

吉非替尼治疗晚期肺腺癌的临床分析

刘春玲*, 李晓琴

(新疆医科大学附属肿瘤医院肺内二科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要: **目的** 探讨吉非替尼(易瑞沙)治疗晚期肺腺癌的疗效及生存期。 **方法** 85例ⅢB或Ⅳ期经化疗失败的或不能耐受化疗及不愿接受化疗的晚期肺腺癌患者,应用吉非替尼治疗,250 mg/d,口服。第1次用药后4周评价疗效,以后每8周评价1次或出现新的症状及原有症状加重时随时评价。观察客观缓解率、缓解持续时间及1年生存率。中位无疾病进展时间(PFS)以月计,分析患者特征对预后的影响。 **结果** 本组可评价疗效患者72例,完全缓解(CR)9例,部分缓解(PR)26例,病变稳定(SD)18例,PD19例,客观缓解率(CR+PR)为48.61%;疾病控制率(CR+PR+SD)为73.61%,中位无疾病进展时间(PFS)为6.13个月,中位生存期为11.14个月;1年生存率为51.02%。COX回归分析显示性别、年龄、吸烟情况及一般状况(KPS)评分对预后的影响差异无统计学意义,吉非替尼治疗是否有效对预后的影响差异有统计学意义。最常见的毒副反应为皮疹、瘙痒、皮肤干燥共60例(70.59%),腹泻27例(31.76%),厌食、恶心9例(10.59%),多为Ⅰ~Ⅱ级;4例可疑间质性肺病(ILD)。 **结论** 吉非替尼对晚期肺腺癌的疗效可靠,安全性好。吉非替尼治疗是否有效对预后影响大,性别、年龄、吸烟情况及KPS评分对预后影响不大。

关键词: 肺腺癌;吉非替尼(易瑞沙);靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5551(2011)08-0879-04

Evaluation the efficacy of gefitinib in the treatment of advanced adenocarcinoma of lung

LIU Chun-ling, LI Xiao-qin

(Department of the Second Medicine, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumuqi 830011, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of gefitinib in the treatment of advanced adenocarcinoma of the lung. **Methods** Eighty five patients with stage ⅢB~Ⅳ adenocarcinoma of the lung who had failed or not tolerated or refused chemotherapy were received 250 mg oral doses of gefitinib once daily. Four weeks after, the effect was assessed, then once every 8 weeks or if the symptom progressed, the evaluation was repeated. **Results** The evaluable patients were 72, overall response rate was 48.61%, and disease control rate (DCR) was 73.61% which included 9 complete response (CR), 26 partial response (PR), 18 stable disease. The median time of free progressive survival (PFS) was 6.13 months, median survival time was

* 作者简介:刘春玲(1969-),女,副主任医师,硕士,研究方向:肿瘤内科诊治。

11.14 months, 1 year survival rates were 51.02%. COX regression analysis showed, except the responsiveness of Iressa, there were no survival differences due to age, Karnofsky score (KPS) status, smoking status or gender. The most common side effects were rash and diarrhea with 70.59% and 31.76%, respectively, but all mild, and 4 patients probably had interstitial lung disease (ILD) based on clinical diagnosis with 6.15% of all the patients. **Conclusion** Gefitinib is a both active and safe agent for advanced adenocarcinoma of the lung without affected by gender, KPS status, smoking status and age. The responsiveness of Iressa is the most important factor for survival based this small group of patients.

Key words: lung adenocarcinoma; gefitinib; target therapy

肺癌是各种肿瘤中发病率最高的肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占80%,而60%~70%的患者就诊时已属晚期,失去根治的可能,其治疗目的是尽量延长生存期,提高生活质量。多项大样本Ⅲ期试验证实目前以铂类联合三代新药的细胞毒药物作为最好的一线方案治疗患者有效率为25%~35%,中位生存期8~10个月,1年生存率为35%~40%^[1],而一线失败以后其二线有效率仅为7%~9%^[2],同时由于化疗的不良反应使一部分患者难以耐受。靶向药物吉非替尼(易瑞沙)是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,是近年出现的利用不同的作用机制杀伤肿瘤细胞的新型药物。由于其对肿瘤作用特异,针对性强,不良反应小,在一部分 NSCLC 上显示了很好的疗效。本研究对2006年3月~2009年7月收治的85例晚期肺腺癌患者应用吉非替尼治疗的初步经验进行总结,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2006年3月~2009年7月我院收治的85例用吉非替尼治疗后可随访的肺腺癌患者,所有患者均有细胞或组织学的病理诊断。男性38例,女性47例。年龄36~75岁,中位年龄为54岁。按照UICC TNM 1997年分期标准,均为ⅢB或Ⅳ期(其中Ⅳ期占64.6%),ECOG PS 0~1分48例,2~3分37例;不吸烟者49例,吸烟者36例;至少接受过1个以上化疗方案者51例,未接受过化疗者34例,均为不能耐受或不愿接受化疗者(其中>70岁19例,>75岁6例)。全组有症状者

