

吉非替尼治疗 EGFR 突变晚期女性肺腺癌的回顾性研究

杨春雨, 刘 炜, 蔡 莉*

(哈尔滨医科大学附属第三医院 肿瘤内科, 黑龙江 哈尔滨 150081)

[摘要] **目的** 评价吉非替尼(易瑞沙)治疗作为一线、二线治疗女性肺腺癌的疗效及毒副反应。**方法** 观察 57 例肺腺癌晚期的患者, 共观察两年, 比较一线和二线的疗效和毒副作用。**结果** 57 例患者均可评价疗效, 一线治疗的有效率是 35.48% (11/31), 疾病控制率是 77.42% (24/31), 二线治疗的有效率是 30.77% (8/26), 疾病控制率是 73.08% (19/26)。毒副作用主要为 1~2 级毒性反应, 包括皮疹、腹泻等, 皮疹一线治疗 8 例 (25.81%), 二线治疗 6 例 (23.08%); 腹泻一线治疗 6 (19.35%) 例, 二线治疗 4 例 (15.38%)。**结论** 易瑞沙治疗女性肺腺癌患者有较高的疗效, 患者耐受性尚可, 值得进一步推广。

[关键词] 易瑞沙; 肺癌; 靶向治疗

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-1905(2011)06-0584-03

Retrospective study of Gefitinib as first and second-line treatment for women advanced adenocarcinoma with EGFR mutations

YANG Chun-yu, LIU Wei, CAI Li

(Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and toxicity of Gefitinib (Iressa) as first-line and second-line treatment of female patients with adenocarcinoma. **Methods** Fifty-seven patients with advanced adenocarcinoma were observed for 2 years, then gave the statistical analysis of the efficacy of first-line and second-line treatment and toxicity of Gefitinib. **Results** Total 57 patients could be evaluated, the first-line treatment efficiency was 35.48% (11/31), disease control rate was 77.42% (24/31), and second-line treatment efficiency was 30.77% (8/26), disease control rate was 73.08% (19/26). Grade 1~2 side effects were mainly toxic reactions, including rash, diarrhea, etc. There were 8 cases (25.81%) skin rash in first-line treatment, 6 cases (23.08%) in second-line treatment; and 6 (19.35%) diarrhea in first-line treatment, 4 cases (15.38%) in second-line treatment. **Conclusion** Iressa treating NSCLC patients with high efficiency, better tolerance can be worthy of further promotion.

Key words: Iressa; lung cancer; targeted therapy

肺癌是当今世界上对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤。随着肺癌发病率持续上升, 在女性中已跃居第 3 位。按照临床治疗特点及病理学特征, 肺癌主要分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung

cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 两大类, 其中 NSCLC 占 85%^[1], 近 70%^[1] 的肺癌患者在诊断时为局部晚期或存在远处转移, 按 TNM 分期属于 III B 期和 IV 期。有效的治疗方案已成为世界各国科研攻关的难题。对那些已不适合化疗或不愿意化疗的患者, 为了能达到改善生活质量和延长生存期的目的, 抗肿瘤药物的发现和尝试将带来新的曙光。吉非替尼是一种口服的生

[收稿日期] 2011-01-13

[作者简介] 杨春雨 (1968-), 男, 黑龙江哈尔滨人, 主治医师, 硕士。* 通讯作者

物利用表皮生长因子(EGFR)受体酪氨酸激酶抑制剂,并且是第一个被批准用于非小细胞肺癌治疗的靶向药物。最近一项大规模国际Ⅲ期临床试验^[2]表明,吉非替尼和多西他赛对非选择性的既往未治疗的肺癌患者取得了大致相当的生存期,而且使用吉非替尼治疗的患者通常有较好的耐受性和生存质量,这给晚期非小细胞肺癌患者的治疗带来了希望。此外,近期的一个Ⅲ期随机临床试验^[3](IPASS)已经表明单用吉非替尼能改善非小细胞肺癌患者的无疾病进展时间,这提示可选择一部分患者使用吉非替尼作为一、二线治疗,本院于2007年1月~2009年12月对57例女性肺癌患者使用吉非替尼治疗,讨论其临床治疗价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

