

40例TKI治疗失败的晚期NSCLC再服TKI疗效分析

戴玲 方健 聂莹 胡维亨 陈筱玲 韩金娣 马向娟
田广明 韩森 吴頔

摘要 目的:EGFR-TKI治疗曾经有效的NSCLC患者,在TKI治疗失败后再次选用TKI治疗仍有部分患者可再次临床获益。本文通过回顾性研究验证再服TKI的疗效,并力图发现与再服TKI疗效有关的临床因素,以及两次TKI治疗的间隔期是否影响再服TKI的疗效。方法:2003年3月~2012年3月经治的40例初始TKI治疗失败后再服TKI的NSCLC患者,分析其临床因素与再服TKI治疗PFS的相关性。结果:全组患者自初始TKI治疗起中位生存期为29个月(95%CI:21.67~36.33),自再次TKI治疗起中位生存期为13个月(95%CI:8.65~17.35)。全组再服TKI治疗的中位PFS为2个月(1~2个月),疾病控制率为50%。两次TKI治疗间歇期长于1、2、3个月组再服TKI治疗的PFS相比相应的不足1、2、3个月组无统计学差异($P>0.05$),间歇期进行化疗组再服TKI的中位PFS短于未化疗组,但差异无统计学意义(1个月 vs. 4个月, $P=0.650$)。结论:初始TKI治疗有效的患者,再次使用TKI类药物仍有部分患者可达到临床获益。再次使用TKI治疗的疗效与两次TKI治疗间的间歇期长短无关,与间歇期是否进行过化疗也无关。

关键词 非小细胞肺癌 表皮生长因子受体 酪氨酸激酶抑制剂 靶向治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.18.011

Analysis of Responses to EGFR-TKI Retreatment in 40 Patients with Advanced NSCLC after the Failure of Prior TKI Therapy

Ling DAI, Jian FANG, Jun NIE, Weiheng HU, Xiaoling CHEN, Jindi HAN, Xiangjuan MA, Guangming TIAN, Sen HAN, Di WU

Correspondence to: Jian FANG; E-mail: fangjian5555@163.com

Peking University Cancer Hospital & Institute, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Abstract Objective: To verify the efficacy of TKI retreatment after the failure of initial TKI therapy, and to explore possible clinical factors (initial TKI therapy, interval of TKIs) associated with the response to TKI retreatment. **Methods:** Data of Forty advanced NSCLC patients retreated with EGFR-TKI after the failure of prior TKI therapy during a period from Mar 2003 to Mar 2012 were collected. The association of their clinical characteristics with median progression-free survival time (PFS) of TKI retreatment was retrospectively analysed. **Results:** Of the 40 patients, the median overall survival (OS) from the beginning of the initial TKI therapy was 29 months (95% CI: 21.67 - 36.33), the median OS and PFS from the beginning of 2nd TKI therapy were 13 months (95% CI: 8.65 - 17.35) and 2 months (range, 1 to 20 months), respectively. The disease control rate (DCR) of 2nd TKI treatment was 50%. There was no significant difference in median PFS of 2nd TKI therapy between the interval of TKIs treatment longer than 1 months, 2 months, 3 months group and the interval not longer than 1 months, 2 months, 3 months group ($P>0.05$). The patients who didn't receive chemotherapy in interval between initial TKIs treatment and TKIs retreatment seemed to have longer median PFS of TKI retreatment, the difference was not statistically significant (4 m vs 1 m $P=0.650$). **Conclusion:** The retreatment of EGFR-TKI should be considered effective in patients who previously achieved disease control with TKI, even followed by a failure of initial TKI. The median PFS of TKI retreatment is not related to the time or chemotherapy between TKIs' initial treatment and retreatment.

Keywords Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Tyrosine kinase inhibitor; Targeted therapy

小分子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)简称:酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)已成为晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)全身治疗不可或

缺的手段之一。近年来临床观察及研究均发现:对于TKI治疗曾经有效的NSCLC患者,在TKI治疗失败后再次选用TKI治疗仍有部分患者可再次临床获益^[1-3]。但再服TKI疗效与什么因素有关,两次TKI治疗的间隔时间是否影响再服TKI的疗效,这些问题尚无确切

答案。本文通过回顾分析40例TKI治疗失败的晚期NSCLC患者再服TKI的疗效,为临床医生治疗提供有益的临床借鉴和帮助。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2003年3月~2012年3月间连续收治的40例经组织学或细胞学确诊的Ⅲb~Ⅳ期NSCLC患者,全组患者均接受过EGFR-TKI治疗,且在TKI治疗失败后的某一时期再次接受了TKI治疗。

