

吉非替尼治疗晚期肺腺癌疗效的相关因素分析

何臣 刘明 周承志 徐军

【摘要】 目的 旨在分析吉非替尼治疗晚期肺腺癌疗效的预测因素。**方法** 对 2005 年 12 月至 2007 年 12 月期间在广州医学院第一附属医院接受吉非替尼单药治疗且进行了 EGFR 基因突变检测的 29 例局部晚期或转移性肺腺癌患者的临床、病理特征与吉非替尼治疗疗效的相关情况进行了回顾性分析。**结果** 29 例患者客观缓解率为 51.7%, 疾病控制率为 82.8%, 中位疾病进展时间 3.2 个月; EGFR 基因突变阳性患者的客观缓解率、疾病控制率和疾病无进展时间均显著优于 EGFR 基因野生型患者; 不吸烟患者的客观缓解率和疾病无进展时间均显著优于吸烟者; 性别、临床分期状况与吉非替尼治疗疗效无明显相关。**结论** 吉非替尼治疗晚期复治性肺腺癌疗效显著, 不良反应轻微; EGFR 基因突变阳性和不吸烟是预测吉非替尼治疗肺腺癌疗效的有益标志。

【关键词】 肺腺癌; 吉非替尼/治疗应用; 预测因素

Predictors of efficacy of Gefitinib in local advanced or metastatic patients with lung adenocarcinoma

HE Chen, LIU Ming, ZHOU Cheng-zhi, et al. Department of Respiratory, Bao'an People's Hospital, Shenzhen, 518101, China

【Abstract】 Objective To identify the predictors of efficacy of Gefitinib in local advanced or metastatic patients with lung adenocarcinoma. **Methods** The relationship between the clinical and pathological features and efficacy of gefitinib were analyzed retrospectively in 29 local advanced or metastatic patients with lung adenocarcinoma in the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College from December 2005 to December 2007. **Results** The objective response rate was 51.7%, disease control rate was 82.8%, and the median time to progression was 3.2 months. The objective response rate, disease control rate and disease progression-free time was significantly better in patients with EGFR mutation than that in patients with wild-type EGFR gene, the objective response rate and disease progression-free time was also significantly better in non-smokers than that in smokers. However, there was no significant relationship between the status of gender, clinical stage and efficacy of Gefitinib. **Conclusion** Gefitinib is effective in local advanced or metastatic lung patients with mild adverse reactions, and EGFR mutation and smoking status are useful predictors of efficacy of Gefitinib in local advanced or metastatic patients with lung adenocarcinoma.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Gefitinib; Predictive factors

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率增长迅速,为我国城市肿瘤相关死亡的主要病因,严重危害人类健康和生命,其中 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),主要包括鳞癌、腺癌和大细胞肺癌三种病理类型。大多数 NSCLC 患者确诊时已经是中晚期,失去手术根治机会,传统的以含铂类和紫杉类药物化疗为主的综合治疗疗效较差、毒副作用大;以吉非替尼为代表的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂以较好的疗效、低副作用为非小细胞肺癌的治疗带来了新的曙光。吉非替尼的临床疗效存在显著的个体差异,进一步的研究发现:亚裔、女性、腺癌、非吸烟者及 EGFR 基因突变患者接受吉非替尼治疗的疗效显著高于非亚裔、男性、非腺癌、吸烟者及 EGFR 基因野生型患者的疗效^[1]。以往文献主要以非小细胞肺癌为研究对象,而吉非替尼对肺鳞癌、大细胞肺癌等几乎没有作用,故本文对接受吉非替尼治疗的肺腺癌患者进行了回顾性分析,旨在探讨肺腺癌患者接受吉非替尼治疗

疗效的预测因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入分析的 29 例患者均为 2005 年 12 月至 2007 年 12 月期间在广州医学院第一附属医院肿瘤血液中心接受吉非替尼单药治疗且进行了 EGFR 基因突变检测的晚期肺腺癌患者,所有患者均经病理组织学或细胞学检查确诊为肺腺癌。其中男 17 例,女 12 例;年龄 28~84 岁,中位年龄 57 岁;吸烟者(吸烟量 > 100 支/年)11 例,不吸烟者(吸烟量 ≤ 100 支/年)18 例。29 例患者均接受过含有铂类药物的化疗,联合药物分别为长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨。

1.2 治疗方法 每例患者均给予吉非替尼 250 mg, 1 次/d, 清晨口服,连续服用,直至出现任何疾病进展的客观证据或发生不可耐受的不良反应;28 d 为 1 个治疗周期,每个周期结束后进行疗效评价。

