

年口服低剂量(1.5~2.0mg/d)华法林患者体内发现的新型别,其携带的 1009C>A 突变可引起 CYP2C9 蛋白第 337 位氨基酸由脯氨酸(P)突变为苏氨酸(T)。现有研究表明,中国人群中最常见的 CYP2C9 缺陷型突变体为 CYP2C9*3 型,携带该基因的个体华法林服用剂量较野生型个体明显降低,前期遗传学分析表明,该患者并未携带 CYP2C9*3 型突变,与华法林代谢密切相关的另外 2 个基因 VKORC1 和 CYP4F2 也未发生基因变异^[4,9]。为研究该突变的生物学和临床意义,借助本室的昆虫表达系统平台,我们成功将 CYP2C9*58 型突变体在昆虫细胞微粒体中重组表达,Western blot 结果表明,其蛋白表达量与野生型相比无明显差别。

体外代谢活性实验检测结果显示,CYP2C9*58 型对于探针药物甲苯磺丁脲的体外清除率为 0.032849,是 CYP2C9 野生型清除率的 23.2%(表 1),代谢曲线(图 4)显示 CYP2C9*58 型的代谢活性非常接近于*3 型。这一结果提示,与常见缺陷型突变体 CYP2C9*3 类似,新的突变体 CYP2C9*58 型的酶学活性明显下降,携带该基因型的患者如服用经由 CYP2C9 代谢的药物(如华法林、甲苯磺丁脲、双氯芬酸等)时,体内药物代谢清除速率减慢,容易造成体内药物蓄积,应严密监控其药量和一些不良并发症的发生。

参考文献

- 1 Van Booven D, Marsh S, McLeod H, *et al.* Cytochrome P450 2C9 - CYP2C9 [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20 (4): 277 - 281
- 2 Mo SL, Zhou ZW, Yang LP, *et al.* New insights into the structural features and functional relevance of human cytochrome P450 2C9[J]. Part I [J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10 (10): 1075 - 1126
- 3 Wang B, Wang J, Huang SQ, *et al.* Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance [J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10 (7): 781 - 834
- 4 Dai DP, Xu RA, Hu LM, *et al.* CYP2C9 polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, DOI: 10.1038/tpj.2013.2
- 5 王双虎,戴大鹏,胡利明,等. 细胞色素 P450 2C9 药物代谢酶体外酶学活性检测新方法的建立 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42 (2): 23 - 26
- 6 Daly AK. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87 (3): 407 - 420
- 7 Hiratsuka M. *In vitro* assessment of the allelic variants of cytochrome P450 [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27 (1): 68 - 84
- 8 Verhoef TI, Redekop WK, Hegazy H, *et al.* Long - term anticoagulant effects of CYP2C9 and VKORC1 genotypes in phenprocoumon users [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (12): 2610 - 2612
- 9 Lam MP, Cheung BM. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 73 (3): 340 - 347 (收稿日期:2013 - 07 - 18)
(修回日期:2013 - 08 - 22)

埃克替尼治疗复治晚期肺腺癌的临床分析

张贝贝 何春晓 宋正波 姜广媛 余新民 赵 珺 石志永 张沂平

摘要 目的 本研究旨在评价埃克替尼在复治晚期肺腺癌患者的近期疗效与安全性。方法 回顾性分析 2011 年 8 月~2012 年 2 月在浙江省肿瘤医院就诊的 51 例曾经接受过一线或一线以上化疗方案治疗失败的 IV 期的肺腺癌患者,给予埃克替尼治疗(125mg 口服,每日 3 次)直至疾病进展。卡方检验比较不同因素在缓解率及疾病控制率方面有无差异,Kaplan - Meier 法进行生存分析和比较。结果 51 例患者中 12 例患者达到部分缓解(partial response, PR) (23.5%), 27 例患者达到疾病稳定(stable disease, SD) (52.9%), 客观缓解率(objective response rate, ORR) 达到 23.5%, 疾病控制率(disease control rate, DCR) 达到 76.5%。患者中位无进展生存期(median progression - free survival, mPFS) 为 5.13 个月(95% CI: 0.41 ~ 9.90), 自服用埃克替尼直至死亡的中位生存期(median overall survival, mOS) 为 12.47 个月(95% CI: 10.06 ~ 14.88)。常见的不良反应为皮疹和腹泻,大部分为轻到中度。结论 埃克替尼可以有效治疗复治晚期肺腺癌患者,且耐受性良好。