40例患者中女性28例,中位年龄63岁(42岁~85岁),腺癌36例。全组分期均为Ⅲb期~Ⅳ期(2009年分期),其中Ⅲb期2例,Ⅳ期38例。初始EGFR-TKI作为二线及以上治疗者33例,一线治疗者7例;使用吉非替尼者37例,使用厄洛替尼者3例。

有13例患者曾接受组织或血浆EGFR基因检测,其中检测到基因19和/或21外显子突变者9例,无突变者4例。

1.2 治疗方法

初始EGFR-TKI治疗进展后,根据患者的病情及一般状况给予包括化疗(chemotherapy, CT)、靶向治疗(targeted therapy, TT)在内的抗肿瘤治疗。40例患者中有36例在后续治疗过程中再次使用了1次TKI治疗,有4例接受了2次再服TKI治疗。34例患者在两次TKI治疗之间进行了化疗。4例初始吉非替尼治疗失败的患者再服TKI时选用了厄洛替尼,36例患者再服时仍使用初始治疗时的TKI药物。

1.3 评价与随访

根据TKI治疗期间每1~2个月随访1次,非TKI治疗期则按治疗方案按期给予随访,直至患者死亡或失访。随访时按WHO标准评价疗效及药物毒副作用。疗效评定分为:完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),稳定(stable disease, SD),进展(progressive disease, PD),CR+PR+SD为疾病控制率(disease control rate, DCR)。治疗不良反应以0~Ⅳ度进行评价。

总生存期(overall survival, OS):治疗开始至死亡或末次随访时间。无进展生存期(progression-free survival, PFS):某一治疗开始至肿瘤复发或进展的时间。全组病例随访期:16~94个月,截止2012年3月死亡26例,无失访。

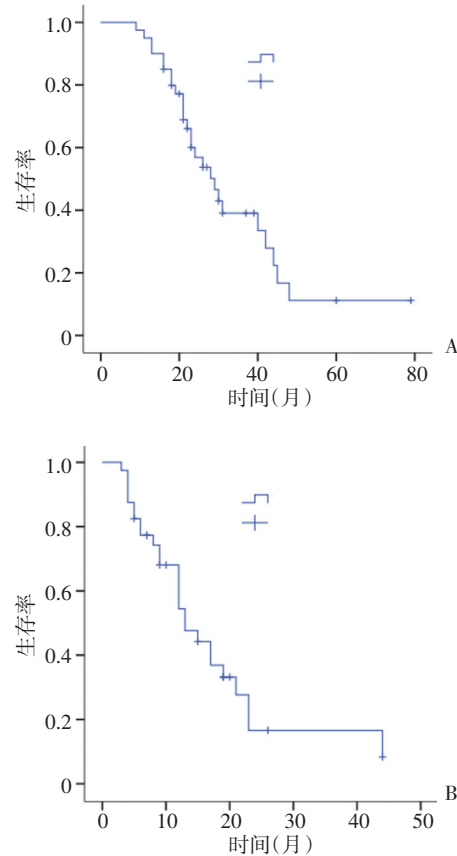
1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。Kaplan-Meier生存分析采用Log-rank检验,以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 全组40例患者

自初始TKI治疗起全组的中位OS为29个月(95%CI:21.67~36.33),自再次TKI治疗起全组的中位OS为13个月(95%CI:8.65~17.35,图1)。



A:初始TKI治疗始的生存曲线;B:再次TKI治疗始的生存曲线

图1 40例NSCLC患者生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of the 40 patients with NSCLC

2.2 初始TKI治疗疗效分析

40例患者初始TKI治疗的中位PFS为14个月(1~41个月),28例患者疗效达到PR,11例患者疗效为SD(表1)。

2.3 再次TKI治疗疗效分析

40例患者再次使用TKI治疗的中位PFS为2个月(1~20个月),1例患者的疗效达到PR,19例患者疗效SD,20例患者PD,疾病控制率(disease control rate, DCR)为50%(表1)。

表1 初始及再次使用TKI治疗的疗效 例(%)

Table 1 Response to initial and retreatment EGFR-TKI

| 疗效 | 初始TKI | 再服TKI |
|-----|-----------|-----------|
| PR | 28 (70) | 1 (2.5) |
| SD | 11 (27.5) | 19 (47.5) |
| PD | 1 (2.5) | 20 (50) |
| DCR | (97.5) | (50) |

EGFR-TKI:表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;PR:部分缓解;SD:稳定;PD:进展;DCR:疾病控制率

