(6): 523 -535.
[4] Fein AM, Calalang-Colucci M G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock[J]. Crit Care Clin, 2000, 16(2): 289 - 317.
[5] 赵海金, 蔡绍曦. 脓毒症致急性肺损伤机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2004, 20(9): 1084 -1086.
[6] Cox F F, Carney D, Miller A M, *et al*. CD200 fusion protein decreases microglial activation in the hippocampus of aged rats[J]. Brain Behav Immun, 2011, [Epub ahead of print].
[7] Rijkers E S, de-Ruiter T, Baridi A, *et al*. The inhibitory CD200R is differentially expressed on human and mouse T and B lymphocytes[J]. Mol Immunol, 2008, 45(4) : 1126 1135.
[8] De-Campos T, Deree J, Coimbra R. From acute pancreatitis to end-organ injury: mechanisms of acute lung injury[J]. Surg Infect (Larchmt), 2007, 8(1): 107 -120.
[9] Sarangi P P, Woo S R, Rouse B T. Control of viral immunoinflammatory lesions by manipulating CD200: CD200 receptor interaction[J]. Clin Immunol, 2009, 131(1): 31 -40.
[10] Jiang-Shieh Y F, Chien H F, Chang C Y, *et al*. Distribution and expression of CD200 in the rat respiratory system under normal and endotoxin-induced pathological conditions[J]. J Anat, 2010, 216(3): 407 -416.
[11] 李琦, 钱桂生, 张青, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血浆白细胞介素 4 等含量变化的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(11): 661 -664.
[12] Lyons A, Downer E J, Crotty S, *et al*. CD200 ligand receptor interaction modulates microglial activation *in vivo* and *in vitro*: a role for IL-4 [J]. J Neurosci, 2007, 27(31): 8309 -8313.
[13] Ko Y C, Chien H F, Jiang-Shieh Y F, *et al*. Endothelial CD200 is heterogeneously distributed, regulated and involved in immune cell-endothelium interactions[J]. J Anat, 2009, 214(1): 183 -195.
[14] Lyons A, Griffin R J, Costelloe C E, *et al*. IL-4 attenuates the neuroinflammation induced by amyloid-beta *in vivo* and *in vitro*[J]. J Neurochem, 2007, 101(3): 771 -781.

(收稿:2012-01-05;修回:2012-03-07)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2012)15-1491-01

个案与短篇

吉非替尼维持治疗晚期肺腺癌长期生存 1 例

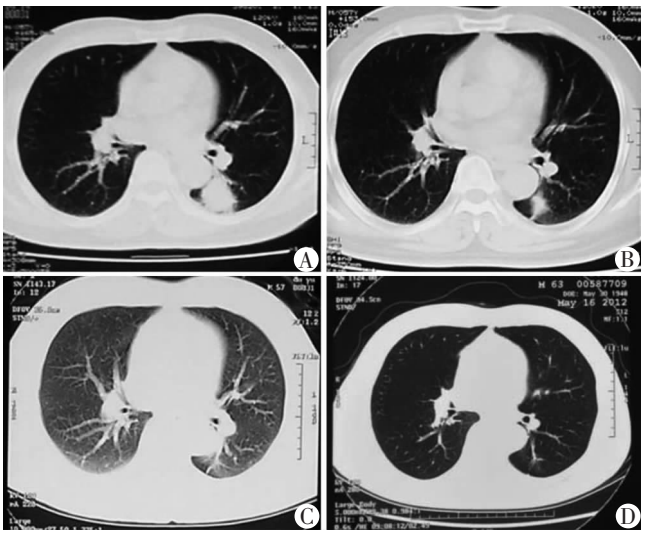
刘 翩*,王 斌*,吴国明 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[关键词] 吉非替尼;晚期;肺腺癌;生存
[中图法分类号] R734.2 [文献标志码] B

