

吉非替尼治疗非小细胞肺癌优势人群的临床观察

沈 娣 杭晓声

【摘要】 目的 观察吉非替尼(ZD1839, IRESSA)治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)优势人群的疗效。方法 对2008年1月至2009年6月间接受了吉非替尼(250 mg/d, 口服)治疗的48例晚期NSCLC患者的客观疗效及不良反应进行观察, 分析疾病缓解率及疾病控制率的相关因素。结果 48例患者中CR 1例, PR 16例, SD 22例, PD 9例, 疾病缓解率为35.4%, 疾病控制率为81.3%, 中位生存期(median survival time, MST)为8个月(95% CI, 6~9个月)。结论 选择优势人群针对性地使用吉非替尼, 可获得较高疗效, 并有助于指导吉非替尼的个体化治疗。

【关键词】 非小细胞肺癌; 吉非替尼; 优势人群

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1001-5930(2011)01-0060-03

Therapeutic Effect of Gefitinib in the Treatment of Dorminant Crowd of Non-small Cell Lung Cancer Patients

SHEN Di, HANG Xiao-sheng. Department of Internal Oncology, Wuxi No. 4 Hospital, Wuxi, 214062

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of gefitinib (ZD1839, IRESSA) in the treatment of the dormant patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods 48 patients received gefitinib treatment (250 mg/d, po) in the department of medical oncology in Wuxi No. 4 People's Hospital from 2008 Jan to 2009 Jun. The therapy efficacy and the adverse reaction were analyzed. The influence of different factors on complete remission rate and disease controlling rate was analyzed. Results There was 1 patient with CR, 16 patients with PR, 22 patients with SD and 9 with PD, the overall response rate was 35.4% and the disease control rate was 81.3%. The median survival time (MST) of 48 patients with advanced NSCLC was 8 months (95% CI: 6~9). Conclusion Gefitinib therapy based on the selection in dormant crowd would be helpful in the treatment of advanced NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Gefitinib; Dorminant crowd

(The Practical Journal of Cancer, 2011, 26:060~062)

非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是人类最常见的恶性肿瘤之一, 70%~80%的患者发病时即为晚期, 5年生存率不足5%。吉非替尼(ZD1839, IRESSA)为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂, 通过与三磷酸腺苷竞争性结合抑制EGFR自磷酸化作用并阻断下游信号, 使肿瘤细胞发生凋亡^[1]。2008~2009年间我们采用吉非替尼药物治疗晚期NSCLC优势患者(亚裔, 女性, 无吸烟史, 腺癌), 并观察其疗效和不良反应, 结果分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008年1月至2009年6月无锡市第四人民医院采用吉非替尼治疗的晚期NSCLC优势患者共48例,

均经病理组织学和(或)细胞学检查确诊, 其中男性20例, 女性28例, 年龄36~84岁, 中位年龄62岁; 病理类型: 腺癌45例, 大细胞癌2例, 腺鳞癌1例; 14例有吸烟史, 其余34例无吸烟史; 临床分期Ⅲb期5例, Ⅳ期43例。

1.2 治疗方法

吉非替尼(英国阿斯利康公司生产, 商品名易瑞沙), 250 mg/d, 早餐后1h温开水送服, 连续应用, 每月行CT复查病灶变化, 直至肿瘤进展, 同时定期行血常规、血生化、肿瘤标志物检查。

1.3 观察指标

疗效评价采用RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)标准对疗效进行评价: 完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。客观缓解率(response rate, RR)包括经至少4周确认的CR或PR(即CR+PR)。不良反应按照美国NCI CTC 2.0版标准进行观察和判断分为0~Ⅳ度。

1.4 统计学处理

采用 STATA 10.0 软件,用 Fisher's χ^2 精确检验比较不同因素在疾病缓解率及疾病控制率方面有无差异,logistic 回归分析疾病缓解率及疾病控制率的相关因素,应用 Kaplan-Meier 进行生存分析,log-rank 检验分析生存差异,建立 COX 比例危险模型分析患者的生存相关因素。

