

吉非替尼获得性耐药的非小细胞肺癌患者临床特点

周欣, 李晓琴, 王秀丽, 顾国民, 刘春玲

新疆医科大学附属肿瘤医院肺内二科, 新疆 乌鲁木齐 830011

[摘要] **背景与目的:** 以吉非替尼为代表的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)在改善晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)疗效与生活质量中的作用已经得到国际多中心临床研究的充分肯定。但对EGFR-TKI有良好疗效的NSCLC患者不可避免地会发生获得性耐药, 这将直接影响到EGFR-TKI的疗效。本研究旨在分析NSCLC患者经过吉非替尼治疗后引起获得性耐药的临床特点。**方法:** 回顾性分析了从吉非替尼中获益的NSCLC患者。所有的资料来自2007年1月—2014年1月新疆肿瘤医院的住院患者。对吉非替尼治疗失败患者的获得性耐药的临床表现、疾病进展时间(time to progress, TTP)及进展后生存时间(post-progression survival, PPS)进行回顾性分析。**结果:** 共收集417例NSCLC患者。中位TTP为10.2个月(95%CI: 9.5~10.9)。其中女性、不吸烟、肺腺癌患者的TTP显著延长。发生获得性耐药时, 63.3%的患者出现恶化症状。疾病进展情况如下: 209例(58.4%)原发肺部病变出现进展, 137例(38.3%)既往有转移的病变出现进展, 194例(54.2%)出现新发转移。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)野生型比突变型患者有更多的症状恶化、新发的中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移的倾向。外显子19缺失和L858R突变的患者在新发转移上有很大不同(41.4% vs 6.3%, $P=0.02$)。PPS为8.9个月(95%CI: 7.4~10.4)。吸烟史、体能状况(performance status, PS)评分、新CNS病变和随后的化疗是PPS的独立因素。**结论:** 获得性耐药的临床表现根据EGFR突变状态和EGFR突变基因型可能会有所不同。此外, 在吉非替尼治疗后获得性耐药的NSCLC患者, 再进行后续的化疗也带来与PPS有关的临床受益。

[关键词] 获得性耐药; 吉非替尼; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.03.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)03-0222-09

The treatment for acquired drug resistance of clinical characteristics of patients with non-small cell lung cancer ZHOU Xin, LI Xiaoqin, WANG Xiuli, GU Guomin, LIU Chunling (Department of Pulmonary Medicine, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830011, China)

Correspondence to: LIU Chunling E-mail: liudeyouxiang66@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have good curative effect on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) will inevitably acquired drug resistance. It will effect the survival directly. In contrast, few studies have found that EGFR-TKI effectively acquired drug resistance in patients with clinical characteristics. We investigated clinical characteristics of NSCLC patients who experienced acquired drug resistance during gefitinib therapy. **Methods:** To review the treatment from the benefit of patients with non-small cell lung cancer. All of the data were obtained from Jan. 2007 to Jan. 2014 in Xinjiang tumor hospital. The treatment for failure of acquired drug resistance of clinical manifestations, time to progress (TTP) and post-progression survival (PPS) were retrospectively analyzed. **Results:** The total collection of 417 patients. Median TTP was 10.2 months (95%CI: 9.5-10.9). The TTP of women adenocarcinoma patients who didn't smoke significantly extended. When acquired drug resistance happened, 63.3% of patients appeared worse symptoms. The progress of the disease is as follows: 209 cases (58.4%) from the primary lesion, 137 cases (38.3%) before the transfer, 194 cases (54.2%) of new happened. Patients of epidermal growth factor receptor (EGFR) wild type had more tendencies of symptomatic deterioration and new central nervous system (CNS) transfer than patients of EGFR mutation type. Patients of exon 19

deletion and *L858R* mutations on the new transfer were different (41.4% vs 6.3%, $P=0.02$). PPS was 8.9 months (95%CI: 7.4-10.4). Smoking history, performance status (PS) score, new CNS lesions and the subsequent chemotherapy is independent factors of PPS. **Conclusion:** This study suggests that the clinical manifestations of acquired drug resistance according to *EGFR* mutation status and *EGFR* mutation genotype may be different. In addition, after the treatment of acquired drug resistance in patients with non-small cell lung cancer, the subsequent clinical benefit from chemotherapy are also associated with PPS.

