

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.05.014

· 临床研究 ·

吉非替尼治疗化疗失败晚期非小细胞肺癌的临床观察

马 玲,帕提古丽·阿尔西丁,单 利(新疆医科大学附属肿瘤医院内一科,新疆乌鲁木齐,830011)

[摘要] 目的:探讨吉非替尼(gefitinib)治疗化疗失败的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的疗效和毒性反应。方法:收集2005年6月至2009年8月期间我科收治的64例晚期NSCLC患者,接受吉非替尼治疗,250 mg每天顿服,直至病情进展或因不良反应而终止治疗,观察患者的临床疗效和不良反应。结果:64例晚期NSCLC患者中,无1例CR,PR 22例,SD 23例,PD 19例,全组有效率(CR+PR)为34.38%,疾病稳定率为35.94%,疾病控制率(CR+PR+SD)为70.31%。中位生存期为5.9个月,截止随访时间35.94%(23/64)的患者仍存活。吉非替尼的疗效与性别及吸烟史相关($P < 0.05$),女性疗效优于男性($P < 0.05$),无吸烟史优于有吸烟史。最常见的药物不良反应主要表现为Ⅰ、Ⅱ度皮疹(32.81%、26.57%)、腹泻(12.5%)。结论:对于化疗失败的晚期NSCLC,吉非替尼能较好地缓解女性、腺癌、未吸烟患者的疾病相关症状,是一种安全、有效并具有较好耐受性的药物。

[关键词] 非小细胞肺癌;吉非替尼;靶向治疗

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)05-0554-05

Gefitinib in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer who failed to respond to prior chemotherapy: a clinical observation

MA Ling, Arxidun Patigul, SHAN Li (Department of Internal Medicine, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effects and toxicity of gefitinib in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who failed to respond to prior chemotherapy. **Methods:** Sixty-four patients with advanced NSCLC were admitted to our hospital from Jun. 2005 to Aug. 2009. Gefitinib was given orally (250 mg) once daily to NSCLC patients until disease progression or the development of intolerable toxicity, and the clinical results were observed. **Results:** No patients showed complete response (CR), 22 patients showed partial response (PR), 23 patients maintained stable disease (SD), and 19 patients had disease progression (PD), with the overall response rate (CR + PR) being 34.38%, the stability disease rate being 35.94%, and disease control rate (CR + PR + SD) being 70.31%. The median survival period in our group was 5.9 months. Twenty-three patients of 64 (35.94%) were alive till the follow-up time. The effect of gefitinib was associated with gender and smoking ($P < 0.05$), with better effect seen in females and non-smokers. The most common drug-related adverse events included grade I or II skin rash (32.81%, 26.57%) and diarrhea (12.5%). **Conclusion:** Gefitinib can relieve NCSLC-related symptoms in chemotherapy-resistant advanced NCSLC patients, especially in females and non-smokers; it is a safety, effective, and tolerable drug.

[Key words] non-small cell lung cancer; targeted therapy; gefitinib

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(5): 554-558]

肺癌是当今世界各国常见的恶性肿瘤,其中以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见^[1],大多数NSCLC发现时已是晚期^[2]。手术、化疗、放疗的综合应用取得了一定的效果^[3],但肺癌总的5年生存率只有15%^[4-5],而且这些治疗给患者带来较大的毒性反应。靶向治疗新药吉非替尼(gefitinib)为高特异性表皮生长因子受体(epider-

[基金项目] 新疆医科大学青年创新基金项目(No. XJC201032)。Project supported by the Scientific Innovation Research Foundation for Young Scholar in Xinjiang Medical University (No. XJC201032)

[作者简介] 马玲(1979-),女,回族,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市人,住院医师,主要从事胸部肿瘤治疗的研究。E-mail: maling1023@yahoo.com.cn

[通信作者] 单利(SHAN Li, corresponding author), E-mail: myfl111111@126.com

mal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,通过竞争性与表皮生长因子受体酪氨酸激酶结合,抑制肿瘤细胞信号转导,抑制肿瘤细胞的增殖与转移,促进肿瘤细胞凋亡。吉非替尼对难治或复发 NSCLC 患者的有效率达 12%~18%,具有良好的安全性和口服生物利用度^[6]。总结我院肿瘤内科自 2005 年 6 月至 2009 年 8 月应用吉非替尼治疗 64 例晚期 NSCLC 患者治疗情况,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 受试对象入组标准