68例(80.00%),所有患者均有可测量病灶(表1)。

表1 临床特点和客观疗效的关系

项目	CR	PR	SD	PD	中位 PFS (月)	P 值	中位 OS (月)	P 值
性别								
男	5	10	8	7	5.14	0.261	10.61	0.615
女	4	16	10	12	7.43		11.32	
年龄(岁)								
≥65	3	11	6	10	6.65	0.844	9.81	0.534
<65	6	15	12	9	6.12		11.36	
吸烟								
有	2	13	7	8	5.78	0.285	10.45	0.747
无	7	13	11	11	6.44		11.58	
PS(分)								
0~1	7	15	8	12	6.98	0.577	12.12	0.591
2~3	2	9	10	7	5.21		10.27	
TNM 分期								
Ⅲ期	5	12	9	4	7.16	0.363	11.56	0.416
Ⅳ期	4	14	9	15	5.23		10.12	

1.2 治疗方法 吉非替尼 250 mg/d(阿斯利康制药有限公司生产)口服,直至肿瘤进展或出现不可耐受的毒副反应或因经济的原因停药(不可抗拒的因素)。

1.3 疗效及毒副反应评价 疗效采用 RECIST 对实体瘤的评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。毒副反应按照世界卫生组织 WHO 1981 年的分级标准分为 I~Ⅳ级。第1次客观疗效评价在用药4周后,以后每8周进行1次或出现新的症状及原有症状加重时随时评价。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,以 COX 回归模型分析患者特征对预后的影响。所有分析结果数据均截止于2009年10月7日,在数据

截止日尚生存的患者或在研究中失访的患者, 将其最后一次联络的日期作为截尾数值进行分析。

2 结果

2.1 客观疗效 全组随访时间为 2~43 个月。85 例中有 13 例不可评价疗效(15.29%), 可评价疗效的 72 例患者中 CR9 例, PR26 例, SD18 例, PD19 例; 客观缓解率(CR+PR)为 48.61%(35/72), 疾病控制率(CR+PR+SD)为 73.61%(53/72)。有 5 例骨和/或脑转移患者出现疗效分离现象, 2 例原发病灶疾病控制而骨转移病灶进展患者继续吉非替尼治疗临床获益, 骨痛症状缓解, 生存期超过 12 个月, 但仍评价为进展。13 例不可评价者均在疗效评价前出现药物中断或死亡, 其中 4 例根据临床症状、血氧分压及胸部 CT 判断可疑为吉非替尼引起的间质性肺病(interstitial lung disease, ILD), 无 1 例出现相关死亡; 10 例死于肿瘤进展, 其中 3 例服药 2 周内即死于肿瘤, 3 例出现药物中断。

2.2 症状改善情况 85 例患者中有症状者 68 例(80.00%), 症状改善率为 57.35%(39/68), 改善症状的中位起效时间为 7 d(3~10 d)。

2.3 毒副反应 未观察到血液学毒性发生; 非血液学毒性主要为皮疹、瘙痒、皮肤干燥共 60 例(70.59%), 腹泻 27 例(31.76%), 厌食、恶心 9 例(10.59%), 多为 I~IV 级; 有 4 例出现一过性肝功异常, 9 例出现腹痛, 经对症治疗后好转, 未影响用药; 4 例可疑 ILD。

2.4 PFS 及生存期 中位无疾病进展时间(PFS)为 6.13 个月(图 1)。中位生存期为 11.14 个月, 1 年生存率为 51.02%(图 2)。

2.5 患者预后因素 COX 回归分析入选因素为性别、年龄、KPS 评分、吉非替尼是否有效和吸烟情况。性别、年龄、吸烟情况和 KPS 评分对预后影响不大, 而吉非替尼是否有效对预后影响大($P=0.016$)。吉非替尼治疗有效患者(CR+PR)35 例的中位生存期为 14.2 个月, 最长生存达 35 个月, 较无效患者生存期(9.5 个月)明显延长(图 3)。