57例女性 NSCLC 确诊病例中,都接受了 EGFR 的检测,阳性者接受易瑞沙的治疗,年龄44~78岁,中位年龄68岁。其中,26例接受过标准方案化疗且疗效评价为进展,年龄44~72岁,中位年龄60岁,使用吉非替尼作为二线治疗,其余的31例为从未用过任何化疗的使用易瑞沙作为一线治疗,年龄55~74岁,中位年龄74岁;所有患者均为腺癌,临床分期Ⅲb~Ⅳ期,48例患者均有可测量病灶,治疗前血常规,肝肾功能,心电图检查均正常,ECOG 评分0~2分,预计生存期>3个月。

1.2 治疗方案

吉非替尼片(易瑞沙,英国进口)250 mg/片,每日1次,空腹或与食物同服,服用同时每周检测血常规,记录药物副反应,服用至病情进展或出现不可耐受的不良反应,必要时给予对症治疗,甚至停止吉非替尼的治疗。患者分别在治疗后1个月、3个月以及以后每2个月复查,以治疗前2周以内的各项检查为基线评价。根据疾病的有效率,控制率以及毒性反应进行统计分析,比较一线治疗和二线治疗的疗效及毒副作用有无统计学差异。

1.3 疗效及安全评价

近期疗效采用 RECIST 评价方案进行评价,(1998年)分为完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial remission, PR),稳定(stable disease, SD),疾病进展(progression disease, PD)。CR 和 PR 患者需在1个月后确证疗效,以 CR + PR 计算有效率,CR + PR + SD 计算疾病控制率。疗效按新的评价标准 RICEST 评价,毒性反应根据美国国立癌症研究所的常规毒性判定标准 NCI-CTC(2.0)评

价。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 15.0 软件对实验结果进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 疗效

57例接受易瑞沙治疗的患者,有效率为33.33%(19/57),控制效率为75.44%(43/57),其中CR8例,PR11例,SD24例,PD14例;其中作为二线治疗的26例患者中,CR3例,PR5例,SD11例,PD7例,有效率30.77%(8/26),疾病控制率73.08%(19/26);作为一线治疗的31例患者中,CR5例,PR6例,SD13例,PD7例,有效率为35.48%(11/31),控制率77.42%(24/31)。1例患者口服吉非替尼前后的CT改变见图1、图2、图3。本观察中,其中29例呼吸困难、咳嗽和疼痛等自觉症状较服用前明显缓解,症状缓解率为50.88%(29/57)。



图1 治疗前患者的肺CT表现

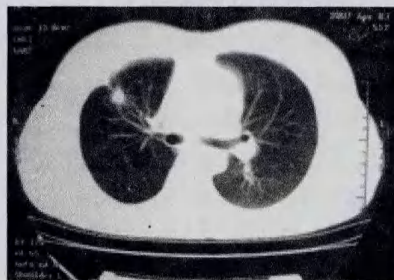


图2 治疗1个月后的肺CT表现,肺部病灶稳定,胸水吸收

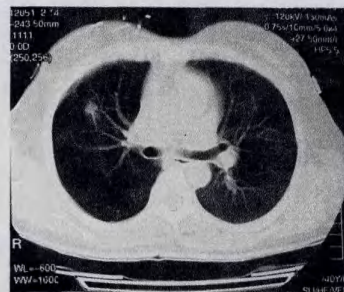


图3 治疗13个月时肺CT显示肺部病灶稳定

2.2 毒性反应

易瑞沙最常见的副作用是皮疹、腹泻和转氨酶升高,其余可见食欲不振、咳嗽和皮肤瘙痒等,57例患者中,没有因出现严重的毒性反应而终止治疗。皮疹一线治疗8例(25.81%),二线治疗6例(23.08%);腹泻一线治疗6例(19.35%),二线治疗4例(15.38%),给予对症治疗后症状缓解。