2.4 初始TKI治疗对再服TKI疗效的影响

28例在初始TKI治疗时疗效达到PR的患者再服TKI的中位PFS为1个月,而11例初始治疗疗效为SD的患者再服TKI的中位PFS为3个月,两组差异无统计学意义($P=0.552$)。初始TKI治疗PFS ≥ 6 个月组再服TKI的中位PFS为2个月,长于初始治疗PFS < 6 个月组的1个月,差异无统计学意义($P=0.633$)。初始TKI治疗为一线治疗的患者有7例,该组再服TKI时的中位PFS为4个月,较初始治疗非一线治疗组长,但差异无统计学意义(4个月 vs. 2个月, $P=0.576$, 表2)。

表2 临床治疗特点与再服TKI治疗PFS之间的关系

Table 2 Relationship of therapy characteristics with PFS of EGFR-TKIs retreatment

| 项目 | 例数(%) | 再服TKI的中位PFS(月) | P |
|---------------|----------|----------------|-------|
| 初始TKI治疗疗效 | | | |
| PR | 28(70) | 1 | 0.552 |
| SD | 11(27.5) | 3 | |
| PFS 初始TKI的治疗 | | | |
| <6个月 | 5(12.5) | 1 | 0.633 |
| ≥ 6 个月 | 35(87.5) | 2 | |
| 初始TKI的用药时机 | | | |
| 一线 | 7(17.5) | 4 | 0.576 |
| 二线及以上 | 33(82.5) | 2 | |
| 两次TKI治疗间歇期(月) | | | |
| ≤ 3 | 21(52.5) | 3 | 0.37 |
| >3 | 19(47.5) | 1 | |
| ≤ 2 | 13(32.5) | 2 | 0.365 |
| >2 | 27(67.5) | 2 | |
| ≤ 1 | 2(5) | 2 | 0.907 |
| >1 | 38(95) | 1 | |
| 两次TKI治疗间歇期化疗 | | | |
| 有 | 34(85) | 1 | 0.65 |
| 无 | 6(15) | 4 | |

PFS:无进展生存期;EGFR-TKI:表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;PR:部分缓解;SD:稳定

2.5 初始与再服TKI治疗间的间歇期对再服TKI疗效的影响

两次TKI治疗间隔在3月以内、1个月以内组再服TKI治疗的中位PFS长于相应的间歇期长于3个月、1个月组,但差异无统计学意义(3个月 vs. 1个月, 2个月 vs. 1个月 $P>0.05$);而TKI间隔时间在2个月以内组与2个月以上组再服TKI治疗的中位PFS相当(2个月 vs. 2个月, $P=0.365$, 表2)。

40例患者中有34例在两次TKI治疗间隔期间进行了化疗,这组患者再服TKI的中位PFS为1个月,短于未行化疗组的4个月,但差异无统计学意义($P=0.650$, 表2)。

3 讨论

目前EGFR-TKI类药物已成为晚期NSCLC必不可少的治疗手段,更重要的是这类药物的运用延长了晚期NSCLC患者的生存期^[4-5]。韩国的研究者对比了吉非替尼上市前后的830例晚期NSCLC患者的生存数据,发现吉非替尼上市后这类患者的中位OS达到19.3个月,明显优于上市前的11.5个月,1年生存率由48.5%提高到69.7%,2年生存率由19.3%提高到39.6%,这种生存获益在EGFR基因突变阳性的患者中更为明显^[5]。日本的研究就发现,吉非替尼上市后存在EGFR基因突变的晚期NSCLC患者中位OS可达到27.2个月^[4]。本研究入选的40例患者均曾服用TKI,且首次服用时的中位PFS达到14个月,全组患者自初始TKI治疗起中位生存期达到了29个月,1年生存率及2年生存率为95%、45%。

近年来初始EGFR-TKI治疗有效的患者,在疾病进展后再次使用TKI治疗是研究热点。大多数研究提示:TKI治疗曾有效的继发耐药者再次使用TKI仍有部分患者可以获益^[1-3]。部分研究报道这类TKI治疗曾达到疾病控制的患者,初始治疗失败后再次使用TKI类药物的疾病控制率仍可达到54.0%~66.7%,而初始TKI治疗无效的原发耐药者再次使用TKI的疾病控制率 $\leq 10\%$ ^[3,6]。本研究中40例患者初次TKI治疗的中位PFS为14个月,仅3例PFS短于6个月,疾病控制率达97.5%,有70%的患者初始TKI治疗的疗效达PR,全组再服TKI治疗时的疾病控制率仍可达50%,与国内外研究报道相近,但再服时疗效多为SD,仅1例患者再服TKI时疗效达到PR,再服TKI的中位PFS为2个月,截至2012年3个月最长PFS为20个月,均短于初次用药时。全组仅1例初次治疗无效患者,其再服TKI时也未达到疾病控制。本研究与国内外研究结果相印证:选择再次TKI治疗时,应考虑首次治疗的疗效,既往有效者再服TKI仍可获得较高的疾病控制率。

