jian-ying<sup>1</sup>, WU Xiao-min<sup>2</sup>, HE Ling-hui<sup>1</sup>, JI Cong-fei<sup>1</sup>, TAN Qing-he<sup>1</sup> (1.Department of Oncology, Nantong Cancer Hospital, Nantong Jiangsu 226006, China; 2.Department of Oncology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210006, China)

Correspondence to: TAN Qing-he E-mail: tanqinghe@csc.org.cn

**[Abstract]** **Background and purpose:** New treatment strategies should be explored for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after the failure of the epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). To compare the efficacy and toxicities of chemotherapy in combination with EGFR-TKI or single chemotherapy in advanced NSCLC patients with EGFR-TKI resistance. **Methods:** In this study, 18 patients were enrolled. Eight patients were treated by chemotherapy combined with EGFR-TKI (CE group); 10 patients were treated by single chemotherapy (E group), 21 days for one cycle. All patients received at least 2 cycles of treatment. **Results:** All 18 patients had been evaluated. The CE group was similar to the E group in objective response rate (ORR: 25% vs 10%,  $P=0.832$ ). The CE group was higher than the E group in disease control rate (DCR: 87.5% vs 30%,  $P=0.046$ ). The median PFS was longer in CE group (3.5 months vs 2.4 months,  $P=0.05$ ). The CE group was higher than the E group in rash (75% vs 10%,  $P<0.05$ ). The grade 3-4 toxicities did not have significantly differences between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Though there was no significant difference in ORR between the 2 groups ( $P>0.05$ ), the CE group was superior to the E group in DCR and PFS. Patients with retreatment of advanced NSCLC after the failure of EGFR-TKI can be controlled by continued EGFR-TKI and chemotherapy.

**[Key words]** Non-small cell lung cancer; EGFR-TKI resistance; Chemotherapy

肺癌是恶性肿瘤死亡的主要原因,约80%以上为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中大部分患者在确诊时已处于中晚期。化疗和靶向治疗是晚期NSCLC患者的主要治疗手段。表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)如吉非替尼和厄洛替尼对EGFR突变阳性患者有显著疗效,无进展生存期(progression free survival, PFS)显著延长<sup>[1-2]</sup>。但是几乎所有患者都不可避免的在10~14个月后出现病情进展<sup>[2-3]</sup>。对于这些EGFR-TKI治疗失败的患者该如何治疗是临床医生比较棘手的问题。

传统的化疗观念是当出现肿瘤进展时就不再尝试使用以前的方案继续治疗,但对于靶向治疗可能大不相同。在2012年的ASCO会议上,一项回顾性研究比较了携带EGFR突变并服用EGFR-TKI出现获得性耐药的78例患者,其中44例接受单化疗,34例接受化疗联合连续的EGFR-TKI,发现化疗联合EGFR-TKI的有效率显著高于单化疗。本研究入组了18例EGFR突变阳性的NSCLC患者,在EGFR-TKI治疗失败后缓慢进展者,接受化疗联合连续的EGFR-TKI和单用化疗两种治疗方案,比较了两组间的近期疗效、远期生存及不良反应。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

#### 1.1.1 入组标准

①经病理证实的晚期NSCLC患者,病理分型全部是腺癌且EGFR突变阳性(采用基因测序法检测出19外显子或21外显子缺失突变);②年龄 $\geq 18$ 岁;③符合Jackman制定的NSCLC EGFR-TKIs获得性耐药标准<sup>[4]</sup>且为缓慢进展者;④患者随后接受化疗联合EGFR-TKI(CE组)或单化疗(C组);⑤体力状况(performance status, PS)评分为0~2分;⑥至少有1个可测量的病灶;⑦无化疗禁忌证,肝肾功能、血液学、心电图无明显异常者;⑧签署知情同意书。

#### 1.1.2 患者资料

收集2010年7月1日—2012年7月1日就诊于南通市肿瘤医院具有完整随访资料的IIIB和IV期晚期NSCLC患者,既往一线行化疗,化疗方案是培美曲塞联合顺铂、吉西他滨联合顺铂或多西他赛联合顺铂,周期数为2~6个,中位周期数为4个。二线换用EGFR-TKI,当EGFR-TKI耐药后所用的化疗方案为培美曲塞或多西他赛单药,前后两次化疗方案不重复。共收集18例患者纳入本研究,其中接受CE组8例:男性4例,女性4例,年龄54~70岁,中位年龄58.5岁;C组10例:男性7例,女性3例,年龄45~73岁,中位年龄52.5岁。两组一般临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

