

# 吉非替尼在晚期非小细胞肺癌靶向治疗中的疗效观察

袁 云

**【摘要】** 目的 探讨吉非替尼(Gefitinib)治疗晚期非小细胞肺癌的有效性及安全性。方法 16例晚期非小细胞肺癌患者采用吉非替尼(250 mg,每天1次,口服)治疗,直至出现疾病进展或发生不可耐受的不良事件。结果 16例均可评价疗效,CR为0%(0/16),PR为31.2%(5/16),SD为43.8%(7/16),PD为25.0%(4/16);客观缓解率(RR)为31.2%,疾病控制率(DCR)为75.0%。中位生存期4.8个月,1年生存率为18.7%。与药物相关的不良反应依次为:皮疹、腹泻、皮肤干燥、转氨酶升高、溃疡。其中有2例患者因腹泻对症治疗效果不佳而停药。结论 吉非替尼可让既往治疗失败的晚期NSCLC患者生存受益,且不良反应轻,耐受性良好,可显著改善患者症状,是复发性晚期NSCLC的有效治疗方案之一。

**【关键词】** 吉非替尼;靶向治疗;二线治疗;晚期非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1001-5930(2012)02-0190-03

## Gefitinib in the Treatment of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

YUAN Yun. Department of Oncology, Xinyu Second Hospital, Xinyu, 338000

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical efficacy and drug-related toxicities of Gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 16 patients with advanced non-small cell lung cancer diagnosed histologically or cytologically were treated with Gefitinib (at a dose of 250 mg, per day, orally) until the disease progression or intolerable toxicities. **Results** All the 16 patients were evaluable. The overall response rate was 31.2%, including 0% (0/16) patient with complete response and 31.2% (5/16) patients with partial response. 43.8% (7/16) patients had stable disease and 25.0% (4/16) patients had progressive disease, so the disease control rate is 75.0%. The median overall survival time (OS) was 4.8 months and the 1-year survival rate was 18.7%. Drug related adverse reactions included skin rash, diarrhea, xeroderma, increasing level of transaminases, ulcer. 2 patients stopped the treatment due to intolerable diarrhea. **Conclusion** Gefitinib is effective in the treatment of advanced non-small cell lung cancer about overall survival, can significantly relieve NSCLC-related symptoms. The toxicities are mild and tolerable. Treatment with Gefitinib could be considered as one of the therapies to advanced non-small cell lung cancer.

**【Key words】** Gefitinib; Targeted therapy; Second-line therapy; Advanced non-small cell lung cancer

(The Practical Journal of Cancer, 2012, 27; 190 ~ 192)

肺癌是当前全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发病率约占肺癌的85%<sup>[1]</sup>。同时近70%的NSCLC患者确诊时为不宜手术的ⅢB~Ⅳ期患者,因此姑息性化疗成为了NSCLC的主要治疗手段<sup>[2]</sup>。但是化疗药物治疗中晚期NSCLC的疗效已经到了“瓶颈”状态,其不良反应也使大多数患者难以接受。近年来,多项研究表明,靶向药物的问世和靶向治疗的进展让NSCLC患者临床获益显著。吉非替尼(Gefitinib)是1种以表皮生长因子受体(EGFR, epidermal growth factor receptor)为靶点的新型分子靶向治疗药物。研究表明吉非替尼对亚洲人群中化疗失败的晚期

NSCLC患者仍有一定的疗效<sup>[3]</sup>。我院于2007年5月至2010年3月,应用吉非替尼治疗晚期NSCLC患者16例,并观察其有效性和安全性,现报告如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

2007年5月至2010年3月间入组患者共16例,男性10例,女性6例;年龄49~68岁,中位年龄58岁,预计生存期大于3个月;均经组织学或细胞学检查确诊,其中腺癌11例,鳞癌3例,细支气管肺泡癌2例。16例均为既往经过以铂类为基础的两药联合方案化疗后出现病情进展的复发性晚期NSCLC患者。根据国际TNM分期16例均为ⅢB~Ⅳ期患者。患者一般情况:KPS评分>70,化疗前肝功能、肾功能及血

