

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2004.04.07

肺癌分子靶向治疗

# 吉非替尼(Gefitinib)对非小细胞肺癌的脑部转移具有疗效

蔡俊明 丘昭华 刘家伶 蔡佩君 彭瑞鹏

**【摘要】** 目的 比较分析吉非替尼对不同体能表现、既往不同化疗次数、有或无脑部转移病灶的非小细胞肺癌患者的治疗结果。方法 总共有 76 例患者参加试验。结果 患者的疾病控制率为 63.2% (95%CI 为 52.1%~74.3%),无疾病恶化生存期的中位数为 5.0 个月(95%CI 为 3.5~6.6 个月),整体生存期的中位数为 9.9 个月(95%CI 为 4.9~14.8 个月)。其中具有可测量病灶的 57 例患者的客观反应率为 33.3% (95%CI 为 20.7%~46.0%)。76 例患者中有 21 例患者同时具有可评估的颅内及颅外病灶,其中 17 例(81.0%)对吉非替尼有相同的颅内及颅外肿瘤反应,而出现脑部转移并不影响患者的生存期。药物引起的副作用大部分是中等反应,仅 5 例患者发生不可耐受的毒性,其中 4 例(5.8%)为间质性肺炎。结论 吉非替尼对非小细胞肺癌的脑部转移有疗效,值得进一步设计随机临床试验观察单剂吉非替尼治疗或加上其它形式的治疗在脑部转移的非小细胞肺癌患者中所扮演的角色。

**【关键词】** 吉非替尼 脑部转移 非小细胞肺癌

**【中图分类号】** R734.2

**Gefitinib is active in patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer** TSAI Chunming\*, CHIU Chaohua, LIOU Jialing, TSAI Peijiun, PERNG Reuryperng. \* Section of Thoracic Oncology, Chest Department, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, China

Corresponding author: TSAI Chunming, E-mail: cmtsai@vghtpe.gov.tw

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy of gefitinib to non-small cell lung cancer (NSCLC) patients irrespective of their performance status, number of prior treatment regimens and the presence of brain metastasis. **Methods** A total of 76 patients were enrolled. **Results** For all enrolled patients, the disease control rate was 63.2% (95% CI, 52.1%--74.3%) with a median progression-free survival of 5.0 months (95% CI, 3.5--6.6 months) and median overall survival of 9.9 months (95% CI, 4.9--14.8 months). Fifty-seven patients had measurable lesions and the objective response rate was 33.3% (95% CI, 20.7%--46.0%). Twenty-one patients had simultaneously assessable intracranial and extracranial lesions, 17 of them (81.0%) showed comparable tumor response. There was no survival difference between the patients with and without metastatic brain disease. Most drug-related adverse events were mild. Intolerable toxicities happened in 5 patients, 4 of them were interstitial pneumonia (5.8%). **Conclusion** Gefitinib is active in patients with brain metastasis from NSCLC. It is feasible to conduct randomized trials to identify the role of gefitinib alone or in combination with other modality in the treatment of NSCLC patients who have metastatic brain lesion(s).

**【Key words】** Gefitinib Brain metastasis Non-small cell lung cancer

肺癌是许多国家癌症死亡的首要原因,在台湾非小细胞肺癌占有所有肺癌的 85%,5 年生存率小于 15%<sup>[1]</sup>。晚期非小细胞肺癌约有 30% 的患者发生脑部转移<sup>[2,3]</sup>。假若患者的原发病灶控制良好,外科手术或立体放疗都是治疗颅内单一病灶的可行选择,患者的长期生存率高;可惜的是大部分患者都有多处脑

转移且/或颅外的疾病也未获良好的控制。目前全脑放疗是对这一类患者的标准治疗,然而患者预后差,中位生存期只有 3~4 个月<sup>[4]</sup>。因为有血液-脑部屏障的存在,所以过去认为全身性的化疗药物无法到达脑部,然而最近许多临床研究显示出乳腺癌、生殖细胞肿瘤及小细胞肺癌等肿瘤之颅内及颅外病灶却对化疗有相当的反应率<sup>[5-7]</sup>;许多针对非小细胞肺癌的三期临床试验也有相似的结果<sup>[8-11]</sup>。

作者单位:台北荣民总医院胸腔部胸腔肿瘤科(蔡俊明、丘昭华、刘家伶、蔡佩君),胸腔部(彭瑞鹏);暨阳明大学医学院内科学系(蔡俊明、丘昭华、彭瑞鹏)(通讯作者:蔡俊明,E-mail: cmtsai@vghtpe.gov.tw)

