

· 临床研究 ·

## 中晚期非小细胞肺癌维持治疗的对比研究

毛明辉<sup>1</sup>, 杨彦杰<sup>1</sup>, 谭顶岭<sup>1</sup>, 热扎依丁<sup>2</sup>, 买买提·克里木<sup>2</sup>, 刘玉将<sup>2</sup>, 蔡晓敏<sup>3</sup>, 宋轶凡<sup>4</sup>, 龙倩<sup>5</sup>

(1. 解放军第十一医院血液肿瘤科, 新疆伊宁 835000; 2. 新疆伊犁州友谊医院肿瘤科, 新疆伊宁 835000; 3. 新疆伊犁州新华医院肿瘤科, 新疆伊宁 835000; 4. 新疆伊犁州中医院肿瘤科, 新疆伊宁 835000; 5. 新疆伊宁市人民医院 835000)

**摘要:**目的 了解中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)维持治疗的必要性和有效性及不同维持治疗的疗效。方法 采用多中心、随机、空白对照的研究方法以 SAS6.12 软件模拟产生随机数据分为 3 组(靶向治疗组、常规治疗组、对照组),通过对 NSCLC 进行常规治疗方案和靶向治疗方案作为维持治疗,两两对比分析,然后再与对照观察组做两两对比分析,分析不同维持治疗的疗效、中位生存时间、有效生存率及不良反应等。结果 靶向治疗组与常规治疗组治疗有效率和疾病控制率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),靶向治疗组和常规治疗组与对照观察组治疗有效率和疾病控制率比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );中位生存时间:靶向治疗组 18.3 个月,常规治疗组 17.8 个月,对照观察组 10.8 个月。生存率:靶向治疗组和常规治疗组的生存率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组生存率与对照组的生存率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在不良反应方面,常规组的皮疹发生率高于靶向治疗组( $P < 0.05$ ),两组间的其他不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 维持治疗能明显提高中晚期 NSCLC 的有效生存率和中位生存时间,患者在接受常规治疗后继续进行维持治疗是十分必要的。

**关键词:**癌,非小细胞肺;维持治疗;靶向治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)33-3483-03

### The comparative study on maintenance therapy for moderate or advanced non-small cell lung cancer

Mao Minghui<sup>1</sup>, Yang Yanjie<sup>1</sup>, Tan Dingling<sup>1</sup>, Rezayidin<sup>2</sup>, Maimaiti Kelimu<sup>2</sup>,

Liu Yujiang<sup>2</sup>, Cai Xiaoming<sup>3</sup>, Song Yifan<sup>4</sup>, Long Qian<sup>5</sup>

(1. Department of Hematology and Oncology, Eleventh Hospital of PLA, Yining, Xinjiang 835000, China;

2. Department of Oncology, Friendship Hospital, Yining, Xinjiang 835000, China; 3. Department of Oncology,

Xinhua Hospital, Yining, Xinjiang 835000, China; 4. Department of Oncology, Traditional Chinese Medical Hospital, Yining, Xinjiang 835000, China; 5. Municipal People's Hospital of Yining City, Xinjiang 835000, China)

**Abstract:** **Objective** To understand the necessity and effectiveness of maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC), as well as the efficacy of different types maintenance therapy. **Methods** We designed a multicenter, randomized, placebo-controlled study. Based on random numbers generated by SAS6.12, the subjects were divided into 3 maintenance therapy groups, which were the targeted therapy group, conventional treatment group, control group. We analyzed efficacy, median survival time, survival rate and side effects of these 3 groups. **Results** The differences of efficiency and disease control rate were statistically significant between targeted therapy group and conventional treatment group( $P < 0.05$ ). Between targeted therapy group, conventional treatment group and control group, the differences of treatment efficiency and disease control rate were statistically significant( $P < 0.01$ ); median survival time of different groups was as following: targeted therapy group: 18.3 months, conventional treatment group: 17.8 months, control group: 10.8 months. Survival rate: the survival rate of the targeted therapy group and conventional treatment group was not statistically significant different( $P > 0.05$ ), the survival rate was statistically significant different in targeted therapy group, conventional treatment group and control group( $P < 0.05$ ); side effects: Incidence of rash in conventional group was higher than the targeted therapy group( $P < 0.05$ ), the other side effects were not statistically significant between the two groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion** For patients with NSCLC, maintenance therapy can significantly improve the survival rate and median survival time, it is necessary for patients who had received conventional treatment to take maintenance therapy.