3 讨论

传统的非小细胞肺癌化疗方案虽已被含有90年代新药的化疗方案所替代,但疗效仍不够理想。进入21世纪,分子靶向治疗药物已成为国际肿瘤学界公认的标准治疗方案和规范。其中吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体EGFR酪氨酸激酶抑制剂,该酶通常表达于上皮来源的实体瘤。对于EGFR酪氨酸激酶活性的抑制可妨碍肿瘤的生长,转移和血管生成,增加肿瘤细胞的凋亡,并提高化疗、放疗及激素治疗的抗肿瘤活性。对于NSCLC的治疗,易瑞沙首先在日本进行I期临床研究,其主要的不良反应为恶心、呕吐、皮肤反应等。大量的II、III期临床研究结果表明,吉非替尼的单药有效率为12%~19%,另有30%的患者症状改善,病情稳定。在众多结果中显示吉非替尼对优势人群——亚裔、女性、非吸烟和腺癌患者有效率高,明显高于西方、男性和吸烟的非腺癌患者。

本观察中,女性腺癌总有效率为33.33%(19/57),疾病控制率为75.44%(43/57),症状缓解率为50.88%(29/57),对于优势人群取得了较好的效果。美国Sequist等^[4]发现,吉非替尼治疗有效的患者大多数有基因突变,提示EGFR突变与吉非替尼的疗效相关。同时,Sequist等^[5]还检测到不同种族的人群EGFR的基因突变率不同,如美国、日本和中国分别为1.6%、27.6%和6%~16.1%,从而解释了吉非替尼对欧美和亚洲的肺癌患者疗效有差异的原因。

本观察中,用于二线治疗的易瑞沙的有效率为30.77%(8/26),疾病控制率为73.08%(19/26),用于一线易瑞沙治疗的多数患者为年龄较大者,有效率为35.48%(11/31),控制率为77.42%(24/31),年龄较大组疗效高于年龄较小组,这与国外部分文献报道^[6]一致,因此年龄可作为腺癌女性患者的预后参考指标,年纪大的患者比年轻患者有更好的疗效,对于那些检测EGFR变异不易开展的地方,更有助于医生筛选获益的患者。

本观察中,26例患者接受过不同的标准方案化

疗,但疗效无明显差异,大部分取得了较满意的疗效,提示吉非替尼的疗效主要取决于EGFR变异率,即突变率越高疗效越好,而与既往接受过何种方案化疗无关,这也和国外的报道一致^[6]。

本观察在一、二线治疗中,不论患者的年龄,既往用过何种方案及状态如何,都没有出现较严重的副作用,以致终止治疗,说明吉非替尼毒性较低,耐受性较好,安全性好。

本观察对应用易瑞沙的所有患者进行了EGFR的检测,对年龄较大、体质较弱和一部分不愿意化疗的患者选择吉非替尼作为一线治疗,对先前一线化疗失败的患者采用了易瑞沙作为二线治疗,都取得了较好的疗效。而近期的一个III期随机临床试验已经表明,单用吉非替尼能改善非小细胞肺癌患者的无疾病进展时间(PFS),这提示可选择一部分患者使用吉非替尼作为一线治疗;再者,吉非替尼作为二线治疗已经提供了缓解既往治疗过的非小细胞肺癌患者一种重要的替代方法,而且吉非替尼EGFR变异的检测可作为一线化疗失败能否对易瑞沙有效的预测标志物,为二线的治疗提供指南。

综上所述,国外试验表明,易瑞沙已取得了和多西他赛大致相当的疗效,而且毒性低并能改善患者的生活质量,更支持其作为晚期非小细胞肺癌尤其是腺癌的一线、二线治疗;虽然易瑞沙有偶可发生急性间质性肺病并导致死亡报道,但毕竟发生率极少,与其临床疗效相比,更易被临床所接受,特别对于不能耐受化疗,化疗期间病情进展及晚期有化疗禁忌的肺腺癌的女性患者可以作为首选。本组观察患者均为女性,都进行了EGFR检测,是应用易瑞沙的优势人群;且年龄偏大,大部分患者都取得了比较满意的疗效,所观察的结果也发现和既往化疗关系不大,也未出现明显的毒副作用,说明易瑞沙不论是作为肺腺癌的一线治疗还是二线治疗,疗效都不错;但因易瑞沙为进口药物,价格昂贵,还不能使更多的普通患者受益。但毕竟所观察到的疗效给更多的晚期患者带来了希望!因此,可选择吉非替尼作为晚期非小细胞肺癌的一线、二线治疗。

[参考文献]

- [1] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5):584-594.
- [2] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. Lancet, 2008, 372(9652):1809-1818.

