

· 临床研究 ·

EGFR-TKI治疗肺腺癌疗效与胸部CT特征相关性研究

王毓洲 宁晓红 周建凤 陈书长

【摘要】 背景与目的 许多研究结果证明:应用表皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib)治疗非小细胞肺癌对非吸烟的肺腺癌患者疗效较高。本研究旨在探讨EGFR-TKI治疗肺腺癌的疗效与胸部X线CT表现之间的关系。方法 分析2004年1月1日至2007年3月31日期间在北京协和医院肿瘤内科门诊和住院的含铂方案治疗后进展的晚期肺腺癌患者37例,男20例,女17例,年龄54-85岁(平均67.5岁)。给予吉非替尼250 mg或者埃罗替尼150 mg,每日一次口服,持续用药至病情进展。每2个月进行胸部增强CT扫描并随访,参照RECIST 疗效评价标准进行评估,同时对病变CT特点进行分析。结果 本组应用吉非替尼治疗28例,埃罗替尼治疗9例,其中治疗受益者21例,包括部分缓解7例,稳定14例,无完全缓解病例,进展16例。CT特征分析表明,胸内转移灶在3个以上或者弥漫性病变者受益率占79.9% (15/19),1-2个结节病灶受益率占33.3% (6/18),两者比较具有统计学意义。 $P < 0.05$ 。有胸腔积液者受益率占73.1% (19/26),无胸腔积液者受益率为22.2% (2/9), $P < 0.05$ 。增强CT扫描可分析的21名患者结节共70个,中等以上强化的结节治疗后病变好转率67.4% (31/46),无强化者好转率37.5% (9/24), $P < 0.05$ 。而性别、肿瘤大于3 cm和病灶边缘光滑与否与疗效之间的关系无统计学差异($P > 0.05$)。受益组与进展组比较中位生存期无统计学差异。Cox回归分析表明影像学表现不能成为独立预后因素(总HR值为0.766, $P > 0.05$)。结论 EGFR-TKI治疗肺腺癌,CT表现为多发转移或弥漫性病变、胸腔积液和局部病灶中等增强者治疗受益率高,这些指标对疗效有一定疗效预测作用,但与预后的关系尚待探讨。

【关键词】 肺肿瘤 计算机体层扫描 抗肿瘤制剂 表皮细胞生长因子受体 酪氨酸激酶抑制剂

【中图分类号】 R734.204 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2008.02.027

Analysis of Treatment Response and Chest CT Characteristics for Patients treated by EGFR-TKI in Relapse Advanced Lung Adenocarcinoma

WANG Yuzhou, NING Xiaohong, ZHOU Jianfeng, CHEN Shuchang

Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Yuzhou, E-mail: wangyuzhou@hotmail.com

【Abstract】 **Background and objective** For previously treated recurrent non-small cell lung cancer, many studies have proven that inhibitors of the tyrosine kinase of epidermal growth factor receptor (EGFR-TKI), such as gefitinib and erlotinib can increase survival, especially in non-smoker adenocarcinoma. The objective of this study is to investigate the relationship between the characteristics of chest Computed tomography(CT) and objective response of gefitinib and erlotinib for recurrent lung adenocarcinoma. **Methods** Thirty-seven patients with recurrent advanced lung adenocarcinoma were treated from Jan 1, 2004 to Mar 31, 2007 in our department. The patients consisted of 17 males and 20 females previously treated with 1-6 cycle of platinum-based chemotherapy. The age changed from 54 to 85 yrs (media 67.5 yrs). The gefitinib and erlotinib was given 250 mg and 150mg respectively per day until disease progression. The characteristics of chest CT were evaluated before therapy and reviewed every 2 month as follow up. The objective response was analyzed according to RECIST system. **Results** In 37 patients, 21 patients benefited (including 7 partial response and 14 stable disease) from the treatment. Chest CT characteristic analysis showed that, the benefit rate was 79.9% (15/19) in patients with greater than 3 metastasis of lung or diffused disease, vs. 33.3% (6/18) in others, $P < 0.05$; the benefit rate was 73.1% (19/26) and 67.4% (31/46) respectively in patients with pleural effusion and moderate contrast disease focus in enhancement CT scanning, vs. 22.2% (2/9) and 37.5% (9/24) in patients without pleural effusion and non-enhancement respectively, $P < 0.05$. But Cox

