

临床研究

吉非替尼对非小细胞肺癌的疗效与 T 细胞亚群变化分析

张建波¹, 王祥麒², 于庆凯¹, 李 璐¹

(1. 河南省肿瘤医院 病理科, 河南 郑州 450003; 2. 河南省中医学院第三附属医院 肿瘤内科, 河南 郑州 450003)

摘要:目的 观察吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)临床疗效与外周 T 淋巴细胞亚群变化的关系。方法对组织或细胞病理证实的 35 例晚期 NSCLC 患者口服吉非替尼 250 mg/d。采集全部患者治疗前及治疗后外周血标本, 三色染色后流式细胞仪分析 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞亚群变化。结果 35 例患者中部分缓解 13 例, 稳定 13 例, 进展 9 例, 疾病控制率为 74.2%。治疗前后 T 淋巴细胞亚群无显著差异。结论 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效较好, 毒副反应轻微。治疗后 T 淋巴细胞可以恢复到治疗前水平。

关键词:吉非替尼; 非小细胞肺癌; T 淋巴细胞亚群

中图分类号: R979.19

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)05-0298-03

Analysis of the effects of Gefitinib on patients with advanced non-small cell lung cancer and their T lymphocyte subsets

ZHANG Jian-bo¹, WANG Xiang-qi², YU Qing-kai¹, LI Lu¹

(1. Department of Pathology, Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Department of Medical Oncology, The Third Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effects of Gefitinib on patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and the effect on T lymphocyte subsets. **Methods** A total of 35 patients with NSCLC confirmed by pathology or cytology administered orally 250 mg of Gefitinib once a day. Three-color fluorescent flow cytometry were used to analyze the percentage of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T lymphocyte in peripheral blood before and after the treatment. **Results** No complete response (CR) was achieved. At the same time, there were 13 cases with partial response (PR), 13 cases with stable disease (SD), and 9 with progressed disease (PD). The disease control rate (CR+PR+SD) was 74.2%. There was not significant difference in the variations of T lymphocyte subsets before and after the treatment. **Conclusion** Gefitinib is very effective in the treatment of patients with advanced NSCLC, with minimal side effects. The percentage of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T lymphocyte in peripheral blood after the treatment can be returned to that of pre-treatment.

Key words: Gefitinib; non-small cell lung cancer; T lymphocyte subsets

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗主要采用以化疗为主的综合疗法。目前以含铂类药物的联合化疗并配合局部放疗为治疗晚期肺癌的主要手段, 但联合化疗方案中的药物均为细胞毒性药物, 副作用大。表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼(Gefitinib)的问世为晚期 NSCLC 的治疗开辟了新途径, 并能改善生存质量, 延长生存期^[1]。

由于细胞免疫在抗肿瘤免疫应答中发挥着重要作用, 而 T 淋巴细胞是细胞免疫中的主要效应细胞。本研究的主要目的是探讨吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效与患者化疗前后 T 淋巴细胞亚群变化的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2008年1月至7月,河南省肿瘤医院及河南省中医学院一附院收治的35例晚期非小细胞肺癌门诊患者,均经组织学或细胞学病理证实。35例患者中,男性19例,女性16例,年龄为37~76岁,中位年龄56.5岁。病理类型:鳞癌11例,腺癌21例,细支气管肺泡癌1例,腺鳞癌2例。临床分期全部为Ⅳ期。均为初治患者,未接受过手术、放射治疗或化学治疗。均有可测量病灶或可评价的指标,治疗前血象、肝、肾功能及心电图均大致正常。KPS评分50~70分。

1.2 试药与仪器

吉非替尼(阿斯利康公司,批号0904042)。CD3FITC-CD4PE-CD8PC5试剂盒(BECKMAN产品,批号PN IM1650),Epics XL流式细胞仪(BECKMAN产品)。

