

吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌耐药后的进展模式分析

王彬 张昕 林琳 郝学志 张湘茹 李峻岭 石远凯

【摘要】背景与目的 观察表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼 (Iressa) 治疗晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 获益后出现耐药的临床表现和进程。方法 回顾性分析了我院内科接受吉非替尼治疗的93例晚期NSCLC患者,有效或稳定超过6个月,腺癌94.6%,女性79.6%,不吸烟者80.6%。每2个月评估疗效,观察耐药出现的临床表现。结果 本组93例,中位服药时间16个月(8个月-70个月),用药时间超过2年占21.5%(20/93),超过3年8.6%(8/93)。耐药出现时的临床表现主要为胸腔内进展,占80%(72/90),其中原发病灶及术后断端复发进展占38.9%(35/90),肺内转移占51.1%(46/90),胸膜转移占25.6%(23/90);颅内进展30%(30/90);腹腔内进展15.6%(14/90)。结论 EGFR-TKI治疗耐药后的进展在临床上表现为多样化,治疗后的预后不同,因此,需要密切的临床随访以期早期发现、及时处理。

【关键词】吉非替尼;肺肿瘤;耐药;转移

Progressive Patterns of Gefitinib Treating Advanced Non-small Cell Lung Cancer after Obtained Resistance

Bin WANG, Xin ZHANG, Lin LIN, Xuezhi HAO, Xiangru ZHANG, Junling LI, Yuankai SHI

Department of Medical Oncology, Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China

Corresponding author: Yuankai SHI, E-mail: syuankaipumc@126.com

【Abstract】 **Background and objective** Clinical observation was conducted on the resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) gefitinib (Iressa) therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** Ninety-three NSCLC patients in our hospital, showing effective or stable condition after 6-month previous gefitinib therapy, were included in this investigation. Among the patients, 94.6% of them were suffering from adenocarcinoma. The percentage of female is 79.6%; the percentage of non-smoking is 80.6%. During the therapy period, follow-up was performed every 2 months. **Results** Among the 93 patients, median therapy time was 16 months (range: 8 to 70 months), and 21.5% (20/93) of them had received therapy for more than 2 years, while 8.6% (8/93) had received that for more than 3 years. The progression included 80% (72/90) for intrapleural progression, 38.9% (35/90) for primary tumor plus recurrence after surgery especially, 51.1% (46/90) for intrapulmonary metastasis, 25.6% (23/90) for pleural metastasis, 30% (30/90) for intracranial progression and 15.6% (14/90) for intraperitoneal progression. **Conclusion** Resistance to EGFR-TKI shows diversification in clinical observation, therefore, close clinical follow-up is necessary for early attention and timely treatment.

【Key words】 Gefitinib; Lung neoplasms; Resistance; Metastasis

This study was supported by the grants from Chinese National Major Project for New Drug Innovation (No.2008ZX09312-020, No.2012ZX09303-012), Beijing Municipal Science and Technology Commission Major Project for New Drug Innovation (No.Z111102071011001) and Chinese Central Health Authority Special Fund (No.B2009B124).

本研究受国家“重大新药创制”科技重大专项“十一·五”课题 (No.2008ZX09312-020); 国家“重大新药创制”科技重大专项“十二·五”课题 (No.2012ZX09303-012); 北京市科技计划项目 (No.Z111102071011001); 中央保健课题 (No.B2009B124) 资助

作者单位: 100021 北京, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室 (通讯作者: 石远凯, E-mail: syuankaipumc@126.com)

吉非替尼是小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinases inhibitor, EGFR-TKI) 之一, 目前广泛应用于晚期非小细胞肺癌的治疗。对于有EGFR敏感性突变 (外显子19缺失突变及外显子21点突变) 的晚期非小细胞肺癌患者, EGFR-TKI

