

晚期肺腺癌 EGFR-TKIs 靶向治疗临床疗效的研究

邵 慧, 陈愉生, 李鸿茹, 张祥娥

(福建省立医院, 福建 福州 350000)

摘要: [目的] 探讨晚期肺腺癌患者表皮生长因子受体细胞内酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 靶向治疗的疗效和预后。[方法] 经病理学或细胞学确诊的肺腺癌患者 106 例, 口服靶向药物 (吉非替尼或厄洛替尼) 治疗, 直至疾病进展, 观察 EGFR-TKIs 对晚期肺腺癌的抗肿瘤疗效和预后。[结果] 疾病控制率女性高于男性、不吸烟者高于吸烟者、脑转移者高于无脑转移者, 差异均具有统计学意义 ($P=0.005$, $P=0.001$, $P=0.033$)。女性无进展生存期高于男性 ($\chi^2=5.24$, $P=0.022$), 不吸烟者无进展生存期高于吸烟者 ($\chi^2=10.98$, $P=0.001$), 未发现有影响无进展生存期的独立影响因素。[结论] 分子靶向药物对于晚期肺腺癌具有一定疗效, 女性、不吸烟者、脑转移患者接受 EGFR-TKIs 治疗可获得较好的疾病控制率, 女性、不吸烟患者无进展生存期较长。

关键词: EGFR-TKIs; 肺肿瘤; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2016)08-0627-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.08.B004

Clinical Research of EGFR-TKIs in the Treatment for Advanced Lung Adenocarcinoma

SHAO Hui, CHEN Yu-sheng, LI Hong-ru, et al.

(Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the clinical efficacy and prognosis of EGFR-TKIs in the treatment for advanced lung adenocarcinoma. [Methods] A total of 106 patients with advanced lung adenocarcinoma stage III~IV who diagnosed by pathology or cytology were enrolled. All patients were given EGFR-TKIs (Gefitinib or Erlotinib) until disease progression. Anti-tumor efficacy of EGFR-TKIs for advanced lung adenocarcinoma was observed. [Results] The disease control rate of EGFR-TKIs for female advanced lung adenocarcinoma patients were higher than that for male patients, non-smokers were higher than smokers, and patients with brain metastasis were higher than that without brain metastasis. All of them had statistically significant difference ($P=0.005$, $P=0.001$, $P=0.033$). The median progression free survival time of female patients was higher than that of male patients ($\chi^2=5.24$, $P=0.022$), and non-smokers were higher than smokers ($\chi^2=10.98$, $P=0.001$). No independent prognostic factor was found which influenced the median progression free survival time. [Conclusion] Molecular targeted drug for advanced lung cancer is effective. Women, no smoking and brain metastasis can achieve a better disease control rate on EGFR-TKIs treatment.

Subject words: EGFR-TKIs; lung neoplasms; targeted therapy

肺癌已成为病死率较高的恶性肿瘤之一, 治疗棘手, 生存期短, 综合治疗后 5 年生存率低于 5%^[1]。分子靶向药物作为一种新型治疗药物, 与传统治疗药物相比具有更强的针对性, 其中 EGFR-TKIs 是国

外临床试验最为成熟且已上市的靶向治疗药物, 而且亚裔、腺癌、非吸烟者是影响预后的重要因素^[2], 用法是要求一直服用至病情进展或出现严重并发症。但由于其价格原因, 国人自费很难长期服用。因此高选择的患者进行靶向治疗已成为临床应用的趋势。本文研究晚期肺腺癌 EGFR-TKIs 靶向治疗疗效及预后的影响因素, 为筛选可能的受益人群提供依据。

通讯作者: 邵 慧, 住院医师, 硕士; 福建省立医院呼吸内科, 福建省福州市东街 134 号 (350000); E-mail: 980194133@qq.com
收稿日期: 2015-10-16; 修回日期: 2015-12-27

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 10 月至 2015 年 9 月福建省立医院收治的 106 例Ⅲ~Ⅳ期肺腺癌患者, 纳入标准: ①所有患者均经病理确诊为肺腺癌并存在 *EGFR* 基因突变, 均有可测量或评估的病灶且无其他部位的肿瘤。②均签署知情同意书, 治疗前 1 周血常规、肝肾功能正常, 心电图无明显异常, 预计生存期>3 个月。③所有患者均接受吉非替尼或厄洛替尼治疗且依从性好, 能够进行随访, 治疗期间患者不接受其他抗肿瘤治疗及生物治疗, 可以接受对骨转移的止痛治疗和其他对症治疗。106 例肺腺癌患者中, 组织类型根据 2004 年 WHO 公布的“肺及胸膜肿瘤组织学分类修订方案”, 其中男性 52 例, 女性 54 例; 年龄 25~82 岁, 中位年龄 58 岁; 吸烟 45 例, 不吸烟 61 例; 中低分化 60 例, 高分化 46 例; 原发灶位于左肺 46 例, 原发灶位于右肺 60 例; 最大直径≤3cm 者 44 例, 最大直径>3cm 者 62 例; TNM 分期按照 UICC 第六版肿瘤分期, 其中Ⅲ期 30 例, Ⅳ期 76 例; 脑转移 31 例, 其他部位转移 75 例; 接受过以铂类药物为基础的联合化疗 0~1 个方案 58 例, 接受过 2 个以上以铂类药物为基础的联合化疗方案 48 例。

