

· 临床研究 ·

吸烟状况对厄洛替尼治疗 晚期非小细胞肺癌疗效影响

黄逸生 杨衿记 杨艳 黄玉娟 廖日强 吴一龙

【摘要】背景与目的 厄洛替尼(erlotinib)是治疗晚期非小细胞肺癌的有效靶向药物之一,吸烟状况可能是影响厄洛替尼疗效的因素之一,本研究旨在探讨吸烟状况对厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效影响。方法 对接受过1个周期以上含铂化疗方案失败的晚期非小细胞肺癌患者,每天口服150 mg厄洛替尼直至疾病进展,观察不同吸烟状况患者使用厄洛替尼治疗的疗效、生存时间。采用Kaplan-Meier法分析比较两组间生存率差异。结果 2005年12月-2006年9月,共有48例入组厄洛替尼EAP(Expanded Access Program)项目,随访截止至2008年12月08日,中位随访时间为30个月。患者依从性为100%。吸烟组共有28例,有效率为32.1%(9/28),非吸烟组有20例,有效率为35%(7/20),吸烟组与非吸烟组之间有效率差异无统计学意义($P=0.836$)。采用Kaplan-Meier法比较不同吸烟状况间的无进展时间、总生存时间差异:吸烟组中位无进展时间为3个月,非吸烟组中位无进展时间为9个月,两组之间差异有统计学意义($P=0.033$);吸烟组中位生存时间为5个月,非吸烟组中位生存时间为17个月,两组之间差异无统计学意义($P=0.162$)。结论 对于不同吸烟状况的晚期非小细胞肺癌患者,厄洛替尼均有效,且对于非吸烟患者,无进展生存时间较长,差异有统计学意义。

【关键词】 肺肿瘤;非小细胞肺癌;厄洛替尼;吸烟状况

【中图分类号】 R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.12.08

The Impact of Smoking Status on the Efficacy of Erlotinib in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Yisheng HUANG, Jinji YANG, Yan YANG, Yajuan HUANG, Riqiang LIAO, Yilong WU

Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Yilong WU, E-mail: syylwu@live.cn

【Abstract】 **Background and objective** Erlotinib is a targeted treatment for advanced non-small cell lung cancer. Smoking status may be one of influencing factors of the efficacy of erlotinib. The aim of this study is to explore the impact of smoking status on the efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients with non-small cell lung cancer who had been previously treated with at least one course of platinum based chemotherapy received 150 mg oral doses of erlotinib once daily until disease progression. Response rate, progression-free survival, overall survival were analyzed in the different smoking status groups. *Kaplan-Meier* method was used to analyze the survival rate. **Results** Forty-eight patients were enrolled into the study from December 2005 to September 2006. We followed up these patients until 28th December, 2008. Median follow up time was 30 months. The compliance rate was 100%. The response rate was 32.1% in the smoking group and 35% in the never smoking group ($P=0.836$); The median progression-free survival was 3 months and 9 months, respectively ($P=0.033$). The median overall survival was 5 months and 17 months, respectively ($P=0.162$). **Conclusion** Erlotinib is an effective drug for advanced non-small cell lung cancer patients with different smoking status. Progression-free survival is better in the never smoking patients than the smoking patients.

【Key words】 Lung neoplasms; Non-small cell lung cancer; Erlotinib; Smoking status

肺癌是一种严重威胁人类生命和健康的常见肿瘤,其中非小细胞肺癌占肺癌总数的75%-80%,约1/3患者一

经确诊即为晚期肺癌。吸烟是肺癌最主要致病因素,目前欧美国家的研究显示,90%的男性肺癌和75%-85%女性肺癌可归因于吸烟^[1-3]。而亚洲国家的研究^[4,5]发现25%-50%女性肺癌归因于吸烟,男性肺癌却与欧美国家相似。为区别因吸烟而患肺癌的这一部分患者,将从未

