

厄洛替尼治疗表皮生长因子受体状态未知晚期肺腺癌的临床观察

潘海东

(东莞康华医院肿瘤中心肿瘤内科, 广东 东莞 523000)

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2012)16-2697-03

摘要:目的 观察厄洛替尼治疗表皮生长因子受体状态未知、PS \geq 3 分晚期肺腺癌的疗效。方法 2010 年 1 月至 2011 年 7 月我院收治的表皮生长因子受体状态未知、PS \geq 3 分晚期肺腺癌患者 43 例, 治疗组 21 例接受厄洛替尼治疗, 对照组 22 例仅接受支持治疗。结果 2 个月后, 治疗组 21 例中有 4 例部分缓解, 8 例稳定, 8 例进展, 死亡 1 例, 无完全缓解的病例; 对照组 22 例中有 5 例稳定, 其余 16 例进展, 死亡 1 例, 无完全缓解、部分缓解的病例。治疗组的客观缓解率为 19.0%, 疾病控制率为 57.1%, 对照组疾病控制率为 22.7% ($P < 0.01$); 治疗组中位无进展生存期为 4.0 个月, 中位生存期为 7.0 个月; 对照组中位无进展生存期为 1.0 个月, 中位生存期为 3.0 个月, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 厄洛替尼可使部分由于缺乏检测条件导致 EGFR 状态未知晚期肺腺癌患者受益, 延长生存期, 而不良反应少, 患者可以耐受。

关键词:厄洛替尼; 表皮生长因子受体状态未知; PS 评分; 晚期肺腺癌

Clinical Observation of Erlotinib for Advanced Lung Adenocarcinoma with EGFR Status Unknown
PAN Hai-dong. (Department of Oncology, Dongguan Kanghua Hospital, Dongguan 523000, China)

Abstract: Objective To evaluate the curative effect of erlotinib for advanced lung adenocarcinoma with EGFR status unknown and PS \geq 3. Methods 43 previously untreated patients whose EGFR status unknown and PS \geq 3 with advanced lung adenocarcinoma were treated from January 2010 to July 2011. 21 patients of them were treated with erlotinib (treatment group), 22 patients were treated with supportive treatment (control group). Results 2 months after treatment, there were 4 patients with partial remission, 8 patients with stable disease and 8 patients with progression in the treatment group, no one with complete remission. The response rate of treatment group was 19.0%, disease control rate was 57.1%. There were 5 patients with stable disease, 16 patients with progression, and no one with complete remission or partial remission in the control group. The disease control rate of the control group was 22.7%. The differences of response rate and disease control rate between the two groups were statistically significant ($P < 0.01$). The median progression-free survival of the treatment group and control group were 4.0 months and 1.0 month respectively; the median survival time of the treatment group and control group were 7.0 months and 3.0 months respectively. The differences were statistically significant ($P < 0.01$). Conclusion Erlotinib can benefit some patients with advanced lung adenocarcinoma with unknown EGFR status due to limited detection conditions, extend the survival with less adverse reaction which is tolerable to the patients.

Key words: Erlotinib; EGFR status unknown; PS score; Advanced lung adenocarcinoma

目前厄洛替尼(表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂)越来越多地用于晚期非小细胞肺癌的一线、二线治疗。用于一线治疗时一般认为需要表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的条件支持。而在我国多数晚期的患者由于失去手术机会只能以小活检和细胞学为诊断依据, 可能难以获得足够癌细胞数量的标本进行 EGFR 基因检测。同时, 由于一般状况(performance status, PS)评分差, 难以接受化疗或者本身抗拒化疗, 如果仅接受最佳支持治疗, 预后较差。该文对 EGFR 状态未知, PS 评分 \geq 3 分的晚期肺腺癌患者尝试用厄洛替尼治疗, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2010 年 1 月至 2011 年 7 月年我院收治的 43 例晚期肺腺癌患者, 非吸烟或少量吸烟, 年龄 60~80 岁, 平均 64 岁, 男 24 例, 女 19 例, 采用非随机对照研究的方法, 按照治疗意愿分为治疗组 21 例, 对照组 22 例, 两组的基线特征无明显差异。