1.3 毒副作用和疗效评价 毒副作用按世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒性反应分为 0~IV 度。根据 RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)标准对客观缓解率进行评价,即完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进

展(progression disease, PD)。客观缓解率包括经至少相隔 4 周确认的 CR 或 PR(CR + PR)。疾病控制率包括经确认的肿瘤缓解者(CR + PR)及初次服用药物至少 6 周后记录到 SD 的患者(CR + PR + SD)。无进展生存期(progression free survival, PFS)是指患者从首次用药到观察到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔(以发生在先的事件计算)。

1.4 EGFR 基因外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 置换突变检测:患者治疗前清晨空腹抽取抗凝静脉血 2 ml,3000 r/min 离心 10 min 后分离血浆,参照说明使用 AxyPrep 全血基因组小量提取试剂盒提取游离核酸;参照文献所示条件^[2],使用酶切富集 PCR 法评估患者血浆标本中 EGFR 基因外显子 19 缺失和外显子 21L858R 置换突变状态。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析,吉非替尼治疗客观缓解率、疾病控制率与临床特征及 EGFR 基因突变之间的相关性分析采用 χ^2 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,差异的显著性检验采用 log-rank 检验。双侧检验 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 基因外显子 19 缺失和外显子 21L858R 突变检测

表 1 临床病理因素与吉非替尼治疗疗效的关系

	客观缓解率(%)	P 值	疾病控制率(%)	P 值	无进展生存期(95% CI,月)	P 值
性别						
男	9/17(52.9)	0.876	15/17(88.2)	0.667	3.200(1.211 ~ 5.189)	0.314
女	6/12(50.0)		9/12(75.0)		2.700(0.000 ~ 6.434)	
吸烟史						
是	3/11(27.3)	0.039	8/11(72.7)	0.541	1.500(0.772 ~ 2.228)	<0.001
否	12/18(66.7)		16/18(88.9)		4.300(3.884 ~ 4.716)	
临床分期						
ⅢB	1/3(33.3)	0.501	3/3(100.0)	0.978	1.700(0.260 ~ 3.140)	0.717
Ⅳ	14/26(53.8)		21/26(80.8)		3.200(2.079 ~ 4.321)	
EGFR 基因						
野生型	2/14(14.3)	<0.001	9/14(64.3)	0.040	1.500(0.033 ~ 2.967)	0.003
突变	13/15(86.7)		15/15(100.0)		4.300(3.467 ~ 5.133)	
总计	15/29(51.7)		24/29(82.8)		3.200(2.036 ~ 4.364)	

3 讨论

EGFR 是一种跨膜蛋白,属于 HER 家族的一员,广泛表达于 NSCLC,吉非替尼为低分子量苯胺唑啉的衍生物,能够通过 EGFR 酪氨酸激酶功能区竞争性结合,抑制 EGFR 的激活,阻断下游信号传导通路分子的活化,从而抑制细胞增生、血管生成、肿瘤扩散和远处转移。而且该药给药方法简便易行,患者耐受性良好,因而成为 NSCLC 治疗中富有前景的治疗策略。

许多临床研究结果显示东方人群,不吸烟,女性,腺癌和 EGFR 基因外显子 19 缺失和外显子 21L858R 突变患者对吉非替尼治疗更为敏感,疗效更好。大部分女性、不吸烟肺癌患者的病理类型均为腺癌,且 EGFR 基因外显子 19 缺失和外显子 21L858R 突变也主要在肺腺癌患者中发生,因此临床吉非替尼治疗的靶向人群主要为肺腺癌患者。在本组 29 例腺癌患者的治疗中,客观缓解率为 51.7%,疾病控制率为 82.8%,明显高于国内外报道的吉非替尼治疗非选择性人群的数据^[3,4],而与钱军^[5]和王志刚等^[6]报道吉非替尼治疗肺腺癌的数据接近,结果进一步证实病理因素确实是影响吉非替尼治疗疗效的重要因素。