[**Key words**] Gefitinib; Acquired resistance; Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; Non-small cell lung cancer

肺癌是恶性肿瘤死亡的主要原因, 2008年全球约有140万人死于肺癌^[1]。高死亡率的主要原因是大多数患者发现时已为晚期。在最初诊断时, 超过80%的肺癌病例为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 而大约70%的NSCLC患者为ⅢB或Ⅳ期的晚期患者^[2]。几年前, 含铂两药化疗是体能状况(performance status, PS)良好的晚期NSCLC患者的最佳治疗选择^[3]。然而, 传统的化疗疗效很有限, 因为与支持治疗相比它只延长了几个月的总生存期(overall survival, OS)^[4]。Ⅲ期随机试验表明, 许多含铂两药联合化疗的疗效似乎已到达了一个平台^[5-8]。为了克服这个问题, 最近的研究工作主要集中在靶向药物的开发和应用方面。

吉非替尼已经广泛用于NSCLC患者, 特别是亚洲人群。更高的吉非替尼治疗有效率与某些临床特点(不吸烟、女性、亚洲种族和肺腺癌)有关^[9-10], 这些人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变更常见, 暗示这些特点可能决定着吉非替尼的敏感性^[11-13]。在吉非替尼泛亚洲研究中, 对那些从未吸烟或轻度吸烟的单纯化疗的亚洲晚期肺腺癌患者开展了一项三期临床试验, 亚组分析证实, 在吉非替尼治疗中, 这些预测因素, 尤其是*EGFR*突变状态是十分重要的^[14]。

虽然吉非替尼治疗选择过的NSCLC患者有明显的临床获益, 但所有获益者最终仍会疾病进展。一些耐药机制已明确, 如*T790M*、*MET*基因扩增, 替代途径激活的IGF-1、HGF PI3CA及AXL, 转换到间质细胞或小细胞特性^[15-21]。在*EGFR*二次突变中, *T790M*扩增约占50%, *MET*基因扩增占20%。在本研究中,

我们评估新疆肿瘤医院吉非替尼治疗失败患者的获得性耐药的临床表现、疾病进展时间(time to progress, TTP)及进展后生存时间(post-progression survival, PPS)。

1 资料和方法

1.1 一般资料

采用Jackman等^[22]提出的获得性耐药标准, 客观的临床获益定义为: 完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)或吉非替尼治疗后疾病稳定(stable disease, SD)≥6个月。

本研究收集了新疆肿瘤医院2007年1月—2014年1月收治的NSCLC患者, 入选标准: ①组织学或细胞学证实晚期的NSCLC; ②临床受益于吉非替尼单药; ③吉非替尼维持治疗后最终疾病进展(progressive disease, PD)。排除标准: ①在本研究之前进行过吉非替尼或厄洛替尼治疗; ②吉非替尼联合了化疗; ③停用吉非替尼后没有明显的PD。本研究回顾了临床、病理和影像数据至2014年1月。本研究经伦理委员会批准。

1.2 评价治疗效果

基线评估包括病史和体检, 在开始治疗之前进行完整的血细胞计数, 全面的血生化、胸片和胸部CT。根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)^[23], 患者每1~2个月接受常规胸片, 每2~3个月做胸部CT评估肿瘤的疗效, 评价肺外症状和检测任何预先存在的转移病灶的变化, 可使用额外的检查如CT、PET/CT、磁共振成像和骨显像。

1.3 统计学处理

TTP被定义为吉非替尼初始治疗后直到PD的时间。PPS被定义为从PD到死亡的时间。数据表示为中间值。临床数据采用SPSS 17.0软件进行统计分析。比较不同群体之间的分类变量是用皮尔逊 χ^2 检验或Fisher精确检验。不同组之间进行连续变量的独立 t 检验。TTP和PPS的临床评价使用Kaplan–Meier方法。使用数秩检验来比较不同潜在因素影响下的生存结果。Cox风险比使用逐步向前的方法进行探索每个变量对PPS的

影响。所有 P 值报告使用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的特点

从2007年1月到2014年1月, 有417例NSCLC患者入组, 患者特征见表1。其中CR 2例(0.4%), PR 273例(65.5%), SD 142例(34.1%)。