的有效率及无进展生存时间优于化疗。TKI类的药物在服用一段时间后都会出现耐药的发生,临床上表现为疾病的进展,包括原有病灶的增大及新病灶的出现。对于TKI耐药后的治疗,临床正在探索中。使用TKI后根据耐药进展的不同表现推荐相应的后续处理,例如对于孤立的颅内转移及骨转移,推荐继续原方案治疗的同时行局部治疗。这些治疗选择的不同符合肺癌的个体化治疗原则。现总结分析作者于2007年1月-2012年7月间经治的服用易瑞沙后临床获益并服药时间超过6个月的93例患者出现耐药后的临床表现。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全组93例患者中男性19例、女性74例;年龄33岁-79岁,中位年龄57岁,30岁-39岁5例,40岁-49岁18例,50岁-59岁32例,60岁-69岁24例,70及70岁以上14例;患者均经病理或细胞学证实为晚期非小细胞肺癌,其中腺癌88例,腺鳞癌1例,非小细胞肺癌(未分型)4例;既往吸烟患者13例,不吸烟者75例,记录不详5例。

1.2 治疗方法 吉非替尼250 mg口服,每日1次,服用6个月,根据影像学复查病灶评价有效或稳定,申请易瑞沙(吉非替尼)慈善赠药,获批后入组,每2个月进行影像学复查,疾病进展医生建议中止治疗或中止取药后出组。

1.3 定义 用药时间:开始口服吉非替尼-出组时间;疾病进展部位:根据影像学检查结果;新发转移部位:口服吉非替尼治疗之前影像学检查、临床记录没有出现转移的部位。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 17.0统计。

2 结果

2.1 用药时间 因慈善供药项目入组条件,本组患者用药时间均>6个月。全组93例患者,用药时间8个月-70个月,中位用药时间16个月,8个-12个月29例,占31.2%(29/93);13个-24个月44例,占47.3%(44/93);25个月-36个月12例,占12.9%(12/93);37个月-48个月6例,占6.5%(6/93);48个月以上2例,分别为51个月、70个月,占2.2%(2/93)(图1)。

2.2 出组情况 全组93例患者,2例由于脑梗(电话随诊)中止治疗出组,分别服药11个月、13个月,其中服药11个月患者出组前5个月脑核磁显示:点状强化灶警惕转移;服药13个月患者在吉非替尼疗前有脑转移经过放

疗,颅内病灶稳定。另外1例患者用药51个月,自行中止继续用药。余90例患者均由于疾病进展,医生建议中止治疗出组。

2.3 疾病进展部位 90例患者出现疾病进展,胸腔内复发转移进展72例,占80%(72/90),包括原发灶进展33例,或术后断端的局部复发进展2例,或肺内转移进展46例,或胸膜转移进展23例,或肺门、纵隔、锁骨上淋巴结转移进展17例,或胸腔、心包积液进展15例;腹腔内转移进展14例,占15.6%(14/90),包括肝转移进展3例,或肾上腺转移进展4例,或腹膜后、腹腔淋巴结转移进展8例,或腹腔积液进展1例;颅内转移进展27例,占30%(27/90),包括疗前无颅内转移新发颅内转移16例,疗前既有颅内转移经过治疗后又出现进展或其他转移灶11例;骨转移进展9例,占10%(9/90);远处浅表淋巴结转移进展3例,占3.3%(3/90),包括腋下淋巴结转移2例,腹股沟淋巴结转移1例(表1)。

3 讨论

吉非替尼作为EGFR-TKI之一治疗晚期非小细胞肺癌,10年间EGFR-TKI从临床研究中有效患者表现的临床特征^[1],到探索临床特征背后的分子学机制^[2,3],经过印证,突变检测作为临床规范;通过临床的耐药表现,探索EGFR-TKI有效患者耐药的分子学机制^[4-8],同时,临床也将化疗与EGFR-TKI序贯^[9]或联合或针对其他靶点的药物,意图控制肿瘤的不同克隆。肿瘤的个体化治疗是方向。临床医生的细致观察,是提出问题和假说的基础,基础研究回答问题挖掘临床表现背后深层次的原因,并需要通过临床来验证。