关键词 埃克替尼 靶向治疗 晚期 肺腺癌

基金项目:卫生部医药卫生科技发展研究中心基金资助项目(W2012FZ134);浙江省自然科学基金资助项目(LY13H160024);吴阶平医学基金资助项目(320.6750.11091, 320.6750.11059)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(张贝贝、何春晓);310022 杭州,浙江省肿瘤医院(宋正波、姜广媛、余新民、赵珺、石志永、张沂平)

通讯作者:张沂平,电子信箱:zpy@medmail.com.cn

Evaluations of Advanced Adenocarcinoma Lung Cancer Patients Treated with Icotinib. Zhang Beibei, He Chunxiao, Song Zhengbo, Lou Guangyuan, Yu Xinmin, Zhao Jun, Shi Zhiyong, Zhang Yiping. Zhejiang Chinese Medical University, The Second Clinical Medical College, Zhejiang 310053, China

Abstract Objective To evaluate the efficacy and side effects of icotinib on patients with advanced adenocarcinoma lung cancer. **Methods** Totally 51 patients with advanced adenocarcinoma lung cancer who had progressed after chemotherapy receiving icotinib (125mg po tid) were retrospectively analyzed from August, 2011 to February, 2012. Kaplan - Meier was used to analysis survival and comparison. **Results** Among the 51 patients, 12 patients got partial response (23.5%), 27 stable disease (52.9%). The objective response rate was 23.5% and disease control rate including both tumor response and stable disease was 76.5%, and progression - free survival (PFS) was 5.13 month (95% CI: 0.41 - 9.90). The overall survival (OS) of patients starting the treatment of icotinib was 12.47 month (95% CI: 10.06 - 14.88). The main toxicity of icotinib was skin toxicity (rash) and diarrhea. Most of drug - related adverse event were mild. **Conclusion** Icotinib demonstrates significant antitumor activity and a favorable tolerability profile in adenocarcinoma lung cancer.

Key words Icotinib; Targeted therapy; Advanced; Adenocarcinoma lung cancer

肺癌是全世界范围引起死亡最主要的原因, 患者的5年生存率仅为10% ~ 15%^[1,2]。而非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的类型, 大约占80%左右^[3]。大约40% ~ 50%的肺癌患者诊断时已经是晚期, 化疗是晚期肺癌治疗的主要手段。NSCLC一线含铂两药联合化疗有效率约35% ~ 45%左右^[4]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitors, EGFR - TKIs)的出现, 使肺癌治疗进入了一个新的时代, INTEREST, BR. 21, TRUST等^[5~7]临床研究证实了吉非替尼和厄洛替尼在治疗非小细胞肺癌患者较好的疗效。埃克替尼是我国自主研发, 继吉非替尼和厄洛替尼后第3个表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, ICOGEN研究数据显示埃克替尼与吉非替尼疗效相当^[8]。本文通过对51例接受埃克替尼治疗的复治晚期肺腺癌患者回顾性分析, 对埃克替尼进行疗效评价, 为晚期复治肺腺癌患者提供临床用药依据。

资料与方法

1. 临床资料: 回顾性分析2011年8月~2012年2月在浙江省肿瘤医院就诊的有完整随访资料的51例曾经接受过一线或一线以上化疗方案治疗失败确诊为IV期肺腺癌患者。患者基本资料见表1。

2. 近期疗效评价: 根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1评价近期疗效^[3], 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)^[3]。客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) × 100%。疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / (CR + PR + SD + PD) × 100%。

3. 不良反应: 根据美国国立癌症研究院通用毒性标准(Common Toxicity Criteria, CTC第3版)评价不良反应(0~4度)^[10]。

表1 51例接受埃克替尼治疗的肺癌患者的临床特征

患者基本特征	数目[n(%)]
性别	
女性	17(33.3)
男性	34(66.6)
年龄(岁)	
>60	26(51)
≤60	25(49)
吸烟	
无	26(51)
有	25(49)
EGFR突变检测	
突变型	7(13.7)
野生型	8(15.7)
未知	36(70.6)
PS评分	
1	40(78.4)
2	11(21.6)
手术史	
无	39(76.5)
有	12(23.5)
埃克替尼作为几线治疗	
二线	29(56.9)
三线及多线	22(43.1)

4. 随访: 随访采用门诊、电话等方式, 末次随访时间为2012年11月20日。中位无进展生存期(median progression - free survival, mPFS)定义为患者自埃克替尼开始到明确疾病进展的时间。生存期(median overall survival, mOS)指患者自服用埃克替尼直至患者死亡或末次随访的时间。