吉非替尼(Gefitinib,或称 Iressa 或 ZD1839,阿斯

利康药厂制)是一种对实体肿瘤常表现的表皮生长因子受体的酪氨酸激酶活性具有选择性的口服型抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor),能有效治疗晚期非小细胞肺癌。两个大型的 I 期临床试验(IDEAL-1 及 IDEAL-2)显示用吉非替尼对曾经接受过大量化学治疗的患者进行单剂的救援治疗有相当明确的疗效<sup>[12,13]</sup>,然而吉非替尼对颅内病灶的疗效仅有少数病例报告,资料仍嫌不足。下列理由支持我们应进一步探讨:第一,目前的化疗已经能够有效地延长患者的生存期<sup>[14]</sup>,越来越多的患者在病程中会出现脑部转移,因此,我们探讨吉非替尼能否有效治疗这些患者,此其时也;第二,发生脑部转移通常是后期的肺癌患者,体能表现较差,接受传统放疗及化疗容易受毒性的影响,相比之下,使用吉非替尼少了许多副作用,是比较安全的;第三,治疗脑部转移患者的药物不仅要能同时改善颅内及颅外肿瘤病灶,还要作用快速,而吉非替尼具有耐受性良好及肿瘤反应快速的特性,因此是治疗颅内转移病灶很有潜力的一个选择。在此,我们提供以吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者颅内及颅外病灶的经验。

## 1 资料与方法

**1.1 患者** 由过去的经验,我们预期吉非替尼的毒性温和、安全性高,因此我们计划纳入一群能真实反映出各种临床状况的患者,也希望能藉此提供给晚期患者多一个治疗的选择。选取研究患者的准则有下列几点:经组织学或细胞学检查诊断,且临床上确认为不能手术的患者;并不局限于有良好体能表现或有可测量的肿瘤病灶的患者。如果患者的体能表现只有 3~4,但有可评估的病灶亦纳入本研究,除非预估患者生存难以超过一周;曾经接受过铂类药物化疗但失败,或从未接受过任何化疗但在诊断时即发现其体能表现差且对化疗有高风险性的患者;有颅内转移但无或轻微神经系统症状的患者亦纳入本研究,一旦患者有神经系统症状出现或征候恶化,即安排全脑放疗。

本试验之治疗流程由台北荣民总医院人体试验委员会审查通过认证,并根据赫尔辛基宣言及良好临床试验指导方针执行,所有受试者在加入本试验前皆填写受试同意书。

**1.2 治疗** 所有的患者每天固定给予吉非替尼 250 mg 的口服剂量,试验期间不提高剂量也不间断,患者持续接受吉非替尼治疗直到发生不可忍受的毒性或疾病恶化或死亡。此外,试验期间不得同时进行任何其它的化疗或放疗。本试验最主要的目的是探讨吉

非替尼的肿瘤反应率及疾病控制率,所以试验的终止点为患者疾病恶化或患者因任何原因停止服用吉非替尼。

**1.3 反应评估** 患者在治疗前一个月内须安排接受后前位及侧位相胸部 X 光摄像、胸部计算机断层扫描、全身骨骼扫描、脑部计算机断层扫描或磁共振造影等影像检查以确定肿瘤分期;如果临床上需要,亦须接受腹部超声波或计算机断层扫描。

客观的肿瘤反应是根据实体肿瘤的反应评估准则(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)用单一平面测量方法在第 8 周及其后每隔八周以胸部计算机断层与相关部位的影像检查进行评估<sup>[15]</sup>。另外,胸部 X 光在第 8、15、29 天及其后每隔四周各须检查一次。若患者在接受完整全脑放疗后一个月之内立即再接受吉非替尼治疗,则不予以评估颅内肿瘤反应。可测量的病灶反应分为完全反应(RR)、部分反应(PR)、疾病稳定(SD)和疾病恶化(PD)四类;胸部 X 光(每隔四周)用以确认胸内病灶的反应,否则即于例行评估时(第 8 周)确认。不可测量但可评估的病灶反应则分成非疾病恶化(NPD)和疾病恶化(PD)两类;根据实体肿瘤的反应评估准则,非疾病恶化的定义为没有新的病灶且已存在的病灶并无明显的恶化。不论患者只有颅内或只有颅外的恶化疾病都被判定为整体疾病恶化,将被排除在本研究范围之外。