全组93例患者,女性占79.6%(74/93),明确病理类型腺癌占94.6%(88/93),病理无单纯的肺鳞癌,记录明确非吸烟者80.6%(75/93),符合EGFR-TKI治疗敏感人群的临床特征^[1]。

吉非替尼治疗6个月稳定或有效的晚期非小细胞肺癌患者其后的随访中,中位用药时间16个月,用药时间超过2年占21.5%(20/93),用药不超过2年(包括2年)占78.5%(73/93);超过3年8.6%(8/93),不超过占91.4%(85/93)。目前对于吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的长期随访是每2个月进行影像学检查,参考上述数据,可考虑2年内的随访,依照原复查节奏,超过2年,尤其是3年后的随访可调整至3个月进行影像学的复查。

本组数据显示,吉非替尼耐药,胸腔内进展占

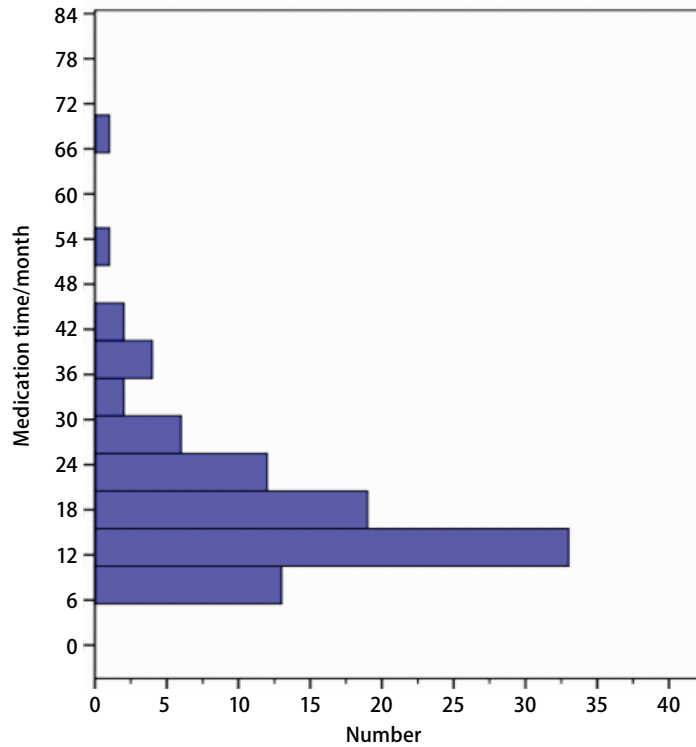


图 1 用药时间分布图
Fig 1 Time distribution of medication

表 1 吉非替尼耐药后进展部位与用药时间

Tab 1 Progress site and time of medication after resistance to gefitinib

Progress site	n	Percentage % (n/90)	Median medication time (months)
Intrathoracic lesions progress	72	80	16 (9-70)
Primary lesion	33	36.7	13 (9-30)
Postoperative broken ends	2	2.2	10, 25*
Intrapulmonary metastases	46	51.1	17 (9-43)
Pleural metastasis	23	25.6	17 (9-70)
Mediastinal, supraclavicular, and hilar LNM	17	18.9	13 (9-35)
Pleural and pericardial effusions	15	16.7	13 (9-28)
Intra-abdominal metastasis	14	15.6	13.5 (9-38)
Hepatic metastases	3	3.3	14, 21, 26*
Adrenal metastasis	4	4.4	11, 13, 17, 28*
Retroperitoneal abdomen LNM	8	8.9	12.5 (9-38)
Hydrops abdominis	1	1.1	13*
Intracranial metastatic	27	30	17 (8-40)
Bone metastasis	9	10	14 (8-70)
Superficial progress of LNM	4	4.4	9, 11, 13, 25*
Oxter LNM	3	3.3	11, 13, 25*
Groin LNM	1	1.1	9*

*The number is less than five, which ignore median medication time and just list the actual medication time. LNM: lymph node metastasis.

