

吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

冯连杰 张庆富 何志杰 申静 魏涛

【摘要】 目的 评价吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及不良反应。**方法** 58例晚期NSCLC患者接受吉非替尼250 mg/d治疗,连续用药至疾病进展或出现严重的不良反应。治疗2个月后进行疗效和不良反应分析。河南省安阳市肿瘤医院放疗三科同时对58例患者的肿瘤标本进行表皮生长因子受体(EGFR)基因状态检测。**结果** 58例患者中完全缓解2例(3.4%),部分缓解16例(27.6%),疾病稳定24例(41.4%),疾病进展16例(36.5%),疾病控制率为72.4%。单因素分析结果显示临床获益和性别、组织学类型、吸烟史、EGFR突变状态显著相关($P < 0.05$),而与临床分期无关。58例标本中30例EGFR为突变型。EGFR的突变率为51.7%。**结论** 吉非替尼一线治疗NSCLC疗效较好,耐受性良好,可明显改善症状,提高患者生活质量。

【关键词】 吉非替尼;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;分子靶向治疗

Clinical study of gefitinib in the first line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer FENG Lian-jie, ZHANG Qing-fu, HE Zhi-jie, SHEN Jing, WEI Tao. The Third Department of Radiation Oncology, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and toxicity of gefitinib in the first line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Fifty-eight NSCLC patients were treated with gefitinib 250 mg orally taken once daily until disease progression or the occurrence of intolerable toxicity. After two months' treatment, the clinical efficacy and toxicity were analyzed. Synchronously, the EGFR mutation status of tumor samples was detected. **Results** Among these 58 patients, there were 2 cases with CR(3.4%), 16 cases with PR(27.6%), 24 cases with SD(41.4%), 16 cases with PD(36.5%). The disease control rate was 72.4%. The clinical benefit rate was significantly correlated with gender, pathologic type, smoking history and the status of EGFR, but not with clinical stage. The mutation rates of EGFR was 51.7% (30/58). **Conclusions** In the first line treatment of patients with advanced NSCLC, gefitinib is effective and safe which can relieve symptom and improve the quality of the life.

【Key words】 Gefitinib; Non-small-cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Molecule targeted therapy

肺癌是人类肿瘤相关性死亡的主要原因。据统计,2008年美国有215 020新发病例,有161 840例患者死于肺癌^[1]。所有肺癌中,约80%~85%为非小细胞肺癌(NSCLC),且70%的患者初诊时即为Ⅲ~Ⅳ期^[2]。化疗是晚期NSCLC肺癌患者的主要治疗手段,然而接受标准的以铂类为基础的联合化疗的患者中位生存期只有约8~10个月。因此寻找新的治疗药物来改善患者的生存显得尤为重要。吉非替尼为第一个应用于临床的表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(thymidylate kinase-1, TK1),它可以通过抑制肿瘤发生过程中信号的传导从而抑制肿瘤细胞增殖,目前已被批准用于晚期肺癌患者的一线、二线治疗。本研究回顾性分析了在安阳市肿瘤医院接受吉非替尼治疗的58例晚期NSCLC患者的疗效、不良反应以及临床病理因素对治疗效果的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2006年1月1日至2010年2月31日于安阳市肿瘤医院行吉非替尼治疗的中晚期非小细胞肺癌患者

共58例,其中男30例,女28例;年龄51~79岁,中位年龄64.5岁;全部患者均经病理学证实,其中鳞状细胞癌15例,腺癌42例,其他类型1例。按1997年国际抗癌联盟制订的TNM分期标准,ⅢB期31例,Ⅳ期27例。吸烟23例,无吸烟35例。EGFR突变状态:突变型25例,野生型33例。

1.2 入选标准:①按1997年国际抗癌联盟制订的TNM分期标准分期为ⅢB期和Ⅳ期的患者;②至少有1个可评估的病灶;③曾在我院行手术治疗,有足够的标本量可以进行分子检测;④既往未接受过化疗及分子靶向治疗;⑤预计总生存>12周。