**1.4 统计分析** 试验结束后根据意向性治疗原则分析试验结果。我们针对具有可测量的病灶的患者进行客观反应率分析,分为完全反应和部分反应,反应必须至少持续 4 周才可算数。疾病控制率则是针对所有患者,包括完全反应、部分反应、稳定疾病、恶化疾病及非疾病恶化状态的患者,在第一个反应评估时间点进行评估。反应持续期的计算方法是从小反应确立时间点起直至发生疾病恶化或死亡。

无疾病恶化的生存期是由开始服用吉非替尼之日起计算至患者发生疾病恶化或死亡为止。整体生存期的定义则是从开始服用吉非替尼起到患者死亡为止。

我们用  $\chi^2$  检验(chi-square test)和费雪确切检验(Fisher's exact test)将患者特性与肿瘤反应分别做单变量分析,患者的特性包括年龄(65 岁以上或以下)、性别、体能表现(世界卫生组织 ZPS 评分 0~1, 2 或 3~4)、吸烟与否、肿瘤组织学类型(腺癌或非腺癌)、先前接受过化疗的次数(0 次, 1 次或大于 2 次)、发生肿瘤转移的器官数(0~1 次或 2 次以上)及是否有脑部转移。再用对数回归模型逐步进行多变量分析。

我们依 Kaplan-Meier 法画出生存曲线并应用 log-

rank 检验比较其差异。再用 Cox 回归模型分析生存率。P < 0.05 视为有统计学差异,统计以 SPSS 11.0 版软件在 Windows 下运算。

## 2 结果

**2.1 患者** 自 2002 年 3 月起至 2003 年 5 月止,计有 76 例晚期非小细胞肺癌患者加入本试验。所有受试者中有 12 例患者吉非替尼是作为第一线治疗。受试者中有 28 例在接受吉非替尼治疗前即有脑部转移,其中 3 例接受全脑放疗与吉非替尼治疗的时间相隔不符合试验设计,4 例患者因为在治疗后一个月之内便发生全身性疾病恶化无法做脑部评估,所以这 7 例受试者不予分析颅内及颅外病灶反应的关系;因此计有 21 例受试者组成具有可评估的脑部转移病灶的患者组,简称 aBM 组,这一组患者可个别比较颅内及颅外肿瘤反应。其余 48 例在接受吉非替尼治疗前并无脑部转移的患者则组成对照组。患者生理病理特征见表 1。除了 aBM 组患者平均年龄较对照组患者小之外,其它并无统计学差异。

**2.2 整体反应** 计有 57 例病例有可测量的病灶,19 例病例具有不可测量但可评估的病灶(表 2)。试验结束后,没有完全反应的病例。57 例具可测量病灶的患者中有 19 例表现部分反应,20 例呈稳定疾病;客观反应率是 33.3% (95%CI 为 20.7% ~ 46.0%)。值得一提的是肺腺癌患者的客观反应率远比非肺腺癌患者的客观反应率为高(分别为 44.4% 与 14.3%, P = 0.041),而其它因素诸如性别、年龄、体能表现、抽烟与否、先前接受化学治疗的次数、转移的器官数或是否有脑部转移与客观反应率在统计学上均无明显关系。另 19 例具不可测量病灶的病例当中,有 9 例疾病无恶化,10 例疾病恶化。整体而言,患者的疾病控制率是 63.2% (95%CI 为 52.1% ~ 74.3%),只有体能表现跟疾病控制率有密切关系(体能表现为 0~1 的疾病控制率为 87.5%,体能表现为 2 的为 65.2%,体能表现为 3~4 的为 41.4%, P = 0.001)。另外,aBM 组和对对照组的患者就客观反应率和疾病控制率而言并无显著性差异。

试验中有 16 例部分反应且在第 2 周也有 X 光片可供测量的病例中,有 12 例(75.0%)可判定当时即已达到部分反应的标准。

**2.3 脑部转移(表 3)** 将 21 例具有可评估的颅内病灶的患者分为 A、B 两组,A 组患者吉非替尼是发现脑部转移之后的第一线治疗药物,计有 11 例;B 组患者

是发现脑部转移之后曾接受过其它方式的治疗,但因为颅内或颅外疾病恶化才转而接受吉非替尼治疗,计有 10 例(9 例曾经接受全脑放疗,1 例接受过化疗),这些患者接受吉非替尼治疗与上次其它治疗的中位时间间隔是 4 个月。