本组病例入选标准为:(1)所有患者均经组织病理学或细胞学证实确诊为 NSCLC;(2)全部患者按国际 TNM 分期均为 IIIb~IV 期;(3)既往至少接受过 2 个疗程以上含铂类药物的联合化疗或者放、化疗综合治疗,近 1 个月内未针对肿瘤进行治疗,经客观检查证实病情进展或复发;(4)参照 ZPS 评分系统,PS 评分 ≤ 3 分;(5)无严重的药物过敏史;(6)未合并其他恶性肿瘤病史;(7)无明显临床意义的肺间质性改变者。

1.2 受试患者一般资料

所有病例均为 2005 年 6 月至 2009 年 8 月期间在我科进行治疗的晚期 NSCLC 患者。入选病例共 64 例,年龄为 31~82 岁,平均年龄为(62.4 $\pm$ 5.08)岁;男性 25 例,女性 39 例;病理类型:腺癌 47 例,鳞癌 11 例,细支气管肺泡癌 4 例,腺鳞癌 2 例;按国际 TNM 分期标准,IIIb 期 17 例,IV 期 47 例,PS 评分:0~1 分 43 例,>2 分 21 例。入选患者中局部晚期有 6 例,转移性肺癌患者有 29 例。

1.3 试验用药物

吉非替尼由英国阿斯利康公司生产,生产批号为 H20040767、H20080244,规格为 250 mg/片,10 片/盒。

1.4 治疗方法

所有入选患者入组时均按要求停止全身及局部抗肿瘤治疗,口服吉非替尼片,统一要求每日清晨空腹服用。若消化道反应较明显,可与早餐同服;如无特殊不良反应,均要求每日连续服药,直至病情进展或死亡或出现不可耐受的不良反应而终止治疗。每例患者至少口服 1 个月后方可评价疗效。所有患者治疗前均签署知情同意书,并报医院伦理委员会批准。

1.5 疗效观察

每位患者从服药开始详细记录症状缓解的时间,不良反应的时间、程度和耐受情况,每 4 周行胸

片、CT、头颅核磁共振、肝肾功能、肿瘤标志物及发生远处转移部位的相应客观检查。(1)根据 WHO 标准^[7]评价近期客观疗效,完全缓解(CR):所有可见病灶均消失至少 4 周;部分缓解(PR):可测量病灶缩小 50%以上,至少 4 周;病变稳定(SD):病灶增大不足 25%或缩小不足 25%,无新病灶出现,至少 4 周;病变进展(PD):病灶增大超过 25%,或出现新病灶。以(CR+PR)为有效,以(CR+PR+SD)为疾病控制。总生存期(OS)是指患者首次用药到由于任何原因死亡的时间。症状缓解时间指开始服药至疾病相关症状开始减轻的时间。(2)根据 Karnofsky 法评分标准评价患者生活质量(QOL),增加 10 分者为改善,无变化者为稳定,减少 10 分者为无效。药物毒性评价参照 WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度评价标准及靶向药物皮疹分级标准。

1.6 统计学处理

采用 SPSS11.50 软件,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果评价

64 例入组患者中,无 1 例 CR,PR 22 例,SD 23 例,PD 19 例;有效率(CR+PR)为 34.38%,疾病稳定率 35.94%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 70.31%。截止 2009 年 8 月,服药持续时间范围为 1~25 个月。所有病例均获随访,中位随访时间为 8 个月,中位生存期为 5.9 个月。分别根据患者性别、年龄、病理类型、吸烟史、体力状态评分、化疗周期、手术及放疗史作为分析因素进行评价(表 1)。

2.2 生活质量评价

经治疗后生活质量改善者有 31 例,稳定者有 22 例,无效者有 11 例。症状主要改善表现为咳嗽咳痰减轻,胸闷气短好转、疼痛减轻,精神及食欲明显好转。最快出现症状改善时间为服药后第 1 天,最长为第 22 天,平均疗效出现时间为(10.2 $\pm$ 2.32)d。

2.3 不良反应及处理

吉非替尼单药治疗 64 例 NSCLC 患者的毒性反应详见表 2。其总体不良反应较轻微,最常见的不良反应主要表现为 I、II 度皮疹(32.81%、26.56%),腹泻(18.75%,I 度为 12.5%)。皮疹表现为痤疮样囊泡型,主要分布在面、颈、前胸及后背部,个别患者有不同程度的瘙痒症状,多在用药 1 周左右出现,给予基本对症处理后好转。其他不良反应包括恶心、呕吐(7.81%),食欲不振(9.38%),