常规均正常,且至少有 1 个可测量或可评估的肿瘤病灶。

## 1.2 方法

用药前(基线时)进行头颅及胸部 CT、腹部超声、血常规、肝肾功能等检查。治疗 1 个周期后,对可测量病灶进行复查。以后每 2 个月重复上述检查 1 次。吉非替尼 250 mg,每天 1 次,口服,每 30 天为 1 个治疗周期。用药至出现任何疾病进展的客观证据或发生不可耐受的不良事件。

## 1.3 疗效评价

疗效的客观判断标准按 RECIST<sup>[4]</sup>(response evaluation criteria in solid tumors)标准进行评价,即完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。客观缓解率(response rate, RR)包括经至少相隔 4 周确认的 CR 或 PR(即 CR + PR)。疾病控制率(disease control rate, DCR)包括经确认的肿瘤缓解者(CR + PR)及初次服用药物至少 6 周后记录到 SD 的患者(即 CR + PR + SD)。

## 1.4 毒性评价

不良反应按照美国国家癌症研究所不良事件常用术语评定标准(NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC)进行评定。以治疗前检测值作为基线,复查结果增加或减少 >25% 定义为升高或降低,≤25% 定义为无变化<sup>[5]</sup>。

## 1.5 统计方法

采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,采用  $\chi^2$  检验的统计方法对数据进行统计学分析。

## 2 结果

### 2.1 疗效

16 例患者中服药周期最长 8 个周期,最短 1 个周期,无 1 例达到 CR, PR 5 例(31.2%), SD 7 例(43.8%), PD 4 例(25.0%)。客观缓解率(RR)为 31.2%(男性为 30%,女性为 33.3%),疾病控制率(DCR)为 75.0%(男性为 70%,女性为 83.3%)。随访截止到 2011 年 5 月 31 日,16 例患者中有 3 例存活。本组患者中位随访时间为 12 个月(3.8 ~ 15.6 个月),中位生存期 4.8 个月(1 ~ 14 个月),1 年生存率为 18.7%。

### 2.2 不良反应

不良反应中最常见的是皮疹,有 12 例(75.0%),在疗效好的患者中常见;皮肤干燥 4 例(25.0%);溃疡 2 例(12.5%);转氨酶升高 3 例(18.7%)。以上不

良反应均为 I ~ II 度,不影响生活,且对症治疗后均能缓解。腹泻 6 例(37.5%),其中 1 例为 III 度,1 例为 IV 度,此 2 例均因对症治疗效果不佳而停止治疗;1 例(6.2%)因怀疑间质性肺炎而停止治疗。

## 3 讨论

表皮生长因子受体(EGFR)是受体酪氨酸激酶(TKs)erbB/HER 家族的 1 个成员。它含有 3 个结构域:胞外受体结合区、跨膜区及含酪氨酸激酶结构域的胞内区。受体结合相应配体后进行同源或异源二聚化,引起胞内酪氨酸残基自身磷酸化,活化的受体募集信号复合体并活化下游信号转导蛋白,调节肿瘤细胞的生长、侵袭、转化、存活、血管生成及转移。EGFR 在 40 ~ 80% 的 NSCLC 患者中过高表达,并且 EGFR 过高表达的 NSCLC 患者通常预后较差<sup>[6]</sup>。EGFR 酪氨酸激酶(EGFR-TK)是 EGFR 通路中信号转导的必要条件,因而成为了肿瘤治疗的重要靶向分子。研究表明通过选择性的酶抑制剂可阻断酪氨酸激酶活化,抑制表皮生长因子受体激活,从而达到抑制细胞周期进程、加速细胞凋亡、抑制血管生成、抑制肿瘤细胞浸润和转移以及增强放疗效果的作用。吉非替尼属于小分子的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,能选择性地抑制 ATP 与受体酪氨酸激酶的结合,阻断 EGF 和 TGF $\alpha$  与 EGFR 结合,阻止 EGFR 同源和异源二聚体的形成,从而阻断肿瘤细胞增殖和生存的信号传导,同时也有促进细胞凋亡和抗肿瘤血管生成作用<sup>[7,8]</sup>。吉非替尼是第 1 个经美国 FDA 注册和批准可用于肺癌治疗的分子靶向药物。