## 1.2 治疗方法

耐药前平均使用EGFR-TKI约11.4个月,耐药后继续口服吉非替尼250 mg或厄洛替尼150 mg,每日1次,餐前1 h或餐后2 h口服,直到肿瘤进展或出现严重的不能耐受的不良反应为止。化疗方案为培美曲塞或多西他赛单药,培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 $>1$  h,第1天,21 d为1个周期,培美曲塞使用前1周开始口服叶酸0.4 mg/d,直至培美曲塞治疗结束后3周;每3个周期培美曲塞使用前1周肌注维生素B<sub>12</sub> 1 mg。治疗前1 d开始口服地塞米松4 mg,每日2次,连服3 d。多西他赛75 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 $>1$  h,第1天,21 d为1个周期。用药前1 d开始口服地塞米松8 mg,每日2次,连服3 d。化疗前后常规给予托烷司琼止吐治疗。化疗用药期间常规监测血压及心率,出现II度以上的血液学毒性给予相应的治疗。每2个周期评价疗效及不良反应,观察疗效直至疾病进展,随访生存情况。

## 1.3 观察指标

治疗前1周完成各项基线检查。近期疗效的评价按照实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(complete response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。以CR+PR计算客观缓解率(objective

表 1 两组患者临床特征

Tab. 1 The clinical characteristics of 2 groups

Characteristic	CE group(n=8)	C group(n=10)	P
Gender			
Male	4	7	0.705
Female	4	3	
Age/year			
Median	58.5	52.5	0.297
Range	54-70	45-73	
ECOG PS			
0-1	6	8	1.000
2-3	2	2	
Smoking			
Never	7	7	0.751
Ever	1	3	
EGFR-TKI			
Erlotinib	4	3	0.705
Gefitinib	4	7	
The best therapeutic effect of EGFR-TKI			
CR/PR	4	3	0.705
SD	4	7	

response rate, ORR); 以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。所有患者都进行了随访。肿瘤无进展生存期(progress free survival, PFS)为开始化疗到肿瘤出现进展的时间; 总生存期(overall survival, OS)是指患者开始化疗到因任何原因死亡的时间间隔。在末次随访日期(2012年7月30日)前尚生存的患者或失访患者将以其最后1次随访作为截止日期。不良反应根据WHO标准评价, 分为I~IV级。

#### 1.4 统计学处理

使用SPSS 16.0统计软件进行分析, 以Fisher精确检验分析有效率和DCR的差异, Logistic多因素回归分析用于探讨与DCR相关的因素。生存资料分析采用Kaplan-Meier法, Log-rank检验分析生存差异, Cox回归分析以探讨患者预后的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

18例患者均完成2个周期以上化疗, 疗效可评价。耐药前服用EGFR-TKI的中位时间为12个月。CE组8例, 其中CR 0例(0%), PR 2例(25%), ORR 2例(25%); C组10例, 其中CR 0例(0%), PR 1例(10%), ORR 1例(10%), CE组客观缓解率高于C组, 但差异无统计学意义( $P$

$> 0.05$ )。DCR分别为87.5%和30%, 差异有统计学意义( $P = 0.05$ , 表2)。

表 2 两组患者疗效、中位生存时间、中位无疾病进展时间比较

Tab. 2 Comparison of response rate, median overall survival and median progression-free survival between two groups

Variable	CE group (n=8)	C group (n=10)	P
Response rate			
CR	0	0	0.832
PR	2	1	
SD	5	2	
PD	1	7	
ORR/%	25%	10%	
DCR/%	87.5%	30%	0.050
Median overall survival/months	6.6	6.3	0.732
Median progression-free survival/months	3.5	2.4	0.046

