

非小细胞肺癌患者吉非替尼血药浓度在临床治疗中的影响因素

李蒙君¹, 赵懂华¹, 王诗循¹, 王 赛¹, 李 鹏¹, 王灵杰¹, 王勇杰²

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2021年12月13日; 录用日期: 2022年1月3日; 发布日期: 2022年1月17日

摘 要

目的: 明确伴有表皮生长因子受体阳性突变的非小细胞肺癌患者服药后血浆中吉非替尼的药物浓度的代谢规律, 包括: 达到稳态的时间、具体稳态浓度以及持续时间; 探讨吉非替尼血药浓度的影响因素, 以及其与患者情况和肿瘤之间的相关性, 并为诊断治疗提供一定的指导。病例和方法: 总共入组了41位患者, 分别于服用吉非替尼后的第3天、第7天和之后每隔1~2月抽取患者的血液样本, 由青岛大学附属医院药学部经液相色谱质谱联用法检测药物浓度。结果: 吉非替尼血药浓度在服药后的第3天为0.16 $\mu\text{g/ml}$; 第7天为0.22 $\mu\text{g/ml}$, 第1月为0.25 $\mu\text{g/ml}$, 第2月为0.2 $\mu\text{g/ml}$, 第3月为0.28 $\mu\text{g/ml}$ ……稳态吉非替尼血药浓度中位值0.21 $\mu\text{g/ml}$, 95%置信区间[0.19 $\mu\text{g/ml}$, 0.31 $\mu\text{g/ml}$]。稳态血药浓度男性为0.17 $\mu\text{g/ml} \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$; 女性为0.27 $\mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$; 无吸烟史患者为0.24 $\mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, 有吸烟史患者为0.19 $\mu\text{g/ml} \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$, $P > 0.05$; 术后患者为0.24 $\mu\text{g/ml} \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$, 未接受手术患者为0.20 $\mu\text{g/ml} \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, $P > 0.05$; 青年($\geq 18, \leq 40$)患者为0.52 $\mu\text{g/ml} \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$; 中年($> 40, \leq 65$)患者为0.24 $\mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, 老年(> 65)患者为0.25 $\mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, 中年组及老年组患者相比 $P > 0.05$; 体重正常($8.5 \leq \text{BMI} < 24$)的患者为0.21 $\mu\text{g/ml} \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$, 过重($\text{BMI} \geq 24$)患者为0.25 $\mu\text{g/ml} \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$, $P > 0.05$ 。拥有EGFR19位点缺失的患者为0.29 $\mu\text{g/ml} \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$; 而检测出EGFR21 L858R的患者为0.21 $\mu\text{g/ml} \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$ 。结论: 经过持续服药7天后, 吉非替尼血药浓度达到稳态, 稳态浓度为[0.19 $\mu\text{g/ml}$, 0.31 $\mu\text{g/ml}$], 且吉非替尼的稳态血药浓度受患者性别和EGFR基因突变类型的影响。

关键词

非小细胞肺癌, 吉非替尼, 血药浓度, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

Influence Factors of Gefitinib Concentration in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in Clinical Treatment

Email: wjtgzy@163.com

文章引用: 李蒙君, 赵懂华, 王诗循, 王赛, 李鹏, 王灵杰, 王勇杰. 非小细胞肺癌患者吉非替尼血药浓度在临床治疗中的影响因素[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 196-205. DOI: [10.12677/acm.2022.121031](https://doi.org/10.12677/acm.2022.121031)

Mengjun Li¹, Donghua Zhao¹, Shixun Wang¹, Sai Wang¹, Peng Li¹, Lingjie Wang¹, Yongjie Wang²

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 13th, 2021; accepted: Jan. 3rd, 2022; published: Jan. 17th, 2022

