文章编号:1000-5404(2012)20-2063-04

论著

西妥昔单抗联合化疗一线治疗非小细胞肺癌20例临床观察

斯晓燕,张 力 (100730 北京,中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院呼吸内科)

[摘要] **目的** 研究西妥昔单抗联合化疗一线治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)的疗效。**方法** 回顾性分析北京协和医院呼吸内科2008年11月至2012年4月使用西妥昔单抗联合化疗的20例非小细胞肺癌患者的临床资料,进行疗效和安全性评估。所有患者签署了知情同意书,并同意提供临床资料。**结果** 截至分析之日尚有8例患者仍存活,最长1例用药后存活了39.8个月。客观反应率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存(PFS)和总生存(OS)时间分别为50.0%、70.0%、8.6个月和10.9个月。常见的毒副反应包括皮肤毒性(15例,75.0%)、谷丙转氨酶升高(3例,15.0%)、血液系统毒性(2例,10.0%)、过敏(1例,5.0%)和发热(1例,5.0%)。**结论** NSCLC患者使用西妥昔单抗联合化疗作为一线治疗疗效好,严重的毒副反应发生率低且可以控制,但尚需要寻找合适的预测性标记物来筛选治疗的受益人群。

[关键词] 西妥昔单抗;非小细胞肺癌;化疗
[中图法分类号] R730.5;R734.2;R979.1 [文献标志码] A

Outcomes of cetuximab combined with chemotherapy as first line therapy in 20 patients with non-small cell lung cancer

Si Xiaoyan, Zhang Li (Department of Respiratory Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing, 100730, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the safety and efficacy of cetuximab combined with chemotherapy as first line therapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective analysis of clinical data was conducted in 20 patients who were given cetuximab combined with chemotherapy as first line therapy in our department between November 2008 and April 2012. All patients signed the informed consent, and consented to offer clinical information. **Results** Eight patients were alive up to the time of our analysis, and the longest survival was 39.8 months. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), median progression free survival (PFS), and estimated least median overall survival (OS) were 50.0%, 70.0%, 8.6 months and 10.9 months, respectively. The common adverse events included skin toxicity (15, 75.0%), alanine aminotransferase elevation (3, 15.0%), hematological toxicity (2, 10.0%), allergy (1, 5.0%) and fever (1, 5.0%). **Conclusion** Cetuximab combined with chemotherapy as first line therapy for patients with NSCLC has promising ORR, DCR, and PFS. Serious adverse events are of low incidence and quite controllable. We should search predictive factors for selecting appropriate patients.

[**Key words**] cetuximab;non-small cell lung cancer;chemotherapy

Corresponding author: Zhang Li, E-mail:zhangli1026@sohu.com

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是一种具有导致酪氨酸激酶活化作用的受体,参与细胞的增殖、生长、迁移与存活,在肿瘤的形成中起到重要的作用。大多数非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)肿瘤组织表达或者过度表达EGFR[1-3]。西妥昔单抗是针对EGFR的单克隆抗体,是免疫球蛋白IgG1的人源化嵌合单抗。西妥昔单抗通过抑制表皮生长因子(EGF)和转化生长因子-α(TGF-α)与EGFR结合,阻断下游一系列信号通路的活化[4]。此外,西妥昔单抗结合到EGFR后,会诱导抗体-受体复合物的内化及受体的下调,能够产生抗体依赖的细胞毒作用杀死肿瘤细胞[5]。跨国、多中心的随机临床试验——西妥昔单抗联合化疗作为晚期NSCLC一线治疗的临床研究(first-line erbitux in lung cancer, FLEX)结果表明,对于所有组织学亚型的晚期NSCLC,在化疗基础上联合西妥昔单抗均能延长生存时间,并且与性别、行为状态及吸烟等因素无关[6]。Pirker等[7]回顾性地分析了FLEX研究中肿瘤EGFR