吸烟和 EGFR 基因突变与否一直以来被认为是影响吉非

替尼治疗疗效的重要因素,然而目前有关吸烟和 EGFR 基因突变对于吉非替尼治疗肺腺癌患者疗效影响的报道甚少;因此本研究在前期建立以血浆游离核酸为筛查对象的、简便、特异检测常见的、具有肯定预测价值的 EGFR 基因 19 及 21 外显子突变体酶切富集 PCR 法的基础上,进一步分析了吸烟史和 EGFR 基因突变对于吉非替尼治疗肺腺癌患者疗效的影响。结果显示:EGFR 基因突变和不吸烟的患者其客观缓解率均显著高于 EGFR 基因野生型和吸烟的肺腺癌患者,且 EGFR 基因突变患者的接受吉非替尼治疗后的疾病控制率也显著高于 EGFR 基因野生型患者;此外 EGFR 基因突变和吸烟状态在客观缓解率上的优势,进一步体现在疾病无进展生存期上,EGFR 基因突变和不吸烟患者其疾病无进展生存期均显著优于 EGFR 基因野生型和吸烟的患者。但本组人群中并未观察到性别和吉非替尼治疗客观缓解率和疾病控制率有明显相关,与徐崇锐等^[7]报道吉非替尼治疗男性患者和女性患者的疗效类似的结果不谋而合。结果提示即便在肺腺癌患者中,影响吉非替尼治疗转归的因素也可能是多方面的;因此,结合病理类型在内的多因素预测指标可能更好地预测吉非替尼治疗的疗效。

2.2 吉非替尼治疗疗效 在 29 例患者中 CR 1 例(3.4%),PR 14 例(48.3%),SD 9 例(31.1%),PD 5 例(17.2%),客观缓解率为 51.7%,疾病控制率为 82.8%;29 例患者目前均已进展,其中位无进展生存期为 3.200 (95% CI 为 2.036 ~ 4.364) 个月;进一步分析各临床病理因素与吉非替尼治疗疗效的关系,结果如表 1 所示;EGFR 基因突变与否与吉非替尼治疗客观缓解率、疾病控制率、疾病无进展生存期明显相关;不吸烟患者吉非替尼治疗客观缓解率及疾病无进展生存期显著优于吸烟患者,本组吉非替尼治疗疗效与性别、临床分期无关。

2.3 毒副反应 本组患者接受吉非替尼治疗的毒副反应多为 I、Ⅱ度非血液学毒性,最常见的是皮肤毒性,包括皮疹、皮肤干燥、瘙痒、肿胀、脱皮等,发生率为 72.4%(21/29);其他副反应如腹泻、胃部不适等,经对症治疗后均能缓解;无一例患者观察到肺间质纤维化和骨髓功能异常和外周血象改变。

替尼治疗疗效的重要因素,然而目前有关吸烟和 EGFR 基因突变对于吉非替尼治疗肺腺癌患者疗效影响的报道甚少;因此本研究在前期建立以血浆游离核酸为筛查对象的、简便、特异检测常见的、具有肯定预测价值的 EGFR 基因 19 及 21 外显子突变体酶切富集 PCR 法的基础上,进一步分析了吸烟史和 EGFR 基因突变对于吉非替尼治疗肺腺癌患者疗效的影响。结果显示:EGFR 基因突变和不吸烟的患者其客观缓解率均显著高于 EGFR 基因野生型和吸烟的肺腺癌患者,且 EGFR 基因突变患者的接受吉非替尼治疗后的疾病控制率也显著高于 EGFR 基因野生型患者;此外 EGFR 基因突变和吸烟状态在客观缓解率上的优势,进一步体现在疾病无进展生存期上,EGFR 基因突变和不吸烟患者其疾病无进展生存期均显著优于 EGFR 基因野生型和吸烟的患者。但本组人群中并未观察到性别和吉非替尼治疗客观缓解率和疾病控制率有明显相关,与徐崇锐等^[7]报道吉非替尼治疗男性患者和女性患者的疗效类似的结果不谋而合。结果提示即便在肺腺癌患者中,影响吉非替尼治疗转归的因素也可能是多方面的;因此,结合病理类型在内的多因素预测指标可能更好地预测吉非替尼治疗的疗效。

IDEAL(Iressa dose evaluation in advanced lung cancer)研

拉氧头孢治疗新生儿感染性肺炎疗效观察

陈东亮 郑屏生 杜坐平

【摘要】 目的 探讨拉氧头孢治疗新生儿感染性肺炎的疗效。方法 按随机原则将100例新生儿感染性肺炎病例分为2组,治疗组($n=50$),用拉氧头孢 $40\sim 80\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,静脉滴注1次/12h,疗程5~14d,对照组($n=50$),采用传统治疗方法(包括用头孢噻肟、头孢曲松及头孢他啶), $50\sim 100\text{ mg}/(\text{kg}/\text{d})$,静脉滴注,疗程5~14d,比较2组临床症状(包括气促、口吐泡沫、咳嗽、发热、肺部啰音)消退时间、住院天数及临床疗效。结果 临床症状消退时间、住院天数2组比较均差异有统计学意义(P 均 <0.01),治疗组总有效率为86.0%,对照组总有效率为64.0%,治疗组优于对照组($P<0.01$),且未发现明显不良反应。结论 拉氧头孢治疗新生儿感染性肺炎疗效明确,值得临床推广应用。