80% (72/90), 尤以原发灶+术后断端复发进展占38.9% (35/90), 肺内转移占51.1% (46/90), 胸膜转移占25.6% (23/90); 颅内进展30% (30/90); 腹腔内进展15.6% (14/90)。较高的中枢神经系统转移与其他研究类似^[10]。随访过程中, 参考上述数据, 除根据已有病灶进行复查外, 影像学检查常规可行: 胸CT、颈部+腹部B-US, 既往无颅内病灶者每6个月-12个月复查脑核磁。

综上所述, 吉非替尼长期随访中可考虑2年内每2个月影像学复查, 2年-3年后可每3个月影像学复查, 复查包括胸CT、颈部+腹部B-US, 6个月-12个月复查脑核磁。

参 考 文 献

- 1 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 randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung cancer). *Lancet*, 2005, 366: 1527-1537.
- 2 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*. Activating mutation in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2129-2139.
- 3 Paez JG, Jänne PA, Lee JC, *et al*. *EGFR* mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- 4 Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, *et al*. *EGFR* mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786-792.
- 5 Pao W, Miller VA, Politi KA, *et al*. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the *EGFR* kinase domain. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e73.
- 6 Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, *et al*. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 2007, 316(5827): 1039-1043.
- 7 Pei J, Han BH. The mechanism of resistance to *EGFR*-TKI in NSCLC and exploration to overcome the resistance. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2009, 12(12): 1325-1329. [裴俊, 韩宝惠. 非小细胞肺癌*EGFR*-TKI耐药机制及对克服耐药的探索. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(12): 1325-1329.]
- 8 Ishikawa D, Takeuchi S, Nakagawa T, *et al*. mTOR inhibitors control the growth of *EGFR* mutant lung cancer even after acquiring resistance by HGF. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62104.
- 9 Li JL, Hao XZ, Wang Y, *et al*. Clinical response to gefitinib retreatment of lung adenocarcinoma patients who benefited from an initial gefitinib therapy: a retrospective analysis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2012, 15(1): 44-48. [李峻岭, 郝学志, 王燕, 等. 初始治疗易瑞沙有效的晚期肺腺癌二次使用易瑞沙的疗效分析. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(1): 44-48.]
- 10 Omuro AM, Kris MG, Miller VA, *et al*. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with nonsmall cell lung carcinoma after response to gefitinib. *Cancer*, 2005, 103(11): 2344-2348.

(收稿: 2013-08-02 修回: 2013-09-06)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Bin WANG, Xin ZHANG, Lin LIN, *et al*. Progressive Patterns of Giftinib Treating Advanced Non-small Cell Lung Cancer after Obtained Resistance. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(10): 510-513. [王彬, 张昕, 林琳, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌耐药后的进展模式分析. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(10): 510-513.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.10.02.

· 消息 ·

《中国肺癌杂志》荣获“中国高校优秀科技期刊奖”

2012年11月, 教育部科技司公布了“第四届中国高校精品·优秀·特色科技期刊”评比活动的结果, 《中国肺癌杂志》喜获“中国高校优秀科技期刊奖”。

该评比活动是在教育部科技司的领导下, 由中国高校科技期刊研究会主持, 根据期刊的功能和特点制订一系列指标, 对高校科技期刊在科研活动和文献交流中所起的作用及其质量做出客观、全面的评价, 以明确改进的方向。

这是《中国肺癌杂志》继2010年7月被Medline/PubMed收录、入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)以来获得的又一荣誉, 表明本刊在期刊声誉、学术质量等方面已跻身我国高影响期刊之列。

在今后的工作中, 《中国肺癌杂志》编辑部将秉承服务肺癌工作者的办刊宗旨, 坚持高水平、高质量、高品位的办刊理念, 为推动我国肺癌防治工作的发展做出新的贡献。