### 2.2 远期疗效

18例患者均观察至疾病进展, 其中无患者失访。CE组中位PFS为3.5个月; C组中位PFS为2.4个月, 差异有统计学意义( $P = 0.046$ , 图1), 但两组OS差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。C组中有1例患者自2009年11月6日—12月26日接受培美曲塞化疗3个周期后复查CT发现肺部病灶基本消失, 疗效评价为PR, 6个月后再行培美曲塞维持化疗3个周期, 疗效评价为SD, 3个月后复查CT提示病情进展, PFS达到13.6个月, 后口服厄洛替尼1个月后复查CT提示PD, 2011年2月20日再次行培美曲塞化疗6个周期, 期间复查CT显示SD, 2011年12月复查CT显示PD, 于2011年12月24日

行多西他赛联合奥沙利铂化疗1个周期，出院后一直口服厄洛替尼，至2012年4月21日死亡，生存期达到29.5个月。C组中有4例患者在单化疗进展后继续行EGFR-TKI治疗，中位生存时间较单用化疗的患者延长6.3个月，其中1例患者单化疗进展后予多西他赛联合厄洛替尼化疗2个周期，疗效评价为SD。

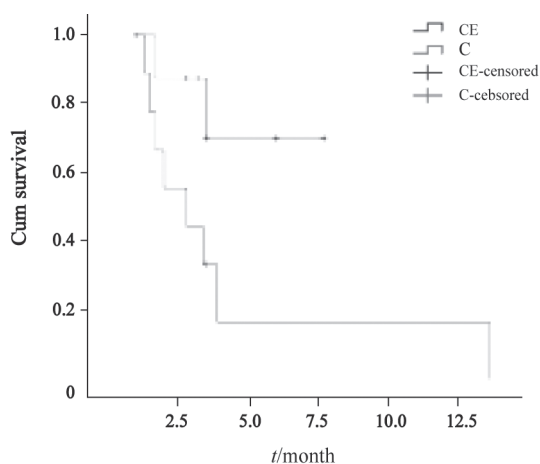


图1 两组无进展生存时间的曲线

Fig. 1 Progression-free survival curve between two groups

### 2.3 不良反应

CE组主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应和皮疹，其中血液学不良反应主要为贫血、白细胞下降和血小板减少。C组主要不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应，皮疹的发生率低于CE组(10% vs 75%)，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，但两组的III度、IV度不良反应相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。胃肠道反应中最常见为恶心呕吐，两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CE组腹泻发生率高于C组(40% vs 28%)，但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。其他不良反应均较轻(表3)。

表3 两组患者主要不良反应比较

Tab. 3 Comparison of adverse reaction between two groups

Toxicity	CE group		C group	
	I - II	III - IV	I - II	III - IV
Rash	4	2	1	0
Diarrhea	2	0	1	0
Nausea/vomiting	3	1	2	1
Leukocytopenia	4	1	3	0
Increased levels of transaminase	1	1	2	0

### 3 讨论

分子靶向药物为晚期肺癌治疗开辟了一条新的途径。吉非替尼和厄洛替尼作为第1代EGFR-TKIs，通过与EGFR结构域中高度保守的ATP结合位点竞争性结合EGFR，阻止酪氨酸残基磷酸化，从而阻止EGFR信号通路的传导，最终达到抑制肿瘤细胞增生、侵袭、转移、血管生成并促进肿瘤细胞的凋亡。研究表明跟传统化疗相比，EGFR-TKIs生物利用度高、选择性强、耐受性好、不良反应轻，EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者一线或二线使用EGFR-TKI有显著疗效。但是几乎所有对EGFR-TKI最初有效的患者都会出现病情进展，即出现获得性耐药，如何进行下一步治疗是目前比较棘手的临床问题。

