

• 论著 •

## 吉非替尼治疗 31 例晚期非小细胞肺癌的临床观察

杨小花<sup>1</sup> 闫平钊<sup>2</sup>

(陕西省铜川市人民医院呼吸内科, 陕西 铜川 727000)

【摘要】【目的】探讨吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和毒副反应。【方法】选择晚期不能耐受化疗及不愿接受化疗的晚期 NSCLC 患者 31 例用吉非替尼治疗,直到病变进展或出现不可耐受的毒副反应而终止,观察其疗效和毒副反应。【结果】31 例晚期 NSCLC 中,吉非替尼的有效率为 38.7%,疾病控制率为 61.3%,症状缓解率为 38.7%,中位无进展生存期为 4.5 个月,中位生存期为 10.5 个月,1 年生存率为 35.3%。服药 28 d 后卡氏(KPS)评分提高(18±5)分,主要的毒副反应为皮疹、皮肤瘙痒、腹泻和恶心呕吐,最常见的是皮疹和腹泻,多为 I~II 度,对症处理后可缓解,未出现 III~IV 度药物毒性反应。【结论】吉非替尼对于治疗不愿或不能接受传统细胞毒性药物化疗的晚期 NSCLC 疗效确切,可以显著改善临床症状和生活质量,毒副反应轻,且耐受性好。

【关键词】 癌,非小细胞肺/药物治疗

### Clinical Observation of Gefitinib in the Treatment of 31 Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

YANG Xiao-hua, YAN Ping-zhao (Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Tongchuan City, Shan'xi 727000, China)

【Abstract】【Objective】To explore the efficacy and toxicities of gefitinib in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). 【Methods】Thirty one patients with advanced NSCLC who had not tolerated or refused chemotherapy received gefitinib until the disease progression or intolerable toxicities. The effect and toxicities were observed. 【Results】Of the 31 advanced patients, the response rate was 38.7%. The disease control rate was 61.3%. The rate of symptom relief was 38.7%. The median progression-free survival was 4.5 months. The median survival time was 10.5 months. One-year survival rate was 35.3%. After taking medicine for 28 days, KPS score increased 18±5 points. The main toxicities were rash, itch of skin, diarrhea, nausea and vomiting. The most common drug-related adverse events were rash and diarrhea mainly with I~II degree, which could be relieved after the treatment of the symptoms. No drug-related adverse reaction occurred. 【Conclusion】Gefitinib is effective in the treatment of patients with advanced NSCLC who are unwilling or unable to be treated by chemotherapy. It can significantly improve the clinical symptoms and quality of life with less toxicity and good tolerance.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung/DT

【中图分类号】 R730.26 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7171(2012)07-1278-03

非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 80%~85%<sup>[1]</sup>,以全身化疗为主的综合治疗是晚期 NSCLC 的主要治疗手段<sup>[2]</sup>。目前铂类与第 3 代化疗药物(如紫杉醇、健择、长春瑞滨等)两药联合方案已经成

为晚期 NSCLC 的标准一线化疗方案,但毒副反应重,严重影响患者的生活质量,部分患者不愿承受治疗的不良反应而放弃化疗。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)吉非替尼,具有独特

肠代输尿管及自体肾移植术等。输尿管出血者,建议抗炎止血。出血不止时可行输尿管镜下激光或电凝止血。

#### 参 考 文 献

[1] 梅骅. 泌尿外科手术学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:763-765.

[2] 王宇雄,周沈阳,范立新,等. 输尿管手术上镜困难的原因与对策[J]. 临床泌尿外科杂志,2007,22(1):23-24.

[3] 李中兴,魏雪栋. 输尿管镜下钬激光治疗并发息肉的输尿管结石疗效观察[J]. 临床泌尿外科杂志,2008,4(23):276-277.

[4] 郭应禄. 泌尿外科内镜诊断治疗学[M]. 北京大学医学出版社, 2004.

的靶向治疗、降低肿瘤细胞黏附、促进肿瘤细胞凋亡、增强化疗敏感性等作用,目前已被作为 NSCLC 的二、三线治疗药物。本研究采用吉非替尼单药治疗晚期 NSCLC 31 例,疗效满意,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2011 年 6 月经病理学或细胞学证实的晚期 NSCLC 患者 31 例的临床资料,男 22 例,女 9 例;平均年龄 53 (42~78) 岁;卡氏(KPS)评分 $\geq 30$  分;病理类型:腺癌 15 例(48.3%),鳞癌 12 例(38.7%),支气管肺泡细胞癌 2 例(6.5%),腺鳞混合癌 2 例(6.5%)。无吸烟史 12 例,有吸烟史 19 例;按 2002 年美国癌症研究联合会(AJCC)癌症分期手册 NSCLC 分期标准<sup>[3]</sup>:ⅢB 期 6 例,Ⅳ期 25 例;至少接受 1 个化疗方案者 25 例,未接受化疗者 6 例,均为不能接受或不愿接受化疗者。

