

吸烟对吉非替尼联合放疗治疗化疗失败的 Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌患者临床疗效的影响

陈佳艳¹, 樊 旻¹, 朱冠山², 鹿亚超²

(1. 复旦大学附属肿瘤医院 放疗科(胸部肿瘤), 上海, 200032;

2. 阿斯利康 ICC TGx 实验室, 江苏 南京, 210004)

摘要: 目的 应用吉非替尼联合放疗治疗既往含铂类化疗方案失败的Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者, 观察吸烟与不吸烟患者疗效、生存以及 EGFR 突变率的差异。方法 40 例晚期 NSCLC 患者, 吉非替尼 250 mg/d, 自放疗第 1 天开始口服直至放疗结束后 60 d, 联合胸腔放疗(4 个剂量组)。收集患者组织 27 例, 血浆 40 份, 应用 ARMS 方法进行 EGFR 突变检测。结果 不吸烟患者中, 有效率 35%, 疾病控制率 90%。吸烟患者中, 有效率 25%, 疾病控制率 75%。不吸烟与吸烟患者中位生存时间分别为 14.6 个月(95% CI: 9.2~20.0 个月)和 10.7 个月(95% CI: 9.4~12.0 个月)($P=0.8$); 中位无疾病进展时间分别为 6.9 个月(95% CI: 4.0~9.7 个月)和 4.5 个月(95% CI: 3.4~5.6 个月)($P=0.7$), 1 年生存率两者分别为 70% 和 45%。在 27 例可分析的组织标本以及 40 份血浆中, 共检测出 9 例 EGFR 突变, 包括 6 例 19 号外显子的缺失突变(Del 19 突变), 2 例 21 号外显子的 L868R 点突变以及 1 例 T790M 点突变。其中, 与治疗有效相关的 8 例突变中, 5 例(25%, 5/20)为不吸烟患者, 3 例(15%, 3/20)为吸烟患者。结论 在以吉非替尼为组成部分的综合治疗中, 非吸烟患者治疗效果优于吸烟患者, EGFR 突变发生率在非吸烟组明显高于吸烟组。

关键词: 吸烟; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 吉非替尼; 放疗

中图分类号: R 734.2; R 730.231 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2012)01-0005-04

Impact of smoking on the clinical efficacy of gefitinib combined with radiotherapy after chemotherapy failure in the patients with stages Ⅲ and Ⅳ non-small-cell lung cancer

CHEN Jia-yan¹, FAN Min¹, ZHU guan-shan², LU Ya-chao²

(1. The Cancer Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200032;

2. ICC-TGx Lab AstraZeneca, Shanghai, 210004)

ABSTRACT: Objective To observe the clinical outcome and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation rate in smoking/never smoking advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients, who were treated with gefitinib and concurrent thoracic radiation (RT). **Methods** Patients of this study had gefitinib oral tablet, 250 mg/d, from the 1st day of RT until the 60th day after RT. Thoracic radiation was performed in four dose cohort. DNA was extracted from 27 tissue samples and 40 plasmas of 40 enrolled patients. Amplification Refractory Mutation System (ARMS) was used for analysis. **Results** In never smokers and smokers, response rate (RR), disease control rate (DCR) were 5%, 90% and 25%, 75% respectively. Overall survival rate was 14.6 m (95% CI: 9.2-20.0 m) and 10.7 m (95% CI: 9.4-12.0 m) ($P=0.8$) respectively. One-year survival rate was 70% and 45% respectively. EGFR mutation was found in 9 patients. Six were exon 19 in-frame deletion. Two (5%) were exon 21 point mutation L858R. Meanwhile, and one less common point mutation T790M in exon 20 was also identified, which has been reported as one possible explanation for resistance to gefitinib. Five EGFR activating mutation occurred in never-smokers and 3 in smokers.

收稿日期: 2011-11-22

通讯作者: 樊 旻, fanming01@gmail.com

基金项目: 吴阶平分子靶向专项基金、英国阿斯利康公司研究者主导型研究资助项目(FDA NCT 00497250)

Conclusion Never smoking NSCLC patients could get more benefits in gefitinib - based therapy than smoking patients. EGFR mutations are more frequent in never smokers.