[通信作者] 张 力,E-mail:zhangli1026@sohu.com

表达情况,通过免疫组化积分系统将患者分为高表达组(≥200)和低表达组(<200),发现高表达组的中位总生存时间优于低表达组(12.0个月 *vs* 9.6个月,$P=0.011$),而且高表达组的毒副反应并没有明显增加。我们曾经总结了22例西妥西单抗联合化疗治疗晚期NSCLC的病例[8],发现有很好疗效,尤其是在作为一线治疗的患者中。本研究将进一步探讨西妥昔单抗联合化疗一线治疗NSCLC的安全性和疗效,并初步总结EGFR免疫组化评分与疗效之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象为2008年11月至2012年4月在北京协和医院呼吸内科住院接受西妥昔单抗联合化疗的20例NSCLC患者,其中男性15例,女性5例,年龄(54.8±10.4)岁。这些患者均符合以下条件:①组织学或细胞学确诊为NSCLC;②Ⅲb期、Ⅳ期或者不能切除的Ⅲa期;③有可测量病灶;④自愿接受西妥昔单抗联合化疗,签署知情同意书,并愿意提供临床资料。本研究得到北京协和医院伦理审查委员会批准。患者的基本情况见表1。

表1 患者基本情况[例数(%)]

变量	所占比例
性别	
男	15(75.0)
女	5(25.0)
年龄(36~82岁)	
<60岁	16(80.0)
≥60岁	4(20.0)
ECOG PS评分	
0	14(70.0)
1	2(10.0)
2	4(20.0)
分期	
Ⅲa	1(5.0)
Ⅲb	3(15.0)
Ⅳ	16(80.0)
病理类型	
腺癌	15(75.0)
鳞癌	5(25.0)
吸烟史	
有	13(65.0)
无	7(35.0)

ECOG PS评分:美国东部肿瘤协作组体能状态评分

1.2 方法

西妥昔单抗首次负荷剂量为400 mg/m^2,维持剂量为250 mg/m^2,每周1次,每次使用西妥昔单抗前给予抗组胺药。联合的化疗方案:培美曲塞500 mg/m^2,第1天,共11例;多西紫杉醇75 mg/m^2,第1天,共5例;吉西他滨800 mg/m^2,第1、8天,共2例;紫杉醇175 mg/m^2,第1天,共2例。联合顺铂75 mg/m^2,第1天。以上化疗方案均以21 d为1个周期。联合化疗直到肿瘤进展或因毒副反应不能耐受为止。如联合化疗6个周期后仍为部分缓解(PR)或稳定(SD),停止化疗。有2例获得PR的患者和3例获得SD的患者继续予以每周1次维持剂量的西妥昔单抗。

1.3 EGFR表达

肿瘤细胞的EGFR表达由北京协和医院病理科根据肿瘤细胞膜的EGFR免疫组化染色进行评分[9]。染色强度分为4个等级:无着色(0),弱着色(+,细胞膜浅褐色,只有在高倍镜下才能看到),中等着色(++,介于弱着色、强着色之间)、强着色(+++,在低倍镜下即能看到细胞膜上深褐色的线样着色)。免疫组化评分公式:1×(弱着色细胞百分数)+2×(中等着色细胞百分数)+3×(强着色细胞百分数)。评分范围为0~300分。所有评分由同一病理医师完成。

1.4 评价

给药后每6周随诊1次,疗效根据RECIST标准进行评定,分为完全缓解(CR)、PR、SD和进展(PD)。治疗期间每周查血常规和肝肾功能。毒副反应按CTCAE 3.0版本评定。无进展生存(PFS)指从开始使用西妥昔单抗到PD的时间,总生存(OS)指从开始使用西妥昔单抗到死亡的时间。在治疗前和2个周期化疗后,即6次西妥昔单抗治疗后进行ECOG PS评分。

1.5 统计学分析

使用SPSS 15.0统计软件,计算总体和各亚组客观有效率(ORR=CR+PR患者占总患者百分比)、疾病控制率(DCR=CR+PR+SD患者占总患者百分比)、中位PFS和中位OS。用Fisher精确检验比较各组ORR和DCR。