11 例 A 组患者中有 5 例患者具有可测量的颅内病灶,其中 3 例表现为部分反应;A 组其余 6 例依据实体肿瘤反应评估准则判定无 10 mm 以上病灶的患者中则有 3 例有显著改善(图 1)。而 B 组患者中有 3 例患者具有可测量的颅内病灶,其中 1 例达到部分反应,另两例维持稳定疾病状态。

表 1 患者临床生理病理特征

Tab 1 Clinical pathological characteristics of patients

Characteristic	No. of cases (%)		
	Trial *	Control	Total #
<i>n</i>	21	48	76
Sex			
Male	14 (66.7)	23 (47.9)	40 (52.6)
Female	7 (33.3)	25 (52.1)	36 (47.4)
Age (year)			
Median	62	68.5	65.5
Range	39-75	40-89	39-89
ZPS			
0-1	6 (28.6)	16 (33.3)	24 (31.6)
2	8 (38.1)	13 (27.1)	23 (30.3)
3-4	7 (33.3)	19 (39.6)	29 (38.2)
Smoking history			
Never	9 (42.9)	27 (56.2)	41 (53.9)
Ever	12 (57.1)	21 (43.8)	35 (46.1)
No. of prior chemotherapy			
0	2 (9.5)	10 (20.8)	12 (15.8)
1	9 (42.9)	17 (35.4)	27 (35.5)
2	4 (19.0)	11 (22.9)	18 (23.7)
3	6 (28.6)	6 (12.5)	15 (19.7)
4	0	3 (6.2)	3 (3.9)
5	0	1 (2.1)	1 (1.3)
Histology			
Adenocarcinoma	15 (71.4)	34 (70.8)	53 (69.7)
Squamous carcinoma	1 (4.8)	8 (16.7)	10 (13.2)
Large cell lung cancer	0	1 (2.1)	1 (1.3)
Unidentified	5 (23.8)	5 (10.4)	12 (15.8)
TMN stage			
0	0	5 (10.4)	5 (6.6)
1	21 (100)	43 (89.6)	71 (93.4)
No. of metastatic organ			
0-1	1 (4.8)	22 (45.8)	23 (30.3)
2	20 (95.2)	26 (54.2)	53 (69.7)

\*: All the patients had evaluable brain lesion in trial group; #: Including patients in trial group and control group and other 7 patients with unevaluable brain metastasis

表 2 具可测量及不可测量病灶之患者肿瘤反应比较

Tab 2 Comparison of tumor response between patients with and without measurable lesion

Item	Tumor response (95 %CI)		
	Measurable lesion	Unmeasurable lesion	Total
<i>n</i>	57	19	76
Response	CR/ PR/ SD/ PD	NPD/ PD	CR/ PR/ SD/ NPD/ PD
Distribution of patients	0/ 19/ 20/ 18	9/ 10	0/ 19/ 20/ 9/ 28
Response rate	33.3 % (20.7 %--46.0 %)	-	-
Control rate	68.4 % (56.0 %--80.9 %)	47.4 % (22.6 %--72.1 %)	63.2 % (52.1 %--74.3 %)
Progression rate	31.6 % (19.1 %--44.0 %)	52.6 % (27.9 %--77.4 %)	36.8 % (25.7 %--47.9 %)