吉非替尼是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),也是研究最为成熟的第 1 个非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)靶向药物。目前,研究表明,EGFR-TKIs 一线治疗 EGFR 突变的晚期 NSLCLC 患者中位无进展生存期(PFS)已达到 9 ~ 10 个月,总生存时间(OS)达 2 年以上;即使用于维持或二线及以上治疗,明显获益的也是 EGFR 突变患者[1]。我们经治 1 例吉非替尼维持治疗已生存 8 年的肺腺癌患者,现报告如下。

1 临床资料

患者,杜某,男性,63 岁。2004 年 6 月初患者因发现左胸部皮下结节来我院就诊,经活检诊断为转移性腺癌,6 月 8 日胸部 CT 检查发现左下肺 3.3 cm × 2.5 cm 的阴影(图 1A),经皮肺活检诊断为肺腺癌,确诊为左下肺腺癌伴皮下转移,Ⅳ期。经 6 个周期的吉西他滨联合顺铂化疗,左下肺病灶缩小为 2.3 cm × 1.5 cm(图 1B),缩小 30.3%,疗效为部分缓解(RECIST 标准)。从 2004 年 10 月 26 日开始口服吉非替尼 250 mg/d 至今(已存活 8 年),左下肺病灶在服吉非替尼 3 个月后即从 2.3 cm × 1.5 cm 变为纤维条索影(图 1C),近期复查仍为纤维条索影(图 1D)。目前无肿瘤复发和转移的征象,生活质量如常人。



A:治疗前;B:化疗 6 个周期后; C:吉非替尼治疗 3 个月;D:吉非替尼治疗 8 年

图 1 转移性腺癌患者吉非替尼治疗前与治疗后胸部 CT 表现

2 讨论

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤,其死亡率也居恶性肿瘤的首位。肺癌中的 85% 为 NSCLC,超过半数的 NSCLC 患者就诊时已发生转移,失去了手术机会。对这类晚期NSCLC传统

(下转 1500 页)

* 同等贡献者
[通信作者] 吴国明,E-mail: guoming_wu@ sina. com

[5] Hay D L, Poyner D R, Sexton P M. GPCR modulation by RAMPs [J]. Pharmacol Ther, 2006, 109(1/2): 173 - 197.
[6] 石蓓, 宋付凯, 赵然尊, 等. 重组人RAMP-1基因腺病毒载体的构建及鉴定[J]. 遵义医学院学报, 2010, 33(4): 330 - 332.
[7] 石蓓, 刘志江, 赵然尊, 等. 骨髓间充质干细胞移植对心肌梗死后心脏功能及损伤血管再狭窄的影响[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(32): 2269 - 2273.
[8] Paul D, Samuel S M, Maulik N. Mesenchymal stem cell: present challenges and prospective cellular cardiomyoplasty approaches for myocardial regeneration [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(8): 1841 - 1855.
[9] Choi Y H, Kurtz A, Stamm C. Mesenchymal stem cells for cardiac cell therapy [J]. Hum Gene Ther, 2011, 22(1): 3 - 17.
[10] Williams A R, Hare J M. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease [J]. Circ Res, 2011, 109(8): 923 - 940.
[11] Beohar N, Rapp J, Pandya S, *et al*. Rebuilding the damaged heart: the potential of cytokines and growth factors in the treatment of ischemic heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(16): 1287 - 1297.
[12] 蔡宇红, 孙国成, 毛云英, 等. 先天性心脏病肺动脉高压患儿血浆ET-1、CGRP、TXA_2及肺组织中其受体的变化[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(3): 253 - 256.
[13] 周燕, 张纲, 卓贤露, 等. 降钙素基因相关肽对兔成骨细胞增殖和TGF-β1表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(5): 412 - 414.
[14] Toda M, Suzuki T, Hosono K, *et al*. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(36): 13550 - 13555.
[15] Zheng S, Li W, Xu M, *et al*. Calcitonin gene-related peptide promotes angiogenesis via AMP-activated protein kinase [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 299(6): C1485 - C1492.
[16] Mishima T, Ito Y, Hosono K, *et al*. Calcitonin gene-related peptide facilitates revascularization during hindlimb ischemia in mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physio, 2011, 300(2): H431 - H439.