I 度口腔溃疡(4.69%)。本组研究中 2 例患者因皮疹、腹泻严重,坚持服药 1 月后不能耐受而自行停药,未再服用;1 例患者在服药期间因发生舌体转移

而停药;1 例患者因发生严重皮疹停药,待皮疹消退后继续服用。尚未发现间质性肺炎毒性反应。

表 1 吉非替尼治疗 64 例晚期 NSCLC 患者的一般资料及疗效分析[$n(\%)$]

Tab. 1 Clinical characteristics and therapeutic effects of gefitinib in 64 patients with advanced NSCLC[$n(\%)$]

Characteristic	N	PR	SD	PD	Efficiency rate (%)	P
Sex						
Male	25	4(16.0)	9(36.0)	12(48.0)	16.0	0.013
Female	39	18(46.2)	14(36.9)	7(17.9)	46.2	
Age						
<70	48	17(35.4)	17(35.4)	14(29.2)	35.4	0.761
≥70	16	5(31.3)	6(37.5)	5(31.2)	31.3	
PS score						
0,1	43	17(39.5)	15(34.9)	11(25.6)	39.5	0.214
≥2	21	5(23.8)	8(38.1)	8(38.1)	23.8	
Pathology						
Adenocarcinoma	47	17(36.2)	16(34.0)	14(29.8)	36.2	0.616
Squamous cell carcinoma	11	3(27.2)	5(45.6)	3(27.2)	27.2	
Adenosquamous carcinoma	2	0(0)	1(50.0)	1(50.0)	0	
Bronchioalveolar carcinoma	4	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	50.0	
Smoking						
Yes	22	4(18.2)	7(31.8)	11(50.0)	18.2	0.048
No	42	18(42.9)	16(38.1)	8(19.0)	42.9	
Chemotherapy (t/week)						
≥2	50	19(38.0)	16(32.0)	15(30.0)	38.0	0.249
<2	14	3(21.4)	7(50.0)	4(28.6)	21.4	
Stage						
III B	17	6(35.3)	4(23.5)	7(41.2)	35.3	0.926
IV	47	16(34.0)	19(40.4)	12(25.6)	34.0	
Surgery						
No	27	10(37.0)	12(44.4)	5(18.6)	37.0	0.702
Yse	37	12(32.4)	11(29.7)	14(37.9)	32.4	
Radiotherapy						0.252
Yes	15	7(46.7)	3(20.0)	5(33.3)	46.7	
No	49	15(30.6)	20(40.8)	14(28.6)	30.6	

3 讨 论

NSCLC 的发病率近年来呈明显上升趋势,超过半数以上的肺癌在确诊时已属相对晚期。对于无法

切除或转移的晚期 NSCLC,标准的一线治疗是铂类为基础的联合化疗,但一线治疗后中位生存期仅为 8~10 个月,1 年生存率约 35%^[8]。以铂类为基础的两药联合方案是晚期 NSCLC 的标准化疗方案,能

够改善患者的生存和生活质量,尽管如此,晚期 NSCLC 预后仍很差^[9]。靶向治疗作为抗肿瘤药物治疗的全新领域,有望提高包括 NSCLC 在内的多种实体瘤的疗效^[10-11]。肺癌高表达 EGFR,EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成和转移密切相关,EGFR 是目前肺癌靶向治疗最为主要的靶点^[12]。吉非替尼通过选择性地抑制 EGFR 酪氨酸激酶的信号转导,抑制肿瘤细胞增殖、转移^[13]。研究表明,吉非替尼治疗腺癌的疗效优于鳞癌,对弥漫性病变的疗效优于结节性病变^[14-15]。另外,根据相关研究证实与亚裔人群的 EGFR 高突变率有关^[16]。

表 2 吉非替尼治疗 64 例 NSCLC 患者发生的不良反应(*n*)
Tab.2 Adverse events after gefitinib treatment
in 64 advanced NSCLC patients (*n*)