1.3 治疗方法:吉非替尼250 mg/d,口服,连续用药至疾病进展或出现严重的不良反应。

1.4 EGFR突变状态的检测:取2~3张10 μm厚的石蜡标本提取样本DNA,样本DNA的提取参照QIAamp DNA 福尔马林固定石蜡包埋组织小提试剂盒说明书进行。采用直接测序法对EGFR的突变状态进行检测。首先扩增EGFR常见的突变位点18、19、20、21外显子。扩增引物序列见表1,扩增条件为:95℃ 5 min;95℃ 30 s, 56~62℃, 30 s, 72℃ 30 s, 35个循环后72℃ 5 min。PCR产物送华大基因公司测序。扩增引物序列及扩增条件均参照文献[3]进行。

1.5 疗效和不良反应评价:根据 RECIST 评价标准,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)。客观缓解率为(RR):CR + PR;疾病控制为:CR + PR + SD。不良反应按照根据 NCI 常用不良反应分级标准(第3版)进行评价。治疗2周后复查各项生化检查,治疗2个月进行1次影像学检查。

表1 PCR 扩增 EGFR 19~21 外显子引物序列

基因	外显子	引物序列
EGFR	18	F,5'-CTGCTGGGCCATGTCTGGCA-3'
		R,5'-GCTTGCAAGGACTCTGGGCTC-3'
	19	F,5'-GTGCATGCTGGTAACATCCA-3'
		R,5'-AGCAGCTGCCAGACATGAGA-3'
	20	F,5'-TCTTCACCTGGAAGGGTCCA-3'
		R,5'-CCATGGCAAACCTCTTGCTATC-3'
	21	F,5'-CTCAGAGCCTGGCATGAACAT-3'
		R,5'-CAATACAGCTAGTGGGAAGGC-3'

1.6 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计分析软件分析。临床各因素与疗效的关系采用卡方检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 所纳入患者治疗前的临床资料见表1。其中58例标本中25例为EGFR突变型,突变率为43.1%。其中11例为外显子19缺失,12例为外显子21点突变,2例外显子18点突变,外显子20点未检测到突变。

2.2 近期疗效:患者经吉非替尼治疗2个月后评价,CR 2例(3.4%),PR 16例(27.6%),SD 24例(41.4%),PD 16例(36.5%)。总RR(CR + PR)为31.0%,疾病控制率为72.4%。以性别、组织学类型、吸烟史、临床分期、EGFR突变状态为分层因素,单因素分析结果显示性别、组织学类型、吸烟史、EGFR突变状态和经吉非替尼治疗后患者的临床获益显著相关($P < 0.05$),而临床分期和患者的临床获益无关,见表2。

表2 NSCLC 患者经吉非替尼治疗的临床获益影响因素(例)

临床参数	例数	CR	PR	SD	PD	P 值
性别						0.031
男/女	30/28	0/2	7/9	11/13	12/4	
组织学类型						0.028
腺癌/非腺癌	42/16	2/0	12/4	18/6	10/6	
吸烟史						0.040
有/无	23/35	1/1	5/11	9/15	8/8	
分期						0.863
Ⅲ/Ⅳ	31/27	1/1	9/7	11/12	7/9	
EGFR 突变状态						0.001
突变型/野生型	25/33	2/0	9/7	13/11	1/15	

2.3 生存分析:到随访截止,58例患者的1年及2年生存率分别为45.3%及16.2%。中位生存期为14.2个月,中位无进展生存期(PFS)为8.1个月。

2.4 不良反应:服用吉非替尼最常见的不良反应是痤疮样皮疹和腹泻。58例中25例(43.1%)出现一种Ⅰ度药物相关性不良反应,但多数较轻,且可逆。10例(15.5%)出现Ⅱ度药物相关性不良反应,经对症支持处理后好转;与药物相关的Ⅲ度不良事件共3例(5.2%),2例为Ⅲ度皮疹,将吉非替尼减量后皮疹逐渐好转;1例为Ⅲ度腹泻,经过减量以及止泻、补液等支持对症处理后好转。