(收稿:2012-01-06;修回:2012-03-29)
(编辑 栾 嘉)

(上接1491页)

的主要治疗一般为铂类联合3代化疗药物的化疗,尽管目前化疗仍然是其主要治疗手段,但各种方案的客观反应率(ORR)仅为20% ~30%,中位OS为8 ~10个月,1年生存率30% ~40%[2],化疗的疗效已达到一个平台,且毒副反应限制了它的应用。吉非替尼的临床应用为NSCLC提供了全新的治疗手段,已经成为晚期NSCLC最重要的治疗措施之一,并极大地提高了NSCLC的生存时间和生活质量。在最初的研究中发现吉非替尼对东方人、腺癌、不吸烟和女性患者疗效更好,被称为优势人群[1]。后来的研究[3-6]发现,这类人群之所以疗效更好,主要跟其EGFR突变率高有关。IPASS研究是发现EGFR突变为吉非替尼获益的分子标志物最重要的临床研究[3],因此,被誉为具有里程碑意义的研究,其结果得到了随后几个大型临床研究的证实[4-6]。因此,多个国际肺癌治疗指南均将吉非替尼等EGFR-TKIs列为EGFR突变患者的一线治疗。同样,INFORM研究表明[7],吉非替尼维持治疗是一种有效的治疗策略,但主要获益对象也是EGFR突变患者。从目前的研究结果来看,晚期NSCLC如果要一线应用EGFR-TKIs一定要是EGFR突变患者,二线和维持治疗最好也用于EGFR突变患者;对EGFR野生型或突变状态未知的患者,一线只能应用化疗[1,6]。

本例患者在确诊时已是晚期,错过了手术治疗的最佳时机,按当时的肺癌治疗指南给予患者6个周期的化疗并获得部分缓解,随后患者接受了吉非替尼维持治疗,在服吉非替尼3个月后肿瘤病灶消失,变为纤维条索病灶,经7年多的维持治疗及观察,病灶处始终为条索样改变,无任何局部复发或转移表现,生活质量如常人。我们认为,该患者生存超过5年,已经度过了复发和转移的危险期,其局部的纤维条索影类似于结核病灶愈合后遗留的条索影,对患者生存和生活没有影响。晚期NSCLC能生存8年以上极为少见,推测该患者存在EGFR突变,才能获得如此良好的疗效。我们有理由相信,如果能选择合适的人群,通过靶向治疗完全有可能把肺癌变为慢性病。

该患者采用的是吉非替尼维持治疗,在2004年维持治疗的概念尚未得到广泛的认同。从近年的研究来看维持治疗基本上得到了肺癌专家的认可,目前维持治疗有效的药物包括靶向治疗的吉非替尼及厄洛替尼和化疗药物中的培美曲塞,均可以改善患者的生存时间好生活质量[7]。吉非替尼或厄洛替尼作为维持治疗最好用于EGFR突变的NSCLC,主要是肺腺癌,培美曲塞仅适合于肺腺癌患者,且要求患者的一般情况要较好。

参考文献:

[1] Cataldo V D, Gibbons D L, Perez-Soler R, *et al*. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib[J]. N Engl J Med, 2011, 364(10): 947 - 955.
[2] Schiller J, Harrington D, Belani C P, *et al*. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92 - 98.
[3] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947 - 957.
[4] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, *et al*. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239 - 246.
[5] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al*. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380 - 2388.
[6] Zhou C, Wu Y L, Chen G, *et al*. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735 - 742.
[7] Zhang L, Ma S, Song X, *et al*. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 466 - 475.

(收稿:2012-05-29;修回:2012-06-19)
(编辑 王 红)