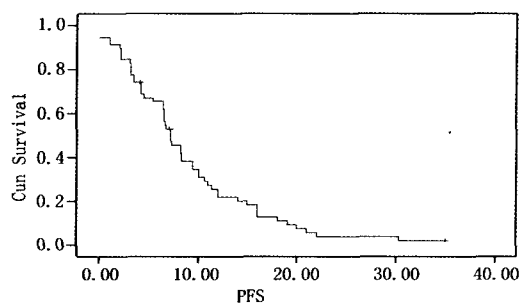


图 1 72 例肺腺癌无疾病进展时间曲线

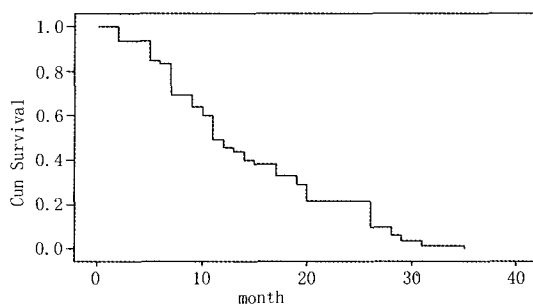


图 2 72 例肺腺癌总生存曲线

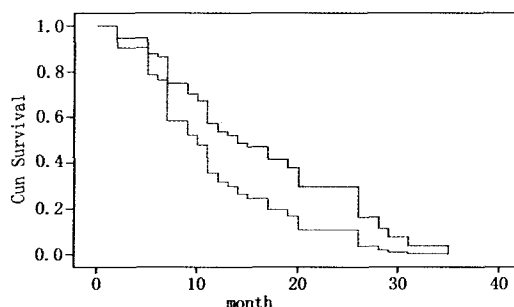


图 3 吉非替尼治疗有效患者与无效患者生存曲线

3 讨论

吉非替尼是一种 EGFR-TKI, 这类药目前有 2 种(吉非替尼和厄罗替尼)。国外 2 项大样本的 III 期临床试验均显示其对化疗失败的患者有效, 尤其是东方人、腺癌、不吸烟或女性效果更好^[3-4]。吴一龙等^[5]报道化疗失败后的有效率为 16%~43.5%, 同一种药物治疗不同人群其中位生存差异也很大, 考虑可能和治疗人群的不同有关。

临床实践中, III B 或 IV 期 NSCLC 患者中取得足够标本检测 EGFR 基因较为困难, 依据临床特征选择治疗手段则成为常用方法。吴一龙等^[5]的研究也初步显示腺癌是惟一的疗效预测因子。所以本研究仅限于对肺腺癌的研究, 以了解不同临床特征其

对肺腺癌的疗效。

本组 72 例可评价疗效患者的总有效率为 48.61%，疾病控制率达 73.61%；PFS 为 6.13 个月，中位生存期 11.14 个月，1 年生存率为 51.02%。在分层分析中，性别、年龄、吸烟状况和 KPS 评分对预后影响不大，而吉非替尼治疗是否有效对预后影响大 ($P=0.016$)。吉非替尼有效患者 (CR+PR) 35 例的中位生存期为 14.2 个月，最长生存达 35 个月，较无效患者中位生存期 (9.5 个月) 明显延长。基础研究已显示，EGFR-TKI 的效果和 EGFR 基因突变密切相关。Lynch^[6] 报道无论血浆还是组织标本 EGFR 基因突变与 TKI 的效果有关，而与总生存期无相关性，约 62.2% 组织突变阳性患者对吉非替尼有效，而 37.8% 组织无突变患者对吉非替尼也有效。本研究仅较少患者取得足够标本检测 EGFR 基因，故仅依据临床特征选择治疗手段。虽然 EGFR 基因突变与 TKI 的效果有关，而与 OS 无相关性，但本研究观察见吉非替尼治疗有效患者的中位生存期较无效患者明显延长。

本组有 5 例骨和或脑转移患者出现疗效分离现象，2 例原发病灶疾病控制而骨转移病灶进展患者继续吉非替尼治疗临床获益，骨痛症状缓解，生存期超过 12 个月，但仍评价为进展。这说明目前肿瘤治疗疗效评价标准不完全适于生物靶向治疗药物的评价。其可能的分子机制是转移灶肿瘤细胞在转移后微环境作用下发生基因突变从而对吉非替尼产生获得性耐药。

本组最常见的毒副反应为 I ~ II 级皮疹和腹泻，少许厌食，4 例转氨酶的一过性升高也不需停

药。目前国内对 ILD 的报道较少，也无统一标准。本研究中 4 例均有明显的低热，本病难以解释的咳嗽加重伴憋气，血氧分压逐渐下降，胸部 CT 新出现片状间质样改变。各项研究显示，各种晚期 NSCLC 经吉非替尼治疗均可获益，但对肺腺癌的疗效更好。本组均为肺腺癌，疗效较好，且不受治疗前有无化疗及年龄的影响，同样对国人的性别影响不大，是对晚期肺腺癌的一种很好的选择用药。

参考文献：

- [1] 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, 34(2):92-98.
- [2] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9):189-197.
- [3] 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 randomized, placebo controlled, multicenter study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. *Lancet*, 2005, 36(94):127-137.
- [4] Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 35(2):123-132.
- [5] 吴一龙, 杨矜记, 林嘉颖, 等. 吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(2):98-102.
- [6] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 15(21):29-33.

[收稿日期:2011-03-06]