Abstract

Objective: To clarify the metabolic pattern of gefitinib concentration in plasma of NSCLC patients with EGFR positive mutation after taking medication, including: time to homeostasis, specific homeostasis concentration, and duration; to explore the influencing factors of gefitinib plasma concentration, as well as its correlation with patient conditions and tumors, and to provide certain guidelines for diagnosis and treatment. **Patients and Methods:** A total of 41 patients were enrolled. The plasma of the patients was collected on the 3rd day, 7th day and every 1~2 months after taking the drug, and the plasma concentration was detected by liquid chromatography mass spectrometry in the Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University. **Results:** The average plasma concentration of gefitinib was 0.16 µg/ml on the third day of treatment. The average concentration on day 7 was 0.22 µg/ml, the first month was 0.25 µg/ml, the second month was 0.2 µg/ml, and the third month was 0.28 µg/ml... The median steady-state plasma concentration of gefitinib was 0.21 µg/ml, 95% confidence interval [0.19 µg/ml, 0.31 µg/ml]. Steady-state plasma concentration was 0.17 µg/ml ± 0.08 µg/ml in males, 0.27 µg/ml ± 0.13 µg/ml in female, $P < 0.01$; the values were 0.24 µg/ml ± 0.13 µg/ml in patients without smoking history and 0.19 µg/ml ± 0.06 µg/ml in patients with smoking history, $P > 0.05$. The postoperative patients were 0.24 µg/ml ± 0.12 µg/ml, and the patients without operation were 0.20 µg/ml ± 0.11 µg/ml, $P > 0.05$. It was 0.52 µg/ml ± 0.21 µg/ml in young patients ($\geq 18, \leq 40$); the values were 0.24 µg/ml ± 0.13 µg/ml in the middle aged ($> 40, \leq 65$) patients, and 0.25 µg/ml ± 0.13 µg/ml in the elderly (> 65) patients, $P > 0.05$. The values were 0.21 µg/ml ± 0.10 µg/ml in patients with normal body weight ($8.5 \leq \text{BMI} < 24$) and 0.25 µg/ml ± 0.12 µg/ml in overweight patients ($\text{BMI} \geq 24$), $P > 0.05$. The patients with EGFR19 deletion were 0.29 µg/ml ± 0.12 µg/ml. EGFR21 L858R was 0.21 µg/ml ± 0.11 µg/ml, $P < 0.05$. **Conclusions:** After 7 days of continuous administration, the plasma concentration of gefitinib reached steady state, the steady-state concentration was [0.19 µg/ml, 0.31 µg/ml], and it was affected by gender and EGFR gene mutation type.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Gefitinib, Plasma Concentration, Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKI)

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肺癌是世界上癌症相关死亡的主因，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌类型的 80%~90% [1]。由于针对晚期的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的特异性抑制剂的出现，非小细

胞肺癌(NSCLC)的诊治方案发生了极其重大的改变。

其中,吉非替尼(易瑞沙, Gefitinib)是世界上第一个被允许用以临床治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),也是第一个被证明可作为一线方案用于治疗那些表皮生长因子受体(EGFR)阳性突变的 NSCLC 患者的 TKI 药物[2] [3]。

由于吉非替尼(易瑞沙, Gefitinib)血药浓度与疗效关系密切[4] [5]、个体差异很大,但目前对其影响因素以及与临床疗效的关系尚无明确的系统研究。因此,本文通过分析 2017 年 9 月至 2021 年 2 月在青岛大学附属医院胸外科入院的 41 例患者体内吉非替尼血药浓度的变化与患者的性别、年龄、身高体重指数(BMI)、吸烟史以及手术史的关系,希望探究影响体内吉非替尼稳态血药浓度的部分因素。

2. 资料与方法

2.1. 入组条件

患者同意接受吉非替尼的规律口服治疗;组织病理或细胞学检查确诊的 NSCLC;具有 EGFR 基因突变;心、肝、肾功能基本正常;无间质性肺炎或肺纤维化;非妊娠或哺乳期患者;基本资料完整并可随访者。

Table 1. The basic clinical data of 41 patients

表 1. 41 例患者的基本临床资料

	分类	人数	占比
性别	男	16	39%
	女	25	61%
吸烟史	有	8	20%
	无	33	80%
手术史	有	31	75.6%
	无	10	24.4%
年龄	青年($\geq 18, \leq 40$)	2	5%
	中年($> 40, \leq 65$)	24	59.5%
	老年(> 65)	15	36.5%
BMI	< 18.5 (过轻)	0	
	$\geq 18.5, < 24$ (正常)	8	29%
	$\geq 24, < 32$ (过重)	20	71%
	未知	13	
病理	腺癌	41	100%
	鳞癌	0	
基因突变类型	EGFR19Del	15	40.5%
	EGFR21L858R	19	51.4%
	其他突变类型	3	8.1%
	未知	4	

