

吉非替尼治疗晚期肺腺癌临床观察

王 华¹⁾, 蔡苏玲¹⁾, 杨 帆²⁾, 孙 寰²⁾, 童玉云³⁾, 王家平³⁾

(1) 玉溪市人民医院, 云南 玉溪 653100; 2) 昆明医科大学, 云南 昆明 650500; 3) 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650101)

[摘要] **目的** 观察吉非替尼与多西他赛二线治疗晚期肺腺癌的疗效与毒副反应. **方法** 71例一线化疗失败的晚期肺腺癌患者, 随机分为吉非替尼组和多西他赛组, 吉非替尼组: 250 mg, 每天一次口服, 维持治疗直至病情进展或出现不能耐受的不良反应. 多西他赛组: 75 mg/m², 第1天静脉滴注1h, 每21d重复, 至少接受2个疗程, 评价其疗效及不良反应. **结果** 71例NSCLC均可评价疗效, 2组总有效率(ORR)吉非替尼组40.0% (14/35), 多西他赛组16.7% (6/36), $P < 0.05$; 疾病控制率(DCR)吉非替尼组74.3% (26/35), 多西他赛组44.4% (16/36), $P < 0.05$. 吉非替尼组的毒性反应主要为皮疹和腹泻, 多西他赛组主要存在骨髓抑制和胃肠道反应毒性($P < 0.05$). **结论** 吉非替尼与多西他赛相比, 治疗晚期肺腺癌有较好的有效性和安全性.

[关键词] 吉非替尼; 分子靶向治疗; 肺腺癌

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0070 - 03

The Clinical Observation of Gefitinib in Treating Advanced Adenocarcinoma of Lung

WANG Hua¹⁾, CAI Su - ling¹⁾, YANG Fan²⁾, SUN Huan²⁾, TONG Yu - yun³⁾, WANG Jia - ping³⁾

(1) People's Hospital of Yuxi, Yuxi Yunnan 653100; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 3) The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To observe the curative and side effect of Gefitinib and Docetaxel as the second-line treatment for advanced adenocarcinoma of lung. **Methods** A total of 78 patients with advanced adenocarcinoma of Lung who had failed to previous firstline chemotherapy were randomly divided into two groups : gefitinib group and docetaxel group. In the gefitinib group, patients were given orally 250 mg of gefitinib once daily, maintenance therapy until disease progression or patients could not tolerate the side effects. In the Docetaxel group, patient were given intravenous infusion of 75 mg/m² of Docetaxel, 1 hour intravenous infusion on the first day, the regimen was repeated every 21 days for at least 2 consecutive cycles. Then the curative and sideeffect was observed. **Results** All the 71 patients could be evaluated. The overall response rate (ORR) of single agent Gefitinib group was 40.0% (14/35), and that of combined Docetaxel group was 16.7% (6/36); the difference was significant ($P < 0.05$). The clinical disease control rate (DCR) of Gefitinib group was 68.6% (24/35), and that of Docetaxel group was 55.6% (20/36), the difference was significant ($P < 0.05$). The main toxicities included the alimentary tract reaction and bone marrow depression in Docetaxel group; The main toxicities in Gefitinib group were skin rash and diarrhea. **Conclusion** Gefitinib compared with docetaxel is more safe and effective in teating Advanced Adenocarcinoma of Lung.

[Key words] Gefitinib; Molecular targeted therapy; Adenocarcinoma of lung

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (2009ZC111M); 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (09Z0034)

[作者简介] 王华 (1973~), 女, 云南通海县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事肿瘤内科临床工作.

肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为最常见类型^[1]。近年来,随着分子靶向治疗的研究,肺癌的靶向治疗为化疗失败患者找到了一种新的治疗途径。在靶向治疗药物中,吉非替尼是作为一种具有选择性的表面生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,目前已经在临床上应用,且已有大量研究表明其可用于晚期NSCLC的治疗^[2]。2008年2月至2012年5月,玉溪市人民医院肿瘤科将确诊为肺腺癌一线化疗失败后的71例患者,随机分为2组,分别采用吉非替尼和多西他赛治疗,观察2组的疗效和毒副反应,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组共71例患者,均经细胞学或组织学检查证实为肺腺癌,一线化疗失败。年龄42~75岁,平均61岁,其中男性43例,女性28例。入选标准:(1) ECOG评分均为0~2分;(2) 预计生存期>2月;(3) 血常规、血液生化功能检查无异常;(4) 患者能持续随访;(5) 无合并其他肿瘤病史。随机分为吉非替尼组和多西他赛组,吉非替尼组35例,男性21例,女性14例,年龄45~75岁,平均(61.2±8.3)岁,中位年龄63岁,TNM分期,ⅢB期12例,Ⅳ期23例;多西他赛组36例,男性22例,女性14例,年龄42~73岁,平均(62.6±8.3)岁,中位年龄65岁,TNM分期,ⅢB期10例,Ⅳ期26例。计量资料使用成组 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验,两组患者年龄、性别、病理类型和TNM分期比较的差异无统计学意义($P>0.05$),因而具有可比性。