regression analyses show no relationship between CT presentation and progress free survival (PFS) or overall survival (OS), HR, 0.766, $P>0.05$. **Conclusion** For advanced lung adenocarcinoma, CT presentation of multiple metastasis of lung or diffused disease, pleural effusion and enhancing contrast disease focus may be a predictor for response when treated by EGFR-TKI. But those CT character does not represent as independent factor for prognosis.

【Key word】 Lung neoplasms Computed tomography Antineoplastic agent Epidermal growth factor receptor Tyrosine kinase inhibitor

非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)已成为肿瘤的首要死亡原因。按照WHO分型, NSCLC中腺癌占55%, 70%的患者诊断时已届晚期, 含铂的两药联合方案为首选治疗, 复发后表皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(inhibitors of the tyrosine kinase of epidermal growth factor receptor, EGFR-TKI)疗效与多西紫杉醇等二线化疗药物比较毒副反应更少^[1], EGFR-TKI类药物吉非替尼可治疗化疗失败的NSCLC, Thatcher等^[2]报道的ISEL III期临床试验与安慰剂比较, 中位生存期没有延长, 但亚组分析表明对亚裔、女性、非吸烟的肺腺癌患者可延长中位生存期。因此, 研究者在临床工作中对符合肺腺癌、终身未吸烟的患者应用了EGFR-TKI吉非替尼和埃罗替尼治疗, 为了探寻更多的临床疗效预测指征, 对治疗前后CT表现特征和疗效进行分析, 以探讨两者之间的关系。

1 资料与方法

1.1 资料 选择我科2004年1月1日至2007年3月31日期间门诊或住院的无吸烟史的肺腺癌患者, 共37例, 年龄54-85岁, 平均 67.5 ± 6.2 岁, 男性17例, 女性20例, PS为0-2。所有患者在诊断后均进行了1-6周期的含铂方案化疗, 9例患者为手术及化疗后复发者, 28例患者为局限晚期治疗后续进展。所有患者进行EGFR-TKI治疗前均进行了头颅MRI、胸腹平扫及增强CT扫描和骨扫描检查, 均为IV期病变, 5例脑转移患者先进行了头颅放疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗和评价方法 EGFR-TKI制剂吉非替尼 250 mg或者埃罗替尼150 mg, 均每日一次口服直至病情进展, 每2个月复查胸腹平扫及增强CT扫描1次并进行随访。参照RECIST评价标准评价疗效, 治疗后以达到最大疗效为准, 根据客观反应率将患者分为受益组(完全缓解+部分缓解+稳定)和进展组(进展)。无进展生存时间(Progress free survival, PFS)的计算自EGFR-TKI治疗之日开始至病情进展或者失访为止, 总生存期(overall survival time, OS)开始时间同前, 计算至

患者死亡或者失访为止, 并计算平均生存时间(mean survival time, MST)。

1.2.2 胸部CT检查方案 采用SIMENS 64层增强型CT机, 先行胸部定位相, 进行胸部平扫条件为: 120 kv、130 mAs、准值 $24\text{ mm}\times 1.2\text{ mm}$ 、Pitch值1.15及层厚7.0 mm。再行胸部增强扫描, 经肘静脉注入碘海醇300 mg I/80 mL, 注射速度2 mL/s延迟时间30 s, 纵隔窗宽400, 高位40, 肺窗宽1200, 高位-600。