KEY WORDS: smoking; non - small - cell lung cancer(NSCLC); epidermal growth factor receptor (EGFR); gefitinib; radiotherapy

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤,其中,80%~85%为非小细胞肺癌(NSCLC)。我国近年来肺癌的发病率和死亡率均呈显著升高趋势,已经成为癌症相关死亡的首要原因^[1-3]。在所有NSCLC病例中,约10%左右为不吸烟患者,在东亚人群中,这一比例则更高,约为20%~30%。据美国2009年的统计数据表明,所有肺癌导致的相关死亡中,10%~15%发生于不吸烟的患者,每年有16 000~24 000不吸烟患者死于肺癌,居不吸烟患者癌症相关死亡第6位^[4]。与既往或目前仍吸烟的患者相比,不吸烟肺癌患者往往多见于女性,发病年龄较早,病理类型以腺癌为主,能从一线化疗中获益。在分子靶向药物相关研究中也发现,应用包括吉非替尼在内的EGFR-TKI类药物治疗NSCLC患者,不吸烟的患者较既往吸烟的患者能够获得更好的疗效,同时得到更加明显的生存获益^[5]。后续研究发现,隐藏其中的分子生物学机制在于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变发生率的不同,不吸烟患者肿瘤EGFR突变发生率明显高于吸烟患者。EGFR基因某些位点的突变,是EGFR-TKI类药物的疗效预测因子。目前已知的突变达30余种,但85%~90%集中在19号外显子的缺失以及21号外显子的点突变。这两种突变的作用都是通过改变EGFR胞内区域的ATP结合部位的结构,从而增加癌细胞对吉非替尼的敏感性^[6]。因此,有学者认为,将吸烟与不吸烟的NSCLC患者细分为两个不同亚群,将有助于个体化治疗的实施。目前,国内外有些临床中心在无法进行突变检测的患者中,也将吸烟状态、肿瘤病理类型作为应用EGFR-TKI类药物的临床指征。

本研究旨在观察吸烟、不吸烟NSCLC患者接受吉非替尼联合胸腔放射治疗后的疗效与生存情况。同时,通过较敏感的富集阻抗突变检测系统(ARMS)检测患者组织以及血浆中EGFR突变,比较两组患者的EGFR发生率是否存在差异。

1 对象与方法

患者标本来源于上海复旦大学附属肿瘤医院

放疗科一项关于吉非替尼联合放疗治疗晚期NSCLC患者的I、II期临床试验。既往化疗失败的III、IV期经病理证实的NSCLC患者可入组。

治疗方案:吉非替尼自放疗第1天开始口服,250mg/d,直至放疗结束后2个月,若治疗有效,患者可继续自行服用,直至疾病进展。胸腔放疗分54、56、58、60 Gy这4个剂量组,常规分割,每组计划入组8名患者,只有当剂量限制性毒性(DLT)发生少于等于2人时,剂量方可递增至下个剂量组。

评价标准:治疗相关毒性依据National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE3.0标准进行评估。疗效依据RECIST标准进行评估。

肿瘤组织以及血浆中EGFR突变检测:肿瘤标本收集以及DNA抽提:肿瘤组织收集经过医院标本使用委员会通过。依据ICC-TGX lab的加热法流程(AstraZeneca, 上海, 中国)去除标本中石蜡并纯化DNA。血液标本收集以及血浆DNA抽提:全血样本的收集均经过病人本人知情同意后执行。离心后的血浆分离并冻存入-80摄氏度冰柜中保存备用。共40份血浆样本的DNA的抽提过程在AstraZeneca中国ICC-TGX lab使用QIAamp DNA blood mini kit (Qigen, valencia, CA)以及真空抽吸泵(Vacuum Protocol)完成。ARMS方法:Q-PCR荧光定量优化后,应用厦门艾德公司提供的ARMS试剂盒对于经过Q-PCR调整后的样本DNA进行EGFR突变的检测,具体依据说明进行。

2 结果

2.1 患者的一般资料

2007年6月~2009年12月间,共40例既往化疗失败的III、IV期NSCLC患者入组。其中,男28例,女12例,吸烟与不吸烟患者各为20例。所有患者肿瘤病理均经由本院病理科核片,腺癌35例,鳞癌4例,低分化癌1例。共收集可用以实验评估的组织标本27例(16例CT引导下肺穿刺标本,3例纤维支气管镜活检标本,8例手术标