1.2 治疗方法

单药口服吉非替尼(Gefitinib, 商品名: 易瑞沙, Iressa)250mg/d 或厄洛替尼(Erlotinib, 商品名: 特罗凯, Tarceva)150mg/d (阿斯利康公司产品), 直至肿瘤疾病进展或患者要求退出。

1.3 疗效评价

治疗前 2 周完成血常规、肝肾功能、心电图、胸部 CT 及靶器官转移等各项基线检查。第 1 次客观疗效评价在用药第 4 周后, 以后每 8 周 1 次或出现新的症状及原有症状加重时随时评价。评价治疗疗效根据 2000 年美国国立癌症研究所实体瘤客观疗效评定标准 RECIST 进行近期客观疗效评价, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD), 设定 CR+PR+SD 且持续时间≥4 周为疾病控制者。若评价为 CR 和 PR, 需在 4 周后再次确认。无进展生存期 (progression free survival time, PFS) 是指从首次用药到疾病进展或因

任何原因死亡的时间间隔 (以发生在先的事件计算)。自判定疗效有效或稳定之日开始, 每 2 个月定期随访 1 次, 以观察有效或稳定患者的 PFS。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件, 二分类 Logistic 回归法计算比值比(OR)及 95%CI 表示临床特征与治疗效果的关系。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素中位肿瘤进展时间分析, Cox 比例风险模型评估各可能的影响因素对肿瘤进展时间的影响, 双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征与靶向治疗疗效的关系

106 例晚期肺腺癌患者中 2 例 CR, 18 例 PR, 39 例 SD, 47 例 PD, 疾病控制率为 55.7%。分析显示, 性别、吸烟状况、脑转移影响靶向治疗疾病控制率($P<0.05$)。疾病控制率在年龄、分化程度、病变位置、临床分期、化疗次数之间差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 临床特征与无进展生存期(PFS)的关系

106 例患者中服药最短 1 个月, 最长时间 9 个月, 中位服药时间为 3.5 个月。中位 PFS 为 (5.0 ± 0.3) 个月。经过分析显示性别、吸烟状况可影响 PFS($P<0.05$), 其中, 女性中位 PFS 为 (5.0 ± 0.7) 个月, 男性中位 PFS 为 (3.0 ± 0.5) 个月, 差异有统计学意义($\chi^2=5.24$, $P=0.022$)。不吸烟患者中位 PFS 为 (5.0 ± 0.7) 个月, 吸烟患者中位 PFS 为 (2.0 ± 0.5) 个月, 差异有统计学意义($\chi^2=10.98$, $P=0.001$)(Table 2, Figure 1、2)。中位 PFS 在年龄、分化程度、病变位置、临床分期、化疗次数之间差异无统计学意义($P>0.05$)。年龄、性别、吸烟情况、组织类型、临床分期、化疗方案、*IGF-1R* 和 *IGF-2R* 基因多态性 8 项变量均进入 Cox 模型进行分析, 未显示有影响无进展生存期的危险因素或保护因素($P>0.05$)(Table 3)。

3 讨论

随着分子生物学技术的提高和对肿瘤发病机制的进一步认识, 针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗, 并称之为“分子靶向治疗”。分子靶向

Table 1 The clinical features and the response rate of molecular targeted drug on advanced lung adenocarcinoma patients

Characteristics	N	CR+PR+SD (%)	PD(%)	OR(95%CI)	P
Total	108				
Gender					
Male	52	16(30.6)	36(69.2)	5.25(1.64~16.76)	0.005
Female	54	43(79.6)	11(20.4)		
Age(years)					
≤60	59	35(59.3)	24(40.7)	0.82(0.29~2.37)	0.717
>60	47	24(51.1)	23(58.9)		
Smoking status					
No smoking	61	48(78.7)	13(21.3)	0.14(0.04~0.44)	0.001
Smoking	45	11(21.4)	34(75.6)		
Differentiation degree					
Low-moderately	60	41(68.3)	19(31.7)	0.74(0.25~2.12)	0.584
High-moderately	46	18(39.1)	28(60.9)		
pTNM stage					
III	30	15(50.0)	15(50.0)	0.32(0.08~1.30)	0.112
IV	76	44(57.9)	32(42.1)		
Tumor location					
Left lung	46	31(67.4)	15(32.6)	0.35(0.14~1.10)	0.055
Right lung	60	28(46.7)	32(53.3)		
Tumor size(cm)					
≤3	44	24(54.5)	20(45.5)	0.83(0.29~2.39)	0.724
>3	62	35(56.5)	27(43.5)		
Brain metastasis					
No	75	42(56.0)	33(44.0)	4.74(1.13~19.80)	0.033
Yes	31	26(83.9)	5(16.1)		
No. of chemotherapy regimens used*					
0~1	58	31(53.6)	27(44.6)	1.30(0.43~3.90)	0.644
≥2	48	28(58.3)	20(41.7)		

