

吉非替尼一线治疗晚期肺腺癌的临床观察

吕江清 盛青 张贤兰 马志明 苏珊 苏宁

【摘要】 目的 探讨吉非替尼一线治疗晚期肺腺癌的疗效及不良反应。方法 选择住院及门诊确诊肺腺癌Ⅲb或Ⅳ期17例,每天一次口服吉非替尼250 mg,直至出现PD为止,根据WHO标准评价其疗效及毒性不良反应。结果 17例中1例达到完全缓解(CR),8例部分缓解(PR),3例病情稳定(SD),5例病情进展(PD),总有效率为52.9%,疾病控制率(PR+CR+SD)为70.6%。结论 吉非替尼对于晚期非小细胞肺腺癌具有较好的疗效和耐受性。

【关键词】 吉非替尼;分子靶向治疗;非小细胞肺癌;腺癌

Clinical Observations of Gefitinib in first-line treatment of Advanced Adenocarcinoma of Lung LU Jiang-qing, SHENG Qing, ZHANG Xian-lan, MA Zhi-ming, SU Shan, SU Ning Department of Medical Oncology, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China

【Abstract】 Objective To investigate the treatment effect and adverse reactions of gefitinib in first-line treatment of advanced adenocarcinoma of lung. **Methods** 17 inpatients and outpatients with diagnosed lung cancer Ⅲb or Ⅳ stage were selected, they orally took gefitinib 250 mg once a day until the emergence of PD, and the treatment effect and the toxicity adverse reaction of there were evaluated according to WHO criteria. **Result** One of 17 cases achieved complete remission (CR), 8 cases achieved partial remission (PR), 3 cases achieved stable disease condition (SD), 5 cases achieved disease progression (PD), the total effective rate was 52.9%, and disease control rate (PR + CR + SD) was 70.6%. The most common adverse events were 1 to 2 degrees of skin rash and diarrhea, and no case retreated due to adverse reaction. **Conclusion** Gefitinib has better treatment effect and for tolerability for advanced non-small cell lung cancer.

【Key words】 gefitinib; molecular targeted therapy; non-small cell lung cancer; adenocarcinoma

目前,非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的75%,其中大约1/3的病人在诊断时已经出现远处转移病灶。目前的放疗方案已很难进一步提高晚期NSCLC的疗效,晚期NSCLC最好的化疗有效率也只有20%~40%的有效率,中位生存8~10个月^[1-2]。但其疗效仍不尽如人意,大多数晚期NSCLC患者在初次化疗3~4周期后病情进展。分子靶向药物TKI的出现给我们提供了新的选择,大量的研究已表明吉非替尼治疗铂类化疗失败的晚期NSCLC安全有效。对具有一定特点的肿瘤更为敏感,如东方人群,不吸烟,腺癌,EGFR基因发生突变等。我们回顾性分析了在我院进行吉非替尼治疗的老年肺腺癌患者,对其临床特点、治疗效果及生存结果进行了总结。

临床资料

一、2007年1月~2008年12月我院收治的晚期肺腺癌17例,所有病例均经细胞学或病理学证实,ECOG评分3以下,血常规、肝肾功能、心电图正常,有客观的可测量病灶,男3例,女14例;年龄48~72岁;病理分型全是腺癌;临床分期:Ⅲb期5例,Ⅳ期12例。患者基本不吸烟或少吸烟史。

二、治疗方法

作者单位:510095 广东 广州,广州市胸科医院

口服吉非替尼250 mg/次,每天1次,直到肿瘤进展或出现严重的毒副作用不能耐受为止。服用时必须是在进食前1h或进食后2h服用,并服用温开水100 ml送服。在治疗的过程中不能用胃酸抑制药物,以免影响药物的正常吸收。服药持续时间至少2个月以上。如疗效出现PD,血液系统不良反应4度以上非血液系统毒性时终止服用。

三、评定标准

评价标准根据WHO标准评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。以CR+PR计算有效率(RR);以CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。所有患者都进行了随访。肿瘤进展时间(TTP)为开始口服吉非替尼到肿瘤出现进展的时间;中位生存时间(MST)为开始口服至患者死亡的时间。不良反应根据WHO标准评价,毒性分为0~Ⅳ级。

结 果

一、近期疗效

17例肺腺癌患者均可评价疗效,CR 1例,PR 8例,SD 3例,PD 5例,RR为52.9%,疾病控制率(PR+CR+SD)为70.6%。

二、TTP(肿瘤进展时间)

本组17例患者7.1个月。一般随访24个月以上,中位

[J]. Cancer Invest, 2009, 27: 673-681.

[7] Cho JY. A transporter gene (sodium /iodide symporter) for dual purpose in gene therapy: imaging and therapy [J]. Curr Gene Ther, 2002, 2(4): 393-402.

[8] 胡阳英,沈美萍. 钠/碘转运体在分化型甲状腺癌及其淋巴转移灶中的表达和分布[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 8: 1082-1085.