本),血浆40份。

2.2 吸烟、不吸烟患者胸腔放疗联合吉非替尼治疗的毒性反应

至2011年10月5日末次随访。中位肺平均剂量(MLD)为1 202 cGy(579~1 587 cGy)中位V20为21%(9%~28%)。食道接受45 Gy和55 Gy照射的长度分别为8.4 cm(0~17.0 cm)和4.8 cm(0~15.2 cm)。肝脏、心脏平均剂量以及脊髓最大剂量均在方案限定的正常组织受量范围以内。总体而言,两组不良反应均为轻到中度。主要为肺炎、皮疹和食管炎。其他毒性反应,包括皮肤色素沉着、甲沟炎、口腔溃疡、恶心/呕吐,腹泻以及血液学毒性均较轻微。不吸烟与吸烟患者两组间无显著差异。所有毒性反应见表1。

表1 不吸烟/吸烟患者不良反应发生情况(%)

不良反应	不吸烟	吸烟
皮疹 G1~2	13(65)	11(55)
脱皮	3(15)	2(10)
口轻溃疡	4(10%)	0
肺炎 G1~2	15(75)	16(80)
食管炎/吞咽困难 G1~3	8(40)	8(40)
恶性/呕吐	2(10)	3(15)
腹泻	1(5)	1(5)
白细胞减少	1(5)	2(10)
血红蛋白减少	3(15)	0

2.3 吸烟、不吸烟患者胸腔放疗联合吉非替尼治疗的有效率

40例未观察到完全缓解的病例。就最佳疗

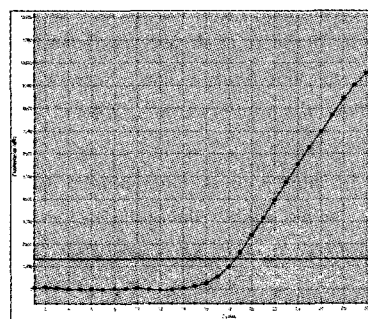
效而言,不吸烟患者中,7例患者(35%)出现部分缓解,11例患者(55%)疾病稳定,其余2例(10%)疾病进展,有效率35%,疾病控制率90%。吸烟患者中,5例(25%)出现部分缓解,10例(50%)疾病稳定,其余5例(25%)疾病进展,有效率25%,疾病控制率75%。尽管统计学上未提示差异,不吸烟患者有效率以及疾病控制率均高于吸烟患者。

2.4 吸烟、不吸烟患者胸腔放疗联合吉非替尼治疗的生存相关分析

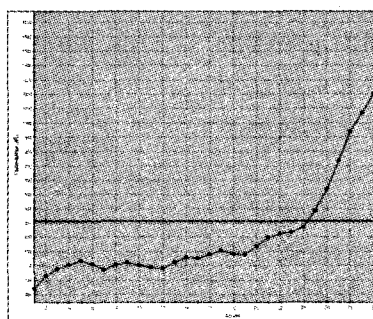
至2011年10月份末次随访,7例患者仍然存活,3例至今未出现疾病进展。不吸烟与吸烟患者中位生存时间分别为14.6个月(95% CI: 9.2~20.0个月)和10.7个月(95% CI: 9.4~12.0个月);中位无疾病进展时间分别为6.9个月(95% CI: 4.0~9.7个月)和4.5个月(95% CI: 3.4~5.6个月),1年生存率两者分别为70%和45%。

2.5 吸烟、不吸烟患者 EGFR 突变检出情况

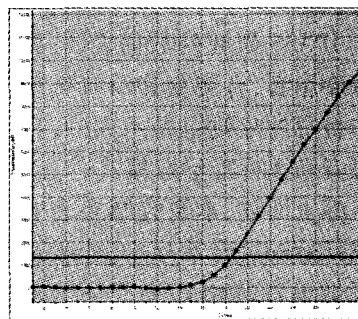
EGFR 突变不论出现在组织或血浆标本中均定义为突变阳性病例。在27例可分析的组织标本以及40份血浆中,共检测出9例 EGFR 突变,包括6例19号外显子的缺失突变(Del 19突变),2例21号外显子的L868R点突变(见图1)以及1例T790M点突变。其中,提示治疗有效的8例突变中,5例(25%, 5/20)为不吸烟患者,3例(15%, 3/20)为吸烟患者。



19-del 阳性



T790M 阳性



L858R 阳性

图1 EGFR 突变 ARMS 检测结果

3 讨论

本研究应用吉非替尼联合放疗治疗既往化疗失败的晚期 NSCLC 患者,在对非吸烟患者与吸烟患者进行临床获益的比较后发现,非吸烟患者无论治疗有效率,疾病控制率还是生存上均优于吸