初始吉非替尼治疗失败后再服厄洛替尼的疗效也是研究的热点之一,多个研究都证实:初始吉非替尼治疗失败后再服厄洛替尼可以让部分病人达到疾病控制^[1,3,6]。但更深一步的分析和研究发现:这类再服厄洛替尼临床获益的患者绝大部分都是初始吉非替尼治疗曾经有效的人群,厄洛替尼作为解救治疗的疗效与初始吉非替尼的疗效有明显的相关性^[3,6]。2011年BMC Cancer上发表的一篇回顾性的研究对比了初始吉非替尼治疗失败后再服厄洛替尼组和再服吉非替尼组的疗效,发现两组的PFS及OS无统计学差异^[1]。本研究40例患者中仅4例(10%)初始吉非替尼治疗失败的患者再服TKI时换用了厄洛替尼,其

余36例患者再服时仍使用初始治疗时有有效的TKI药物,全组再服TKI治疗的疾病控制率达50%。上述研究仍提示临床:与再服TKI的疗效密切相关应是初始TKI治疗的疗效。

目前临床上把单药EGFR-TKI连续治疗30天以上,达到客观临床获益后又出现疾病进展的情况称为TKI继发性耐药^[7]。引起继发性耐药的机制研究较多的有两种^[8-11]:其一是:EGFR基因出现诱发耐药的二次突变,常见的为T790M突变;其二是:MET原癌基因扩增。而在上述多个研究及本研究中看到的初始TKI治疗出现继发性耐药后再次使用这类药物仍有部分患者达到临床获益的情况,似乎说明两次TKI治疗间歇逆转了部分患者的耐药,但逆转耐药的机制不明:是因为停药期间对TKI敏感的肿瘤细胞增加,或是耐药瘤细胞中对TKI敏感的信息传导通路重新开放,还是间歇期间进行化疗有利于减少残留的TKI耐药瘤细胞,或是化疗使肺癌细胞重新获得了TKI的敏感性,均无明确的临床及实验室证据支持^[12-13]。因此两次EGFR-TKI治疗的间隔时间也成了研究关注的重点,但报道多为小样本的回顾性研究,且结论不一致^[1,3,14],尚未有共识明确两次TKI治疗间的间歇时间与后续TKI治疗的疗效有关。本研究比较了间歇期长于1、2、3月组与未达此时限组的后续TKI治疗的PFS,发现:间歇期的时间与后续TKI治疗的疗效无明确相关性;在间歇期进行过化疗的患者再服TKI的中位PFS与未行化疗者相比也无统计学差异。这一结果提示:继发性耐药者再服TKI再次获益的机制可能不是单一的,需要更多研究来进一步探究。

4 结论

对于初始TKI治疗有效的患者,再次使用TKI类药物仍有部分患者可达到临床获益。初始TKI治疗失败后再次使用TKI治疗的疗效与两次TKI治疗间的间歇期长短无关,与间歇期是否进行过化疗也无关。上述结论值得进一步进行多中心大样本量的前瞻性研究来验证。

参考文献

- 1 Watanabe S, Tanaka J, Ota T, et al. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 1.
- 2 Maruyama R, Wataya H, Seto T, et al. Treatment after the failure of gefitinib in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(10): 4217-4221.
- 3 Matthew KW, Alvis IL, Bing L, et al. Erlotinib as salvage treatment after failure to first-line gefitinib in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(6): 1023-1028.
- 4 Toshimi T, Tomoya F, Yuichiro O, et al. EGFR Mutations Predict Survival Benefit From Gefitinib Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma: A Historical Comparison of Patients Treated Before and After Gefitinib Approval in Japan[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 5589-5595.
- 5 Kim HS, Park K, Jun HJ, et al. Comparison of Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients in the Pre- and Post-Gefitinib Eras[J]. *Oncology*, 2009, 76: 239-246.
- 6 A. Hata, S. Nanjo, R. Kaji, et al. Evaluation of erlotinib treatment after gefitinib failure in Japanese recurrent non-small cell lung cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2009, 27(15S) (May 20 Supplement): e19008.
- 7 Jackman D, Pao W, Riely GJ, 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(2): 357-360.
- 8 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(10): 958-967.
- 9 Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinoma to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain[J]. *Plos Med*, 2005, 2(3): 1-11.
- 10 Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2): 198-203.
- 11 Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway[J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(4): 281-289.
- 12 Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 5150-5155.
- 13 Van Schaeybroeck S, Kyula J, Kelly DM, et al. Chemotherapy-induced epidermal growth factor receptor activation determines response to combined gefitinib/chemotherapy treatment in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1154-1165.
- 14 Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 51.

(2012-07-10收稿)

(2012-09-11修回)

(本文编辑:杨红欣)