**Key words:** carcinoma, non-small cell lung cancer; maintenance treatment; targeted therapy

中晚期肺癌的常规治疗目前已经比较成熟,但常规治疗后是否需要继续维持治疗,维持治疗选择什么样的方案才能使患者最大限度获益,都是具有较大争论的问题,解放军第十一医院针对中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的维持治疗做了如下研究。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组病例拟 200 例入选受试,年龄 40~55 岁, Karnofsky 评分不低于 60 分,考虑 20% 的退出率,总体设

计数量 248 例,用 SAS 统计软件 PROC PLAN 过程语句,给定种子数,产生的 248 例受试者所接受处理随机安排,列出流水号为 001~248 所对应的治疗分配(整体随机编码表),采用随机、空白对照的多中心临床研究方法,将符合入选条件的 200 例原发性 NSCLC 患者用多中心、随机、空白对照的研究方法由协作组以 SAS6.12 软件模拟产生随机数据表,按照研究方案筛选和录入符合要求的受试者,随机分入常规治疗组、靶向治疗组和对照观察组,其中,常规治疗组 66 例,靶向治疗组 67

例,对照观察组 67 例,3 组在年龄、性别、病理分型、临床分期、发病部位及分期等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),所有受试者均按试验方案用药,进行评价和填写病历报告。选定的患者均有明确的病理检查确诊为 NSCLC,诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 常规治疗组予以铂制剂为主二联方案(注射培美曲塞二钠,江苏豪森医药公司,0.6 mg/m<sup>2</sup>,d1;注射用奈达铂,江苏奥赛康医药公司,100 mg/m<sup>2</sup>,d1;注射用多西他塞,江苏恒瑞医药公司,75 mg/m<sup>2</sup>,d1;注射用顺铂,昆明贵研药业有限公司,75 mg/m<sup>2</sup>,d1);二方案交替应用避免多药耐药因子的产生,均给予静脉滴注奥美拉唑 40 mg,5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂止吐降低胃肠道反应,间隔 3 个月 1 次化疗;每月 1 次复查双肺 CT 和肿瘤标志物,直至肿瘤进展。靶向治疗组予以吉非替尼(英国阿斯利康公司生产,商品名易瑞沙),250 mg/d,早餐后 1 h 温开水送服,连续应用,每月 1 次复查双肺 CT 和肿瘤标志物,直至肿瘤进展。对照观察组,每月 1 次复查双肺 CT 和肿瘤标志物,直至肿瘤进展。复发后均及时终止测试,予以铂制剂为主二联方案进行常规化疗,间隔 21 d,随访至病故。

**1.2.2 治疗效果评价** 观察各组患者完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展或恶化(PD)、治疗有效率(RR)及疾病控制率(DCR);记录各组患者生存期、生存率及不良反应。

**1.3 统计学处理** 所有数据均用 SPSS18.0 统计软件分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以频数(%)表示。各组间的比较采用  $\chi^2$  检验或 ANOVA,采用 Kaplan-Meier 法分析组间生存差异。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近期 RR 和疾病控制率** 3 组 RR 比较,靶向治疗组、常规治疗组近期 RR 分别为 49.25%、34.85%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.19, P<0.05$ );两组与对照观察组(11.94%)比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.71, P<0.01$ )。靶向治疗组与常规治疗组 DCR 比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.69, P<0.05$ )。常规治疗组与对照观察组 DCR 比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.01, P<0.05$ ),见表 1。

表 1 各组近期疗效、疾病控制率对比分析

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
靶向治疗组	67	3	30	15	19	49.25*#	71.64*
常规治疗组	66	1	20	13	32	34.85#	51.52△
对照观察组	67	0	8	15	44	11.94	34.33