作者单位: 510080 广州,广东省肺癌研究所,广东省人民医院肿瘤中心(通讯作者: 吴一龙, E-mail: syylwu@live.cn)

吸烟的而患肺癌的这一部分患者统称非吸烟肺癌 (lung cancer in the never smokers, LCINS)。目前,已有资料^[6]显示未吸烟肺癌患者对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的疗效较吸烟肺癌患者好,且敏感突变发生率也较高。至今国内未见关于吸烟状况与厄洛替尼长、短期疗效相关性报道。本文通过对2005年12月-2006年9月广东省人民医院48例接受厄洛替尼 (erlotinib) EAP (Expanded Access Program) 项目治疗的复治晚期非小细胞肺癌患者的临床资料进行分析,探讨吸烟状况对厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效影响。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 入组标准 ①组织学或细胞学诊断证实为无法手术切除的、局部晚期、复发或转移的IIIb/IV期非小细胞肺癌;②18周岁以上, ECOG体力状态为0-3分;③预期寿命至少为12周;④患者必须接受过至少1个方案化疗,但化疗方案不能超过2个,且患者从继往治疗相关毒性恢复 (CTC分级小于1级);⑤粒细胞计数 $>1.5 \times 10^9$,血小板计数 $>100 \times 10^9$;⑥血清胆红素必须小于正常上限的1.5倍;⑦血清肌肝小于正常上限的1.5倍或肌酐清除率大于60 mL/min;⑧对于可能怀孕女性,必须作妊娠试验且为阴性;⑨依从研究和随访程序,签署参加此临床试验的知情同意书;⑩有生育可能的患者必须采用有效的避孕措施。

1.1.2 排除标准 ①任何不稳定的全身性疾病 (包括活动性感染,高血压,不稳定心绞痛,充血性心力衰竭,肝、肾或代谢性疾病);②治疗之前应用过表皮生长因子受体抑制剂进行过系统的抗肿瘤治疗;③5年内患过其它恶性肿瘤 (治愈宫颈原位癌或基底细胞、鳞状上皮细胞皮肤癌除外);④排除新近诊断和或未进行手术或放疗的脑转移或脊髓压迫的患者;以前诊断并治疗过的中枢神经系统转移或脊髓压迫的患者,须有病情稳定至少2个月的证据;⑤任何显著的眼部异常,特别是严重的干眼征、干性角膜炎、或其它可能增加角膜上皮损害的疾病;⑥不能口服给药、需要静脉内高营养、之前进行过影响吸收的手术或有活动性消化道溃疡的患者;⑦哺乳期妇女。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 厄洛替尼由罗氏公司提供,剂量150 mg/次,口服,每日1次,直到肿瘤进展或因毒副作用不能耐

受而终止治疗为止。

1.2.2 疗效评价 主要终点指标为无肿瘤进展时间 (progression-free survival, PFS)、中位生存时间 (overall survival, OS)。次要终点指标为近期疗效和不良事件。

1.2.2.1 无肿瘤进展时间 定义为从服用厄洛替尼开始到肿瘤进展的时间。

1.2.2.2 近期疗效 治疗后第4周、第8周行胸部CT和相关部位的影像学检查,评价近期疗效。根据实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor, RECIST)^[7]分为:完全缓解 (complete response, CR),部分缓解 (partial response, PR),稳定 (stable disease, SD),疾病进展 (progressive disease, PD)。完全缓解+部分缓解为近期有效率 (response rate, RR),完全缓解+部分缓解+稳定为疾病控制率 (disease control rate, DCR)。完全缓解和部分缓解的患者需在4周后确认疗效。

1.2.3 毒性反应 根据美国国立癌症研究所制定的通用药物毒性反应标准 (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) 对各种不良事件进行评价。

1.2.4 随访 所有患者在疗效确定之后每8周复查1次,随访内容包括体检、胸部CT、血常规和血生化检查,临床有怀疑转移的患者加做该部位的影像学检查,如颅脑MRI、全身骨扫描或腹部CT检查,疾病进展停止服药的患者仍继续接受随访,但只观察终点事件的发生,随访截止时间为2008年12月8日,仍然生存的病例列为截尾数据。