5. 统计学方法: 数据用SPSS 18.0统计软件进行统计处理, 卡方检验比较不同因素在缓解率及疾病控制率方面有无差异, Kaplan - Meier进行生存分析。P < 0.05作为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效: 51例晚期肺腺癌患者均可评价疗效。无患者达到CR, 12例(23.5%)患者达到PR, 27例(52.9%)患者达到SD, 12例(23.5%)患者达到PD。疾病缓解率达到23.5%, 疾病控制率为76.5%。

卡方检验提示:在疾病控制率方面,年龄方面存在差异($P=0.009$),埃克替尼二线治疗和三线及三线以上治疗之间存在差异($P=0.018$)。在疾病缓解率方面,差异无统计学意义(表 2)。

表 2 不同因素对疾病控制率和缓解率的影响[$n(\%)$]		
因素	疾病控制率	疾病缓解率
年龄(岁)		
>60	24(92.00)	8(30.80)
≤60	15(60.00)	4(16.00)
P	0.009	0.324
埃克替尼作为几线治疗		
二线	26(89.70)	8(27.60)
三线及多线	13(59.00)	4(18.20)
P	0.018	0.518
性别		
女性	13(76.47)	5(29.41)
男性	26(76.47)	7(20.59)
P	1.000	0.503
吸烟		
无	20(76.92)	7(26.92)
有	19(76.00)	5(20.00)
P	1.000	0.743
手术史		
无	9(75.00)	2(16.67)
有	30(76.92)	10(25.64)
P	1.000	0.706
PS 评分		
0~1	31(77.50)	11(27.50)
2	8(72.72)	1(9.10)
P	0.706	0.442

2. 生存分析:截止到末次随访时间,共有 31 例患者死亡。51 例患者的 mPFS 为 5.13 个月(95% CI: 0.41~9.90,见图 1)。自服用埃克替尼治疗直至死亡的中位生存时间(mOS)为 12.47 个月(95% CI: 10.06~14.88,图 2)。单因素分析 PFS,OS 与患者的年龄、性别、吸烟状况、PS 评分、化疗几线及是否进行手术等临床特点均未见有相关性($P>0.05$)(表 3)。

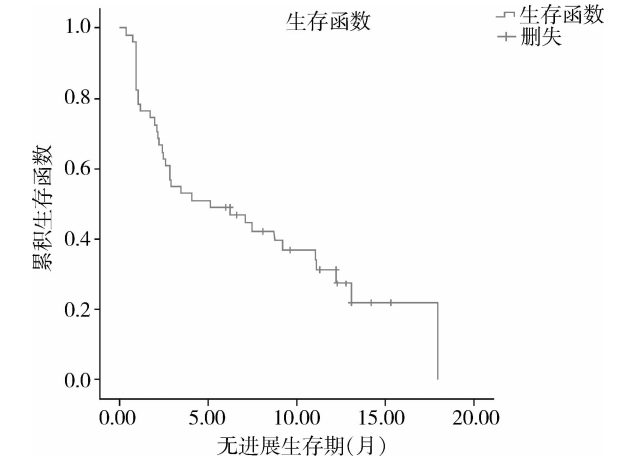


图 1 51 例肺腺癌患者接受埃克替尼治疗的无疾病进展曲线

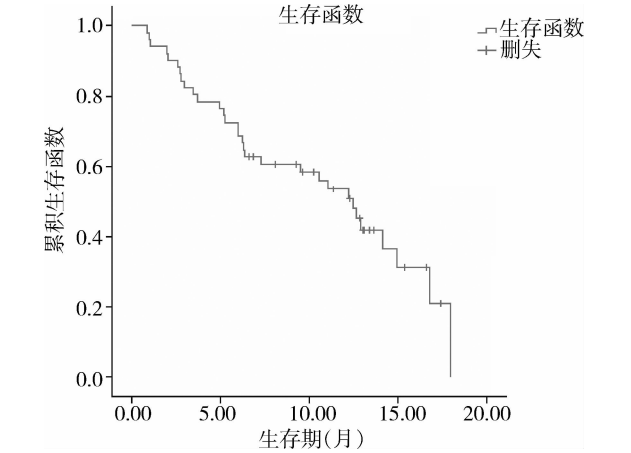


图 2 51 例肺腺癌患者自埃克替尼治疗直至死亡总生存期

表 3 单因素分析中位无进展生存期和中位生存期				
特征	无进展生存期(月)	P	生存期(月)	P
性别		0.303		0.357
男性	2.83		10.57	
女性	11.1		14.17	
吸烟		0.529		0.514
有	2.83		10.57	
无	11.1		14.17	
年龄(岁)		0.443		0.433
>60	7.47		12.47	
≤60	2.43		10.57	
PS 评分		0.466		0.395
0~1	4.07			
2	6.23			
手术史		0.446		0.357
有	2.57		5.97	
无	6.23		12.93	
埃克替尼作为几线治疗		0.449		0.357
二线	9.20		12.93	
三线及多线	2.37		10.57	