2 结果

2.1 EGFR免疫组化评分

20例患者中有6例患者的标本可进行EGFR免疫组化评分。4例患者的免疫组化评分在0~199分,2例患者评分在200~300分。

2.2 疗效分析

化疗中位周期数为6(1~6)个,西妥昔单抗的中位给药时间为18(1~25)周。截至分析之日,仍有8例存活,最长的生存时间为39.8个月。表2显示了总体及不同性别、年龄、ECOG PS评分、病理类型、吸烟史、皮肤毒副反应的患者疗效、中位PFS和中位OS。表3显示了6例患者EGFR评分、最佳疗效、PFS和OS。

2.3 ECOG PS评分

20例患者中19例患者接受了≥2个疗程西妥昔单抗联合化疗。在第2疗程末评价ECOG PS评分,与用药前相比,未出现ECOG PS评分升高。3例患者ECOG PS评分有所改善,均从2分改善至1分。

2.4 毒副反应

最常见的用药后副反应为皮肤毒性(15/20,75.0%),都发生在西妥昔单抗联合化疗后3周内,包括痤疮样皮疹和甲沟炎。其中1度12例,2度1例,3度2例(甲沟炎和痤疮各1例)。甲沟炎局部切开引流及抗感染治疗后好转,3度痤疮样皮疹在停用西妥昔单抗及局部外用抗生素后好转。其次为血清谷丙转氨酶(ALT)升高3例(15.0%),1度2例,保肝治疗后好转;3度1例,停用1次西妥昔单抗,经保肝治疗后ALT恢复至正常,继续使用。血液系统毒副反应2例(10.0%),2度中性粒细胞减少1例,予以集落刺激因子治疗后缓解;4度中性粒细胞减少伴发热1例,予以集落刺激因子及抗感染治疗后好转。1度过敏反应1例(5.0%),表现为面部潮红、恶心、呕吐、乏力,停用1次西妥昔单抗,经抗组胺药物治疗后好转,继续使用;4度发热1例(5.0%),停用爱必妥后缓解。

表2 20例患者疗效分析

临床特征	患者例数	最佳疗效(PR/SD/PD)	ORR(%)	*P*值	DCR(%)	*P*值	中位PFS(月)	中位OS(月)
总体	20	10/4/6	50.0		70.0		8.6	10.9[a]
性别				1.000		1.000		
男	15	7/3/5	46.7		66.7		8.6	12.3[a]
女	5	3/1/1	60.0		80.0		8.6	7.5
年龄(36~82岁)				0.582		1.000		
<60岁	16	7/4/5	43.8		68.8		7.5	9.8[a]
≥60岁	4	3/0/1	75.0		75.0		9.4	15.9
ECOG PS评分				0.582		0.061		
0~1	16	9/4/3	56.3		81.3		9.4	11.7[a]
2	4	1/0/3	25.0		25.0		7.8	8.5
病理类型				0.303		0.131		
腺癌	15	9/3/3	60.0		80.0		9.5	12.3[a]
鳞癌	5	1/1/3	20.0		40.0		5.3	6.3
吸烟史				1.000		1.000		
有	13	6/3/4	46.2		69.2		9.6	12.3[a]
无	7	4/1/2	57.1		71.4		7.8	8.7[a]
皮肤毒副反应				1.000		0.613		
无	5	2/1/2	40.0		60.0		7.8	9.7
有	15	8/3/4	53.3		73.3		9.6	11.2[a]

a:至少中位总生存时间

表3 6例患者EGFR免疫组化评分和疗效

编号	EGFR免疫组化评分	最佳疗效	PFS(月)	OS(月)
1	105	PR	16.0	17.0
2	120	SD	6.0	11.2[a]
3	140	PD	0	0.9
4	180	PD	0	22.5
5	235	PR	5.0	5.9
6	290	PR	9.8	21.2[a]

a:最后随访时生存时间

3 讨论

我们尝试分析各个临床因素对疗效的影响,因为尚有8例患者存活,所以需要进一步随访总生存情况。目前已有3例患者的总生存超过30个月(分别为39.8、32.0、32.0个月),当然,总生存可能与后续的治疗有关。