临床资料(表 1) 2017 年 9 月至 2021 年 2 月, 共筛选 41 名患者入组。包括女性 25 名, 男性 16 名。入组的患者中有吸烟史的患者 8 名, 无吸烟史患者 33 名, 治疗期间所有患者均戒烟。入组患者中, 已经接受过肺部手术的患者 31 名(包括术后复发以及术后病理示恶性程度高的患者), 尚未接受或者无法接受手术治疗的 10 名。其中青年(≥ 18 , ≤ 40)患者、中年(> 40 , ≤ 65)患者及老年(> 65)患者各有 2、24 和 15 名, 中位年龄为 64 岁。41 名患者中, 8 名体重正常, 20 名体重过重, 另有 13 名患者因患者服药时间长未保留治疗前身高体重信息。此外所有入组的 41 名患者均为肺腺癌患者。入组患者中有 37 名患者具有明确可查的 EGFR 基因突变, 19 外显子点突变的患者有 15 名, 21 外显子点突变的有 19 名, 其他 EGFR 基因突变患者 3 名(2 个 18 位点, 1 个 20 位点); 其余 4 位患者由于未能得到足够可用的组织标本或者患者及其家属对有创穿刺活检留有疑虑而未行基因检测, 以及基因检测结果已经被患者所丢失遗忘不可查。

2.2. 治疗方法

口服吉非替尼(易瑞沙) 250 mg/日, 给予 1 个月的观察期。若胸部 CT、肺癌相关肿瘤标注等指标表明治疗有效, 则嘱咐患者继续口服用药直至疾病进展。

2.3. 数据采集

吉非替尼血浆样本的采集时间对其浓度影响较大, 一般需要测定的是其谷浓度, 即持续数次给药达血药浓度稳态时, 再次给药后服药初始时刻至下次给药前所测得的最低浓度, 而每次服药前的浓度是最低, 即为谷浓度。为了一定程度上保证结果准确, 抽血时间与平时服药的时间不超过半小时, 但于抽血当日应先抽血后服药, 且抽血前一周不能停药, 需口服药物至少一周。分别于服药后的第 3 天和第 7 天, 于服药前半小时于青岛大学附属医院门诊化验室就诊抽取静脉血进行监测, 直到达到稳定的血药浓度后, 可以 1~2 月常规监测一次。

血液标本的采集为在肘部进行的静脉采血, 使用肝素抗凝试管, 充分晃动以及颠倒混匀后, 送至青岛大学附属医院药学部经液相色谱质谱联用法(Liquid chromatography mass spectrometry, LC-MS)检测化验。

所有患者在服药期间, 每 2~3 月至少复查一次肺癌相关肿瘤标志物及胸部 CT, 以评估患者临床治疗的疗效。如果怀疑患者出现疾病进展时, 立即予以相应检查, 如 CT、MRI 和核素骨显像, 必要时可有创穿刺后进行组织病理学或细胞学检查, 以获得明确诊断。

2.4. 疗效判定

根据《实体瘤治疗疗效评价标准-1.1》[6]对吉非替尼治疗效果进行评判。完全缓解(CR)是指患者所有可见的实体瘤病灶完全消失, 再未有新发的病灶, 且相关化验结果正常, 并且维持 4 周以上。部分缓解(PR)是指患者肿瘤病灶最大直径之和较基线降低 30%或降低超过 30%, 且在患者其他部位没有新发的肿瘤出现, 持续超过 4 周。疾病进展(PD)指的是当患者病灶的最大直径之和相较于其最小值增大 20%及其以上或者患者有了新发的病灶。疾病稳定(SD)是指处于 PR 和 PD 之间的状态。