3 讨论

含铂双药的联合化疗仍是 NSCLC 的标准一线治疗方案,

然而其有效率只有40%~50%。据统计,50%以上的NSCLC患者年龄>65岁,30%~40%的患者年龄>70岁^[4]。由于老年患者内科合并症多,机体机能衰退,对传统细胞毒性药物的药代动力学及不良反应耐受性显著下降。因而,对老年晚期NSCLC患者应选择不良反应低、疗效好的药物。因此,近年来出现的低毒高效的分子靶向药物吉非替尼越来越受到青睐。本研究入选服用吉非替尼作为一线治疗的患者,大多数为不能耐受强烈化疗的老年患者,其中位年龄为64.5岁。

EGFR在正常细胞和很多实体瘤细胞均有表达,60%~85%的NSCLC细胞存在EGFR过度表达^[5]。EGFR过度表达的肺癌对放化不敏感,易发生远处转移,且预后不良。吉非替尼是EGFR酪氨酸激酶抑制剂,可以阻断EGFR的信号传导通路和肿瘤细胞生长和进展的关键过程。IDEAL1和IDEAL2研究证实吉非替尼二、三线治疗NSCLC客观有效率优于常规二线多西他赛且不良反应低^[6]。然而吉非替尼用于中晚期NSCLC一线治疗的研究较少。

本研究结果显示,吉非替尼一线治疗复发及局部晚期的58例NSCLC患者中,RR达31.0%(12/38),疾病控制率为72.4%(42/58),中位生存期为14.2个月,无进展生存期(PFS)为8.1个月。单因素分层分析结果显示,临床获益和性别、组织学类型、吸烟史、EGFR突变状态显著相关,而与临床分期无关。女性、腺癌、不吸烟及EGFR突变型患者的有效率较高。该研究结果和国内外报道一致^[7]。近年来研究表明,EGFR突变型患者更能从吉非替尼的治疗中获益,其已成为吉非替尼治疗是否有效的一个分子预测标志。本研究中EGFR的突变率为43.1%,EGFR突变型的患者客观有效率明显高于野生型患者。且EGFR的突变率和东亚地区NSCLC的突变率基本一致。来自多个国家的多个研究机构比较了吉非替尼和标准的一线化疗方案治疗晚期NSCLC患者,结果示吉非替尼治疗组的PFS和反应率均优于化疗组,分别为10.8个月和5.4个月、73.7%和30.7%。并且吉非替尼治疗组的不良反应明显低于化疗组^[8]。目前,吉非替尼已被推荐用于EGFR突变型患者的一线治疗方案。

吉非替尼的主要不良反应为皮疹和腹泻,主要以Ⅰ、Ⅱ度为主,大多患者可以耐受。本研究中43.1%的患者出现一种Ⅰ度药物相关性不良反应,但多数较轻,且可逆;15.5%出现Ⅱ度药物相关性不良反应;5.2%的患者出现Ⅲ度不良反应,吉非替尼减量及对症支持治疗后好转。由此可见,吉非替尼耐受性良好,尤其适用于不能耐受化疗的患者。

综上所述,吉非替尼一线治疗NSCLC临床获益率较高、耐受性良好,尤其更适用于女性、腺癌、不吸烟及EGFR突变型患者。但多数研究显示吉非替尼和标准的一线化疗方案在总生存方面比较差异无统计学意义,因此寻找更适合吉非替尼治疗的人群,从而延长总生存仍需进一步的研究。

参考文献

[1] Horn L, Sandler AB. Emerging data with antiangiogenic therapies in early and advanced non-small-cell lung cancer[J]. 2009, 10(1):7-16.
[2] Gridelli C, Maione P, Del Gaizo F, et al. Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Oncologist, 2007, 12(2):191-200.
[3] Bae NC, Chae MH, Lee MH, et al. EGFR, ERBB2, and KRAS mutations in Korean non-small-cell lung cancer patients[J]. 2007, 173

- (2):107-113.
- [4] 李心忠,姜松岭,王亚,等. 紫杉醇联合卡铂或顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床对比分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2010, 23(1):23-25.
- [5] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5):339-346.
- [6] 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 randomized, placebocontrolled, multicenter study(Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. Lancet, 2005, 366(9496):1527-1537.
- [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):1497-1500.
- [8] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25):2380-2388.