入组标准: ①患者年龄 \geq 60 岁, \leq 80 岁, 非吸烟或少量吸烟; ②PS \geq 3 分; ③小标本或细胞学确诊为肺腺癌, 临床 TNM 分期为 VI 期; ④难以耐受化疗或抗拒化疗; ⑤有颅脑转移行局部放疗已停止放疗 3 周以上; ⑥至少有 1 个可测量的病灶; ⑦血象、肝肾功能在可耐受的范围之内($WBC \geq 4.0 \times 10^9/L$, $PLT \geq 90 \times 10^9/L$, 胆红素不超过正常值上限的 1.5 倍, 丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶不超过正常值上限的 3 倍, 肌酐清除率 $\geq 45 \text{ mL/min}$), 心电图正常, 无严重脏器功能障碍; ⑧签署知情同意书。

1.2 治疗方法 治疗组患

者给予盐酸厄洛替尼片 150 mg 口服, 每天 1 片, 直到疾病进展或出现严重不良反应; 对照组仅接受支持治疗(对症治疗)。两组研究期间不进行放化疗。

1.3 疗效评价 疾病分期和疗效评价通过 CT 或磁共振成像确定。治疗前具有不超过 2 周的近期胸部 CT 或磁共振成像检查作参考, 设定评价病灶基线。服药后 4 周对靶病灶进行评估 1 次, 以后每 8 周评价 1 次。疗效评价采用实体瘤治疗反应评价标准(RECIST1.0), 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)4 个等级。客观缓解率(response rate, RR)包括经至少相隔 4 周确认的 CR 或 PR(即 CR + PR), 疾病控制率(disease control rate, DCR)包括经确认的肿瘤缓解者(CR + PR)以及使用药物至少 4 周后记录到 SD 的患者(即 CR + PR + SD)。生存期评价采用无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall

survival, OS); PFS 的定义为从入组研究开始直至肿瘤进展、失访或死亡的时间; 总生存期为从入组研究开始直至由于任何原因死亡的时间或末次随访时间。随访从治疗开始到疾病进展或患者死亡, 末次随访截止时间为 2011 年 7 月 15 日。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 以 Kaplan Meier 统计中位无进展生存期 (the median progression-free survival, MPFS) 和中位生存期 (the median survival time, MST)。两组间近期疾病控制率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 近期疗效 2 个月时, 治疗组 21 例中有 4 例为 PR, 8 例 SD, 8 例 PD, 死亡 1 例, 无 CR 病例。对照组 22 例中有 5 例 SD, 其余 16 例 PD, 死亡 1 例, 无 CR、PR 病例。治疗组的客观缓解率 (CR + PR) 为 19.0%, 疾病控制率 (CR + PR + SD) 为 57.1%; 近期疗效 2 个月时, 对照组的疾病控制率为 22.7%, 有 77.2% 的患者疾病进展。两组间疾病控制率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.3235, P < 0.01$)。死亡患者 2 例, 均死于肿瘤进展导致多脏器功能衰竭。

2.2 不良反应 治疗不良反应根据美国国立癌症研究所制订的通用药物毒性反应标准进行评价。治疗组患者的不良反应主要是皮疹和腹泻, I~II 度皮疹的发生率为 76.2%, I~II 度腹泻的发生率为 9.5%, I~II 度厌食的发生率为 14.3%, 1 例双肺粟粒样播散转移患者在治疗第 3 天出现咯血, 停药并处理后缓解, 继续服用时未再出现咯血, 难以断定是否属于不良反应。对照组无相关不良反应。

2.3 生存期比较 所有患者随访至 2011 年 7 月 15 日, 治疗组的 MPFS 为 4.0 个月, 95% 可信区间为 2.3~5.7 个月; MST 为 7.0 个月, 95% 可信区间为 4.8~9.2 个月。对照组的 MPFS 为 1.0 个月; MST 为 3.0 个月, 95% 可信区间为 2.2~3.8 个月。两组间比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.431, P < 0.01$)。

3 讨论

由于吸烟和各种环境因素的影响, 我国城乡居民肺癌的发病率及病死率呈持续上升趋势, 而国内外的流行病学研究显示肺腺癌所占的比例在 30 余年来亦明显上升^[1]。多数患者确诊时即为晚期, 失去手术机会, 预后相对较差。尤其是一些存在老年性基础疾病, 或者存在诸如癌性淋巴管炎、心包积液、胸腔积液等并发症的患者, PS 评分较差, 难以耐受化疗或自发抗拒化疗, 仅接受最佳支持治疗。研究显示, 带有转移灶的晚期非小细胞肺癌患者, 如果不治疗, 通常只有 4~5 个月的中位数生存期, 1 年的