1.2.3 胸部CT影像分析 为了使评价具有客观性和重复性, 按照X-CT的评价方法, 对患者胸部CT影像主要关注以下方面: ①病变大小: 按照病变最大结节长径分为 $>3\text{ cm}$ 或者 $\leq 3\text{ cm}$ 的病变; ②数目: 主要观察大于1 cm的病变, 分为3个以下结节组和3个及以上结节组, 后者包含弥漫分布的病变类型; ③胸腔积液: 分为有或者无胸腔积液组, 不计算量的多少。④病灶密度: 以典型病灶的平均CT值计算; ⑤边缘: 边缘光滑, 或者虽有分叶征但界线清楚者归为边缘光滑组, 有伪足、棘状突起或者有毛刺征者归为边缘不规则组; ⑥病灶增强: 在增强扫描中报告有病灶中等强化或者增强扫描后CT值增加20 Hu单位者归为病灶增强组, 分析每个病灶治疗后变化, 缩小30%为好转(图1)。

1.2.4 统计处理 率的比较采用卡方检验, 平均值比较采用 *t* 检验。DFS和OS的计算采用kaplan-mayer方法, 应用Cox多因素回归方法, 分析DFS、OS和MST与CT特征之间关系, 统计分析中使用了EPI和SPSS 12.0统计软件。

2 结果

2.1 患者临床和CT特征与近期疗效的关系 本组应用吉非替尼治疗患者28人, 埃罗替尼治疗9人, 有4例吉非替尼治疗者后改服埃罗替尼, 埃罗替尼治疗者有3例改服吉非替尼, 3例骨转移患者进行了转移灶放疗, 3例在EGFR-TKI治疗期间穿插了化疗。其中治疗受益者21例, 包括部分缓解7例, 稳定14例, 无完全缓解病例, 进展16例。CT特征分析表明, 胸内转移灶在3个以上或者弥漫性病变者受益率占79.9% (15/19), 1-2个结节病灶者受益率占33.3% (6/18), 两者比较差异有统计学

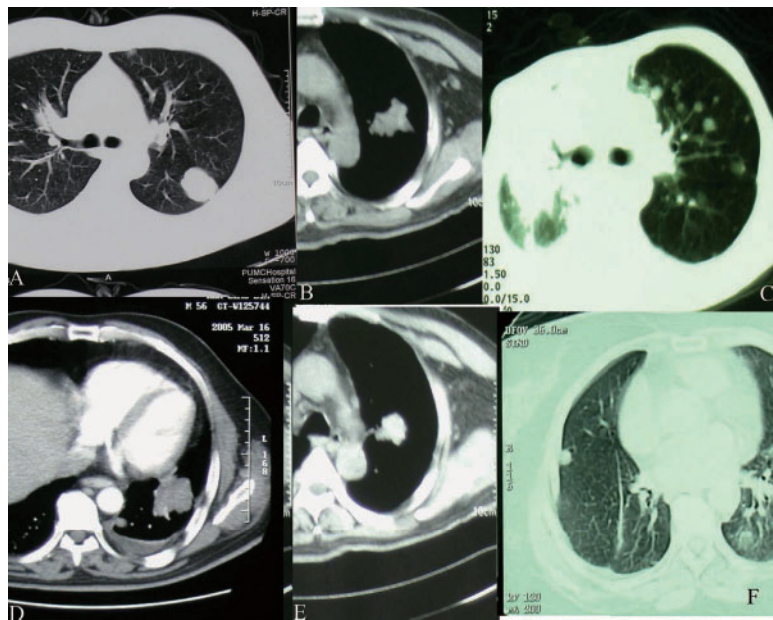


图 1 胸部CT特征分类

A, D, 病灶边缘状况; B, E, CT增强扫描后病灶中等强化现象; C, F, 多发肺部转移灶和弥漫性表现。

Fig 1 Chest CT characteristic analysis

A, D, characteristics of mass margin; B, E, moderate contrast focus in CT scan; C, F, metastasis and diffused disease.