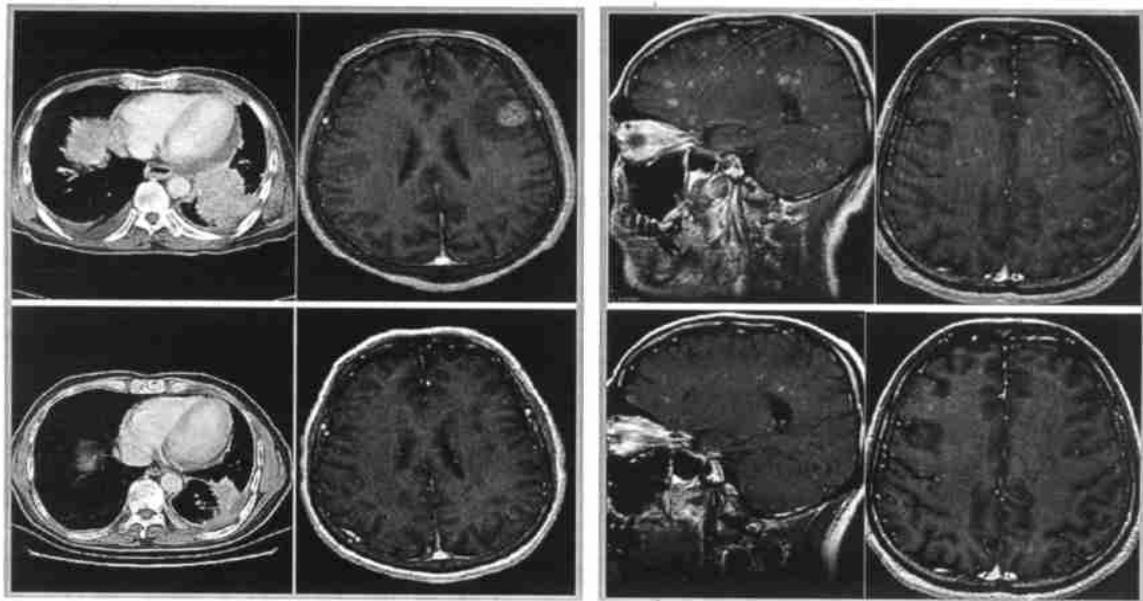


图 1 左图:61 岁男性肺腺癌患者,吉非替尼是第四线治疗。上图,治疗前肺内与颅内病灶均为可测量;下图,治疗 8 周后肺内与颅内病灶同时达到部分反应。右图:53 岁男性肺腺癌患者,吉非替尼也是第四线治疗。上图,颅内多处均为不可测量病灶;下图,治疗 8 周后颅内病灶达到缓解,归类属于非疾病恶化。

Fig 1 Left panel: Comparable intracranial and extracranial partial tumor response in a 61-year-old male with adenocarcinoma after 8-week treatment of gefitinib. Gefitinib is the 4th line treatment for this case. Upper: Pre-treatment; Lower: Post-treatment. Right panel: Remarkable tumor response and significant clinical improvement in a 53-year-old male with multiple unmeasurable but evaluable brain metastases after 8-week treatment of gefitinib. Gefitinib is the 4th line treatment for this case too. Upper: Pre-treatment; Lower: Post-treatment. The treatment result was classified as non-progressive disease (NPD).

表 3 颅内及颅外病灶的肿瘤反应比较

Tab 3 Comparison of tumor response of intracranial and extracranial lesions

Extracranial metastasis	Intracranial metastasis (n = 21)				
	Measurable (n = 8)			Unmeasurable (n = 13)	
	PR	SD	PD	NPD	PD
Measurable					
PR	2	1	0	6	0
SD	0	1	0	2	1
PD	0	0	1	2	0
Unmeasurable					
NPD	2	1	0	2	0
PD	0	0	0	0	0

整体来说,21 例具有可评估的颅内病灶的患者中有 4 例在前 8 周获部分反应,有 2 例表现为脑部的疾病恶化,吉非替尼治疗颅内病灶的客观反应率是 50.0 % (4/8),疾病控制率为 90.5 % (19/21)。此外,这 21 例患者中有 9 例颅外病灶达到部分反应,3 例为疾病恶化,吉非替尼治疗颅外病灶的客观反应率为 56.2 % (9/16),疾病控制率为 85.7 % (18/21)。

针对同一患者比较吉非替尼治疗颅内及颅外肿瘤病灶的疗效,结果显示 17 例 (81.0 %) 患者呈现反应相同的治疗结果,其中 2 例都达到部分反应,1 例都表现为疾病恶化,14 例则都表现为疾病稳定或非疾病恶化

状态;2 例患者有较佳的颅外肿瘤治疗效果,其中 1 例患者的颅外及颅内病灶分别呈部分反应及疾病稳定状态,另 1 例患者的颅外及颅内病灶则分别为持续疾病稳定状态及疾病恶化状态;另外 2 例患者呈现较佳的颅内肿瘤治疗效果,其颅外及颅内病灶分别为疾病恶化及非疾病恶化状态。

整个试验结束后发现,aBM 组 21 例患者中有 14 例患者呈现疾病恶化,其中 6 例是颅内及颅外病灶同时恶化,4 例是颅外病灶先恶化,另 4 例则是颅内病灶先恶化。而在对照组 48 例患者中有 28 例患者最后呈现出疾病恶化状态,其中仅 1 例是颅内病灶先恶化。