1.2 入选标准与排除标准 入选标准:经病理学或细胞学证实的晚期 NSCLC(临床分期ⅢB~Ⅳ期)患者;不能耐受化疗或不愿接受化疗者及化疗失败者;至少有一个可测量病灶,预期生存时间超过 3 个月;骨髓功能正常,肝、肾功能指标不超过正常值的 1.5 倍。服用吉非替尼期间患者不接受其它任何抗肿瘤治疗,但可继续接受止痛等对症处理。排除标准:伴有严重心、肺功能不全,包括间质性肺炎;有严重肝、肾功能不全;习惯性腹泻等可能影响药物吸收的疾病;妊娠或哺乳。

1.3 方法 所有患者均给予吉非替尼(IRESSA 商品名易瑞沙,阿斯利康制药有限公司)250 mg, 1 次/日,持续用药直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。以下情况由医生决定终止治疗:①出现Ⅲ度或Ⅳ度毒副反应;②病灶进展;③患者要求退出。患者治疗期间定期检查血常规、肝肾功能及心电图,治疗 1 个月左右进行疗效评价,以后每 1~2 个月进行肿瘤相关影像学检查。

1.4 疗效及毒副反应评价标准 根据 RECIST 标准<sup>[4]</sup>评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),CR+PR 为有效。同时评价中位生存时间、疾病控制率、无进展生存期、观察药物Ⅲ~Ⅳ度毒副反应及治疗前肿瘤相关症状如咳嗽、胸闷、气短、疲乏、食欲不振及疼痛等变化,根据每次随访患者主诉和对症治疗情况的变化(如止痛药用量或吸氧等)进行评价,症状减轻或消失定义为症状缓解。肿瘤进展时间为开始口服吉非替尼

至肿瘤出现进展的时间;中位生存时间为开始口服吉非替尼至患者死亡的时间。毒副反应按照美国 NCI 制定的毒性评价标准<sup>[5]</sup>分为 0~Ⅳ级。体力状况评定按照 KPS 评分标准<sup>[6]</sup>,治疗前及治疗 10 d、20 d、30 d 后各记录 1 次,以后每个月评估 1 次。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件分析,单变量分析采用  $\chi^2$  检验。

2 结果

2.1 NSCLC 疗效与临床特征的关系 31 例患者中,PR 12 例(38.7%),SD 7 例(22.5%),PD 8 例(25.8%);有效率(RR)为 38.7%,疾病控制(CR+PR+SD)19 例(61.3%),症状缓解 13 例(38.7%),生存 1 年以上者 11 例(35.5%)。男性和女性患者的有效率分别为 18.2%(4/22)和 88.9%(8/9),差异有显著性( $P=0.001$ )。不吸烟与吸烟患者的有效率分别为 60%(9/15)和 18.8%(3/16),差异有显著性( $P=0.001$ )。腺癌和非腺癌患者有效率分别为 60%(9/15)和 18.8%(3/16),差异有显著性( $P=0.018$ )(见表 1)。

表 1 31 例 NSCLC 患者疗效与临床特征的关系(例)

患者特征	n	PR	SD	PD	$\chi^2$	P 值
性别						
男	22	6	5	11	13.459	0.001
女	9	6	2	1		
年龄						
<70	23	9	4	10	0.007	0.935
$\geq 70$	8	3	3	2		
病理类型						
腺癌	15	9	5	1	5.552	0.018
非腺癌	16	3	2	11		
吸烟						
否	12	9	1	2	10.868	0.001
是	19	3	6	10		
分期						
ⅢB	6	1	3	2	1.524	0.217
Ⅳ	25	11	4	10		

2.2 临床症状缓解情况 治疗前有临床症状者治疗后部分患者症状缓解,其中咳嗽缓解率 33.3%(6/18),呼吸困难 0.6%(4/13),疼痛 37.5%(3/8),疲劳 35.3%(6/17)。

2.3 生存情况 全组随访至 2011 年 12 月,31 例 NSCLC 的中位无进展生存期为 4.5 个月,中位生存期为 10.5 个月,1 年生存率为 35.3%。