(下转第589页)

新近 Niskanen 等^[8]关于“芬兰糖尿病与预防研究”的结果显示,高尿酸与胰岛素抵抗密切相关,高血糖往往伴有胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗状态下,由于糖酵解中间产物向 5-磷酸核糖及磷酸核糖焦磷酸转移,促进血尿酸生成;胰岛素抵抗可以增加肝脏脂肪的合成,导致嘌呤代谢紊乱,血尿酸升高^[9]。高血糖可加重肾微血管病变,以致肾脏对尿酸的清除率下降,导致血尿酸升高。②膳食调查发现,高血糖人群普遍存在饮食结构不合理,热能摄入过高,尤其是高蛋白高脂肪食物摄入过多,这类食物嘌呤含量高,在体内代谢产生尿酸多。同时高血糖人群多存在饮酒史。研究表明,酒精是较饮食更重要的危险因素。Choi 等^[10]对美国第 3 次营养与健康调查数据进行分析发现,血尿酸水平随着啤酒和酒精饮料摄入量的增加而升高。美国哈佛大学“医务人员随诊研究”(The Health Professionals Follow-up Study, HPFS)发现,酒精摄入呈剂量依赖性增加痛风风险^[11]。

本研究中值得注意的是:通过详细地询问饮食史及运动情况发现,痛风患者中有 27 人控制饮食,主要控制饮酒及海鲜,动物内脏等高嘌呤食物的摄入。16 人坚持每日 30 min 以上有氧运动。这类患者自诉痛风发作次数减少,痛风症状减轻。无症状高尿酸血症人群因为没有足够的重视,而疏于饮食控制及运动。研究发现,通过控制高嘌呤食物的摄入,减少了体内嘌呤的来源。运动能减轻体重,增加胰岛素分泌能力,增强组织对胰岛素的敏感性,降低胰岛素抵抗和高胰岛素血症。可见预防痛风关键是防止胰岛素抵抗的发生。本研究是哈尔滨地区一小部分人群的横断面调查,由于受多种因素的影响,其

结果可能存在一定的偏倚,仅为今后进一步研究和控制痛风的危险因素提供线索。

[参考文献]

- [1] 杨友岩,唐富林,尹培达. 21 家医院痛风构成比 15 年变化趋势分析[J]. 中华流行病学杂志,1996,17(1):10-12.
- [2] 马玲,陈红. 痛风病人的护理 52 例[J]. 中国实用护理杂志,2004,20(3):17.
- [3] 李黎. 高尿酸血症 97 例临床分析[J]. 中国误诊学杂志,2005,5(14):2666.
- [4] Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia[J]. Am J Med, 2007,120(5):442-447.
- [5] 张宝生,赵伟,李美. 2 型糖尿病患者高尿酸血症与代谢综合征的相关性[J]. 中国慢性病预防与控制,2006,14(4):264-266.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组,中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志,2004,12(3):156-161.
- [7] 廖二元,超楚生. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:1722-1732.
- [8] Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Care, 2006,29(3):709-711.
- [9] Bock G, Dalla Man C, Campioni M, et al. Pathogenesis of pre-diabetes, mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and / or impaired glucose tolerance[J]. Diabetes,2006,55(12):3536-3549.
- [10] Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey[J]. Arthritis Rheum, 2004,51(6):1023-1029.
- [11] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men-a prospective study[J]. Lancet, 2004,363(9417):1277-1281.

(上接第 586 页)

- [3] He C, Liu M, Zhou C, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by mutant-enriched PCR assay for prediction of the response to gefitinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2009,125(10):2393-2399.
- [4] Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2007,25(5):587-595.
- [5] Sequist LV, Joshi VA, Jänne PA, et al. Epidermal growth factor receptor mutation testing in the care of lung cancer patients[J]. Clin Cancer Res,2006,12(14 Pt 2):4403s-4408s.
- [6] Na H, Choe du H, Kim CH, et al. Age at diagnosis predicts outcomes in Gefitinib-treated female patients with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010,68(2):295-298.