**2.4 生存率** 患者的随访期为 3.6~17.6 个月,中位随访时间为 9.8 个月。试验结束后,有 22 例患者持续接受吉非替尼治疗超过 6 个月;另 54 例患者停止服用吉非替尼,原因包括患者疾病恶化(46 例,其中 5 例患者在接受吉非替尼治疗后 3 天内即死于肺癌,1 例患者同时有因药物引起的间质性肺炎)、药物引发不可忍受的毒性(4 例)、非恶性肿瘤引发的死亡(1 例)及患者自己的选择(3 例)。整体来说,无疾病恶化的生存期是 5 个月(95%CI 为 3.5~6.6 个月)。依据单变量分析,腺癌患者的无疾病恶化的生存期远大于非腺癌患者(其中位数分别为 7.3 和 2.9 个月, $P=0.001$ );而体能表现为 0~1 的患者其无疾病恶化生存期亦远大于体能表现为 3~4 的患者(其中位数分别为 12.2 和 1.9 个月, $P=0.004$ );患者是否有脑部转移与其无疾病恶化的生存期长短并无明显关系(中位数分别为 3.9 和 5.2 个月, $P=0.765$ );aBM 组与对照组患者无疾病恶化生存期亦无统计学差异(中位数分别为 4.8 和 5.2 个月, $P=0.751$ )。依据多变量分析,肿瘤的组织学类型与体能表现为两个独立不相关的预后因子。非腺癌与腺癌的相对危险度为 2.67(95%CI 为 1.47~4.85),体能表现为 3~4 与体能表现为 0~1 的相对危险度为 2.88(95%CI 为 1.39~5.98)。另外,治疗后表现部分反应的患者无疾病恶化期较治疗后呈稳定状态的患者更长(中位数分别为 11.5 和 5.17 个月, $P=0.022$ )。有治疗反应之患者的中位反应持续期为 8.7 个月(95%CI 为 6.2~11.3 个月)。并未发现患者的某种特征与反应持续期的长短有关。

所有患者的中位整体生存期为 9.9 个月(95%CI 为 4.9~14.8 个月),腺癌患者与体能表现较佳的患者其整体生存期都较长( $P$  值分别为 0.006 及  $<0.001$ ),而患者是否有脑部转移则没有明显的整体生存期差异( $P=0.223$ )。依据多变量分析,非腺癌患者与腺癌患者的危险度为 2.60(95%CI 为 1.36~4.97),体能表

现为 2 的患者与体能表现为 0~1 的患者的相对危险度为 3.27(95%CI 为 1.16~9.23),而体能表现为 3~4 的患者和体能表现为 0~1 的患者的相对危险度为 5.93(95%CI 为 2.22~15.89)。整体来说,对治疗有反应的患者其整体生存期也比治疗结果仅表现稳定疾病状态的患者更长(中位数分别为 13.4 和 6.1 个月, $P=0.008$ )。

**2.5 毒性** 计有 69 例患者纳入毒性分析。最常见的副作用是皮肤毒性(79.7%)、腹泻(72.5%)、指甲变化(49.3%)、便秘(39.1%)和恶心呕吐(36.2%)。大部分的副作用是轻微到中等程度并且是可以处理的状况,仅 5 位患者发生不可忍受的毒性反应。其中 1 例因度恶心、呕吐而停药,另有 4 位患者(5.8%)被诊断出因药物引起的间质性肺炎,所幸停药治疗后并没有因此而导致死亡。

### 3 讨论

吉非替尼是一种针对实体肿瘤常表现的表皮生长因子受体活性的选择性抑制剂,对于非小细胞肺癌有相当显著的抗癌效果<sup>[16,17]</sup>。虽然动物实验显示可扩散到正常老鼠脑部的吉非替尼量非常少(资料出自阿斯利康公司),但却有相当好的抗脑部肿瘤的效果<sup>[18]</sup>;因此针对吉非替尼对脑部原发性肿瘤的治疗效果有许多期及期临床试验正积极地进行<sup>[19,20]</sup>。最近陆续有一些吉非替尼对非小细胞肺癌患者的颅内病灶有良好疗效的病例报告发表<sup>[21~23]</sup>。我们的研究更进一步提供了吉非替尼在临床上治疗颅内转移病灶有实质效益的具体资料。更重要的是,我们首次提出吉非替尼对同一患者的颅内及颅外病灶的改善具有相同效果的新发现。另外此研究结果也显示患者治疗失效后颅内或颅外器官恶化的机会是一样的。因此,我们认为对于脑部转移病灶的治疗,药物本身的抗癌活性比其中枢神经系统的可扩散性起更决定性的角色。