1.2.5 试验启动前 经过医院伦理委员会批准,所有患者入组前均签署知情同意书。

1.3 统计分析 采用SPSS 13.0统计软件建立数据库进行统计分析,中位生存期和生存率用Kaplan-Meier的乘积估计法计算,并用采用Kaplan-Meier法比较组间差异,采用Breslow检验进行统计学检验。

2 结果

2.1 入组患者基线情况 48例患者中,男性33例,女性15例,中位年龄61岁,最小年龄34岁,最大76岁。鳞癌11例,腺癌36例,大细胞癌1例。IIIb期6例,IV期42例。吸烟28例,不吸烟20例。功能状态 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG评分): 0分1例,1分35例,2分6例,3分6例。既往接受过1个化疗方案治疗25例,接受过两个化疗方案23例。吸烟组与非吸烟组间病例基线特征比较见表1。

2.2 吸烟组与非吸烟组间有效率的比较 吸烟组共有28例,有效率为32.1% (9/28),非吸烟组有20例,有效率为35% (7/20),两组间疗效差异无统计学意义 (P=0.836)。见表2。

2.3 吸烟组与非吸烟组组间无进展时间的比较 吸烟组中位无进展时间3个月,非吸烟组中位无进展时间9个月。两组之间差异有统计学意义 (P=0.033)。见图1。

2.3 吸烟组与非吸烟组组间总生存时间的比较 吸烟组中位生存时间为5个月,非吸烟组中位生存时间为17个月。两组之间差异无统计学意义 (P=0.162)。

3 讨论

20世纪初叶,肺癌并非常见恶性肿瘤,但到了第一次世界大战时,随着男性吸烟比率升高,肺癌发病率在20世纪30年代开始升高,到20世纪80年代达高峰,而女性大规模吸烟是在第二次世界大战开始,女性肺癌发病率是在20世纪60年代开始上升,到目前,女性肺癌发病率正值高峰。近年,随着男性吸烟比例下降,肺癌发病率特别是男性有下降趋势。吸烟,包括吸二手烟,是引起肺癌主要原因。但在发生肺癌患者群体中,约有10%-15%患者终生未曾吸烟,这一比例在亚洲来说可能更高。非吸烟肺癌的病因包括:病毒感染、油烟、先前存在肺部疾病如结核等、职业和环境暴露因素如石棉和氡、遗传易感性等。在非吸烟肺癌中,女性较男性更为

表1 两组间患者基线特征比较

Tab 1 Clinical characteristics of two groups patients

Characteristics	Smoker	Non-smoker*	P
Histology			0.499
Adenocarcinoma	20	16	
Non-adenocarcinoma	8	4	
Age (years)			0.123
Median	61.9	57	
Gender			<0.000 1
Male	27	6	
Femal	1	14	
TNM stage			0.658
IIIb	4	2	
IV	24	18	
Performance Status*			0.446
0	1	0	
1	19	16	
2	3	3	
3	5	1	
Chemotherapy regimen			0.807
1	15	10	
2	13	10	

*ECOG: Eastern Clinical Oncology Group; *less than 100 cigarettes.

表2 两组间近期疗效差异卡方检验

Tab 2 Chi-Square Test of the efficacy of two groups

Smoking status	Efficacy		Total
	Response	Non-response	
Smoker	9	19	28
Non-smoker	7	13	20
Total	16	32	48