2.5. 统计学分析

数据处理和统计分析采用 SPSS 统计软件。所有血药浓度数据计量时均以均数 \pm 标准差的形式表示; 不同患者组之间数据的差异应用 t 检验进行统计学处理。

3. 结果

如表 2 所示, 所有 41 位患者在服药后第 3 天时, 吉非替尼在患者体内达到的血药浓度平均值为 0.16 $\mu\text{g/ml}$; 在服药后第 7 天时, 血药浓度平均值为 0.22 $\mu\text{g/ml}$, 到用药第 1 月时血药浓度平均值为 0.25 $\mu\text{g/ml}$,

第2月为0.2 μg/ml, 第3月为0.28 μg/ml……从数据中可以观察到, 患者的血药浓度均值从服药后第3天、服药后第7天、第1月、第2月、直到第3月及以后, 其在入组患者的体内逐渐变化, 总体呈现逐渐上升的趋势, 直至抵达一个比较稳定的状态, 而在第7天以后总体上吉非替尼的血浆浓度就已经基本达到了稳态, 排除检测时间中只有一位或没有患者抽血的情况, 第7天包括之后各月所测得的吉非替尼血药浓度标准差之间的差距基本稳定, 且较服药后第3天和第7天血药浓度的标准差之间的差值要有明显的缩小。这说明在服药后第3天, 患者体内吉非替尼的血药浓度还没有抵达稳态; 而在持续服药7天之后, 患者体内吉非替尼的血药浓度已经基本达到了一个稳定的水平, 各患者之间的药物浓度的差别有所缩小。与我们已知的有关吉非替尼的药代动力学研究结果类似[7] [8] [9] [10], 我们得出了在服药后7天, 吉非替尼在患者体内达到稳态。对于服药7天后已达到稳态的数据进行分析可以知道, 稳态吉非替尼血药浓度中位值0.21 μg/ml, 95%置信区间[0.19 μg/ml, 0.31 μg/ml]。

Table 2. The average and standard deviation of gefitinib plasma concentration on the 3rd day, 7th day and every month after taking the drug

表 2. 用药第3天、第7天和之后每月的吉非替尼血药浓度平均值及标准差

时间	血药浓度均值 μg/ml	标准差 μg/ml	时间	血药浓度均值 μg/ml	标准差 μg/ml
D3	0.16	0.08	M22	0.24	0.02
D7	0.22	0.19	M23	0.2	0.12
M1	0.25	0.19	M24	0.34	0
M2	0.2	0.12	M25	0.24	0.04
M3	0.28	0.24	M26		
M4	0.28	0.17	M27	0.28	0.02
M5	0.25	0.16	M28		
M6	0.24	0.2	M29	0.7	0
M7	0.27	0.16	M30		
M8	0.27	0.18	M31	0.14	0
M9	0.29	0.21	M32		
M10	0.27	0.18	M33	0.3	0.02
M11	0.29	0.12	M34	0.15	0
M12	0.25	0.13	M35	0.18	0.03
M13	0.25	0.12	M36	0.21	0
M14	0.36	0.1	M37	0.15	0
M15	0.26	0.09	M38		
M16	0.13	0.07	M39	0.18	0
M17	0.33	0.16	M40		
M18	0.22	0.12	M41		
M19	0.1	0.02	M42		
M20	0.19	0.07	M43	0.12	0
M21	0.33	0.21			

注: DX 表示服药后第 X 天, MX 表示服药后第 X 月。

如表 3~8 所示, 连续服药 7 天后不同性别、吸烟史、手术史、年龄以及 BMI 指数的患者血药浓度均值水平的变化。其中男性稳态血药浓度为 $0.17 \mu\text{g/ml} \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$; 女性为 $0.27 \mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ 。且经统计学检验 $P < 0.05$ 。这表明在血药浓度达到稳态后女性血药浓度要高于男性。

吸烟史的分组中, 无吸烟史患者稳态血药浓度为 $0.24 \mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$; 有吸烟史患者为 $0.19 \mu\text{g/ml} \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 。相比之下无吸烟的患者吉非替尼稳态血药浓度要稍高于有吸烟史的患者, 但二者并不具备显著差异($P > 0.05$)。

手术史的分组中, 术后患者稳态血药浓度为 $0.24 \mu\text{g/ml} \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$; 无手术史患者为 $0.20 \mu\text{g/ml} \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, 两者未见明显区别($P > 0.05$)。