意义, $P < 0.05$ 。有胸腔积液者受益率占73.1% (19/26), 无胸腔积液者受益率为22.2% (2/9), 两者比较有显著性差异, $P < 0.05$ 。增强CT扫描可分析的21名患者结节共70个, 中等强化的结节治疗后病变吸收有效者占67.4% (31/46), 无明显强化组占37.5% (9/24), 两者比较有显著性差异, $P < 0.05$, 说明增强扫描后病灶有中等以上强化特征的结节对EGFR-TKI治疗有更好的反应性。而肿瘤大于3cm、性别和病灶周边光滑与否与疗效之间的关系无统计学差异 ($P > 0.05$) (表1)。

2.2 CT特点对预后的影响 本组37例患者中, 随访至研究结束日为止, 25例死亡, 共有4例失访, 应用Kaplan-Mayer方法, 计算本组患者的PFS为 4.6 ± 3.7 月, MST为 8.6 ± 4.3 月, 应用Cox回归分析方法, 对上述有统计学差异的CT病灶特点即病变数目、边缘状态和增强扫描病灶明显强化的与EGFR-TKI治疗有效组和无效组的OS时间进行比例风险分析表明, 这些特点对预后影响无统计学差异 (总HR值为0.766, $P > 0.05$), 治疗受益组和进展组MST中位数分别为9.6个月和3.4个月, 但因例数少, 也未达到统计学差异 (表2)。

3 讨论

目前临床上常规使用的治疗NSCLC的细胞毒类药

物, 其作用机制为抑制细胞DNA的合成和/或有丝分裂, 因此对肿瘤细胞的杀伤缺乏选择性。对一线治疗失败或者复发患者的反应率不到10%。近20年来, 随着对NSCLC分子生物学和细胞生物学研究的不断深入, 发现NSCLC癌细胞中有多个癌基因的编码蛋白为生长因子或生长因子受体, 其中最为重要的是erb癌基因编码的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族。该受体家族由细胞外的配体结合部分、跨膜部分和含有磷酸化酶的细胞内部分构成。通常配体与两个受体相结合形成二聚体, 进而激活肿瘤细胞内一系列的信号传导通路, 调节肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、转移和血管生成等。正常支气管粘膜EGFR表达仅见于基底层细胞, 而细胞发生癌变时, EGFR的表达逐渐增加。大部分NSCLC均表达EGFR, 其中鳞癌表达率为85%, 腺癌和大细胞癌为65%, 而小细胞肺癌则EGFR表达较少, 因此, EGFR成为NSCLC治疗的一个较理想的靶点^[3]。抑制这一靶点, 可以抑制癌细胞周期的增殖、抑制血管生成, 同时诱导肿瘤细胞的凋亡。

吉非替尼和埃罗替尼均为小分子EGFR-TKI, 这两种药物分子结构相似, 都能阻断细胞增殖信号传导通路, 抑制细胞生长^[4]。在ISEL研究中, 对接受含铂类和/或泰素帝化疗方案治疗失败的晚期NSCLC, 每天口服吉非替尼250 mg与安慰剂比较, 中位生存期分别为7.6月8.1月,

表 1 NSCLC患者临床特征和化疗疗效的关系

Tab 1 Relationship between Treatment Response and Chest CT Characteristics in NSCLC patients

Characteristic	No. of patients (or Mean ± SD)	Efficacy (n or Mean ± SD)		P value
		Benefit group	Progress disease	
Age (mean ± SD, years)	67.6 ± 6.4	69.6 ± 7.0	66.9 ± 8.0	0.667*
Sex: (n)	37	21	16	
male	17	11	6	0.370
female	20	10	10	
Longest diameter of Tumor				
>3cm	4	1	3	0.170
≤3cm	33	20	13	
No. of tumor				
>3cm	19	15	4	0.005
≤3cm	18	6	12	
Margin of tumor				
Smooth	16	11	5	0.205
Non-smooth	21	10	11	
Tumor density (Hu)	43.6 ± 5.8	42.6 ± 6.4	52.4 ± 5.3	0.279*
Pleural effusion				
No	9	2	7	0.016
Yes	26	19	9	
Moderate contrast **				
Yes	46	31	15	0.039
No	24	9	13	

* t test, other chi square test

** calculate multiple evaluable focus in 21 patients

表 2 不同治疗效果与胸部CT特点OS的多因素回归分析

Tab 2 Cox regression analyses of treatment efficacy and CT presentation

Characteristics	MST*(m)		P value	HR**	95% confidence interval
	Benefit group	Progress group			
No. of tumor					
>3cm	4.4	3.1	0.864	1.02	0.87-1.15
≤3cm	9.6	4.2			
Margin of tumor					
Smooth	9.3	9.3	0.988	1.01	0.97-1.67
Non-smooth	10.9	7.2			
Moderate contrast					
Yes	7.0	6.2	0.670	1.43	1.05-2.14
No	8.3	8.2			