[收稿日期:2011-08-25]

生存期(MST)11.8 月,1 年生存率 64.7% (11/17),2 年生存率 35.3% (6/17)。

三、毒副反应

吉非替尼最常见的毒性反应为皮疹(发生率 23.5%),以 I~II 度为主,及腹泻(发生率 17.6%)。皮疹表现为痤疮样囊泡型皮疹,主要分布在面部和躯干部,无瘙痒感,当发生皮疹时无需立即停止治疗,可以自愈并随治疗中止而消失,局部涂皮质激素类软膏后有好转。腹泻也是轻度或中度,并且暂时性的,口服易蒙停可以控制。无一例出现间质性肺炎。

讨 论

分子靶向药物吉非替尼是一种选择性的 EGFR-TKI,EGFR 属于 erb B 家族,其活化与肿瘤细胞的增殖、新生血管的形成和肿瘤的侵袭及远处转移密切相关在^[3-4]。该家族包括 4 个密切相关的细胞膜受体,这些受体都是跨膜糖蛋白。当表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)等配体与 EGFR 的胞外结合部结合后,EGFR 即被激活^[5]。吉非替尼通过竞争性拮抗受体的胞内 ATP 结合位点,抑制酪氨酸激酶的活化,阻断肿瘤细胞 EGFR 途径的信号传导,从而遏制细胞的异常增生、转移,促进肿瘤细胞的凋亡,达到抗肿瘤作用^[6]。大多数学者^[7-9]认为在东方人群中,不吸烟,女性,腺癌患者的疗效更好,是目前研究较成熟的靶向药物之一。普遍认为腺癌是吉非替尼治疗的有利因素,在高选择人群(不吸烟,女性,腺癌)中有效率甚至达到 60%~90%^[10-11]。本研究中全部为腺癌患者,而且大部分不吸烟,也同样达到有效率 52.9%,疾病控制率为 70.6%。

INTEREST^[12]等多中心研究证实了吉非替尼治疗晚期 NSCLC 二线治疗中的地位,在没经选择的患者中总生存期与标准化疗相当。IPASS^[13]研究从临床因素(东亚人、从不吸烟/既往轻度吸烟和腺癌)和分子生物标志物两种水平探索吉非替尼一线个体化治疗,研究成果显示,对于东亚人、从不吸烟或既往轻度吸烟晚期肺腺癌患者的一线治疗,吉非替尼显著优于紫杉醇/卡铂化疗。EGFR 敏感基因突变患者接受吉非替尼治疗,其 ORR 和 PFS 分别为 71.2% 和 9.5 个月。而接受紫杉醇/卡铂化疗者 ORR 和 PFS 分别为 47.3% 和 6.3 个月;EGFR 基因野生型患者接受吉非替尼治疗。其 ORR 和 PFS 分别为 1.1% 和 1.5 个月,而接受紫杉醇/卡铂化疗者 ORR 和 PFS 分别为 23.5% 和 5.5 个月。肿瘤组织 EGFR 基因突变是吉非替尼治疗有效的强有力的预测指标。本研究中作者入组的一线治疗的晚期肺腺癌 17 例,所有病例均经细胞学或病理学证实,但没做过 EGFR 的基因测序,是从患者的“优势人群”中选择出来的。IPASS 的研究成果显示,我们使用吉非替尼作为一线治疗晚期 NSCLC,是因为吉非替尼对 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者的疗效非常确切,所以必须做肿瘤组织 EGFR 基因测序,目的更好地预测临床疗效和判断预后。而且,临床使用中吉非替尼的不良反应极其轻微。

综上所述,吉非替尼是一线治疗晚期 NSCLC 患者有效药物,特别对于高选择性患者进行吉非替尼治疗已为患者带来

临床获益,在治疗前做肿瘤组织 EGFR 基因测序更好地为肺腺癌患者带来更大的获益。

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, 346(2): 92-98.
- [2] Smit EF, Van Meerbeek JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(21): 3909-3917.
- [3] Baselga J. New therapeutic agents targeting the epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(Suppl 21): S54-S59.
- [4] Wells A. EGF receptor [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1999, 31(6): 637-643.
- [5] Sako Y, Minoghchi S, Yanagida T. Single molecule imaging of EGFR signaling on the surface of living cell [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 2(3): 168-172.
- [6] Han SW, Hwang PG, Chung DH, et al. Epidermal growth factor receptor(EGFR) downstream molecules as response predictive markers for gefitinib in chemotherapy-resistant no-small-cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(1): 109-115.
- [7] Hann CL, Brahmer JR. Who should receive epidermal growth factor receptor inhibitors for non-small cell lung cancer and when [J]. *Curr treat options Oncol*, 2007, 8(1): 28-37.
- [8] Cappuzzo F, Toschi L, Finocchiaro G, et al. Surrogate predictive biomarkers for response to anti-EGFR agents: state of the art and challenges [J]. *Int J Biol Markers*, 2007, 22(1 Suppl 4): S10-S23.
- [9] Satouhei M, Negoro S, Funada Y, et al. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) treated with gefitinib [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(8): 512-514.
- [10] Kimura H, Kasahara K, Shibata K, et al. EGFR mutation of tumor and serum in gefitinib-treated patients with chemotherapy-naïve non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(3): 260-267.
- [11] Asahian H, Yamazaki K, Kinoshita L, et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(8): 998-1004.
- [12] Kim ES, Hirsh, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell cancer (INTEREST): a randomized phase III trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9652): 1809-1818.
- [13] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.

[收稿日期: 2011-11-10]