在ECOG PS 0~1分的患者中,ORR、DCR和中位PFS在数值上优于ECOG PS 2分的患者。尽管没有统计学上的显著性差异,我们仍推荐西妥昔单抗联合化疗在ECOG PS 0~1分的患者中使用,可能取得更好的疗效。

腺癌患者中ORR、DCR和中位PFS在数值上优于鳞癌的患者,尽管没有统计学上的显著性差异,我们仍认为西妥昔单抗联合化疗在腺癌的患者中使用更为合适。

尽管我们的研究与其他临床试验的人群和联合化疗方案存在一些差异,我们还是把研究结果和其他临床试验的结果作了一些比较分析。BMS099研究中ORR为25.7%,PFS 4.40个月[10];FLEX研究中ORR为36%,PFS 4.8个月[6]。Xia等[11]总结了8个西妥昔单抗联合化疗一线治疗非小细胞肺癌的临床研究,共1 028例病例,得出ORR为33.2%(95%可信区间30.3%~36.1%),DCR为65.2%(95%可信区间60.7%~69.7%)。我们研究中的ORR明显高于BMS099研究和FLEX研究,可能与病例数较少、研究的人群及肿瘤病理类型有关。BMS099研究亚洲患者只占2%(14/676),腺癌占52%;FLEX研究亚洲患者占11%(121/1 125),腺癌占48%。而我们研究的病例亚洲患者占100%,腺癌占75.0%。这也符合FLEX研究的结果,腺癌、亚洲人群为良好的预后因素。我们的患者中有2例PFS分别为23.4、15.9个月,均使用了西妥昔单抗的维持治疗,但这2例患者因标本原因未能行EGFR免疫组化评分。

FLEX研究表明,在西妥昔单抗联合化疗组中,早期(用药后3周内)出现皮疹的患者比无早期皮疹的患者在OS、RR、PFS方面有明显优势(中位OS:15.0个月 *vs* 8.8个月,$P<0.01$;RR:44.8% *vs* 32.0%,$P=0.003\,9$;中位PFS:5.4个月 *vs* 4.3个月,$P=0.003\,1$)[12]。本研究中,早期出现皮肤毒副反应患者的ORR、DCR、中位PFS数值上优于未出现皮肤毒副反应的患者,但无统计学上的显著性差异,可能与病例数量少有关。

西妥昔单抗联合化疗较单纯化疗能提高PFS、ORR和DCR,但因为西妥昔单抗的治疗费用比较昂贵,需要寻找合适的预测性标记物来筛选获益更大的患者。肿瘤EGFR表达免疫组化积分系统为我们提供了一点线索。因此建议对条件允许的标本进行EGFR免疫组化评分、EGFR基因突变检测及Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因(K-RAS)突变检测。因为标本质量问

题,我们只对6例患者进行了EGFR免疫组织化学评分。2例评分>200的患者都获得了PR。但因为样本量太少,我们尚不能分析EGFR免疫组织化学评分与疗效之间的关系。

本研究选取了临床中常用的ECOG PS评分作为反应肿瘤患者生活质量的1个指标。本研究结果表明,在西妥昔单抗联合化疗治疗2个周期时,ECOG PS评分未恶化,说明此方案可能对体能状态影响不大。