Adverse event	<i>N</i>	I	II	III	IV	I (%)	I + II (%)
Rash	38	21	17	0	0	32.81	59.38
Diarrhea	12	8	4	0	0	12.5	18.75
Nausea/Vomit	5	5	0	0	0	7.81	7.81
Anorexia	6	6	0	0	0	9.38	9.38
Liver dysfunction	2	2	0	0	0	3.13	3.13
Rest of bone marrow	0	0	0	0	0	0	0
Mouth ulcer	3	3	0	0	0	4.69	4.69
Interstitial pneumonia	0	0	0	0	0	0	0

本研究结果显示:晚期 NSCLC 患者口服吉非替尼,无 1 例 CR,PR 22 例,SD 23 例;PD 19 例;有效率(CR + PR)为 34.38%,疾病稳定率为 35.94%,疾病控制率(CR + PR + SD)为 70.31%,效果显著。其原因可能归之于本组患者的高选择性,因为入组患者 73.4% 为腺癌,而且大多数为弥漫性病变。缓解最为明显的症状主要表现为咳嗽、咳痰减轻,胸闷、气短好转及疼痛减轻。本组中有效率可达 34.38%,明显高于国外报道,可能与本组样本量少、样本经过高度选择、腺癌患者的比例高有关。本研究发现,疗效与性别、吸烟史明显相关,女性优于男性,无吸烟史优于有吸烟史患者。

本组中因腺癌样本比例高,非腺癌例数相对少,且非腺癌患者也获得较好疗效,因此得出疗效与病理类型无明显相关性。单因素分析中,临床分期、行为状态评分、既往接受过化疗的周期数、放疗史及手术史与疗效无关。

除此之外,吉非替尼对 NSCLC 脑转移的治疗有一定价值。Namba^[17]等报道了 15 例晚期 NSCLC 伴发脑转移的患者接受吉非替尼单药治疗的结果,15 例中有 9 例患者出现肺原发病灶和脑转移灶的缓解,其中 8 例肺原发灶 PR,脑转移灶也显著缩小;有 1 例脑部病灶 CR。治疗中患者脑转移相关症状明显改善,未出现药物相关的脑部毒性。Hotta 等^[18]采用吉非替尼单药治疗 14 例晚期 NSCLC 伴脑转移患者,其中 1 例 CR、5 例 PR、另外 8 例 SD。中位生存期和中位疾病缓解期分别为 9.1 个月和 7.7 个月。本组 64 例患者中,发生脑转移的病例有 18 例,治疗后 4 例患者脑部病灶达到 PR,8 例 SD,脑转移症状缓解较明显,脱水治疗可逐步递减。

治疗的安全性和不良反应耐受性是医患双方所共同关注的问题。在临床 I 期和 II 期研究中可见,吉非替尼治疗的耐受性较好,不良反应通常是轻微的和可逆的,与细胞毒药物的典型不良反应完全不同;吉非替尼不引起细胞毒药物治疗中常见的血液、神经、肾脏方面的毒性反应,但偶可见肝脏血清转氨酶升高、口角炎^[18-19]。从本组收集的 64 例晚期 NSCLC 患者治疗的经验证明,吉非替尼的毒性和不良反应显著小于细胞毒类化疗,最常见的不良反应主要表现为 I、II 度皮疹(32.81%、26.56%)、腹泻(18.75%,1 度为 12.5%)。皮疹表现为痤疮样囊泡型皮疹,个别患者有不同程度的瘙痒症状,多在用药 1 周左右出现,给予基本对症处理后好转,与相关报道基本一致。未见常规化疗常有的骨髓抑制、II 度以上的胃肠道反应等毒性作用。大多数患者都可耐受,无需停药治疗。因此它完全有可能用于一般情况差和年迈的患者^[20]。另外,据本研究观察,出现皮肤毒性且皮疹出现时间越早的患者,其疗效要好于没有皮肤毒性或皮疹出现时间晚的患者,前者疗效为 39.3%,后者为 25.0%。尽管本研究认为接受吉非替尼治疗后出现皮肤毒性预示着有一定疗效,但 IDEAL-2 回顾性分析提示客观缓解率与发现早期皮疹之间无统计学意义,临床研究不支持临床获益与皮肤毒性反应正相关^[21]。

另外,曾有报道吉非替尼在日本用于治疗晚期 NSCLC 患者中发生急性间质性肺炎的改变,主要表现在治疗过程中咳嗽加剧,胸闷、气短、发热等呼吸道症状逐渐加重,严重病例可导致死亡^[22-23]。本组研究中有 1 例患者曾出现过相类似的表现,立即中止治疗,并经胸部 X 片检查后证实为合并肺部感染,排除间质性肺炎的改变,给予对症处理症状缓解后继续口服吉非替尼治疗。