(收稿日期:2012-03-10)

(本文编辑:牛蓁)

非外伤性玻璃体积血的临床分析

时倩倩 高延庆 孙广莉

【摘要】 目的 探讨非外伤性玻璃体积血的主要原因和临床疗效。**方法** 收集2008年7月至2011年6月郑州市人民医院卓美眼科诊治的166例非外伤性玻璃体积血患者的临床资料,对其病因和治疗效果进行回顾性分析。**结果** 166例(181眼)患者中,增生性糖尿病视网膜病变引起的最多,96例111眼,占57.83%;其次为视网膜静脉阻塞,25例25眼,占15.06%;再次视网膜静脉周围炎12例12眼,占12.69%。所有患者术后视功能得到不同程度改善。**结论** 增生性糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞及视网膜静脉周围炎是非外伤性玻璃体积血的主要原因;玻璃体切割术是有效治疗方法;早期激光治疗可以降低其发病率。

【关键词】 玻璃体积血;糖尿病视网膜病变;视网膜静脉阻塞;视网膜静脉周围炎

Clinical analysis of non-traumatic vitreous hemorrhage SHI Qian-qian*, GAO Yan-qing, SUN Guang-li. * Department of Zhuomei Ophthalmology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

【Abstract】 Objective To investigate the main cause and the clinical outcome of non-traumatic vitreous hemorrhage. **Methods** The clinical data of 166 cases of non-traumatic vitreous hemorrhage were followed up and analyzed between July 2008 and June 2011 for the main cause and the surgical effects which were carried with vitrectomy. **Results** Of the all causes, proliferative diabetic retinopathy was the principal cause (111eyes, 57.83%), the second one was retinal vein occlusion (25 eyes, 15.06%), and the third one was Eales's disease (12 eyes, 12.69%). The best corrected visual acuity were all improved to a certain degree. **Conclusions** Proliferative diabetic retinopathy (PDR), retinal vein occlusion and Eales's disease are frequent causes of non-traumatic vitreous hemorrhage. Vitrectomy is an effective way for treating them. Retinal photocoagulation in early stage is helpful.

【Key words】 Vitreous hemorrhage; Diabetic retinopathy; retinal vein occlusion; Eales's disease

玻璃体积血是许多眼科疾病或全身性疾病引起的继发性改变,依病因不同可分为外伤性和眼底血管性疾病两大类^[1]。外伤性玻璃体积血具有明确的外伤史,容易诊断;非外伤性玻璃体积血的病因复杂,不容易诊断。对其总结分析可以为相关疾病的早期诊治提供临床资料,有助于预防玻璃体积血的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2008年7月至2011年6月166例(181

眼)玻璃体积血患者,其中男87例,女79例,单眼151例,双眼15例,发病年龄12~80岁,平均52岁。患者入选标准为:①患眼无外伤史。②玻璃体积血影响眼底检查。③排除患眼术后出现的玻璃体积血。④排除其它原因导致的玻璃体混浊。常规美多丽眼药水散瞳后行眼底检查,玻璃体腔内均可见红色或暗红色积血。所有患者术前均行B超检查了解是否存在视网膜脱离。根据患者术中发现和眼底造影等检查情况,结合健眼检查以及全身性疾病的情况确定玻璃体积血的病因。

1.2 治疗方法:少量积血者先用药物保守治疗,如超过1个月无明显吸收或者反复出血,牵拉视网膜脱离或伴裂孔,严重的增殖膜则尽早行玻璃体切割手术。常规标准三切口,如晶体混