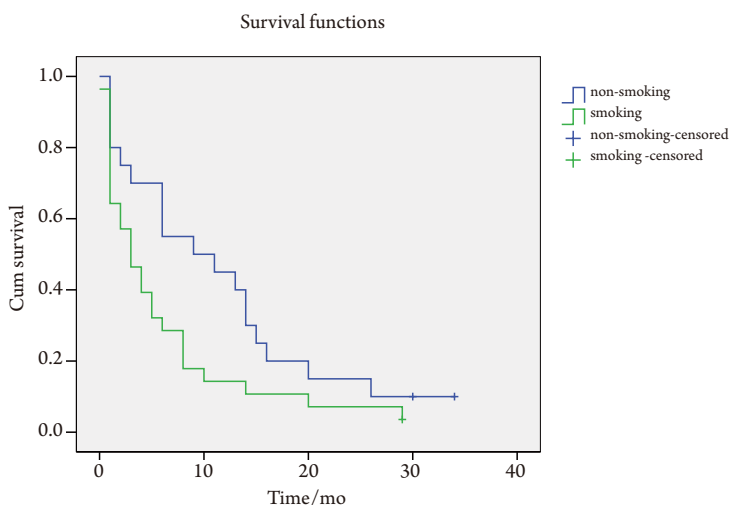


图1 两组间无进展生存曲线比较

Fig 1 Kaplan-Meier curve of progression free survival time

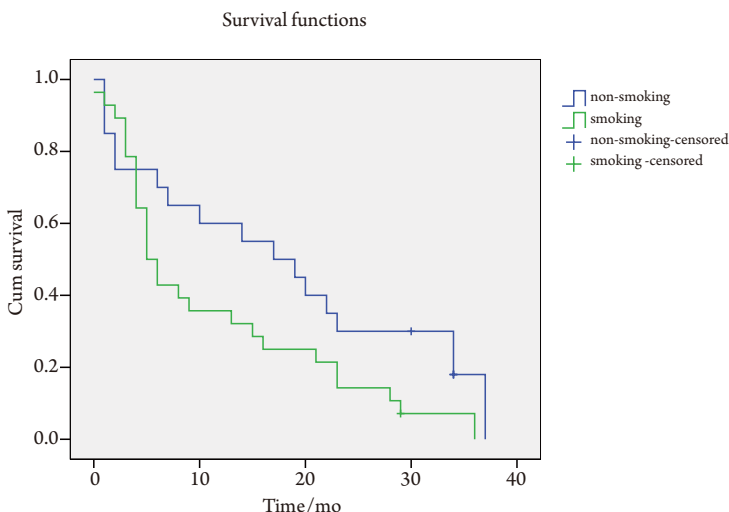


图2 两组间生存曲线比较

Fig 2 Kaplan-Meier curve of overall survival time

多见, 在中国约有50%以上的女性肺癌患者从未吸烟, 这些非吸烟肺癌患者病理类型绝大多数是腺癌或支气管肺泡细胞癌, 大细胞癌少见, 鳞癌或小细胞肺癌是相当罕见。有研究^[8]表明, 对于相同分期的肺癌而言, 非吸烟肺癌预后较吸烟肺癌要好, 如I期5年生存率分别为75%和62% ($P=0.02$), II期分别为53%和46% ($P=0.09$), III期分别为41%和36% ($P=0.13$), 对于吸烟史超过20包年的患者, 预后更差。显然, 非吸烟者肺癌是一类有别于吸烟者肺癌的、具有独特生物学行为的肺癌。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一种糖蛋白受体, 30%-60%的非小细胞肺癌高表达EGFR, EGFR一旦被激活, 可导致肿瘤细胞内酪氨酸激酶活化和受体自身磷酸化, 后者通过Ras-Raf-MAPK、JAK-STAT和PI3K-Akt等信号传导途径将信号传递到核内, 从而促使细胞增殖、血管生成、转移和抑制细胞凋亡^[9]。由于EGFR酪氨酸激酶 (EGFR-TK) 是EGFR通路中信号转导的必要条件, 因而成为肿瘤治疗的重要靶分子, 厄洛替尼 (Tarceva, erlotinib, OSI-774) 是继吉非替尼之后口服的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI), 其通过与ATP竞争性结合EGFR的胞内部分直接抑制EGFR酪氨酸激酶并减少EGFR的自身磷酸化作用, 从而抑制细胞周期进程、促进细胞凋亡、抑制血管生成、抑制肿瘤细胞浸润和转移。