在417例NSCLC患者中, 131例(31.4%)使用

表 1 患者特征

Tab. 1 Patient characteristics

Item	Number	Patients who received <i>EGFR</i> mutation test			Patients who had <i>EGFR</i> mutation		
		Wild type	Activating mutation type	<i>P</i> value [#]	Exon 19 deletion	<i>L858R</i> mutation	<i>P</i> value [*]
Total	417 (100)	61 (100)	70 (100)		40 (100)	17 (100)	
Age							
Median/year	63	66	62.5	0.32	60.5	63.0	0.06
Range/year	26-87	29-86	26-81		26-78	49-77	
Gender							
Female	258 (61.9)	36 (59.0)	49 (70.0)	0.19	30 (75.0)	11 (64.7)	0.52
Male	159 (38.1)	25 (41.0)	21 (30.0)		10 (25.0)	6 (35.3)	
Smoking history							
Never smoker	276 (67.5)	42 (68.9)	52 (75.4)	0.41	33 (82.5)	12 (75.0)	0.71
Ever smoker	133 (32.5)	19 (31.1)	17 (24.6)		7 (17.5)	4 (25.0)	
Performance status							
0-1	333 (81.4)	52 (85.2)	57 (81.4)	0.56	32 (80.0)	17 (100)	0.09
≥ 2	76 (18.6)	9 (14.8)	13 (18.6)		8 (20.0)	–	
Tumor histology							
ADC	325 (82.7)	44 (86.3)	55 (93.2)	0.23	27 (87.1)	16 (100)	0.28
ADC	68 (17.3)	7 (13.7)	4 (6.8)		4 (12.9)	–	
Stage							
III B	85 (20.4)	11 (18.0)	11 (15.7)	0.72	6 (15.0)	2 (11.8)	1.00
IV	332 (79.6)	50 (82.0)	59 (84.3)		34 (85.0)	15 (88.2)	
Number of metastatic organ							
0	85 (20.4)	11 (18.0)	11 (15.7)	0.87	6 (15.0)	2 (12.5)	0.20
1	197 (47.4)	27 (44.3)	32 (46.4)		15 (37.5)	11 (68.8)	
≥ 2	134 (32.2)	23 (37.7)	26 (37.7)		19 (47.5)	3 (18.8)	
Metastatic organ							
Lung	165 (39.7)	27 (44.3)	25 (36.2)	0.35	19 (47.5)	3 (18.8)	0.05
Bone	157 (37.7)	19 (31.1)	30 (43.5)	0.15	18 (45.0)	9 (56.3)	0.45
CNS	87 (20.9)	18 (29.5)	22 (31.9)	0.77	13 (32.5)	3 (18.8)	0.35
Pleura	24 (5.8)	8 (13.1)	6 (8.6)	0.40	4 (10.0)	1 (5.9)	1.00
Liver	23 (5.5)	5 (8.2)	4 (5.8)	0.73	4 (10.0)	–	0.32
Adrenal gland	24 (5.8)	3 (4.9)	1 (1.4)	0.34	–	–	–
Number of prior chemotherapy							
0	45 (11.6)	4 (7.7)	4 (6.7)	0.40	3 (9.4)	–	1.00
1	147 (37.9)	18 (34.6)	33 (55.0)		16 (50.0)	9 (56.3)	
2	136 (35.1)	24 (46.2)	13 (21.7)		5 (15.6)	5 (31.3)	
≥ 3	60 (15.5)	6 (11.5)	10 (16.7)		8 (25.0)	2 (12.5)	

[#]: Between patients with *EGFR* wild type and patients with *EGFR* activating mutation type; ^{*}: Between patients with exon 19 deletion and patients with *L858R* mutation.

直接测序法进行EGFR突变分析(表2)。在131例患者中,有70例突变(53.4%)。在70例突变中,40例(57.1%)为外显子19缺失,17例(24.3%)为L858R突变。其余8例患者有其他单突变,5例有双突变。EGFR野生型患者和突变型患者之间差异无统计学意义(表1)。在EGFR突变型患者中,19外显子缺失患者的多发转移发生率明显高于L858R突变患者,特别是肺转移。

表2 表皮生长因子受体突变状态

EGFR mutation status	n(%)
Unknown	286 (68.6)
Wild type	61 (14.6)
Activating mutation	70 (16.8)
Exon 19 deletion	40 (57.1)
Exon 21 L858R mutation	17 (24.3)
Other single mutations*	8 (11.4)
Double mutations#	5 (7.1)

*: Other single mutations [exon 18 G719X mutation 3 cases, exon 19 point mutation 3 cases, exon 21 point mutation (excluding L858R) 2 cases]; #: Double mutations (exon 19 point mutation and exon 19 deletion 2 cases, exon 19 deletion and exon 20 T790M mutation 1 case, exon 19 deletion and exon 21 L858R mutation 2 cases).