*MST, median survival time

**HR, hazard ratio

无统计学差异。而在埃罗替尼随机双盲III期临床试验(Br21 trial)中, 731例IIIB或者IV期、PS等于0-3的NSCLC患者, 按照2:1的比例进行埃罗替尼与安慰剂比较, 接受埃罗替尼治疗的MST为6.7个月, 安慰剂组仅为4.7个月, (HR, 0.70; $P < 0.001$), 此试验证明了埃罗替尼二线治疗能够延长生存期^[5]。亚组分析二者对具有亚裔、女性和腺癌这些临床特点的NSCLC疗效较好, 应用埃罗替尼治疗, 女性与男性比较, 客观反应率为14%比4%, 腺癌与非腺癌比较为14%比4%, 吸烟与非吸烟比较为24%比6%。此后的III期临床试验(Intest 721)比较了吉非替尼与多西紫杉醇单药二线治疗NSCLC, 发现两者疗效相当, 而吉非替尼治疗组患者生命质量较好^[6]。因此, EGFR-TKI成为二线治疗NSCLC的新选择。

由于EGFR-TKI在临床治疗中, 对患者具有选择性, 因此如何预测疗效成为临床医生关注的焦点, 吉非替尼治疗的研究表明, 肿瘤缓解率与EGFR突变关系密切, EGFR突变的基因拷贝数与临床疗效相关, 而EGFR高表达与治疗效果关系不密切。但埃罗替尼的临床研究中, 未检测到EGFR突变或高表达的患者也有效, 在预后因素差的状况如白种人、吸烟和非腺癌, 使用埃罗替尼治疗的患者, 与服用安慰剂组比较, 死亡的风险也下降。研究还发现K-ras突变者对EGFR-TKI治疗反应欠佳, 由于这些分子生物学方法研究的结论尚有歧义, 未在临床上推广应用^[7-8]。EGFR-TKI治疗效果与胸部CT特征之间的关系研究尚未见报道, 由于肺癌的生物学行为可以表现为不同特征的影像改变, 如鳞癌和小细胞肺癌多为中央型肺癌, 腺癌多为外周型起病等, 因此, 我们推测不同的影像表现, 肺癌对治疗的反应性可能不同, 我们对我科收治的晚期不吸烟的肺腺癌患者应用EGFR-TKI治疗后, 分析了胸部CT检查的特点和疗效之间关系, 结果表明, 虽然Cox多因素回归分析, 影像学表现不能成为独立预后因素, 但EGFR-TKI治疗后, 胸内转移灶在3个以上或者弥漫性病变者、有胸腔积液和增强CT扫描时中等以上强化的病变疗效更高, 我们

认为EGFR-TKI治疗肺腺癌, CT表现可能对疗效有一定预测作用, 但因样本量少, 与预后的关系尚待进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 Gkiozos I, Charpidou A, Syrigos K, et al. Developments in the treatment of non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C): 2823-2827.
- 2 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, ISEL). *Lancet*, 2005, 4(366): 27-1537.
- 3 Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*, 2005, 14(353): 172-187.
- 4 Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*, 2005, 14(353): 133-144.
- 5 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 14(353): 123-132.
- 6 Douillard JY. A phase III survival study compare gifitinib (IRRISA) 250mg vs. docetaxel in patient with advanced NSCLC who have previously received platinum-based chemotherapy (Interest trial 721). 12th world conference on lung cancer (Meeting Presentation). Seoul, Korea. September 2007.
- 7 Sequist LV, Joshi VA, Jänne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist*. 2007, 12(1): 90-98.
- 8 Itaya T, Yamaoto N, Ando M, et al. Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 2007, 98(2): 226-230.

(收稿: 2008-02-18 修回: 2008-03-17)
(本文编辑 南娟)