Riely等<sup>[5]</sup>研究了10例对EGFR-TKI最初有效但最终产生获得性耐药NSCLC患者，分别在停用EGFR-TKI 3周和再次服用EGFR-TKI 3周后进PET/CT检查。发现停用EGFR-TKI 3周的最大摄取值平均上升了18%，肿瘤直径平均增加了9%，10例中有7例表现出肿瘤恶化的迹象，然而3周后再次服用相同的EGFR-TKI，最大摄取值平均下降4%，肿瘤直径平均下降1%，7例停药后恶化的患者病情稳定或有好转的迹象。这些结果表明，在疾病进展后仍有部分肿瘤细胞对EGFR-TKI敏感。也有研究报道，当疾病进展时，EGFR-TKI耐药细胞和敏感细胞可能同时存在，即发生了部分耐药。另外，停用靶向治疗一段时间后可能导致对靶向治疗敏感的肿瘤细胞相对比率发生变化，即停用靶向药物会使敏感细胞获得生长优势。因此，在疾病进展后，可继续服用EGFR-TKI来杀死残留的EGFR-TKI敏感细胞亚群，联合化疗来处理对靶向药物耐药的细胞亚群。本研究的结果显示CE组的DCR和PFS均优于C组(87.5% vs 30%; 3.5个月 vs 2.4个月)。此外，本研究还发现C组中有4例患者在化疗失败后继续服用EGFR-TKI，中位生存时间比没有继续行EGFR-TKI治疗的患者

延长了约6.3个月。说明当患者化疗后出现进展再次服用靶向药物是有效的。但因为本研究病例数相对较少, 还需要一些大型临床试验加以验证。

虽然之前大型的3期临床试验未显示EGFR-TKI联合卡铂紫杉醇或联合顺铂吉西他滨会增加不良反应<sup>[6-9]</sup>, 但EGFR-TKI联合化疗的安全性和疗效最好的治疗方案目前尚不清楚。有多个报道不支持同时应用吉非替尼和长春瑞滨, 因为会产生严重的不良反应<sup>[10-11]</sup>。最近的一项研究表明, 厄洛替尼联合培美曲塞耐受性良好<sup>[12]</sup>。本研究的CE组为EGFR-TKI联合培美曲塞, 主要不良反应为皮疹、骨髓抑制和胃肠道反应, 与单用化疗组比较, 两者的III、IV度不良反应没有差异。

目前, EGFR-TKI治疗失败后的治疗策略尚在探索中。本研究作为一项小样本的探索性研究, 发现虽然两组患者的ORR没有显著差异, 但是CE组的DCR及PFS优于C组, 在一定程度上预示着继续使用EGFR-TKI并联合化疗可延缓疾病进展, 是EGFR-TKI治疗失败的NSCLC患者的一种治疗策略。此外, 本研究结果还提示若单用化疗, 当病情出现进展时, 仍可再次使用EGFR-TKI来取得生存获益。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] 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.
- [ 2 ] ZHOU C, WU Y L, 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 ] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [ J ] . N Engl J Med, 2009, 361(10): 958-967.
- [ 4 ] JACKMAN D, PAO W, RIELY G J, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2010, 28(2): 357-360.
- [ 5 ] RIELY G J, KRIS M G, ZHAO B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus [ J ] . Clin Cancer Res, 2007, 13(17): 5150-5155.
- [ 6 ] GIACCONE G, HERBST R S, MANEGOLD C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1 [ J ] . J Clin Oncol, 2004, 22(5): 777-784.
- [ 7 ] HERBST R S, GIACCONE G, SCHILLER J H, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2 [ J ] . J Clin Oncol, 2004, 22(5): 785-794.
- [ 8 ] HERBST R S, PRAGER D, HERMANN R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2005, 23(25): 5892-5899.
- [ 9 ] GATZEMEIER U, PLUZANSKA A, SZCZESNA A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial [ J ] . J Clin Oncol, 2007, 25(12): 1545-1552.
- [ 10 ] YOSHIMURA M, NAKAMURA S, IMAMURA F, et al. Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine [ J ] . Lung Cancer, 2004, 45(1): 121-123.
- [ 11 ] PUJOL J L, VIENS P, REBATTU P, et al. Gefitinib (IRESSA) with vinorelbine or vinorelbine/cisplatin for chemotherapy-naive non-small cell lung cancer patients [ J ] . J Thorac Oncol, 2006, 1(5): 417-424.
- [ 12 ] DAVIES A M, HO C, BECKETT L, et al. Intermittent erlotinib in combination with pemetrexed: phase I schedules designed to achieve pharmacodynamic separation [ J ] . J Thorac Oncol, 2009, 4(7): 862-868.

(收稿日期: 2012-12-20 修回日期: 2013-03-13)