2.2 初始吉非替尼治疗后TTP

所有患者在3年内都经历了PD。所有患者的中位TTP为10.2个月(95%CI: 9.5~10.9)。CR和PR组中位TTP是9.6个月,而SD组为11.2个月。亚组如女性、不吸烟者、肺腺癌患者的TTP分别比男性、曾吸烟者、非肺腺癌患者显著延长。女性患者平均TTP为10.7个月,而男性患者平均TTP为9.1个月($P=0.002$)。不吸烟者的中位TTP为11.2个月,而曾吸烟者只有9.0个月($P=0.001$)。肺腺癌患者中位TTP为平均10.4个月,而非肺腺癌患者的中位TTP为8.7个月($P=0.001$)。然而,EGFR野生型患者和突变型患者之间的TTP差异无统计学意义($P>0.05$,图1,表3)。

2.3 获得性耐药的临床表现

评估获得性耐药的360例NSCLC患者的临床表现(表4)。在360例NSCLC患者中,228例(63.3%)临床症状恶化。最常见的症状是咳嗽(34.4%)和呼吸困难(27.2%)。209例(58.4%)原发肺部病变出现进展,137例(38.3%)既往有转移的

病变出现进展,194例(54.2%)出现新发转移。最常见的新发转移是肺(26.3%),其次是中枢神经系统(14.8%)、胸膜(14.2%)和骨(14.8%)。与那些没有新发转移患者相比,新发转移患者症状恶化者更多(75.7% vs 49.1%, $P<0.001$)。但原发病变与既往有转移的病变的症状恶化没有显著差异。EGFR野生型和突变型患者之间的比较显示,症状恶化患者的百分比(特别是头痛)和新发中枢神经系统转移在EGFR野生型患者中更高,我们也将获得性耐药的的分析分为外显子19缺失患者和L858R突变患者。在外显子19缺失和L858R患者中,有新发肺转移的患者差异有统计学意义(41.4% vs 6.3%, $P=0.02$)。

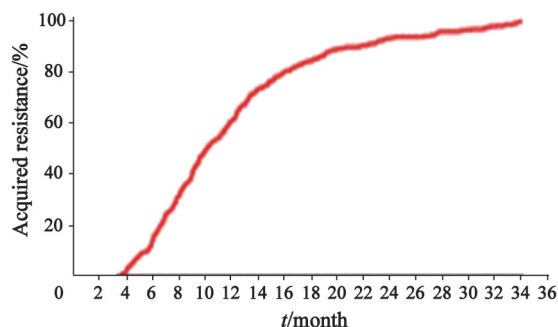


图1 吉非替尼获得性耐药发生的时间曲线

Fig. 1 Time plotting for the bimonthly incidences of acquired resistance to gefitinib

2.4 获得性耐药后PPS

我们对获得性耐药后的PPS进行了分析(表5)。所有患者的中位PPS为8.9个月(95%CI: 7.4~10.4)。我们使用变量选择分段法来确定与PPS相关的因素。吸烟史(从不吸烟者 vs 曾吸烟者, $HR=1.51$, 95%CI: 1.11~2.06)、PS(0~1 vs ≥ 2 , $HR=1.82$, 95%CI: 1.20~2.75)、新发脑转移(未发生 vs 发生, $HR=1.69$, 95%CI: 1.07~2.67)、新发脑膜转移(未发生 vs 发生, $HR=28.14$, 95%CI: 10.33~76.63)和后续的治疗(最好的支持性治疗 vs 化疗, $HR=0.38$, 95%CI: 0.27~0.53)是PPS显著相关因素($P<0.05$)。

表 3 关于无疾病进展时间的单变量分析

Tab. 3 Univariate analysis of time to progression

Item	TTP [monthly mean (95%CI)]	P value
Total patients	10.2 (9.5-10.9)	0.01
2 months CR/PR	9.6 (8.9-10.3)	
6 months SD	11.2 (10.0-12.4)	
Age group		0.27
<70 years	10.2 (9.4-11.0)	
≥70 years	9.6 (8.3-10.9)	
Gender		0.002
Female	10.7 (9.8-11.6)	
Male	9.1 (8.7-9.5)	
Smoking history		0.001
Never smoker	11.2 (10.2-12.2)	
Ever smoker	9.0 (8.3-9.7)	
Performance status		0.41
0-1	10.3 (9.5-11.1)	
≥2	10.0 (8.5-11.5)	