3. EGFR 突变状况:51 名肺腺癌患者,其中 15 名患者进行了 EGFR 基因检测,7 名为 EGFR 基因突变的患者,8 名患者为 EGFR 野生型患者,突变率为 46.6%。EGFR 突变患者的 mPFS 为 9.2 个月,EGFR 野生型患者的 mPFS 为 1.93 个月,两者的 mPFS 比较,差异有统计学意义($P<0.05$,图 3)。

4. 不良反应:埃克替尼最常见的不良反应是皮疹和腹泻,皮疹一般为轻到中度。51 例接受埃克替尼治疗的患者有 15 例患者出现皮疹,其中 10 例患者出现 I 度皮疹,3 例患者出现 II 度皮疹,2 例患者出现 III 度皮疹,可自行缓解。有 9 例患者出现腹泻,其中 8 例患者为轻度腹泻,1 例患者为中度腹泻,可自行缓

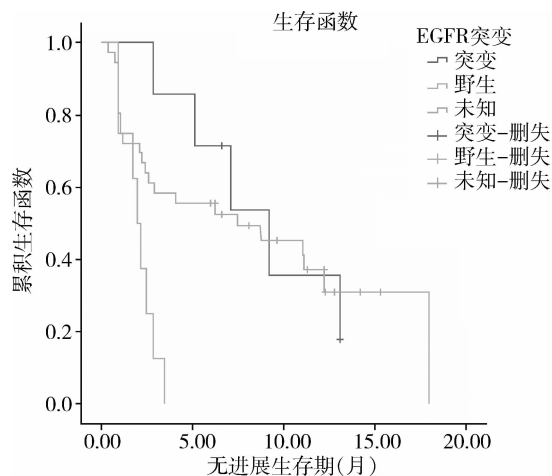


图3 EGFR突变患者与野生型患者的PFS比较
9.2个月 vs 1.93个月, $P < 0.05$

解或进行对症治疗后好转。

讨 论

ICOGEN研究入组399例经过一线或一线以上化疗失败的ⅢB期或Ⅳ期肺癌患者,将埃克替尼与吉非替尼进行头对头比较,研究结果显示,埃克替尼与吉非替尼的中位PFS分别为4.6个月和3.2个月,ORR分别为27.6%和27.2%,证实埃克替尼与吉非替尼疗效相当^[8]。但是埃克替尼组的中位疾病进展时间(TTP)为5.1个月,显著长于吉非替尼组3.6个月($P < 0.05$)。本研究通过对51例既往一线或一线以上化疗失败后接受埃克替尼治疗的晚期肺腺癌患者的分析结果显示,疾病的控制率达到76.5%,疾病缓解率达到23.5%,中位PFS为5.14个月,自埃克替尼开始治疗直至死亡的中位OS为12.47个月,与ICOGEN的研究结果相近,证明了埃克替尼在治疗复治肺腺癌较好的疗效。纳入的51名肺腺癌患者,其中15名患者进行了EGFR基因检测,7名为EGFR基因突变的患者,8名患者为EGFR野生型患者,突变率为46.6%。EGFR突变患者的mPFS为9.2个月,EGFR野生型患者的mPFS为1.93个月,两者的mPFS有统计学差异($P < 0.05$)。既往研究结果显示^[11,13],EGFR-TKI对EGFR基因突变患者的疗效要比野生型患者的疗效好的结论相同,而此研究中的突变率高于既往研究,可能与本研究纳入的只有肺腺癌患者有关,也可能与样本量较小有关。

多数临床研究发现^[12-15],性别、吸烟状况、是否为腺癌是影响患者预后的因素。女性,不吸烟,腺癌是EGFR-TKI的获益人群。而本研究患者的PFS,OS在年龄,性别,PS评分,是否吸烟,是否进行过手

术治疗,埃克替尼作为几线治疗均无统计学差异,可能与样本量较小有关。ICOGEN研究^[8]显示,埃克替尼组与吉非替尼组皮疹的发生率分别为40%和49.2%;腹泻的发生率埃克替尼组吉非替尼组分别为18.5%和27.6%,明显低于吉非替尼($P = 0.030$)。与吉非替尼相比,埃克替尼在安全性方面具有明显的优势,总的不良反应发生率和皮疹、腹泻及转氨酶升高等常见的不良反应均低于吉非替尼。本文回顾性研究51例患者的不良反应,其中发生皮疹的有15例,发生率为29.41%;腹泻9例,发生率为17.65%;其他未见其他不良反应,证实了埃克替尼较好的耐受性。