本组 16 例患者中有 5 例达到 PR,有效率为 31.2%,疾病控制率为 75.0%,中位生存期 4.8 个月(1 ~ 14 个月),1 年生存率为 18.7%。毒副作用主要表现为皮疹、腹泻及皮肤干燥,少数患者可出现溃疡和谷丙转氨酶升高,1 例患者出现疑似间质性肺炎症状,未见骨髓抑制及肝肾功能损害。管忠震等<sup>[9]</sup>报道了吉非替尼治疗中国既往化疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌有较好的疗效和安全性。吕真等<sup>[10]</sup>运用吉非替尼联合最佳支持治疗作为三线治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌,客观有效率 15.0%,疾病控制率 55.0%,显示出了很好的疗效。寇光等<sup>[11]</sup>2009 年报道了吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌中临床达 CR/PR 者症状改善率达 100%,并且显效迅速,未获临床显效的 SD 患者症状改善率也达到 85.7%。目前国际上认为吉非替尼对亚洲人群、不吸烟、女性、肺腺癌

患者的疗效较好,主要与其 EGFR 突变率高有关<sup>[3]</sup>。在不吸烟女性肺腺癌患者中,EGFR 突变率高达 66.35%。我们的研究也显示出吉非替尼在女性患者中的疗效优于男性患者的趋势。晚期进展期的肺癌患者既往都接受过多次化疗,化疗的不良反应重,且二线化疗药物的有效率较低,而吉非替尼可以延长患者生存时间、改善生活质量、不良反应轻,一般患者都能耐受,这也体现了姑息治疗的根本要求。

综上所述,吉非替尼可让既往治疗失败的晚期 NSCLC 患者生存受益,且不良反应轻,耐受性良好,可显著改善患者症状,是复发性晚期 NSCLC 的有效治疗方案之一。

#### 参考文献

- [1] Molina J R, Yang P, Cassivi S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5):584.
- [2] Pfister D G, Johnson D H, Azzoli C G, et al. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2):330.
- [3] 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.
- [4] Eisenhauer E A, 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.
- [5] Wang B, Zhang X R, Chu D T. IRESSA in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients who failed to respond previous chemotherapy [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2004, 26(12):742.
- [6] Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(14):2787.
- [7] Ritter C A, Arteaga C L. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase: a promising therapeutic target in solid tumors [J]. Semin Oncol, 2003, 30(1 Suppl 1):3.
- [8] Yi H G, Kim H J, Kim Y J, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI [J]. Lung Cancer, 2009, 65(1):80.
- [9] 管忠震, 张力, 李龙芸, 等. 吉非替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌在中国的临床研究 [J]. 癌症, 2005, 24(8):980.
- [10] 吕真, 倪国华. 吉非替尼三线治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(5):52.
- [11] 寇光, 陈颖兰, 刘震天. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 实用癌症杂志, 2009, 24(6):652.

(收稿日期 2011-11-27 修回日期 2012-01-19)

(编辑:甘艳)

(上接第 183 页)

- [3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2006, 355:2408.
- [4] Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, et al. Favorable long-term follow up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment [J]. Blood, 2008, 11:1039.
- [5] 王国蓉, 赵耀中, 钱林生, 等. 伊马替尼治疗 95 例慢性粒细胞白血病的远期疗效及其影响因素分析 [J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(1):18.
- [6] T Tauchi, M Kizaki, S Okamoto, et al. Seven-year follow-up of patients receiving imatinib for the treatment of newly diagnosed chronic myelogenous leukemia by the TARGET system [J]. Leukemia Research, 2011, 35:585.
- [7] 周励, 毛爱华, 王黎, 等. 伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病 151 例临床疗效及安全性观察 [J]. 中华血液学杂志, 2008, 29:13.

(收稿日期 2011-11-10 修回日期 2012-02-20)

(编辑:吴小红)