表 4 吉非替尼获得性耐药的临床表现

Tab. 4 Clinical manifestations of acquired resistance to gefitinib

Item	Number	Patients who received <i>EGFR</i> mutation test			Patients who had <i>EGFR</i> Activating mutation		
		Wild type	Activating mutation	P value [#]	Exon 19 deleted	<i>L858R</i> mutation	P value [*]
Total	360(100)	46(100)	58 (100)		30 (100)	16 (100)	
Symptomatic deterioration							
Yes	228(63.3)	36(73.5)	35(60.3)	0.15	20(66.7)	9 (56.3)	0.49
No	132(36.7)	13(26.5)	23(39.7)		10(33.3)	7 (43.8)	
Common symptom							
Cough	124(34.4)	18(36.7)	17(29.3)	0.42	11(36.7)	4 (25.0)	0.42
Chest pain	51(14.2)	4(8.2)	10(17.2)	0.17	6(20.0)	4 (25.0)	0.72
Dyspnea	98(27.2)	7(14.3)	11(19.0)	0.52	7(23.3)	2 (12.5)	0.46
Decreased mentality	18(5.0)	1(2.0)	1(1.7)	1.00	—	—	—
Hemoptysis	26(7.2)	3(6.1)	2(3.4)	0.66	1(3.0)	1 (6.3)	1.00
Headache	37(10.3)	10(20.4)	3(5.2)	0.02	2(6.7)	—	0.54
Nausea/vomiting	31(8.6)	8(16.3)	6(10.3)	0.36	4(13.3)	2 (12.5)	1.00
Bone pain	54(15.0)	3(6.1)	6(10.3)	0.50	4(13.3)	2 (12.5)	1.00
PD position							
Primary lung lesion	209(58.4)	29(58.0)	35(61.4)	0.72	20(69.0)	9 (56.3)	0.39
Previous mtastasis	137(38.3)	24(48.0)	23(40.4)	0.43	10(34.5)	6 (37.5)	0.84
New metastasis	194(54.2)	25(50.0)	27(47.4)	0.79	17(58.6)	4 (25.0)	0.03
Lung	94(26.3)	10(20.0)	14(24.6)	0.57	12(41.4)	1 (6.3)	0.02
Bone	47(13.1)	5(10.0)	7(12.3)	0.71	5(17.2)	1 (6.3)	0.40
CNS	53(14.8)	12(24.0)	7(12.3)	0.11	3(10.3)	2 (12.5)	1.00
Brain	46(12.8)	9(18.0)	7(12.3)	0.41	3(10.3)	2 (12.5)	1.00
LMS	13(3.6)	5(10.0)	1(1.8)	0.10	—	1 (6.3)	0.36
Pleura	51(14.2)	8(16.0)	10(17.5)	0.83	6(20.7)	2 (12.5)	0.69
Lymph node	30(8.4)	5(10.0)	4(7.0)	0.73	2(6.9)	—	0.53
Liver	15(4.2)	2(4.1)	0(0)	0.21	—	—	—

[#]: Between patients with *EGFR* wild type and patients with *EGFR* activating mutation; ^{*}: Between patients with exon 19 deletion and patients with *L858R* mutation.

表5 获得性耐药后PPS的单变量和多变量分析

Tab. 5 Univariate and multivariate analysis of post-progression survival after acquired resistance

Item	PPS [monthly mean (95% CI)]	P value	Multivariable HR (95%CI)
Total	8.9 (7.4-10.4)		
Age group			
<70 years	8.9 (7.4-10.4)	0.94	
≥70 years	9.1 (5.7-12.5)		
Gender			
Female	9.7 (8.3-11.1)	0.01	
Male	6.9 (5.7-8.1)		
Smoking history			
Never	10.3 (8.1-12.5)	0.002	1.00
Ever	6.7 (5.7-7.8)		1.51 (1.11-2.06)
Performance status			
0-1	9.6 (8.4-10.8)	<0.001	1.00
≥2	3.9 (2.2-5.6)		1.82 (1.20-2.75)
Tumor histology			
ADC	8.9 (7.1-10.7)	0.19	
Non-ADC	7.3 (3.1-11.5)		
Stage			
III B	9.2 (7.3-11.1)	0.76	
IV	8.8 (7.1-10.5)		
Symptomatic deterioration			
Yes	9.8 (9.0-10.6)	0.74	
No	10.4 (9.05-11.8)		
New CNS lesion			
No lesion	9.2 (7.6-10.8)	< 0.001	1.00
Brain	6.1 (4.1-8.1)		1.69 (1.07-2.67)
LMS	0.4 (0.2-0.6)		28.14 (10.33-76.63)
The following treatment			
Best supportive care	3.9 (2.4-5.4)	<0.001	1.00
EGFR-TKI	2.4 (0-4.9)		1.45 (0.61-3.41)
Cytotoxic chemotherapy	12.6 (10.5-14.7)		0.38 (0.27-0.53)
Radiation therapy	5.3 (0.7-9.9)		0.65 (0.36-1.18)