本文通过对51例复治晚期肺腺癌患者接受埃克替尼治疗的回顾性分析,说明埃克替尼在晚期肺腺癌治疗具有良好的疗效及安全性,是复治晚期肺腺癌患者的一个新的选择。

参考文献

- 1 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: The global picture[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(Suppl 8): S4-66
- 2 Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(Suppl 1): S226-S243
- 3 Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4539-4544
- 4 Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(1): 12-18
- 5 Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (interest): a randomized phase III trial[J]. Lancet, 2008, 372(9652): 1809-1818
- 6 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132
- 7 Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, et al. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data report from Italy[J]. Lung Cancer, 2009, 64(2): 199-206
- 8 Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (nscle) previously treated with chemotherapy (ICOGEN)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(suppl): 7522
- 9 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247
- 10 Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards

- in oncology clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2004,22(1):19-22
- 11 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11 (2): 121-128
- 12 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[J]. Lancet, 2005, 366(9496): 1527-1537
- 13 Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2866-2874
- 14 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the ideal 1 trial) corrected[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246
- 15 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 randomized trial[J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158
- (收稿日期:2013-06-17)
(修回日期:2013-07-02)

MIF 与冠心病心绞痛类型相关性分析

王晓艳 朱泳金 郭辉辉 陈 鹏 官学强 杨鹏麟 季亢挺 唐疾飞

摘要 **目的** 通过检测血清巨噬细胞移动抑制因子(MIF),探讨冠心病患者不同类型心绞痛及冠脉病变程度与MIF的相关性。**方法** 根据冠脉造影结果,将115例住院患者分为对照组53例和冠心病组62例。冠心病组按Braunwald分类方法,根据临床表现分为稳定型心绞痛组(SAP)10例和不稳定型心绞痛组(UAP)52例,根据Gensini积分法对冠心病患者冠状动脉狭窄程度进行定量评估,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组血清MIF浓度。**结果** 冠心病组($65.94\mu\text{g/L}$)MIF水平明显高于对照组($48.08\mu\text{g/L}$)。在冠心病组中,UAP组血清MIF浓度明显高于SAP组,同时SAP组和UAP组血清MIF浓度均高于对照组($65.94\mu\text{g/L}$ vs $48.08\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。不同冠脉病变程度之间血清MIF浓度无统计学差异。**结论** 血清MIF浓度的增高可能与冠心病的发生发展相关,同时MIF水平的高低可以反映冠脉粥样斑块的稳定性,为冠心病的诊断及干预治疗提供依据,但冠脉狭窄程度与血清MIF浓度无明显相关性,不能用于预测冠脉病变情况。

关键词 冠心病 巨噬细胞移动抑制因子 稳定型心绞痛 不稳定型心绞痛 冠脉狭窄程度

Macrophage Migration Inhibitory Factor Correlates with Different Types of Angina with Coronary Heart Disease. Wang Xiaoyan, Zhu Yongjin, Guo Huihui, Chen Peng, Guan Xueqiang, Yang Penglin, Ji Kangting, Tang Jifei. Department of Cardiology, The Second Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To test serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) and investigate the correlation between different types of angina with coronary heart disease (CHD) patients and coronary artery stenosis severity and MIF. **Methods** According to the results of coronary angiography (CAG), 53 patients were diagnosed as the control group and 62 patients were diagnosed as the CHD group. CHD group were further divided into the stable angina pectoris (SAP) group ($n = 10$) and the unstable angina pectoris (UAP) group ($n = 52$) by Braunwald classification method and clinical manifestations. The severity of coronary artery stenosis was quantitative assessed by the Gensini integral method. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) was used to measure the serum MIF concentration. **Results** The serum MIF concentration was significantly higher in CHD group ($65.94\mu\text{g/L}$) than in control group ($48.08\mu\text{g/L}$). In the CHD group, the serum MIF concentration was higher in UAP than SAP group, and which in the SAP and UAP group were also higher than control group ($65.94\mu\text{g/L}$ vs $48.08\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). The mean level of MIF in different extent of coronary artery lesions was not significant different. **Conclusion** The increase of MIF level is associated with the occurrence and development of CHD, while the MIF level may reflect the stability of coronary atherosclerotic plaque, and it can provide the basis for the diagnosis and intervention in the treatment of

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY13H310006)

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院

通讯作者:唐疾飞,主任医师,硕士生导师,电子信箱:jefftang@medmail.com.cn