处理有颅内转移病灶的患者时使用化学药剂作为前线治疗的理论基础是因为大部分的患者最后皆死于系统性疾病,而全身性化疗提供了同时控制颅内及颅外病灶的机会<sup>[24]</sup>。然而这种治疗计划有两个缺点:第一,患者对目前普遍使用的化疗药剂产生反应需要一段时间,这会阻碍神经系统障碍的复原,尤其这些症状的复原又跟时间息息相关;第二,大部分有脑部转移的患者其体能表现较差,接受有细胞毒性的化疗容易产生严重的副作用。而吉非替尼的优点正是有相对较快速的肿瘤治疗反应和较少的严重副作用。IDEAL-1 临床试验结果显示,68%的非小细胞肺癌患者在第 4

周即达到客观反应的标准,而我们的研究结果进一步证实了这一结论。我们估计 75% 的患者在第 2 周即达到客观反应的标准。这个特性对在临床上是否使用吉非替尼作为有颅内病灶的患者的第一线治疗有极重要的参考价值。

本研究也指出若肿瘤的组织学类型为腺癌或患者有较好的体能表现都是吉非替尼治疗患者前评估预后是否良好的预测因子,这个结果跟 IDEAL-1 试验的结果一致。虽然 IDEAL-1 和 IDEAL-2 试验皆显示女性患者有较好的治疗反应,但是在我们的研究中并未发现在性别上有治疗反应的差别。另外本研究中患者的客观肿瘤反应率为 33.3%,较西方国家的统计数字高,但是跟亚洲地区国家,包括日本(35.2%)、新加坡(38.8%)等相仿<sup>[25,26]</sup>。IDEAL-1 试验结果显示日本患者的客观反应率为 27.5%,除了日本之外的地区包括欧洲、澳洲、南非患者的客观反应率则为 10.4%。而在美国进行的 IDEAL-2 试验则显示患者的客观反应率为 12%。虽然在 IDEAL-1 试验最后的多变量分析中,种族并非客观反应率的预后因子,我们仍然强烈地怀疑吉非替尼对不同种族的患者可能有不同的抗癌活性。事实上,最近发现表皮生长因子受体基因上某些特定位置的突变是预测吉非替尼疗效的重要因子,此种发生于非小细胞肺癌肿瘤组织的基因突变概率在日本人比美国人高出甚多<sup>[27]</sup>。

一般而言,患者对吉非替尼有很好的耐受性,而且大部分因药物引起的毒性反应都为中等且可以处理的。在我们的试验中最常见的副作用跟以前的报告相似<sup>[12,13]</sup>,但是发生率较高。皮肤毒性和腹泻是吉非替尼最常见的副作用,发生率分别为 79.7% 和 72.5%,这个发生率比 IDEAL-2 试验中接受相同剂量患者的毒性发生率高,但跟每日接受 500 mg 剂量之患者的毒性发生率相似<sup>[12]</sup>。另外我们的试验结果发现,药物引发间质性肺炎的发生率亦较西方国家的报告为高,但是跟日本的治疗经验相类似<sup>[26,28]</sup>。考虑上述吉非替尼的抗癌活性及毒性发生率不同的发现,我们认为种族差异的问题还必须进一步研究。

这个研究无可避免也有一些缺点:第一,虽然我们指出吉非替尼在治疗颅内及颅外肿瘤有相同的疗效而且治疗反应快速,却仍然无法提出一个明确的结论说明颅内肿瘤病灶的反应是否跟颅外肿瘤病灶的反应一样快;若能加上同步实时的脑部追踪影像资料就可以解决这个问题;第二,试验中具有可测量之颅内病灶的患者仅 8 人,这是本研究的一个条件限制,因为大部分有大型颅内病灶的患者都有严重的神经系统症状,并

不符合纳入研究的准则。然而,如果吉非替尼对颅内病灶的治疗确实快速有效,那我们就可以在不违背伦理的前题下,密切地监控并配合紧急救援治疗计划(如一旦治疗失败立刻给予全脑放疗),选择有表皮生长因子受体基因突变的肿瘤,对有临床症状的脑部转移患者进行吉非替尼治疗的临床试验。

总而言之,因为吉非替尼对脑部转移患者有快速的抗肿瘤疗效和令人满意的较低的毒性发生率,我们认为吉非替尼是选用来进一步研究针对有脑部转移的重度非小细胞肺癌患者第一线治疗的一个具有潜力的药物。