综上所述,本组吉非替尼临床应用的初步结果是,对于一线化疗失败或化疗无效的晚期 NSCLC,吉非替尼 250 mg/天口服治疗,是一种安全、有效并具有较好耐受性的治疗手段,尤其是对于亚裔女性、腺癌、未吸烟患者能较好地缓解疾病相关症状,毒性反应轻微,多为可逆^[24],大多可耐受,保证了治疗的安全性、便捷性和有效性。

[参考文献]

- [1] Gazdar AF. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer: The evolving role of individualized therapy [J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2010, 29(1): 37-48.
- [2] Bunn PA Jr, Thatcher N. Systemic treatment for advanced (stage III b/IV) non-small cell lung cancer: More treatment options; more things to consider. Introduction [J]. *Oncologist*, 2008, 13 (Suppl 1): 1-4.
- [3] Gridelli C, Bareschino MA, Schettino C, Rossi A, Maione P, Ciardiello F. Erlotinib in non-small cell lung cancer treatment: Current status and future development [J]. *Oncologist*, 2007, 12 (7): 840-849.
- [4] Uybico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: The new TNM staging system and potential imaging pitfalls [J]. *Radiographics*, 2010, 30(5): 1163-1181.
- [5] Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer--is it becoming a reality [J]? *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(7): 401-414.
- [6] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected] [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [7] Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the United States, national cancer institute of canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [8] Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa) in non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2002, 7 (Suppl 4): 9-15.
- [9] Harichand-Herd S, Ramalingam SS. Targeted therapy for the treatment of non-small cell lung cancer: Focus on inhibition of epidermal growth factor receptor [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 20(3): 217-223.
- [10] 乔贵宾, 吴一龙. 肺癌外科治疗方法和观念的演变 [J]. *医学与哲学*, 2004, 4(4): 20-22.
- [11] Natale RB, Zaretsky SL. ZD1839 (Iressa): What's in it for the patient [J]? *Oncologist*, 2002, 7 (Suppl 4): 25-30.
- [12] Heukamp LC, Büttner R. Molecular diagnostics in lung carcinoma for therapy stratification [J]. *Pathologe*, 2010, 31(1): 22-28.
- [13] Wu X, Li M, Qu Y, Tang W, Zheng Y, Lian J, et al. Design and synthesis of novel Gefitinib analogues with improved anti-tumor activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(11): 3812-3822.
- [14] Takao M, Inoue K, Watanabe F, Onoda K, Shimono T, Shimpō H, et al. Successful treatment of persistent bronchorrhea by gefitinib in a case with recurrent bronchioloalveolar carcinoma: A case report [J]. *World J Surg Oncol*, 2003, 1(1): 8.
- [15] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. 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 [J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2149-2158.
- [16] Lind JS, Herder GJ, Smit EF. New therapies for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: Inhibitors of the epidermal growth factor receptor and angiogenesis [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2008, 152(16): 928-932.
- [17] Namba Y, Kijima T, Yokota S, Niinaka M, Kawamura S, Iwasaki T, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: Review of 15 clinical cases [J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 6(2): 123-128.
- [18] Hotta K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Fujiwara K, Kozuki T, et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2004, 46(2): 255-261.
- [19] Vansteenkiste J. Gefitinib (Iressa): A novel treatment for non-small cell lung cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2004, 4 (1): 5-17.
- [20] Stahel R, Rossi A, Petruzelka L, Kosmidis P, de Braud F, Bernardo MM, et al. Lessons from the ('Iressa' expanded access programme: Gefitinib in special non-small-cell lung cancer patient populations [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89 (Suppl 2): S19-S23.
- [21] Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 587-595.
- [22] Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91 (Suppl 2): S18-S23.
- [23] Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib [J]. *Lancet*, 2003, 361(9352): 137-139.
- [24] Yan DF, Yan SX, Yang JS, Wang YX, Sun XL, Liao XB, et al. Hemorrhage of brain metastasis from non-small cell lung cancer post gefitinib therapy: Two case reports and review of the literature [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 49.

[收稿日期] 2010-06-28

[修回日期] 2010-08-14

[本文编辑] 王莹