年龄的分组中, 青年($\geq 18, \leq 40$)患者稳态血药浓度为 $0.52 \mu\text{g/ml} \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$; 中年($> 40, \leq 65$)患者为 $0.24 \mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$; 老年(> 65)患者为 $0.25 \mu\text{g/ml} \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ 。由于青年患者人数少(2 例), 且服药时间短, 已测血药浓度数据少, 因此青年患者数据均值可能存在较大误差, 暂予排除。中年和老年患者吉非替尼稳态血药浓度未见显著差异($P > 0.05$)。

身高体重指数的分组中, 体重正常的患者稳态血药浓度为 $0.21 \mu\text{g/ml} \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$; 过重患者为 $0.25 \mu\text{g/ml} \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$, 两者之间并没有明显不同($P > 0.05$), 这与既往研究成果[11]相符合。

基因突变的分组中, 拥有 EGFR19 位点缺失的患者稳态血药浓度为 $0.29 \mu\text{g/ml} \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$; 而 EGFR21 位点突变的患者为 $0.21 \mu\text{g/ml} \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ 。经 t 检验, 两者之间 $P < 0.05$, 这表明不同基因突变类型患者的稳态血药浓度是具有显著差异的。且 EGFR21 位点突变患者稳态血药浓度相较于 EGFR19 位点缺失要更低。

Table 3. Comparison of steady-state plasma concentration between women and men

表 3. 女性和男性稳态血药浓度的比较

	性别		t	p
	女(n = 25)	男(n = 16)		
血药浓度(平均值 \pm 标准差)	0.27 ± 0.13	0.17 ± 0.08	3.026	0.004*

* $p < 0.05$ 。

Table 4. Comparison of steady-state plasma concentration in patients with smoking history or not

表 4. 有无吸烟史患者稳态血药浓度的比较

	吸烟史		t	p
	无(n = 33)	有(n = 8)		
血药浓度(平均值 \pm 标准差)	0.24 ± 0.13	0.19 ± 0.06	1.705	0.101

Table 5. Comparison of steady-state plasma concentration

表 5. 有无手术史患者稳态血药浓度的比较

	手术史		t	p
	无(n = 10)	有(n = 31)		
血药浓度(平均值 \pm 标准差)	0.20 ± 0.11	0.24 ± 0.12	-0.976	0.335

Table 6. Comparison of steady-state plasma concentration in patients with operation history or not
表 6. 中年与老年患者稳态血药浓度的比较

	年龄		t	p
	中年(n = 24)	老年(n = 15)		
血药浓度(平均值 ± 标准差)	0.24 ± 0.13	0.25 ± 0.13	-0.235	0.815

Table 7. Comparison of steady-state plasma concentration between normal BMI and overweight
表 7. BMI 指数正常与超重两组患者稳态血药浓度的比较

	BMI		t	p
	正常(n = 8)	超重(n = 20)		
血药浓度(平均值 ± 标准差)	0.21 ± 0.10	0.25 ± 0.12	0.903	0.375

Table 8. Comparison of steady-state plasma concentration between EGFR19 deletion and EGFR21L858R mutation
表 8. EGFR19 位点缺失与 EGFR21L858R 两种不同突变患者稳态血药浓度的比较

	基因突变类型		t	p
	19 位点缺失(n = 15)	21L858R (n = 19)		
血药浓度(平均值 ± 标准差)	0.29 ± 0.12	0.21 ± 0.11	3.026	0.047*

* p < 0.05。

另外, 根据常见不良事件评价标准[12], 在本次研究中有三位患者曾出现 1 级的轻度皮疹, 且在服药过程中逐渐消退自愈。还有 1 名患者出现 3 级重度肝功能损害停药治疗。

最后, 如表 9 所示, 在入组患者中我们观察到 4 人出现疾病的临床进展, 分别于服药的第 6 个月、第 10 个月、第 11 个月、第 30 个月出现。该 4 位患者可能对于吉非替尼出现耐药[13] [14] [15] [16]。

Table 9. The gender, gene mutation, PFS, average and median plasma concentration of PD patients
表 9. PD 患者性别、基因突变类型、PFS、血药浓度均值、血药浓度中位数