### 参 考 文 献

- 1 Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*, 2003, 53(1): 5-26.
- 2 Newman SJ, Hansen HH. Proceedings: Frequency, diagnosis, and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1974, 33(2): 492-496.
- 3 Cox JD, Yesner RA. Adenocarcinoma of the lung: recent results from the Veterans Administration Lung Group. *Am Rev Respir Dis*, 1979, 120(5): 1025-1029.
- 4 Ryan GF, Ball DL, Smith JG. Treatment of brain metastases from primary lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(2): 273-278.
- 5 Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer*, 1986, 58(4): 832-839.
- 6 Rustin GJ, Newlands ES, Bagshawe KD, et al. Successful management of metastatic and primary germ cell tumors in the brain. *Cancer*, 1986, 57(11): 2108-2113.
- 7 Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol*, 1992, 10(9): 1498-1502.
- 8 Minotti V, Crino L, Meacci ML, et al. Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 1998, 20(2): 93-98.
- 9 Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR, et al. First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a phase study. *Cancer Invest*, 2002, 20(3): 293-302.
- 10 Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM, et al. Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Oncology*, 2003, 64(1): 28-35.
- 11 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.
- 12 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a random

- ized trial. JAMA, 2003, 290(16) 2149-2158.
- 13 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ, 1995, 311 (7010) 899-909.
  - 14 Therasse P, Arbuck 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.
  - 15 Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer, 1993, 29A(Suppl 1) S51-S58.
  - 16 Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase trial. J Clin Oncol, 2002, 20(9) 2240-2250.
  - 17 Heimberger AB, Learn CA, Archer GE, et al. Brain tumors in mice are susceptible to blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) with the oral, specific, EGFR-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa). Clin Cancer Res, 2002, 8(11) 3496-3502.
  - 18 Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al. Phase trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol, 2004, 22(1) 133-142.
  - 19 Iacono LC, Geyer JR, Kun LE, et al. Pharmacokinetics of gefitinib in children with brain tumors. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22 132a.
  - 20 Villano JL, Mauer AM, Vokes EE. A case study documenting the anticancer activity of ZD1839 (Iressa) in the brain. Ann Oncol, 2003, 14 (4) 656-658.
  - 21 Cappuzzo F, Ardizzoni A, Soto-Parra H, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD 1839 (Iressa) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer, 2003, 41(2) 227-231.
  - 22 Cappuzzo F, Calandri C, Bartolini S, et al. ZD 1839 in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): report of four cases. Br J Cancer, 2003, 89(2) 246-247.
  - 23 Postmus PE, Smit EF. Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review. Ann Oncol, 1999, 10(7) 753-759.
  - 24 Katakami N, Okazaki M, Kinose D, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients (pts) in advanced recurrent adenocarcinoma of the lung who have received gefitinib after treatment of platinum-base regimen. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22 666a.
  - 25 Wong NS, Lim ST, Lim WT, et al. ZD1839 is more effective in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who were lifetime non-tobacco users. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22 694a.
  - 26 Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. Lancet, 2003, 361(9352) 137-139.
  - 27 Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. Science Express, published online, April 29 2004.
  - 28 Tamura K, Yamamoto N, Takeda K, et al. An epidemiological survey for interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. West Japan Thoracic Oncology Group (WJ TOG). Eur J Cancer, 2003, 1(5 Suppl) S21.

(收稿:2004-05-25 修回:2004-05-30)

(本文编辑 李蓓兰)

## · 会议消息 ·

<b>Time</b>	October 1--2, 2004	<b>时间</b>	2004 年 10 月 1~2 日
<b>Meeting</b>	The 9th Annual Perspectives in Thoracic Oncology	<b>会议</b>	第 9 届胸部肿瘤年会
<b>Location</b>	The Roosevelt Hotel New York, New York, USA	<b>地址</b>	美国纽约 The Roosevelt 酒店
<b>Mail Imedex</b>	70 Technology Drive Alpharetta, GA 30005-3969 USA	<b>通讯地址</b>	70 Technology Drive Alpharetta, GA 30005-3969 USA
<b>Tel</b>	+1 (770) 751 7332	<b>电话</b>	+1 (770) 751 7332
<b>Fax</b>	+1 (770) 751 7334	<b>传真</b>	+1 (770) 751 7334
<b>E-mail</b>	meetings@imedex.com	<b>电子邮箱</b>	meetings@imedex.com
<b>Web</b>	http://www.imedex.com	<b>网址</b>	http://www.imedex.com