1.2 治疗方法

吉非替尼组:250 mg,每日1次,口服,直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。多西他赛组:75 mg/m²,第1天静脉滴注1 h,21 d重复,至少2个周期。治疗2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。期间允许接受止痛、营养等支持对症治疗服药直至肿瘤进展或发生不可耐受的不良反应。

1.3 疗效及毒性评价标准

评价标准根据WHO推荐评价实体瘤标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。以CR+PR计算总有效率(ORR);以CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。不良反应根据

WHO标准评价,毒性分为0~Ⅳ级。

1.4 统计学处理

所得数据应用SPSS软件分析,组间率的比较采用 χ^2 校验或确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

吉非替尼组35例:CR1例(2.9%),PR13例(37.1%),SD12例(34.3%),PD9例(25.7%)。有效率(ORR)为40.0%,疾病控制率(DCR)为74.3%。多西他赛组36例,CR0例(0%),PR6例(16.7%),SD10例(27.8%),PD20例(55.6%),有效率(ORR)为16.7%;疾病控制率(DCR)为44.4%,2组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),2组疾病控制率差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不良反应

2组全部患者均可评价不良反应。吉非替尼组均未出现Ⅲ~Ⅳ级的不良反应。多西他赛组主要为骨髓抑制和消化道反应;吉非替尼组主要为皮疹和腹泻。2组均未见因血小板下降而引起皮肤黏膜出血甚至消化道出血的病例。两组均无治疗相关性死亡患者,见表1。

3 讨论

目前非小细胞肺癌初期是难以发现的,确诊时一般已经属于晚期,姑息性化疗为其主要的治疗手段。以铂类为基础的两药联合标准化疗方案广泛应用于一线治疗^[3]。一线化疗失败后肿瘤细胞耐药株增多,二线化疗其疗效有限,多西他赛是NCCN指南的二线化疗方案之一,文献报道多西他赛二线化疗肿瘤客观缓解率仅为5.5%~6.7%^[4],单纯化疗已很难进一步提高患者的生存时间。

有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 α 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^[5,6]。多个研究显示吉非

表 1 不良反应发生情况比较
Tab. 1 Comparison of the incidence of adverse reactions

不良反应	吉非替尼组			多西他赛组		
	I-II	III-IV	比例 (%)	I-II	III-IV	比例 (%)
中性粒细胞减少	0	0	0	14	8	61.1*
贫血	0	0	0	6	2	22.2*
血小板减少	0	0	0	7	3	27.8*
转氨酶升高	3	0	8.6	4	1	13.9
口腔溃疡	4	0	11.4	2	1	8.3
皮疹	24	0	68.6	3	1	11.1*
恶心呕吐	0	0	0	16	3	52.8*
腹泻	6	0	17.1	7	1	22.2

与吉非替尼组比较, * $P < 0.05$.

替尼的疗效与 EGFR 基因突变密切相关, 且对一线化疗失败的患者同样有效, 尤其对亚洲人群、腺癌、女性、不吸烟患者尤为有效^[7,8]。本研究中, 笔者对 71 例晚期肺腺癌患者进行了多西他赛与吉非替尼分组对照研究, 吉非替尼组缓解率、疾病控制率均高于多西他赛组, 并具有统计学差异。两组不良反应各不相同, 但吉非替尼组血液学毒性、消化道毒性显著低于多西紫杉醇组, 其安全性及耐受性明显优于多西他赛。

总之, 对于一线化疗失败后的晚期肺腺癌患者, 吉非替尼的疗效优于多西他赛, 毒副反应轻微, 安全, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of world-wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2 893 - 2 917.
- [2] 奚和明. 吉非替尼一线治疗非小细胞肺癌24例疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(12):204 - 205.
- [3] KIM Y H, YOH K, NIHO S, et al. Trends in chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Respiratory Medicine*, 2010, 104(3):434 - 439.
- [4] NOBLE S, FAULDS D. Management of advanced nonsmall-cell lung cancer :the potential role of gemcitabine [J]. *Health Outcomes*, 1999, 5(3) :167.
- [5] RITTER C A, ARTEAGA C L. The epidermal growth factor receptortyrosine kinase: a promising therapeutic target in solid tumors[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(1 Suppl 1) : 3.
- [6] 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.
- [7] SHEPHRED F A, PEREIRA J R, CIULEANU T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 35(2):123 - 132.
- [8] 吴一龙, 杨矜记, 林嘉颖, 等. 吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中华结核核呼吸杂志*, 2007, 30(2):98 - 102.

(2014 - 02 - 12 收稿)