性别	基因突变类型	PFS 月	血药浓度均值 $\mu\text{g/ml}$	血药浓度中位数 $\mu\text{g/ml}$
男	EGFR21L858R	6	0.0695 ± 0.0303	0.0586
男	EGFR21L858R	10	0.15 ± 0.0594	0.175
女	EGFR21L858R	11	0.457 ± 0.262	0.465
女	EGFR19del	30	0.255 ± 0.101	0.301

4. 讨论

在本次研究中, 我们观察到, 吉非替尼的血药浓度在服药后的第 3 天为 0.16 $\mu\text{g/ml}$; 第 7 天为 0.22 $\mu\text{g/ml}$, 第 1 月为 0.25 $\mu\text{g/ml}$, 第 2 月为 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 第 3 月为 0.28 $\mu\text{g/ml}$ ……吉非替尼的血药浓度逐渐升高, 直至抵达稳态。和服药后第 3 天相比, 在服药后第 7 天时所测得的吉非替尼血药浓度均值和之后各月吉非替

尼血药浓度均值相似,考虑服药7天后吉非替尼血药浓度达到稳态浓度,并且稳态浓度的95% CI为[0.19 $\mu\text{g/ml}$, 0.31 $\mu\text{g/ml}$]。既往已有的研究结果[7] [8] [9] [10]与本次结果类似,且在理论上,吉非替尼也是于服药7~10天后在体内达到一个稳态水平。这在本课题研究中得到了印证。这可能解释为何临床上多数服药患者于服药第七天之后出现获益。

另外从本研究取得的结果我们可以看出,女性吉非替尼稳态血药浓度要高于男性,且统计学检验后存在差异。这与已有的临床用药资料不同,可能是由于在该研究中,入组病例相对较少,各患者检测血药浓度时间、次数不能完全得到控制,以及尚未排除患者是否已接受化疗、放射治疗以及部分联合服用会影响EGFR-TKIs在体内代谢的药物——维拉帕米、地塞米松、苯巴比妥、卡马西平、利福平、异烟肼等——等原因导致的结果,此外本次研究中男女比例不同(男:女 \approx 2:3),也可能对研究结果产生偏倚,仍待扩充数据继续研究。因此我们还不能明确地描述出性别对吉非替尼稳态血药浓度在临床上的影响以及针对不同性别人群的诊疗作出指导。不过从本次的试验数据来看,性别是吉非替尼的稳态血药浓度的影响因素,且在标准的吉非替尼给药剂量强度下,对于具有EGFR阳性突变的NSCLC的男性患者,其吉非替尼稳态浓度要低于女性。

同时我们针对不同基因组的分析比较发现,EGFR19del的患者稳态血药浓度要高于EGFR21 L858R。这表明不同的基因突变类型可以影响吉非替尼在血浆中的浓度。而在目前已经收集到的文献中,19del患者相比于21L858R对EGFR-TKI要更敏感[17],且具有统计学意义上的更好的疗效[17] [18] [19]。这可能表明当药物浓度达到稳态后在一定范围内浓度越高,患者所得到的临床获益就越大。但由于数据相对不足,暂时无法证实,希望未来能进一步完善研究。

另一方面,在不同年龄段、吸烟史、手术史以及BMI指数的患者中,各自分组稳态的血药浓度未见明显不同,且在统计学上无显著的差异性。然而因为本研究样本量较少,时间跨度大,且入组患者均为出院患者,其检测血药浓度时间、次数不能完全得到确切的控制,目前所得到的结果可能存在误差,但仍然可以在一定程度上表明上述因素对吉非替尼的疗效发挥并不存在关键影响。

总之,经过持续服药7天后,吉非替尼血药浓度达到稳态,稳态浓度为[0.19 $\mu\text{g/ml}$, 0.31 $\mu\text{g/ml}$],且吉非替尼的稳态血药浓度受患者性别和EGFR基因突变类型的影响。但是仍然需要进一步扩大研究来证实。