目前已有研究^[10]显示EGFR-TKI靶向治疗的疗效与吸烟状况有明显关系, 如吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床试验发现, 非吸烟患者疗效明显高于吸烟患者 (36%:8%, $P<0.001$)。目前普遍认为EGFR-TKI靶向治疗敏感人群的共同特点是女性、非吸烟者、腺癌、东方人。为何非吸烟患者对EGFR-TKI靶向治疗更敏感, 目前认为吸烟和非吸烟群体发生肺癌可能存在不同的发病机制, 且两者在维持肿瘤存活和生长的信号传导通路上也大不相同。Hainaut等^[11]研究吸烟与非吸烟者p53突变谱存在明显差异 (GT transversions, 30%:10%; $P<0.0001$, χ^2 test), 提示两者在肿瘤发生机制上存在不同。有研究^[12]表明, 在非吸烟肺癌患者中, K-ras突变非常罕见, 而在吸烟的肺癌患者中, K-ras突变发生率却高达43% (43% vs 0%; $P=0.001$), 这进一步证实两者在肿瘤发生机制上存在明显不同。而更重要的是, Pao等^[13]研究从EGFR-TK基因中编码激活环的外显子入手, 分析81例吸烟的非小细胞肺癌结果发现只有4例的EGFR基因发生特定位点的突变, 而在15例非吸烟的肺腺癌患者中却发现7例突变 ($P=0.0001$), 在7例应用厄洛替尼治疗有效的患者中发

现5例突变, 而在10例对厄洛替尼原发耐药肺癌患者中却没有发现突变 ($P=0.003$)。Duykhanh^[14]报道采用直接测序法或限制性片段长度多态性的方法检查265份肿瘤标本后发现EGFR 19与21外显子突变情况与吸烟状况明显相关, 非吸烟患者67例中有34例突变 (51%), 曾经吸烟151例中29例突变 (19%), 目前吸烟患者47例只有2例突变 (4%), 相对于非吸烟患者来说, 在吸烟总数超过15包年患者 ($P<0.001$) 或戒烟时间少于25年的患者 ($P<0.02$) 中突变率尤其低, 研究在结论中甚至建议对于那些未能获取足够标本进行EGFR检测的患者可以通过吸烟状况来评估突变的可能性。综上所述, 吸烟与非吸烟肺癌两者由于致癌病因不同而导致基因突变谱存在明显差异, 非吸烟肺癌出现EGFR基因突变发生率更高。Tong^[15]报道在IPASS研究中, 在EGFR突变的患者中, 吉非替尼的客观有效率高达71.2%, 而在EGFR未突变的患者中, 吉非替尼的客观有效率却只有1.1%, 显然, EGFR突变与针对此靶点的药物疗效呈正相关, EGFR是否突变是预测靶向药物吉非替尼能否取得较好疗效的一个强有力的预测因子。

本研究针对不同吸烟状况的患者, 分析厄洛替尼治疗后的有效率, 结果发现厄洛替尼对不同吸烟状况患者均有效, 且有效率间无差异, 这与加拿大国家癌症研究院临床研究组 (NCIC) 进行的BR.21研究^[16]中所报道不同, 在BR.21研究中吸烟与非吸烟间有效率分别为3.9%和24.7% ($P<0.001$)。分析其中原因可能是本研究的样本量较少, 非吸烟组的有效率虽较吸烟组高, 但差异无显著性。对于无进展生存时间而言, 本研究中非吸烟与吸烟组间有差异且达到统计学差异, 这与国内陆舜等^[17]报道吸烟组中位无进展时间为4.67个月, 非吸烟组中位无进展时间为9.07个月, 差异未达到统计学差异 ($P=0.63$) 有所不同。对于总生存时间而言, 本研究中非吸烟组较吸烟组长, 但差异无统计学意义。

因此, 从本研究结果看来, 对于不同吸烟状况晚期非小细胞肺癌患者, 厄洛替尼均可能有效, 但吸烟状况是影响厄洛替尼疗效因素之一, 非吸烟患者较吸烟患者而言有更长无进展生存时间, 且差异有统计学意义。

参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- 2 Koo LC, Ho JH-C. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in non smokers. Int J Epidemiol, 1990, 19 (suppl 1): S14-23.