2 结果

2.1 症状缓解情况

48 例均可评价疗效,其中 CR 1 例,PR 16 例,SD 22 例,PD 9 例,缓解率(CR + PR)为 35.4% (17/48),疾病控制率(CR + PR + SD)为 81.3% (39/48)。在疾病缓解率方面,女性优于男性(53.6% vs 11.1%, $P = 0.002$),非吸烟患者优于吸烟患者(44.1% vs 14.3%, $P = 0.049$),有皮疹患者与无皮疹患者差异无统计学意义(46.4% vs 20.0%, $P = 0.059$)。在疾病控制率方面,女性优于男性(96.4% vs 60.0%, $P = 0.002$),非吸烟患者与吸烟患者差异无统计学意义(88.2% vs 64.3%, $P = 0.053$),有皮疹患者优于无皮疹患者(96.4% vs 60.0%, $P = 0.002$)。logistic 回归分析提示性别是影响疾病缓解率($P = 0.04$)和疾病控制率($P = 0.02$)的独立因素。

2.2 总生存期

随访至 2009 年 9 月,全组共 9 例死亡。使用 Kaplan-Meier 进行生存分析,48 例患者中位生存期(MST)为 8 个月(95% CI, 6 ~ 9 个月),见图 1。生存期与性别、吸烟与否有关,与年龄及皮疹无关。女性 MST 为 9 个月(95% CI, 6 ~ 10 个月),男性 MST 为 6 个月(95% CI, 5 ~ 7 个月),女性优于男性($P = 0.0002$),见图 2;不吸烟者 MST 为 8 个月(95% CI, 6 ~ 10 个月),吸烟者 MST 为 6 个月(95% CI, 4 ~ 7 个月),不吸烟者生存情况优于吸烟者($P = 0.0002$,见图 3);年龄 ≥ 65 岁者(8 个月)与年龄 < 65 岁者(7 个月)MST 差异无统计学意义($P = 0.5974$),有皮疹患者(7.5 个月)与无皮疹患者(8 个月)MST 差异无统计学意义($P = 0.9376$)。COX 多因素分析显示性别($P = 0.041$)是影响生存的独立因素。

2.3 不良反应

患者服用吉非替尼后最常见的不良反应为痤疮样皮疹,共有 28 例,占 58.3% (28/48),颜面部居多,部分见于背部、颈项部,继续服用,多数在 1 个月内皮疹得到缓解。3 例患者出现 I ~ II 度腹泻,占 6.25% (3/

48),2 周内可自行缓解。1 例患者服药 1.5 个月出现间质性肺炎,予停用吉非替尼,大剂量激素冲击治疗后症状缓解。

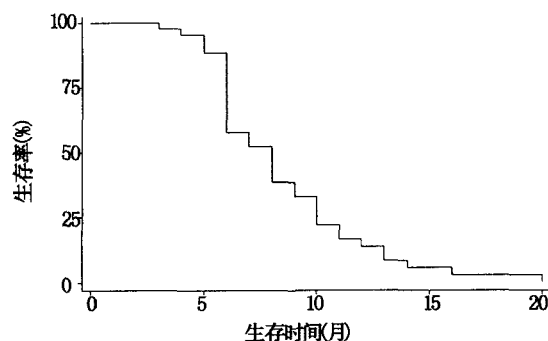


图 1 所有患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

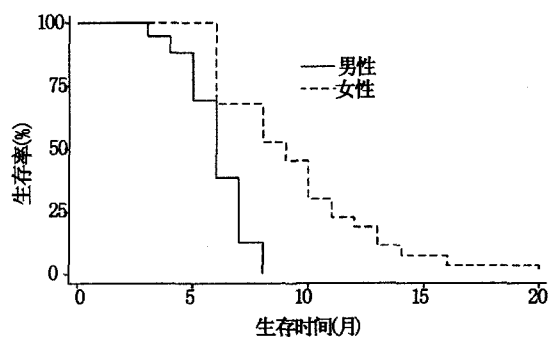


图 2 不同性别患者的生存曲线

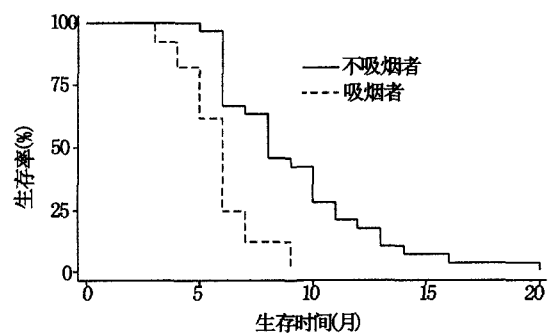


图 3 不同吸烟状态的生存情况

3 讨论

吉非替尼为 1 种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,是小分子靶向药物中的 1 种。2003 年公布的 IDEAL1^[2] 和 IDEAL2^[3] 关于吉非替尼的大型 II 期临床研究结果提示吉非替尼对常规化疗失败的 NSCLC 患者的客观缓解率分别为 18.4% 和 11.8%,疾病控制率分别为 40.3% 和 43.0%,同时提示吉非替尼对于女性、PS 为 0 或 1、不吸烟患者、腺癌(特别是 BAC 患者)效果较好。正是基于这两项结果,美国 FDA 于 2003