在入组患者中仅有4位患者观察到不良事件。且其中3位只是轻度皮疹并很快自愈。只有一位患者因重度的肝功能损害需要停药入院接受治疗。虽然数据不足,但是该患者稳态血药浓度(平均值 \pm 标准差:0.33 $\mu\text{g/ml}$ \pm 0.06 $\mu\text{g/ml}$,中位数0.33 $\mu\text{g/ml}$)要高于稳态血药浓度的95% CI,结合已有的文献研究结果[20] [21]。考虑吉非替尼血药浓度过高可能提高患者出现肝毒性的概率。但是由于病例以及数据的不充分,该结果尚无法证实,仍需继续随访观察。

最后,对于出现疾病进展的4位患者数据稍加比较,可以看到有3位其PFS要 \geq 10个月,这个结果与过去的研究中所得到的PFS约为10个月[17] [22] [23] [24] [25]相符合。而PFS仅为6个月的患者其血药浓度(平均值 \pm 标准差)为0.0695 \pm 0.0303 $\mu\text{g/ml}$,这一数值远小于稳态浓度范围。因此该患者PFS降低可能是过低的吉非替尼血药浓度导致的。同时已有文献报道EGFR21L858R患者的低吉非替尼血浆浓度可能与接受诊治的NSCLC患者的PFS缩短有关[26]。也与上述推论相互印证。此外,由于这4位患者在病情出现进展前数月的数据不足,因此难以判断在患者疾病进展前,是否存在吉非替尼血药浓度的持续性降低。我们无法探究吉非替尼血药浓度的持续性下降是否可能与疾病进展有关。由于课题研究时间长,相关病例数量不足,我们只能根据已发表的文献,针对现有数据提出上述可能性。尚无法证明吉非替尼血药浓度在EGFR阳性突变NSCLC患者治疗过程中,与疾病进展以及吉非替尼的耐药是否存在明确相关性。

声 明

该研究已获得患者知情同意。

参考文献

- [1] Sadeghi-Gandomani, H., Asgari-Tarazoj, A., Ghoncheh, M., Yousefi, S.M., Delaram, M. and Salehiniya, H. (2017) Lung Cancer in the World: The Incidence, Mortality Rate and Risk Factors. *World Cancer Research Journal*, **4**, Article No. e911.
- [2] Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., Tamura, T., Nakagawa, K., Douillard, J.Y., *et al.* (2003) Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (The IDEAL 1 Trial) [Corrected]. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 2237-2246. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.038>
- [3] Kris, M.G., Natale, R.B., Herbst, R.S., Lynch Jr., T.J., Prager, D., Belani, C.P., *et al.* (2003) 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. *JAMA*, **290**, 2149-2158. <https://doi.org/10.1001/jama.290.16.2149>
- [4] Nakamura, Y., Sano, K., Soda, H., Takatani, H., Fukuda, M., Nagashima, S., *et al.* (2012) Pharmacokinetics of Gefitinib Predicts Antitumor Activity for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **5**, 1404-1409. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e59a7b>
- [5] Mizoguchi, K., Nakamura, Y., Sano, K., Sato, S., Ikegami, Y., Motoshima, K., *et al.* (2016) Pharmacokinetic Parameters of Gefitinib Predict Efficacy and Toxicity in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring *EGFR* Mutations. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **78**, 377-382. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3097-4>
- [6] Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., *et al.* (2009) New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer*, **45**, 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [7] Ranson, M., Hammond, L.A., Ferry, D., Kris, M., Tullo, A., Murray, P.I., *et al.* (2002) 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 I Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 2240-2250. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.112>
- [8] Baselga, J., Rischin, D., Ranson, M., Calvert, H., Raymond, E., Kieback, D.G., *et al.* (2002) Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Trial of ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Five Selected Solid Tumor Types. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 4292-4302. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.03.100>
- [9] Herbst, R.S., Maddox, A.M., Rothenberg, M.L., Small, E.J., Rubin, E.H., Baselga, J., *et al.* (2002) Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor ZD1839 Is Generally Well-Tolerated and Has Activity in Non-Small-Cell Lung Cancer and Other Solid Tumors: Results of a Phase I Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 3815-3825. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.03.038>
- [10] Nakagawa, K., Tamura, T., Negoro, S., Kudoh, S., Yamamoto, N., Yamamoto, N., *et al.* (2003) Phase I Pharmacokinetic Trial of the Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese Patients with Solid Malignant Tumors. *Annals of Oncology*, **14**, 922-930. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg250>
- [11] Dahlberg, S.E., Schiller, J.H., Bonomi, P.B., Sandler, A.B., Brahmer, J.R., Ramalingam, S.S. and Johnson, D.H. (2013) Body Mass Index and Its Association with Clinical Outcomes for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, **8**, 1121-1127. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31829cf942>
- [12] National Cancer Institute (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services, Washington DC. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- [13] Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R.A., Brannigan, B.W., *et al.* (2004) Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine*, **350**, 2129-2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
- [14] Paez, J.G., Janne, P.A., Lee, J.C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., *et al.* (2004) *EGFR* Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*, **304**, 1497-500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>
- [15] Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., Doherty, J., Politi, K., Sarkaria, I., *et al.* (2004) *EGF* Receptor Gene Mutations Are Common in Lung Cancers from "Never Smokers" and Are Associated with Sensitivity of Tumors to Gefitinib and Er-

- lotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 13306-13311. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405220101>
- [16] Jackman, D., Pao, W., Riely, G.J., Engelman, J.A., Kris, M.G., Janne, P.A., Lynch, T., Johnson, B.E., Miller, V.A. (2010) Clinical Definition of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 357-360. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.7049>
- [17] Park, K., Tan, E.H., O'Byrne, K., Zhang, L., Boyer, M., Mok, T., *et al.* (2016) Afatinib versus Gefitinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (LUX-Lung 7): A Phase 2B, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 577-589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)
- [18] Janjigian, Y.Y., Park, B.J., Zakowski, M.F., Ladanyi, M., Pao, W., D'Angelo, S.P., Kris, M.G., Shen, R., Zheng, J. and Azzoli, C.G. (2011) Impact on Disease-Free Survival of Adjuvant Erlotinib or Gefitinib in Patients with Resected Lung Adenocarcinomas That Harbor EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**, 569-575. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318202bffe>
- [19] Wang, H., Huang, J., Yu, X., Han, S., Yan, X., Sun, S., *et al.* (2014) Different Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors and Prognosis in Patients with Subtypes of EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **140**, 1901-1909. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1709-0>
- [20] Kobayashi, H., Sato, K., Niioka, T., Miura, H., Ito, H. and Miura, M. (2015) Relationship among Gefitinib Exposure, Polymorphisms of Its Metabolizing Enzymes and Transporters, and Side Effects in Japanese Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **16**, 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.004>
- [21] Zhao, Y.Y., Li, S., Zhang, Y., Zhao, H.Y., Liao, H., Guo, Y., *et al.* (2011) The Relationship between Drug Exposure and Clinical Outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib. *Medical Oncology*, **28**, 697-702. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9541-0>
- [22] Zhang, W., Wei, Y., Yu, D., Xu, J. and Peng, J. (2018) Gefitinib Provides Similar Effectiveness and Improved Safety than Erlotinib for East Asian Populations with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 780. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4685-y>
- [23] Lu, T., Li, Q., Li, L., Yang, K., Zhou, D., Gao, J., *et al.* (2020) Results of EGFR Mutations Detected in Pleural Effusion and Its Clinical Significance in 132 Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study in A Single Center. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **23**, 1059-1065.
- [24] Hirose, T., Fujita, K., Kusumoto, S., Oki, Y., Murata, Y., Sugiyama, T., *et al.* (2016) Association of Pharmacokinetics and Pharmacogenomics with Safety and Efficacy of Gefitinib in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **93**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.01.005>
- [25] Wu, L.Y., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K.H., Nakagawa, K., Niho, S., *et al.* (2017) Dacomitinib versus Gefitinib as First-Line Treatment for Patients with EGFR-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ARCHER 1050): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1454-1466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
- [26] Okuda, Y., Sato, K., Sudo, K., Hasegawa, Y., Asano, M., Miura, H., *et al.* (2017) Low Plasma Concentration of Gefitinib in Patients with EGFR Exon 21 L858R Point Mutations Shortens Progression-Free Survival. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **79**, 1013-1020. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3285-x>