1.3 给药方法

吉非替尼250 mg,口服,每天1次,服药期间不接受任何抗肿瘤治疗,至疾病进展或出现不可耐受的不良反应时停药。以治疗前2周内的各项检查为基线评价,治疗1个月、3个月及以后每隔2个月进行肿瘤评价。

1.4 疗效及毒副反应标准

按《实体瘤近期疗效评价标准》(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)标准评价肿瘤治疗近期疗效,分别为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以CR+PR为有效(RR),CR+PR+SD为疾病控制(临床获益)。按《NCI常见毒性分级标准》(第三版)评价毒副反应。

1.5 流式细胞检测

每例患者治疗前及化疗1个月后分别抽取静脉血,CD3FITC-CD4PE-CD8PC5标记后用流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞比例。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件处理数据,治疗前后对比采用t检验。

2 结果

2.1 近期疗效

35例患者全部完成2个周期以上化疗,均可评价疗效。无CR患者,PR 13例,SD 13例,PD 9例,总有效率37.1%,稳定率37.1%,疾病控制率74.2%。病理类型与疗效关系见表1。

2.2 毒副作用

表1 35例晚期非小细胞肺癌患者病理类型与疗效

病理类型	例数	CR/例	PR/例(%)	SD/例(%)	PD/例(%)
鳞癌	11	0	3(27.3)	5(45.4)	3(27.3)
腺癌	21	0	10(47.6)	6(28.6)	5(23.8)
细支气管肺泡癌	1	0	0	1(100)	0
腺鳞癌	2	0	0	1(50)	1(50)
合计	35	0	13(37.1)	13(37.1)	9(25.8)

本组患者与吉非替尼药物相关的不良反应为皮疹15例(42.9%)、皮肤干燥11例(31.4%)、腹泻10例(28.6%)、恶心9例(25.7%)、转氨酶升高5例(14.3%)。其他毒副反应轻微,未出现因严重不良反应终止服药者。

2.3 化疗前后的T淋巴细胞亚群变化

35例患者化疗后CD3⁺、CD8⁺T淋巴细胞平均值较化疗前稍升高,但差异无统计学意义。测定结果见表2。

表2 35例患者化疗前后T淋巴细胞亚群变化

T淋巴细胞亚群	治疗前/%	治疗后/%	P值
CD3 ⁺	58.12±9.04	61.78±9.93	>0.005
CD4 ⁺	33.45±8.97	31.32±11.13	>0.005
CD8 ⁺	28.03±10.79	30.11±9.13	>0.005

3 讨论

非小细胞肺癌早期通常无症状,多数患者就诊时已属于中晚期,预后很差,化疗为主要治疗手段之一。吉非替尼是第一个获准上市治疗晚期NSCLC的分子靶向药,属于非细胞毒药物。该药通过进入细胞内,与ATP竞争EGFR的特定结合位点,抑制酪氨酸激酶活性,影响细胞传导通路,抑制肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤的生长与进展。临床报道吉非替尼作为二、三线药物治疗NSCLC有效率达18%~35%,优于常规二线化疗药(有效率7%~10%)^[2]。尤其是亚洲患者的生存期可明显延长,体现了分子靶向药物的优势与个体化治疗的特点,而且患者的生存时间和生活质量得到延长与提高。

研究表明,EGFR抑制酪氨酸激酶的效果和EGFR基因突变密切相关^[3]。EGFR在非小细胞肺癌中常过量表达,阳性率40%~80%;在腺癌患者中EGFR基因的突变率更高^[4]。本研究中21例腺癌患者的PR为47.6%,SD为28.6%,PD为23.8%,证实吉非替尼对晚期肺腺癌有很好的疗效。11例晚期鳞癌患者PR为27.3%,SD为45.4%,PD为27.3%,化疗有效率低于晚期腺癌,但稳定率较高。进一步说明吉非替尼治疗晚期NSCLC患者的重要价值。