Note: *:The patients who routinely treated with platinum-based chemotherapy.

Table 2 The gender,smoking status and the median progression free survival time

Characteristics	%	PFS(95%CI)	χ^2	P
Gender				
Female	50.9	5(3.54~6.46)	5.24	0.022
Male	49.1	3(2.05~3.94)		
Smoking status				
No smoking	57.5	5(3.53~6.67)	10.98	0.001
Smoking	42.5	2(2.71~4.88)		

Table 3 Advanced lung adenocarcinoma prognostic factors in multivariate regression analysis of Cox

Variables	B	Sig	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
Gender	0.001	0.998	1.001	0.588	1.703
Age	-0.275	0.382	0.760	0.410	1.417
Smoking status	0.642	0.054	1.901	0.989	3.652
pTNM stage	0.077	0.810	1.080	0.579	2.013
Differentiation degree	0.113	0.681	1.119	0.254	1.917
Tumor location	0.350	0.200	1.418	0.831	2.421
Tumor size	0.127	0.633	1.136	0.673	1.917
Brain metastasis	0.083	0.789	1.087	0.591	1.999
Chemotherapy regimen	-0.292	0.390	0.747	0.425	1.311

治疗近年来在肿瘤治疗领域成就突出。针对 EGFR 信号通路的靶向治疗已经成为研究热点。EGFR 家族是由原癌基因 *CerbB* 编码的具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,可影响肿瘤细胞的增殖、分化、迁移、粘附、转化、存活和凋亡。抑制 EGFR 胞内区酪氨酸激酶活性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs),通过阻断胞膜外配体结合域而抑制 EGFR 的活化而加速肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成和浸润、转移,对敏感细胞的靶向治疗引发了一种“癌性休克”(oncogenic shock)。目前研究较多的 TKIs 有吉非替尼,为苯胺喹唑啉类小分子化合物,是一种口服片剂,每天仅需服用 1 次,耐受性好,此药目前已被美国粮食和药物管理局 (FDA)批准用于晚期非小细胞肺癌患者经化疗后继续恶化的单用疗法。两个多中心(欧洲和日本)随机 II 期临床试验 IDEAL1 和 2 均提示,吉非替尼对非吸烟的女性、腺癌或肺泡癌更有效^[3,4],日本的研究结果均显示 EGFR 基因敏感突变阳性的患者在一线治疗时采用 TKI 的疗效明显好于传统含铂两药化疗方案^[5,6],且亚裔患者 EGFR 突变率高达 50%以上,可以接受靶向治疗^[7],但有研究表明其作为二、三线和三、四线单药治疗的有效率分别为 18.4%和 11.8%^[8],具有价格昂贵且有效率不高的缺点,选择优势敏感患者是提高靶向治疗疗效的关键,我们的研究中 EGFR-TKIs 治疗肺腺癌的疾病控制率为 55.7%,与国内临床研究结果相近,其中女性患者疾病控制率为 79.6%,男性患者的疾病控制率为 30.6%,低于国内研究报道的结果,可能是由于入组患者

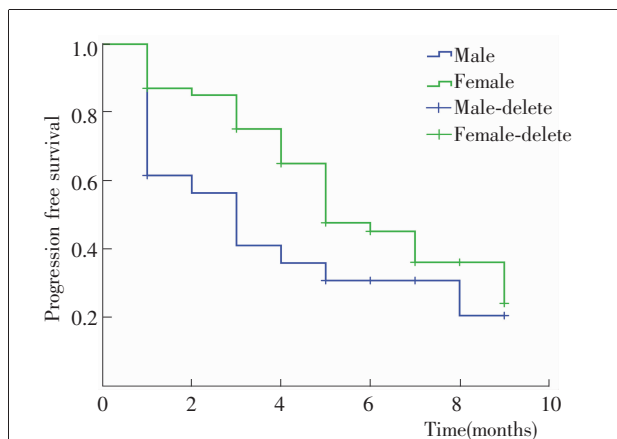


Figure 1 Survival curves of the patients with different gender and EGFR-TKIs treatment