生存期不足 10%^[2]。EGFR 的靶向药物的开发和临床应用为肺癌提供了新的治疗方案, 亦使晚期非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 患者有了更多的选择。尤其是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) (简称 EGFR-TKI), 以 EGFR 为靶点, 通过抑制 EGFR 的自磷酸化, 阻断下游信号的传递, 从而抑制肿瘤新生血管生成、细胞增殖、侵袭及远处转移。实践证明, EGFR-TKI 药物厄洛替尼和吉非替尼在晚期 NSCLC 治疗中发挥了重要作用, 表现出了低毒高效的特点^[3,4]。

TRUST 研究及加拿大国立癌症研究院 BR. 21 研究提示 EGFR-TKI 药物厄洛替尼与安慰剂相比, 二、三线应用显著改善患者的 OS。因此, EGFR-TKI 越来越多地用于晚期 NSCLC 的二线、三线治疗。而基于 IPASS (Iressa Pan-Asia Study) 及其他多项 III 期临床研究结果, EGFR-TKI 用于一线治疗时主张需要 EGFR 突变的条件支持。《2011 年 NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》亦推荐: 对于 PS 评分 3~4 分的复发或转移的患者, EGFR-TKI 用于 EGFR 突变阳性的患者; 或者仅给予最佳支持治疗。由于难以获得足够癌细胞数量的标本进行 EGFR 基因检测或者缺乏检测条件以及检测的敏感性等因素, 我国仍有多数晚期 NSCLC 患者未能满足 EGFR 突变的条件而可能被忽略了 EGFR-TKI 的治疗。然而, 多项临床研究证明, 具有亚裔、不吸烟、女性、腺癌这些临床特征的选择性患者的 EGFR 突变率较高, EGFR-TKI 的反应率亦相对显著。国内也有非吸烟、腺癌的患者 EGFR 突变率相对较高的报道^[5]。因此, 这些临床特征能否作为 EGFR 状态检测缺失时的 EGFR-TKI 治疗指导因素值得进一步探讨。

本研究以中国人种、肺腺癌作为选择性患者, 同时具有 EGFR 状态未知、晚期 (IV 期)、PS 评分 ≥ 3 分、抗拒或不能耐受化疗等因素入组, 观察对比该部分特征患者使用 EGFR-TKI 药物厄洛替尼和支持治疗的临床疗效。治疗组 21 例临床疗效、生存及不良反应结果显示: 疾病控制率为 57.1% (12/21), MPFS 为 4.0 个月, MST 为 7.0 个月。比对照组患者具有更长的 MPFS 和 MST, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。本研究的疗效和生存期结果与国内大多数临床研究报道相比略差, 原因可能是 PS 评分较差的原因。皮疹是主要的不良反应, 多为轻、中度, 轻、中度厌食的发生率为 14.3%, 另外少数是 I~II 度腹泻, 在可以接受的范围之内, 均可以耐受, 与国内外大多数研究报道的结论相似^[6,9]。1 例双肺粟粒样播散转移患者在治疗第 3 天出现咯血, 停药并处理后缓解, 继续服用时未再出现咯血, 难以断定是否属于药物的不良反应。

综上所述,相对支持治疗,厄洛替尼可使部分 EGFR 状态未知的晚期肺癌患者受益、有效延长患者生存时间,改善生活质量,且其不良反应轻微,患者依从性好。如能进行大规模的随机对照研究,进一步证实,值得在临床推广应用,为患者提供更多的治疗机会。当然,随着 EGFR 基因检测方法的不断完善、发展和推广,厄洛替尼在晚期 NSCLC 患者中更具选择性的个体化指导用药治疗将会使疗效更加突出。

参考文献

- [1] 钱桂生. 肺癌不同病理类型发病率的变化情况及原因[J/CD]. 中华肺部疾病杂志:电子版,2011,4(1):1-6.
- [2] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3): 169-181.
- [3] Grunwald V, Hidalgo M. Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774[J]. Semin Oncol, 2003, 30(3 Suppl 6): 23-31.
- [4] Tetsuya Mitsudomi. Advances in target therapy for lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(2): 101-106.
- [5] 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[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(37): 2606-2610.
- [6] 王孟昭, 张晓彤, 张新勇, 等. 厄洛替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性分析[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(2): 151-156.
- [7] 李瑞超, 于世英. 厄洛替尼二/三线治疗ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(4): 325-327.
- [8] 黄逸生, 杨衿记, 黄玉娟, 等. 厄洛替尼二、三线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(5): 412-416.
- [9] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.