3 讨 论

在本研究中,我们评估了曾经临床获益于吉非替尼的获得性耐药患者的临床表现。228例(63.3%)患者症状恶化。最常见的症状是咳嗽(34.4%)和呼吸困难(27.2%)。疾病进展的部位如下:原发肺部病变209例(58.4%)、137例既往有转移(38.3%)和194例新发转移(54.2%)。最常见的新发病变是肺(26.3%),其次是中枢神经系统(14.8%)、胸膜(14.2%)和骨(14.8%)。

本研究表明,EGFR野生型患者与突变型患者相比往往症状恶化的风险更大,特别是头痛和新发中枢神经系统转移。

前期研究表明,由于血脑屏障的不渗透性,脑脊液的吉非替尼水平低于肿瘤生长抑制所需的水平^[24]。这些结果可能表明EGFR野

生型患者似乎更容易发生中枢神经系统病变进展,它比突变型抑制肿瘤生长需要更高的药物水平。然而,因为Lee等^[25]报道,肿瘤发生EGFR突变可能有更多的孤立的中枢神经系统病变发生(包括新发的中枢神经系统转移和预先存在的中枢神经系统病变没有其他系统进展),与EGFR的肿瘤相比野生型还需要进一步的研究来确定EGFR突变状态影响中枢神经系统转移的进展。

我们也比较外显子19缺失和L858R突变患者之间获得性耐药患者的临床表现。与L858R突变患者相比,外显子19缺失与开始就有多个肺转移和吉非替尼治疗失败后新发的肺转移有更大关系。虽然不同EGFR突变状态和EGFR突变基因型的临床表现不同,但TTP和PPS没有明显差异。

患者的中位TTP为10.2个月(95%CI:

9.5~10.9), 获得性耐药后PPS为8.9个月(95%CI: 7.4~10.4)。本研究的患者TTP和既往其他EGFR突变研究的无疾病进展生存期(progress-free survival, PFS)相似, PFS是在评估吉非替尼治疗有效性的前瞻性研究中用到的。通过TTP生存分析, 确定女性、不吸烟者、肺腺癌患者比男性、吸烟者、非肺腺癌患者有更好的生存结果。尽管这些临床因素与非小细胞肺癌患者EGFR突变有关, 但在本研究中, TTP和EGFR突变状态没有明显关联。我们评估EGFR突变的数据为131例(31.4%)。其中, 70例(53.4%)EGFR突变阳性。Nishino等^[26]回顾性分析了335例日本肺癌患者初始对吉非替尼的反应。在335例日本患者中, 137例(40.9%)患者评价了EGFR突变状态。其中, 127例(92.7%)EGFR突变阳性。我们和日本关于EGFR突变状态的数据有很大的区别。因为我们使用直接测序法, 受低灵敏度的限制(突变DNA必须代表超过25%的总DNA), 低灵敏方法可能有助于降低EGFR突变的检出率。然而, 韩国NSCLC患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)疗法的回顾性研究显示, 92例在使用EGFR-TKI治疗后患者临床获益, 43例(46.7%)患者为EGFR突变型, 49例(53.3%)患者为EGFR野生型^[25]。因此, 我们目前无法得出中国NSCLC患者吉非替尼治疗后EGFR突变率低会带来临床获益的结论。需要更多的研究来决定是否EGFR突变状态影响TTP。

我们分析了患者获得性耐药后的PPS的特点。吸烟状况、PS、新中枢神经系统转移和后续治疗有显著相关性。不吸烟者、PS较好、没有新的中枢神经系统转移和随后行化疗比起曾吸烟者、PS较差、新中枢神经系统转移和最佳支持治疗有较好的生存结果。Lee等^[25]研究显示, 26%的NSCLC患者经历了EGFR-TKI临床获益后的中枢神经系统转移。同时, 他们对一项局限于孤立的中枢神经系统治疗失败的分析显示, 相比其他部位的治疗失败, 孤立的中枢神经系统转移患者从最初的治疗失败到死亡平均

时间更长(12.9个月 vs 6.0个月, $P=0.01$)。在本研究中, 新发中枢神经系统转移患者的中位PPS比没有新发中枢神经系统转移的患者更短。有1个潜在的原因: 两项研究的CNS进展的患者有不同的PPS。Lee等^[25]描述17例孤立的中枢神经系统病变患者, 10例(59%)患者颅外病变失败前用EGFR-TKI, 而从最初的中枢神经系统病变到第2次病变中位时间是10.0个月。而在目前的研究中, 11个孤立的中枢神经系统病变患者, 1例(9%)患者继续使用EGFR-TKI。