【关键词】 拉氧头孢;感染性肺炎;新生儿;疗效

Effect of Latamoxef in treatment of neonatal infections pneumonia CHEN Dong-liang, ZHENG Ping-sheng, DU Zuo-ping. Mindong Hospital of Fujian Province, Fuan 355000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Latamoxef in treatment of neonatal infections pneumonia. Methods 100 neonates with infections pneumonia were randomly divided into two groups. Treatment group ($n=50$), treated with Latamoxef $40\sim 80\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, intravenous infusion q12h, treatment 5~14d. Control group ($n=50$), used the traditional treatment methods (including Cefotaxime, Ceftriaxone and Ceftazidime), $50\sim 100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, intravenous drip treatment 5~14d. Clinical symptoms subsided time, (including shortness of breath, vomit foam, cough, fever, pulmonary rales) and hospital days and clinical efficacy were compared between the two groups. Results Clinical symptoms subsided time and hospital stay two groups were significantly different ($P<0.01$), total effective rate was 86.0% in the treatment group, the total effective rate was 64.0% in the control group ($P<0.01$), and no obvious adverse reactions. Conclusion The effect of Latamoxef in treatment of neonatal infections pneumonia is clear, worthy of clinical application.

【Key words】 Latamoxef; Infections Pneumonia; Neonate; Effect

新生儿感染性肺炎是新生儿期最为常见的感染性疾病,其抗感染治疗最佳方案为根据痰培养结果,再选择合适的抗生素治疗,但目前基层医院无法普及痰培养检查,为探讨临床治疗方案经验,及在痰培养检查结果出来前合理选用抗生素,本人通过对2010年1月至2011年2月入住我院新生儿科的新生儿感染性肺炎,使用拉氧头孢治疗,获得较好的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 100例新生儿肺炎均为出生后感染性肺炎^[1],且经肺部X线检查及深部吸痰行痰培养检查,随机分为2组,治疗组50例和对照组50例,胎龄均 >37 周,每组年龄、性别、主要临床表现具有可比性(表1)。

病例排除标准:①对头孢菌素类抗生素过敏者。②并发有颅内损伤及先天性心脏病者。③合并有多脏器功能衰竭。④需要同时予两种以上抗生素联合治疗。

作者单位:355000 福建医科大学附属宁德市闽东医院

究表明,吉非替尼毒副作用轻微,最常见的副作用是皮疹和胃肠道反应,少见血液及骨髓系统毒副反应^[8],我们的结果与其相符。因此,晚期肺腺癌患者接受吉非替尼治疗,有可能避免化疗的毒副作用,无需长期住院,从而降低住院费用,减轻经济负担。

综上所述,吉非替尼对于化疗耐药的晚期肺腺癌患者,疗效明确,且毒副作用少,耐受性好。EGFR基因突变和吸烟与否是肺腺癌患者接受吉非替尼治疗疗效的重要预测因素。

参 考 文 献

- [1] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3): 169-181.
- [2] 何臣,刘明,周承志,等. 非小细胞肺癌患者外周血表皮生长因子受体基因突变的检测及临床意义. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(3): 273-277.

- [3] 杨鹭,刘叙仪,方健,等. 吉非替尼治疗91例晚期非小细胞肺癌疗效分析. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(6): 474-477.
- [4] 张晓彤,李龙芸,王树兰,等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(3): 180-183.
- [5] 钱军,秦叔逵,杨柳青,等. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌优势人群与非优势人群的比较研究. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(24): 1882-1884.
- [6] 王志刚,段家华,姚杰,等. 吉非替尼治疗化疗失败晚期肺腺癌的临床观察. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(5): 380-382.
- [7] 徐崇锐,林嘉颖,王震,等. 性别与非小细胞肺癌患者吉非替尼疗效之间的关系. 中华医学杂志, 2006, 86(37): 2606-2610.
- [8] 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). J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246.