35例患者中大部分无严重不良反应,不需要处

理,一部分患者经对症治疗后继续服药,未出现因严重不良反应终止服药者;无骨髓抑制、严重的胃肠道反应和肝肾功能损害等不良反应。研究结果显示,主要毒副反应为皮疹、皮肤干燥、腹泻、恶心、转氨酶升高。

当机体发生肿瘤时免疫系统能产生抗肿瘤免疫应答,其中细胞免疫在抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用。检测患者外周淋巴细胞可以帮助评价机体免疫功能,对化疗药物的疗效进行评价。为进一步了解晚期 NSCLC 患者化疗前后的细胞免疫功能,本研究用流式细胞仪检测了所有患者治疗前后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞亚群的变化,检测结果低于正常人,与文献报道一致^[5]。提示在肺癌的发展过程中,肿瘤相关抗原的释放没有引起细胞免疫反应,反而导致免疫耐受。比较其治疗前后的表达,尽管 $CD8^+$ T 淋巴细胞较治疗前的比例有所增加, $CD4^+$ T 淋巴细胞比例较治疗前有所下降,对机体抗肿瘤免疫的恢复有一定作用,但是无显著差异,说明吉非替尼化疗后并没有降低 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群的比例,或者提示化疗后患者体内淋巴细胞可以恢复到化疗前的水平。

总之,吉非替尼治疗晚期 NSCLC,对延长生存期,提高生存质量均有较大帮助,且药物毒副作用较

轻,作为一种口服药,非常适合门诊患者。化疗后,体内 T 淋巴细胞亚群保持在化疗前的水平,其细胞免疫功能没有改变。

参考文献

- [1] Parra H S, Cavina R, Latteri F, *et al.* Analysis of epidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ('Iressa', ZD1839) in non-small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(2): 208-212.
- [2] Kosmidis P A, Dimopoulos M A, Syrigos K, *et al.* Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group [J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(2): 135-140.
- [3] Cappuzzo F, Hirsch F R, Rossi E, *et al.* Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(9): 643-655.
- [4] Huang S F, Liu H P, Li L H, *et al.* High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8195-8203.
- [5] 邹露丹, 徐炜峰, 熊逸群. 恶性肿瘤患者淋巴细胞亚群的测定及与癌胚抗原的关系[J]. *实验与检验医学*, 2008, 26(1): 57-58.

(收稿日期 2009-08-06)

《中草药》杂志 2010 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊,月刊,国内外公开发行人。本刊创刊于 1970 年 1 月,1992 年荣获首届全国优秀科技期刊评比一等奖;2001 年荣获中国期刊方阵“双奖期刊”;2003 年荣获第二届全国国家期刊奖;2005 年荣获第三届全国国家期刊奖提名奖;2005~2008 年连续 4 年荣获“百种中国杰出学术期刊”;2008 年度中国精品科技期刊。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。根据《中国科学引文数据库》连续 8 年来的统计数据表明,在中国科技期刊总被引频次数排行表中,本刊一直名列前 18 名,中医中药类第 1 名。多年来一直入选“CA 千刊表”,并被俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《国际药理学文摘》(IPA)、美国《医学索引》(IM/MEDLINE)、荷兰《医学文摘》(EMBASE)、波兰《哥白尼索引》(IC)等国际著名检索系统收录。本刊主要报道中草药化学成分;药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法;药理实验和临床观察;药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文,并辟有中药现代化论坛、综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持,本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期,增加信息量,本刊由 A4 开本每期 160 页扩版为 168 页,定价 25.00 元。国内邮发代号:6-77,国外代号:M221。请到当地邮局订阅。欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅,欢迎与中外制药企业合作,宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

编辑部地址:天津市南开区鞍山西道 308 号

电 话:(022)27474913 23006821

电子邮箱:zcyzzbjb@sina.com

邮 编:300193

传 真:(022)23006821

网 址:www.tjpr.com