收稿日期:2012-05-30 修回日期:2012-07-06 编辑:楼立理

HIF-1 α 和 VEGF 在膀胱移行细胞癌中的表达及其相关性

王 昕

(天津市第三医院病理科, 天津 300250)

中图分类号:R694

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2012)16-2699-03

摘要:目的 探讨缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 与血管内皮生长因子 (VEGF) 在膀胱移行细胞癌中的表达、临床意义及两者的相关性。方法 采用免疫组织化学 SP 法检测 52 例膀胱移行细胞癌和 10 例正常膀胱黏膜组织中 HIF-1 α 和 VEGF 的表达。结果 膀胱移行细胞癌组织中 HIF-1 α 和 VEGF 的阳性表达率分别为 51.9% 和 57.7%, 与对照组相比具有统计学意义 ($P < 0.05$)。HIF-1 α 和 VEGF 的表达与肿瘤的病理分级、临床分期呈正相关 ($P < 0.05$), 两者之间呈显著正相关 ($r_s = 0.406, P < 0.05$)。结论 HIF-1 α 和 VEGF 表达对膀胱癌生物学行为有重要影响。

关键词:膀胱移行细胞癌; 缺氧诱导因子 1 α ; 血管内皮生长因子; 免疫组织化学; 生物学行为

Expression and Correlation of HIF-1 α and VEGF in Bladder Transitional Cell Carcinoma WANG Xin. (Department of Pathology, Tianjin Third Hospital, Tianjin 300250, China)

Abstract: Objective To explore the expression and clinical significance of HIF-1 α and VEGF and the correlation of the two factors in bladder transitional cell carcinoma (BTCC). Methods SP method of immunohistochemistry was used for detecting the expression of HIF-1 α and VEGF in mucosa of 52 BTCC samples and 10 normal controls. Results HIF-1 α and VEGF positive rates were 51.9% and 57.7% of BTCC samples, respectively, which were significantly different compared with the control group ($P < 0.05$). The expression of HIF-1 α and VEGF had positive correlation with pathologic grades and clinical stages ($P < 0.05$). And the expression of the two factors had positive correlation with each other ($r_s = 0.406, P < 0.05$). Conclusion HIF-1 α and VEGF expression have a significant effect on the biological behavior of BTCC.

Key words: Transitional-cell carcinoma of bladder; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Vascular endothelial growth factor; Immunohistochemistry; Biological behavior

膀胱移行细胞癌是泌尿系统最常见的肿瘤,由于肿瘤生物学行为的异质性,目前尚没有特异指标预测其恶性程度,复发危险以及指导临床选择治疗方案。现采用免疫组织化学技术检测膀胱移行细胞癌中缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,旨在探索两者相关性以及与膀胱移行细胞癌生物学行为的关系。

1 材料和方法

1.1 组织标本 本研究所用的 52 例膀胱移行细胞癌标本皆为 2002~2011 年天津市第三医院手术后存档标本。其中男 40 例,女 12 例,年龄 43~75 (62.8 \pm

5.1) 岁。病理分级按 WHO 标准: I 级 6 例, II 级 24 例, III 级 22 例。临床分期按 UICC-TNM 标准: T_{is} 3 例, T_a 6 例, T₁ 23 例, T₂ 10 例, T₃ 10 例。初发组 33 例,复发组 19 例;单发组 28 例,多发组 24 例。所有患者术前均未行放疗、化疗及生物治疗。从 10 例行开放手术的前列腺增生患者取正常膀胱黏膜作为对照。所有标本均经甲醛固定,石蜡包埋处理。

1.2 免疫组织化学染色

鼠抗人 HIF-1 α 单克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司;鼠抗人 VEGF 单克隆抗体、SP 工作液试剂盒和 DAB 显色剂均购自福州迈新生物技术公司。采用免疫组织化学染色 SP 法:石蜡切片常规脱蜡、水化、抗原修复,内源性过氧化物酶活性阻断,正常山羊血清封闭,分别滴加一抗 (鼠抗人 HIF-1 α 单克隆抗体、鼠抗人 VEGF 单克隆抗体) 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,滴加生物素标记的二抗及链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶溶液,作 DAB 显色,苏木素轻度复染细胞核,常规脱水封片。

1.3 判定标准 染色程度判断标准:以肿瘤细胞胞质内含有橘黄色或棕黄颗粒为阳性染色,不着色为阴性染色。具体标准为:细胞质不着色;细胞核不着色;细胞质不着色;细胞核不着色。