烟患者,且治疗毒性无明显差异。EGFR 突变更多见于非吸烟 NSCLC 患者的组织或血浆中,这一结果与既往国内外报道一致^[7-11]。

随着以吉非替尼为代表的分子靶向药物在肺癌治疗中的成功应用,大量研究致力于该类药物的疗效预测以及适用人群筛选,迄今为止,EGFR

相关位点的突变是最为确定的效预测因子。EGFR 突变常常与不吸烟,肺腺癌,女性等临床特征密切相关。有研究提示 EGFR 突变可发生于 60%左右的非吸烟 NSCLC 患者^[12]。因此,患者烟草暴露状态与这一分子标志物的相关性,与 EGFR-TKI 类药物疗效的相关性,及其在筛选 EGFR-TKI 类药物适用人群中的作用究竟如何,引起许多学者的兴趣和关注。

引发肺癌的诸多因素中,吸烟一直是最为主要和确定的危险因子,与肺癌的发生、发展密切相关。目前认为,吸烟状态还与患者 EGFR 突变的发生率相关,并且与依赖 EGFR 突变信号传导通路的肺腺癌的发生关系密切。有研究提示,戒烟 20 年以上患者突变发生率与不吸烟患者类似^[12]。因此,有学者认为,不同亚群肺癌细胞的发生发展可能依赖不同的分子生物学机制,这些分子生物学改变又与烟草的暴露程度相关,例如,EGFR 突变常见于非吸烟患者,K-ras 或者 p53 的突变常见于与既往吸烟的患者。最近日本和韩国的两项研究环境中烟草暴露与 EGFR 突变相关性的研究得出了两个相悖的结论,日本学者的研究结果表明,环境中二手烟草的暴露与 EGFR 突变率呈正相关,暴露时间越长,EGFR 突变发生率越高,而环境中烟草暴露是目前较为认同的非吸烟 NSCLC 发生最主要的致病因素,这就解释了为何非吸烟患者中 EGFR 突变率高于吸烟患者。他们认为 EGFR 突变是非吸烟患者最为常见和独特的突变方式。而韩国学者的研究结果正好相反。最近 IPASS 研究的数据表明,即便同为不吸烟的肺腺癌患者,有突变和没有突变的患者一线应用吉非替尼的疗效也是不同的,目前对于不吸烟肺癌患者尚无标准治疗模式^[13]。

综上所述,本研究结果表明在以吉非替尼为组成部分的综合治疗中,非吸烟患者治疗效果优于吸烟患者,EGFR 突变发生率在非吸烟组明显高于吸烟组,一定程度上解释了两组间疗效的差异。是否应该以吸烟状态作为细分 NSCLC 的依据实施个体化治疗,仍需要大样本临床试验加以论证。

参考文献

- [1] Borras J M, Fernandez E, Gonzalez J R, et al. Lung cancer mortality in European regions[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(2): 159.
- [2] Tyczynski E, Bray J F and Parkin D M. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(1): 45.
- [3] Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003[J]. *CA Cancer J Clin*, 2003, 53: 5.
- [4] Thun M J, Henley S J, Burns D et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(5): 691.
- [5] Rudin C M, Avila-Tang E, Harris C C, et al. Lung cancer in never smokers: Molecular profiles and therapeutic implications[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(5): 5646.
- [6] Giaccone G. The role of gefitinib in lung cancer treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(12): 4233s.
- [7] Sun Y, Fang R, Gao B, et al. Comparable rate of EGFR kinase domain mutation in lung adenocarcinomas from Chinese male and female never-smokers[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(5): 647.
- [8] Kim H, Shim H. S, Chung J, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement[J]. *Cancer*, 2011, 15(2): 153.
- [9] D'Angelo P, Pietanza C, Johnson L, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2066.
- [10] Sholl L M. Lung adenocarcinoma with EGFR amplification has distinct clinicopathologic and molecular features in never-smokers[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21): 8341.
- [11] Seike M, Goto A, Okano T, et al. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(29): 12085.
- [12] Sholl M, Yeap Y, Iafrate A, et al. Lung adenocarcinoma with EGFR amplification has distinct clinicopathologic and molecular features in never-smokers[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21): 8341.
- [13] Kawaguchi, T, Ando M, Kubo A, et al. Long exposure of environmental tobacco smoke associated with activating EGFR mutations in never-smokers with non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(1): 39.