- 3 Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: Epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol*, 2003, 4(1): 45-55.
- 4 Toh CK, Wong EH, Lim WT, *et al*. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Chest*, 2004, 126(6): 1750-1756.
- 5 Lee C, Kang KH, Koh Y, *et al*. Characteristics of lung cancer in Korea, 1997. *Lung Cancer*, 2000, 30(1): 15-22.
- 6 Gazdar AF. Lung cancer in never smokers: A different pathway. *Am Soc Clin Oncol Educational Book*, 2005, 619-621.
- 7 Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- 8 Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest*, 2007, 132(1): 185-92.
- 9 Han BH. Bio-immune targeted cancer therapy. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2006. 6. [韩宝惠. 肿瘤生物免疫靶向治疗. 上海: 上海科技出版社. 2006. 6.]
- 10 Miller VA, Kris MG, Shah N, *et al*. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6): 1103-1109.
- 11 Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G→T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis*, 2001, 22(3): 367-374.
- 12 Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, *et al*. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the *K-ras* gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*, 2001, 92(6): 1525-1530.
- 13 Pao W, Miller V, Zakowski M, *et al*. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(36): 13306-13311.
- 14 Pham D, Kris MG, Riely GL, *et al*. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol*, 2006, 24(11): 1700-1704.
- 15 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- 16 Shepherd F, Rodrigues PJ, Ciuleanu TE, *et al*. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- 17 Lu S, Li ZM, Cheng BJ, *et al*. The evaluations of advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib. *China Oncology*, 2007, 17(9): 711-715. [陆舜, 李子明, 成柏君, 等. 厄洛替尼治疗复治晚期非小细胞肺癌的临床分析. 中国癌症杂志. 2007, 17(9): 711-715.]

(收稿: 2009-08-31 修回: 2009-11-11)

(本文编辑 丁燕)

· 启事 ·

解基严、周清华主译《心胸外科学精要》已出版

该书由国际最权威的心胸外科专家所著。英文原版书一经问世，即受到广大心胸外科医师的喜爱，拥有众多读者。

作者在编写上独具匠心，使得本书秉承了经典教科书的传统和临床手术学的风格，取二者之精华。全书分为3篇，共101章，全面而系统地论述了胸部外科、成人心脏病的外科治疗和先天性心脏病的外科治疗等内容。

此次引进的是该书的最新版本。在第一版的基础上，作者又添加了近几年心胸外科领域的最新理论、临床决策及手术方式。包括各种内窥镜手术、微创手术、肺移植、心肺移植、机器人手术、小儿心脏移植、小儿瓣膜手术以及临床数据库建立等。此外，每章结尾都配有编者评述，对该章所涉及的各种学术观点、最新进展及临床实际问题做出精辟的分析及点评，并附有权威性参考文献，以拓展读者的知识面。

本书对于承担临床繁忙工作的一线心胸外科医师而言，不失为一本图文并茂、条理清晰、实用性强的案头书，对初涉心胸外科领域的青年医师，也是一部极好的专业参考书。它可以帮助读者在较短时间内理解心胸外科相关的基础理论、各种学术观点、实用技术及发展趋势。

本书由北京大学人民医院心脏中心副主任解基严教授和天津医科大学总医院周清华教授担任主译，由国内多家医院的心胸外科界同仁共同翻译。相信这部著作的引进出版，会使我国广大心胸外科医师从中获益，并推动我国心胸外科技术向更先进的水平发展。