这些结果表明持续EGFR-TKI治疗有助于延长孤立中枢神经系统病变的疗效和生存时间。然而, 由于在孤立中枢神经系统病变中的持续使用只有少数报道, 需要更多的研究来证明此观点。最近, Yang等^[27]的研究显示, EGFR-TKI治疗失败的多样性可以分为3种模式(巨大进展、缓慢进展和局限进展), 临床EGFR-TKI治疗失败的模式可以支持后续治疗策略, 表明3种模式基于疾病控制的持续时间和肿瘤的进展负担, 并在PPS临床症状上差异有统计学意义。我们进行多变量分析的PPS包括疾病控制的持续时间、症状恶化及疾病进展的方式。然而, PPS的预测因素没有改变。

Kuo等^[28]报道了EGFR-TKI获得性耐药的后续化疗疗效。后续的化疗组与最佳支持治疗组显示生存获益。他们建议EGFR-TKI获得性耐药患者应该积极的进行后续的化疗。在这项研究中, 后续化疗患者的中位PPS比只接受最佳支持治疗患者的中位PPS长(12.6个月 vs 3.9个月, $P<0.001$)。Nishino等^[26]认为, 吉非替尼重新使用与更长的生存有关。在我们的研究中, 14例患者接受EGFR-TKI(继续吉非替尼有5例, 换用厄洛替尼9例)。但是最佳支持治疗组和EGFR-TKI再次使用组在PPS上没有差别。此外, 我们评估了EGFR-TKI再次使用对PPS的影响。30例患者在最初吉非替尼治疗失败后经历1个或更多化疗方案后接受了EGFR-TKI再次使用。后续的化疗患者在最初吉非替尼治疗失败之后, 在重新使用吉非替尼和那些没有重新使用的患者中, PPS差异无统计学意义(13.8个月 vs 11.0个

月, $P=0.30$)。这些发现表明, 获得性耐药后的化疗可能会被推荐。

本研究是在中国进行的, 有一定的局限性。因为吉非替尼的治疗反应疗效可能受到种族、获得性耐药的临床过程与其他领域可能有所不同。此外, 尽管我们分析了EGFR突变, 但是因为缺乏敏感的DNA测试, 在目前的研究中突变可能被低估。最后, 我们每2~3个月通过CT、PET/CT、磁共振成像或骨显像评估肿瘤反应。然而, 评估间隔没有前瞻性研究准确。

综上所述, 我们评估了最初吉非替尼治疗后获得性耐药的NSCLC患者的临床获益过程。本研究结果表明, 根据EGFR突变状态和EGFR突变基因型获得性耐药的临床表现可能会有所不同。TTP的一个重要提高是在女性、不吸烟者、肺腺癌亚组。吸烟史、PS、新中枢神经系统转移和随后的化疗是PPS的独立因素。需要进一步的研究来阐明晚期NSCLC患者EGFR-TKI获得性耐药的临床过程。

[参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J] . CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] MOLINA J R, YA P, CASSIVI S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship [J] . Mayo Clin Proc, 2008, 83: 584-594.
- [3] AZZOLI C G, BAKER S Jr, TEMIN S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2009, 27: 6251-6266.
- [4] NSCLC Meta-Analysis Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials [J] . J Clin Oncol, 2002, 18: 310-318.
- [5] KELLY K, CROWLEY J, BUNN P A, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial [J] . J Clin Oncol, 2001, 19: 3210-3218.
- [6] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J] . N Engl J Med, 2002, 346: 92-98.
- [7] LYNCH T, KIM E. Optimizing chemotherapy and targeted agent combinations in NSCLC [J] . Lung Cancer, 2005, 50(Suppl 2): 25-32.
- [8] PPENNEL N A. Integration of EGFR inhibitors and conventional chemotherapy in the treatment of non-small-cell lung cancer [J] . Clin Lung Cancer, 2011, 12: 350-352.
- [9] 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: 1527-1537.
- [10] 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 (The IDEAL 1 Trial) [J] . J Clin Oncol, 2003, 21: 2237-2246.
- [11] LYNCH T J, BELL D W, 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: 2129-2139.
- [12] PAEZ J G, JANNE P A, LEE J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J] . Science, 2004, 304: 1497-1500.
- [13] 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: 958-967.
- [14] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J] . N Engl J Med, 2009, 361: 947-957.
- [15] ENGELMAN J A, ZEJNULLAHU K, MITSUDOMI T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [J] . Science, 2007, 316: 1039-1043.
- [16] BEAN J, BRENNAN C, SHIH J Y, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 20932-20937.
- [17] BALAK M N, GONG Y, RIELY G J, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors [J] . Clin Cancer Res, 2006, 12: 6494-6501.
- [18] KOSAKA T, YATABE Y, ENDOH H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib [J] . Clin Cancer Res, 2006, 12: 5764-5769.
- [19] ZHANG Z, LEE J C, LIN L, et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer [J] . Nat Genet, 2012, 44: 852-860.
- [20] NURWIDYA F, TAKAHASHI F, MURAKAMI A, et al. Epithelial mesenchymal transition in drug resistance and