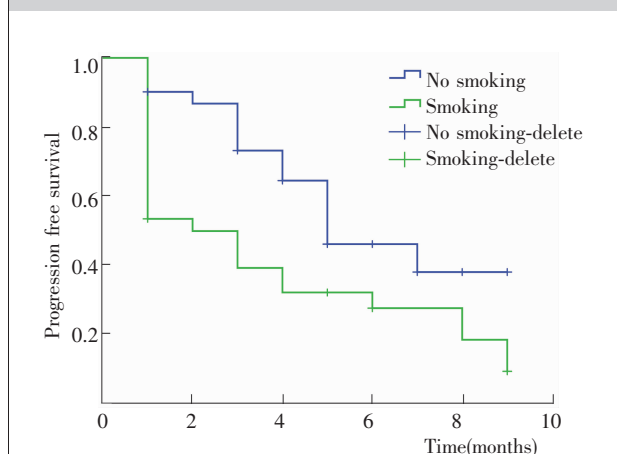


Figure 2 Survival curves of the patients with different smoking status and EGFR-TKIs treatment

病例数少、选择偏移或不同地域的人群对靶向药物的特异性不同所致。此外,我们还发现,此研究结果与林琳等^[9]对化疗后进展的非小细胞肺癌中易瑞沙疗效的研究所得结果相近,故推测受化疗等因素影响,有待进一步的前瞻性研究来证实。非吸烟者高于吸烟者,差异均有统计学意义,与国内外试验结果相符^[10,11]。本研究还显示脑转移患者的疾病控制率为83.9%,与国内研究结果相近,但我们研究发现无脑转移患者疾病控制率为56%,低于脑转移患者,考虑靶向药物对脑转移患者的近期疗效有利,这与Hotta等^[12]研究结果相符,而远期疗效需进一步证明。而疗效在年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、有无化疗史无明显差别。然而长期服用吉非替尼的患者可能出现获得性耐药。我们进一步研究靶向治疗的无进展生存期,显示中位PFS为(5.0±0.3)个月,且收益群体特点为女性、非吸烟者,与Petrelli等^[13]总结三个

随机临床试验(SATURN、ATLAS和IFCT-GFPC 0502)得出结论一致,与程刚等^[14]的报道亦相似。然而由于样本量的限制,Cox模型分析未显示有影响无进展生存期的独立因素。

综上所述,我们认为,由于EGFR-TKI靶向治疗的独特性,选择优势敏感患者是提高靶向治疗疗效的关键,非吸烟女性腺癌患者应作为首选人群。可根据不同特点的患者,设计出合理的治疗方案,逐步提高晚期肺癌的诊疗水平。

参考文献:

- [1] Chen WQ, Zhang SW, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. China Cancer, 2014, 23(1): 1-10. [陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.]
- [2] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 521-529.
- [3] 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): 2237-2246.
- [4] 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): 2149-2158.
- [5] Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13: 466-475.
- [6] Yang JC, Hirsh V, Schuler, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3342-3350.
- [7] Shi YK, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162.
- [8] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib,

- aninhibitor of the epidermal repceptor tyrosine kinase,in-symptomatic patients with non-small cell lung cancer;a randomized trial[J]. J Am Med Assoc,2003,290(16):2149-2158.
- [9] Lin L,Wang B,Zhang XR,et al. Iressa in the treatment of 24 cases of advanced non-small cell lung cancer patients who had failed to previous chemotherapy[J]. Chinese Journal of Lung Cancer,2006,9(3):280-282. [林琳,王彬,张湘茹,等. 易瑞沙在 24 例化疗后进展的晚期非小细胞肺癌中的作用[J]. 中国肺癌杂志,2006,9(3):280-282.]
- [10] Rosell R,Moran T,Queralt C,et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med,2009,361(10):958-967.
- [11] Zhang F,Xing LN,Ma YW. Gefitinib in the treatment of advanced lung adenocarcinoma patients withmultimetastases[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2007,14(17):1341-1342.[张凤,邢丽娜,马艳伟,等. 吉非替尼治疗晚期肺腺癌多脏器转移的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2007,14(17):1341-1342.]
- [12] Hotta K,Kiura K,Ueoka H,et al. Effetc of gefitinib ('Iressa',ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2004,46:255-261.
- [13] Petrelli F,Borgonovo K,Cabiddu M,et al. Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer;a pooled analysis of three randomized trials [J]. Anticancer drugs,2011,22(10):1010-1019.
- [14] Cheng G,Wu JY,Zhang YQ. Clinical observationon gefitinib in treatment of adenocarcinoma of lung[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2008,15(4):289-292. [程刚,伍建宇,张予强. 吉非替尼治疗晚期肺腺癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2008,15(4):289-292.]

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。