西妥昔单抗的最常见副作用为皮肤毒副反应(75.0%),如痤疮样皮疹、甲沟炎。Lacouture等[13]发表了预防和治疗EGFR抑制剂相关皮肤毒副反应的临床实践指南。EGFR抑制剂相关的皮肤毒副反应包括痤疮样皮疹、毛发改变、放射性皮炎加重、瘙痒症、皮肤干燥/开裂和甲沟炎。指南中指出,西妥昔单抗比表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)类药物更容易出现痤疮样皮疹。使用西妥昔单抗的患者中,男性和年龄<70岁的患者更容易出现痤疮样皮疹。指南推荐,如果没有禁忌,可预防性外用1%氢化可的松乳霜、保湿剂、防晒霜,口服多西环素100 mg,每天2次,或口服米诺环素100 mg,每天1次。如已出现痤疮样皮疹,可外用0.05%阿氯米松乳霜、0.05%氟氢松乳霜或1%克林霉素,同时口服多西环素、米诺环素或低剂量异维A酸。目前尚没有关于甲沟炎治疗的随机对照研究。甲沟炎有潜在的感染风险。预防的方法包括浸泡在稀释的漂白剂中,避免刺激,如穿着舒适的鞋子,修剪指/趾甲,做清洗工作时戴上手套。治疗方法包括外用糖皮质激素,如有感染证据,可口服四环素类抗生素。我们推荐患者预防性使用保湿喷雾,但不预防性使用糖皮质激素乳霜或者预防性抗感染治疗,1、2度皮肤毒副反应不影响药物的继续使用,出现3度以上皮肤毒副反应的患者可对症处理。

因为西妥昔单抗是人源化的嵌合单抗,所以使用中有可能发生过敏反应。只有3例患者因为过敏、3度ALT升高或4度发热停用西妥昔单抗。除了出现4度发热的患者,其他2例患者在缓解后继续接受西妥昔单抗的治疗,未再出现严重后果。因为样本量少,缺乏对照组,我们不能确证这些毒副反应是否与化疗方案相关。

本研究的局限性在于为回顾性的病例研究,因西妥昔单抗进入中国市场较晚,花费相对较高,收集的病例数较少。而且由于标本的原因,进行EGFR免疫组化评分的病例数较少,需进一步在中国人群中进行临床试验,以得出更为可靠的数据。

NSCLC患者使用西妥昔单抗联合化疗作为一线治疗有很好的ORR、DCR和PFS。严重的毒副反应发生率低,可以控制,但尚需要寻找合适的预测性标记物。

参考文献:

[1] Tsao M S, Sakurada A, Cutz J C, *et al*. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome [J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 133 - 144.

[2] Hirsch F R, Varella-Garcia M, Bunn P A Jr, *et al*. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase Ⅲ placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 5034 - 5042.

[3] Brabender J, Danenberg K D, Metzger R, *et al*. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(7): 1850 - 1855.

[4] Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(14): 2787 - 2799.

[5] Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, *et al*. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(5): 1552 - 1561.

[6] Pirker R, Pereira J R, Szczesna A, *et al*. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase Ⅲ trial[J]. Lancet, 2009, 373(9674): 1525 - 1531.

[7] Pirker R, Pereira J R, von-Pawel J, *et al*. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1): 33 - 42.

[8] Si X, Zhang L. Safety and efficacy of cetuximab combined with chemotherapy in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Thoracic Cancer, 2012, 3(2): 188 - 193.

[9] Lee H J, Xu X, Choe G, *et al*. Protein overexpression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in nonsmall cell lung carcinomas: comparison of four commercially available antibodies by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study[J]. Lung Cancer, 2010, 68(3): 375 - 382.

[10] Lynch T J, Patel T, Dreisbach L, *et al*. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase Ⅲ trial BMS099[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(6): 911 - 917.

[11] Xia L, Rong Y, Guo G, *et al*. Efficacy of cetuximab combination with chemotherapy in non-small cell lung cancer first-line setting: the summary based on publications[J]. Chin-Ger J Clin Oncol, 2010, 9(3): 137 - 141.

[12] Gatzemeier U, von-Pawel J, Vynnychenko I, *et al*. First-cycle rash and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy: a subgroup analysis of data from the FLEX phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(1): 30 - 37.

[13] Lacouture M E, Anadkat M J, Bensadoun R J, *et al*. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(8): 1079 - 1095.

(**收稿**:2012-05-19;**修回**:2012-07-22)

(编辑 王 红)