\*:  $P<0.05$ ,与常规治疗组比较;#:  $P<0.01$ ,与对照观察组比较;△:  $P<0.05$ ,与对照观察组比较。

**2.2 生存期和生存率** 随访至 2011 年 9 月,使用 Kaplan-Meier 进行生存分析,常规治疗组中位生存期(MST)为 17.8 个月(95%CI,16.2~19.4 个月),靶向治疗组 MST 为 18.3 个月(95%CI,17.3~19.3 个月),对照观察组 MST 为 10.8 个月(95%CI,8.6~13.0 个月),生存曲线见图 1。用对数秩检验(log-rank test)对 3 个组的生存差异进行两两比较得出:靶向治疗组与对照观察组生存率比较,两组生存率之间差异有统计学意义( $\chi^2 = 60.62, P<0.01$ )。常规治疗组与对照观察组生存率比较,两组生存率之间差异有统计学意义( $\chi^2 = 30.98, P<0.01$ )。靶向治疗组与常规治疗组生存率比较,两组生存

率之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.40, P>0.05$ )。

**2.3 不良反应** 皮疹:常规治疗组发生率高于靶向治疗组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.69, P<0.05$ )。胃肠道反应:包括恶心、食欲减退、腹泻、呕吐等,两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.354, P>0.05$ )。呼吸系统反应:包括呼吸困难,肺炎等,常规治疗组与靶向治疗组比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.167, P>0.05$ ),见表 2。

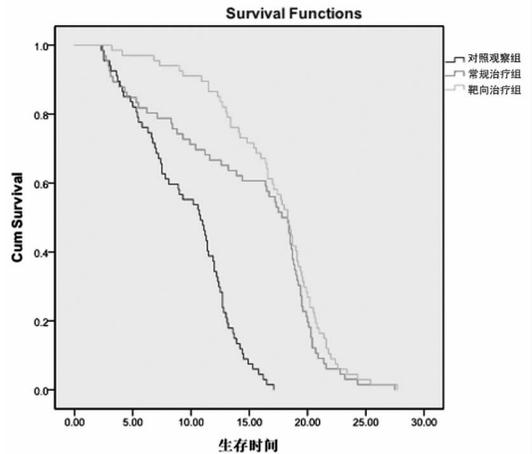


图 1 3 组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 常规治疗组和靶向治疗组不良反应比较[n(%)]

组别	n	皮疹	胃肠道反应	呼吸系统反应
常规治疗组	66	12(18.18)*	8(12.12)	4(6.06)
靶向治疗组	67	4(5.97)	6(8.96)	3(4.48)

\*:  $P<0.05$ ,与靶向治疗组比较。

## 3 讨论

维持治疗到目前为止依然是存在争议的一种观念,大多数医务工作者认为常规手术联合放疗、化疗后不需要进一步治疗,继续治疗患者的获益程度并未提高,同时造成医疗资源的浪费,而且中晚期肺癌对不同化疗差异各异<sup>[1-2]</sup>。但该组病例提示维持治疗明显提高了患者的有效生存率,并延长了中位生存时间,未予以维持治疗的患者获益程度明显低于其他两组。

吉非替尼是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,是小分子靶向药物中的 1 种<sup>[3]</sup>。2003 年公布的结果提示吉非替尼对常规化疗失败的 NSCLC 患者的客观缓解率分别为 18.4%,疾病控制率分别为 40.3%<sup>[4]</sup>,目前认为亚裔、女性、腺癌或无吸烟史的 NSCLC 患者往往对吉非替尼比较敏感<sup>[5]</sup>;不同研究者得到的结论不尽一致,甚至有些研究结论互相矛盾<sup>[6-7]</sup>。因此,这些指标并不能全面解释吉非替尼疗效的个体差异。其他一些指标的检测例如突变,操作烦琐、费用昂贵、肿瘤组织来源困难,均限制了其临床广泛应用。因此,寻找简便、经济、准确性高的吉非替尼疗效预测指标,对于指导 NSCLC 合理的个体化分子靶向治疗具有重大的临床意义。