2.4 毒副反应 见表 2。主要的毒副反应为皮疹、皮肤瘙痒、腹泻和恶心呕吐,多为Ⅰ~Ⅱ度,对症处理后可缓解,未影响治疗的进行。全组无间质性肺炎出现。

表 2 吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的毒副反应(例)

毒副反应	分度			
	I	II	III	IV
皮疹	9	10	0	0
腹泻	6	2	0	0
皮肤干燥	3	2	0	0
厌食	4	2	0	0
乏力	3	1	0	0
肝功能损害	1	1	0	0

### 3 讨论

NSCLC 起病隐匿,病情发展迅速,多数患者就诊时已发展到中晚期。目前以 NSCLC 细胞生长调节的分子学机制为靶点的靶向治疗药物越来越受到关注<sup>[7]</sup>。吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR TKI),能够进入肿瘤细胞内,特异性地抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶的活性,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,降低肿瘤细胞黏附能力,促进肿瘤细胞凋亡,延长肿瘤患者的生存期<sup>[8]</sup>,作为二、三线治疗的有效率可达 15%~20%,毒副作用小,近 40% 患者的肿瘤相关症状得到明显改善,更为重要的是明显延长亚洲患者的生存期,是传统的化疗药物难以比拟的,该药已被《NCCN 非小细胞肺癌指南中国版》推荐为晚期 NSCLC 的二线用药方案<sup>[9]</sup>。本研究 31 例患者中,疾病控制率为 61.3%,中位无进展生存期(PFS)为 4.5 个月,中位生存期为 10.5 个月,高于 Reck 等<sup>[5]</sup>报道的吉非替尼一线治疗晚期不宜化疗的晚期 NSCLC 患者,其疾病控制率(DCR)为 45%,中位 PFS 为 7 周,中位总生存期(OS)为 29 周,这些结果的差异可能跟各个临床研究中患者的体力状况和表皮细胞生长因子受体(EGFR)基因突变率不同有关。体力状态好的 NSCLC 患者有更好的生存期。有研究<sup>[10]</sup>显示:女性、腺癌、非吸烟、亚裔的患者 EGFR 基因突变率较高,EGFR 基因突变使酪氨酸激酶对吉非替尼更为敏感,从而可能从吉非替尼治疗中获益,本研究结果显示,腺癌与鳞癌的疗效差异有统计学意义,女性、不吸烟与男性、吸烟的疗效差异有统计学意义,而年龄、分期对疗效无显著影响。

临床研究显示吉非替尼具有较好的耐受性和安全性,且皮肤毒性与疾病控制率呈正相关<sup>[11]</sup>。本组研究中吉非替尼的常见毒副作用轻微,以皮疹、瘙痒、皮肤干燥、腹泻多见,多为 I、II 度皮肤改变及腹泻,III 度以上毒副作用少见。综上所述,吉非替尼是

一种有效的治疗 NSCLC 的靶向药物,可提高患者的生存期及生活质量。

### 【参 考 文 献】

- [1] Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, *et al*. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: Sobering results[J]. *Clin Oncol*, 2001, 19(6):1734-1742.
- [2] 龚乐明. 化疗及放疗联合治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *医学临床研究*, 2011, 28(1):92-93.
- [3] Hillman SL, An MW, O'Connell MJ, *et al*. Evaluation of the optimal number of lesions needed for tumor evaluation using the response evaluation criteria in solid tumors: a north central cancer treatment group investigation[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3205-3210.
- [4] Trotti A, Colevas A D, Setser A, *et al*. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):176-181.
- [5] Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K, *et al*. Infection Probability Score, APACHE II and KARNOFSKY scoring systems as predictors of bloodstream infection onset in hematology-oncology patients[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 26(10):135.
- [6] Han C, Ma J, Zhao J, *et al*. EGFR mutations, gene amplification, and protein expression and KRAS mutations in primary and metastatic tumors of nonsmall cell lung cancers and their clinical implications: a meta-analysis[J]. *Cancer Invest*, 2011, 29(9):626-634.
- [7] Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, *et al*. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *Clin Oncol*, 2006, 24(16):2549-2556.
- [8] Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, *et al*. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Oncol*, 2009, 27(36):6251-6266.
- [9] Reck M, Buchholz E, Romer KS, *et al*. Gefitinib monotherapy in chemotherapy-naïve patients with inoperable stage III/IV non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2006, 7(6):406-411.
- [10] Shah NT, Kris MG, Pao W, *et al*. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib[J]. *Clin Oncol*, 2005, 23(1):165-174.
- [11] Kim E, Hirsh V, Mok T, *et al*. Gefitinib vs. docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9652):1809-1818.

(本文编辑:邓丽萍) [收稿日期] 2012-04-27