- metastasis of lung cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2012, 44: 151-156.
- [21] SEQUIST L V, WALTMAN B A, DIAS-SANTAGATA D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26.
- [22] JACKMAN D, PAO W, RIELY G J, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 357-360.
- [23] SEGAWA Y, HOTTA K, UMEMURUA S, et al. Clinical factors affecting acquired resistance to gefitinib in previously treated Japanese patients with advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2006, 107: 1866-1872.
- [24] MCKILLOP D, HUTCHISON M, PARTRIDGE E A, et al. Metabolic disposition of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat, dog and man [J]. *Xenobiotica*, 2004, 34: 917-934.
- [25] LEE J, CHOI H J, KIM, et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with nonsmall-cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2010, 116: 1336-1343.
- [26] NISHINO K, IMAMURA F, MORITA S, et al. A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82: 299-304.
- [27] YANG J J, CHEN H J, YAN H H, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 79: 33-39.
- [28] KUO C H, LIN S M, LEE K Y, et al. Subsequent chemotherapy improves survival outcome in advanced non-small-cell lung cancer with acquired tyrosine kinase inhibitor resistance [J]. *Clin Lung Cancer*, 2010, 11: 51-56.

(收稿日期: 2014-07-04 修回日期: 2014-11-26)

“惠尔血支持按时足剂量化疗” 2015年度有奖征文通知

众所周知, 按时足剂量化疗对于改善癌症患者(乳腺癌、淋巴瘤、卵巢癌、结直肠癌及非小细胞肺癌等)的预后具有重要意义。然而, 大多数的化疗方案存在一定的血液毒性, 极大程度地降低了患者完成按时足剂量、足疗程化疗的比例。惠尔血(重组人粒细胞刺激因子)从上个世纪九十年代面世至今, 造福了数以百万计的癌症化疗患者。

为进一步探索并评估惠尔血支持按时、足剂量、足疗程化疗的临床效果, 促进临床经验交流, 《中国癌症杂志》特举办“惠尔血支持癌症患者按时足剂量化疗有奖征文”活动, 现将征文活动事项通知如下:

征文内容:

- (1) 根据惠尔血应用于癌症患者, 支持癌症患者完成按时足剂量化疗的多病例、分组研究等临床研究, 其中患者类型及化疗方案不限。
- (2) 惠尔血支持按时足剂量化疗的个案报道(个案报道要求特异性与新颖性)。
- (3) 惠尔血在不同的化疗方案中的作用等。

征文要求及提交:

- (1) 为首次投稿, 未公开发表过。
- (2) 征文格式参照《中国癌症杂志》稿约要求, 撰写论文。
- (3) 请将论文电子文档, 通过邮件发送至: kirin2015zwhd@163.com(注明“征文活动”);
- (4) 请注明作者、单位、地址、职称、邮编和联系电话等信息。

征文截止日期:

截止日期为2015年12月31日(以E-mail发出时间为准)。

评选方法:

- (1) 由《中国癌症杂志》编辑部组织专家成立评审委员会, 以公正、公平的方式评选, 在征文截稿后评选2015年度获奖情况。设立一等奖2名, 二等奖5名, 三等奖15名, 并颁发获奖证书。
- (2) 获奖论文经《中国癌症杂志》审稿通过后可优先在《中国癌症杂志》发表刊登。
- (3) 征文活动一等奖获资助参加欧美学术会议一次; 二等奖获资助参加亚太学术会议一次; 三等奖获资助参加国内学术会议一次。
- (4) 全部论文将以《中国癌症杂志》编辑部名义颁发证书, 并编入《论文汇编》。

《中国癌症杂志》编辑部
协和发酵麒麟(中国)制药有限公司