年 5 月正式批准吉非替尼用于含铂化疗方案或泰素帝治疗失败后晚期 NSCLC 患者的治疗。在随后的 ISEL^[4,5] III 期大型临床研究中, 尽管全组分析生存期没有差异, 但是亚组分析显示东方人(9.5 个月 vs 5.5 个月, $P=0.01$), 不吸烟者(8.9 个月 vs 6.1 个月, $P=0.012$) 中位生存期明显延长, 有生存获益。这提示吉非替尼疗效在不同的人群中疗效有明显差异。

本研究主要是观察吉非替尼用于治疗我院患者的疗效与安全性。研究结果表明, 经吉非替尼治疗后疾病缓解率为 35.4%, 疾病控制率为 81.3%, 此外韩国学者 Kim 等^[6] 研究报道吉非替尼的缓解率为 25%, 疾病控制率为 47.5%, 疾病缓解率在腺癌, 不吸烟者及女性中明显较高。我国学者的研究也有类似的报道。本研究中观察对象主要为腺癌, 我们发现疾病缓解率方面, 女性、不吸烟患者占优势, 性别是影响疾病缓解率($P=0.04$) 和疾病控制率($P=0.02$) 的独立因素。

本研究中患者 MST 为 8 个月。在 ISEL^[5,6] 研究中, 东方人, 不吸烟者接受吉非替尼治疗后 MST 明显延长。Kim 等^[6] 的研究中, 腺癌患者的 MST 明显长于非腺癌患者(299 天 vs 133 天, $P=0.009$), 腺癌, 吸烟史是影响预后的独立因素。本研究显示女性, 不吸烟者 MST 较长, 其中性别是影响预后的独立因素。

吉非替尼在以往研究中常见的不良反应有皮疹、腹泻、乏力等, 大多数为轻-中度, 耐受性较好。本研究中, 大部分患者出现的皮疹及腹泻为 I ~ II 度, 患者基本可以耐受。有 1 例患者服药后肺部出现间质性肺炎样改变, 予停用吉非替尼, 大剂量激素冲击治疗后症状缓解。

吉非替尼的临床疗效在个体间差异巨大, 目前认为优势人群包括: 亚裔、女性、不吸烟者以及腺癌(包括弥漫性病变者)。分子生物学研究发现吉非替尼对于存在 EGFR 基因第 18 ~ 21 外显子突变的 NSCLC 患者有显著疗效^[7,8], 而这一基因突变多见于女性、不吸烟及东亚地区人群。目前确定 EGFR 基因突变主要依赖于基因测序, 测序费用较高, 耗时长, 同时突变与疗效间的关系尚未最终明确; 而小分子靶向药物费用较昂贵, 暂时无法大规模使用。本研究中纳入的吉非替

尼优势人群, 获得了较好的疾病控制率, 疾病缓解率和中位生存期。因此根据临床资料, 选择优势人群有针对性地采用吉非替尼治疗晚期 NSCLC 患者成为较好的临床决策方法, 可能有助于吉非替尼的个体化治疗。

参考文献

- [1] Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia [J]. J Clin Oncol, 2001, 19 (18 suppl): 32S.
- [2] 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 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (12): 2237.
- [3] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial [J]. JAMA, 2003, 290 (16): 2149.
- [4] 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 randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. Lancet, 2005, 366 (9496): 1527.
- [5] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRES-SA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study [J]. J Thorac Oncol, 2006, 1 (8): 847.
- [6] Kim KS, Jeong JY, Kim YC, et al. Predictors of the response to gefitinib in refractory non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (6): 2244.
- [7] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. Science, 2004, 304 (5676): 1497.
- [8] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (21): 2129.

(收稿日期 2010-08-03 修回日期 2010-11-08)

(编辑: 甘 艳)