培美曲塞是近年来新出现的抗肿瘤药物,它是个多靶点的抗叶酸药物,主要通过干扰细胞的叶酸代谢发挥抗肿瘤作用。研究表明,培美曲塞能明显抑制胸苷酸合成酶二氢叶酸还原酶甘氨酸酰胺核苷酰基转移酶的活性,减少嘌呤及胸腺嘧啶核苷生物合成,从而影响肿瘤细胞 DNA 和 RNA 合成<sup>[8]</sup>,培美曲塞对恶性间皮瘤疗效肯定<sup>[9]</sup>,培美曲塞与多西他塞治疗的总体有效率分别为 9.1%和 8.8%,中位生存期分别为 8.3 个月和 7.9

个月,差异无统计学意义,但在不良反应方面培美曲塞与多西他塞差异有统计学意义,培美曲塞与多西他塞的中性粒细胞减少的发生率分别为 5.3% 和 40.2%<sup>[10]</sup>,因此,采用培美曲塞和多西他塞交替化疗,既减轻了不良反应,同时减少了医疗资源的浪费,降低了多药耐药因子的产生。

本组病例提示:靶向治疗组和常规化疗维持治疗方案,在近期疗效、疾病控制率方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),在生存时间上,靶向治疗组的中位生存期略长于常规化疗组,但在生存率方面二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),另外靶向治疗组和常规治疗组与对照观察组之间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明维持治疗不管是选择哪种治疗方案都是十分必要的,与文献报道一致<sup>[11-13]</sup>。在不良反应方面,靶向治疗组和常规治疗组之间部分有差异性,因此,选择什么样的维持治疗方案可因人而异。

#### 参考文献:

- [1] 殷惠军,史大卓,张培彤,等.老年恶性肿瘤[M].北京:人民军医出版社,2010:351-252.
- [2] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:1200-1341,1350-1374.
- [3] Xu Y, Liu H, Chen J, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinoma to EGFR-tyrosine kinase inhibitors gefitinib and erlotinib[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(8): 572-582.
- [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[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [5] Engelman JA, Janne PA. Factors predicting response to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005, 26(3): 314-322.
- [6] 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[J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2149-2158.
- [7] Oshita F, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Novel heteroduplex method using small cytology specimens with a remarkably high success rate for analyzing EGFR gene mutations with a significant correlation to gefitinib efficacy in non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(8): 1070-1075.
- [8] Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID. Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(2): 404-417.
- [9] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14): 2636-2644.
- [10] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 521-529.
- [11] Giovannetti E, Lemos C, Tekle C, et al. Molecular mechanisms underlying the synergistic interaction of erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with the multitargeted antifolate pemetrexed in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(4): 1290-1300.
- [12] Van Schaeybroeck S, Kyula J, Kelly DM, et al. Chemotherapy-induced epidermal growth factor receptor activation determines response to combined gefitinib/chemotherapy treatment in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1154-1165.
- [13] Florian M, Erika M, Teresa T, et al. Sequence-dependent, synergistic antiproliferative and proapoptotic effects of the combination of Cytotoxic drugs and enzastaurin, a protein kinase CB inhibitor, in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(6): 1698-1707.

(收稿日期:2012-03-18 修回日期:2012-07-24)

(上接第 3482 页)

80(1):e13-15.

- [7] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163-166.
- [8] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪肝病诊断标准[J].中华肝病杂志,2003,11(2):71.
- [9] 臧贵明,王洪瑛.脂肪肝相关因素调查分析[J].海南医学院学报,2012,7(5):28-33.
- [10] Raila J, Henze A, Spranger J, et al. Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(4): 505-511.
- [11] Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(31): 32345-32353.
- [12] 柴可夫,王亚丽.从痰瘀论治胰岛素抵抗[J].中华中医药杂志,2005,20(9):542-543.
- [13] 梁兴伦,朝明向.胰岛素抵抗模型大鼠的中医证候研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(7):528-530.
- [14] 田虹,金丽敏.电针艾灸治疗单纯肥胖性脂肪肝 30 例临床观察[J].针灸临床杂志,2004,20(12):32-33.
- [15] 诸毅晖,陈玉华.论穴位注射的穴药效应[J].中国针灸,2005,25(1):46-48.

(收稿日期:2012-04-10 修回日期:2012-09-07)