

# 小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌的回顾性分析<sup>Δ</sup>

李静<sup>1\*</sup>,袁涛<sup>2</sup>,秦冬梅<sup>3</sup>,智勇刚<sup>1</sup>,彭曦<sup>1</sup>,王娇<sup>3</sup>,张义军<sup>1#a</sup>,巩平<sup>4#b</sup>(1.新疆石河子大学医学院第一附属医院药剂科,新疆石河子 832008;2.新疆克拉玛依市中心医院药学部,新疆克拉玛依 834000;3.石河子大学药学院,新疆石河子 832000;4.新疆石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科,新疆石河子 832008)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0213-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.21

**摘要** 目的:评价小分子酪氨酸激酶抑制剂用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。方法:回顾性收集2012—2014年新疆石河子大学医学院第一附属医院和新疆克拉玛依市中心医院收治的NSCLC患者24例,均接受厄洛替尼150 mg, qd,或吉非替尼250 mg, qd治疗,直至病情进展或患者无法耐受不良反应停药。采用世界卫生组织(WHO)实体瘤近期疗效评价标准进行疗效评价,观察生存率,对不同因素类型进行单因素分析,并记录患者不良反应发生率。结果:不同病理类型之间,腺癌患者较非腺癌患者中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS)延长,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。患者主要不良反应为皮疹(45.8%)、腹泻(16.7%)。结论:小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌的临床效果较好,且腺癌患者中位PFS和中位OS较高,不良反应较轻。

**关键词** 小分子酪氨酸激酶抑制剂;非小细胞肺癌;疗效;安全性

## Retrospective Analysis of Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

LI Jing<sup>1</sup>, YUAN Tao<sup>2</sup>, QIN Dongmei<sup>3</sup>, ZHI Yonggang<sup>1</sup>, PENG Xi<sup>1</sup>, WANG Jiao<sup>3</sup>, ZHANG Yijun<sup>1</sup>, GONG Ping<sup>4</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Xinjiang Shihezi 832008, China; 2. Dept. of Pharmacy, Karamay Center Hospital, Xinjiang Karamay 834000, China; 3. College of Pharmacy, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China; 4. Dept. of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Xinjiang Shihezi 832008, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of small molecule tyrosine kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: In retrospective study, 24 NSCLC patients were collected from the First Affiliated Hospital of Xinjiang Shihezi University School of Medicine and Karamay Center Hospital during 2012-2014. They were given erlotinib 150 mg, qd, or gefitinib 250 mg, qd, till disease changed or patients could not tolerate ADR. Therapeutic efficacy was evaluated by using WHO solid tumor short-term efficacy evaluation criteria; survival rate was observed and single factor analysis was conducted for different factor types, and the incidence of ADR was recorded. RESULTS: Among different pathological types, progression-free survival (PFS) of adenocarcinoma patients prolonged, compared to non-adenocarcinoma patients, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The main ADR were skin rash (45.8%) and diarrhea (16.7%). CONCLUSIONS: Small molecule tyrosine kinase inhibitors is effective for NSCLC; median PFS and median OS of adenocarcinoma patients is significantly higher than other pathological types, and ADR is slighter.

**KEYWORDS** Small molecule tyrosine kinase inhibitors; Non-small cell lung cancer; Therapeutic efficacy; Safety

肺癌是当今世界发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一,由于我国人口老龄化加剧,经济快速增长带来工业化、城市化进程加快,导致环境恶化,同时,吸烟率高居不下,肺癌的危害日益显现。手术、化疗、放疗等综合治疗后,其5年生存率仍低于15%,非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总病例的85%,且是导致肺癌致死的最主要疾病<sup>[1]</sup>。目前,晚期NSCLC的标准化

疗方案是以铂类为基础的联合化疗,但化疗不良反应明显,很多患者不能从此类方案中受益。近年来,以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的分子靶向治疗正成为肿瘤治疗研究的新热点<sup>[2]</sup>。随着EGFR靶向治疗药物(如吉非替尼、厄洛替尼)被广泛用于晚期肺癌的治疗,患者的生存和预后得到了改善。与此同时,研究发现,EGFR基因突变是小分子酪氨酸激酶抑制剂的有效靶点,突变患者EGFR靶向治疗有效率高于化疗,而非突变患者有效率低于化疗。因此,本研究通过回顾性分析接受厄洛替尼或吉非替尼治疗的患者,探讨小分子酪氨酸激酶抑制剂用于治疗NSCLC的疗效及安全性。

### 1 资料及方法

#### 1.1 资料来源

回顾性收集2012—2014年新疆石河子大学医学院第一附

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81560680);石河子大学医学院第一附属医院院级科研项目(No. YY2014-028)

\* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0993-2852106。E-mail: lijingwushi@sina.com

#a 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0993-2852106。E-mail: shzzyjlyx@163.com

#b 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:肿瘤化疗与生物免疫治疗。电话:0993-2852106。E-mail: gongp832000@163.com

属医院和新疆克拉玛依市中心医院收治的 NSCLC 患者 24 例。患者一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料[例(%)]

项目	分类	例数	构成比,%
性别	男性	13	54.2
	女性	11	45.8
病理类型	腺癌	18	75.0
	其他	6	25.0
TNM分期	Ⅳ期	15	62.5
	其他	9	37.5
吸烟史	有	12	50.0
	无	12	50.0
EGFR 突变	阳性	12	50.0
	其他	12	50.0
服用药物	吉非替尼	10	41.7
	厄洛替尼	14	58.3

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)生存期>3个月者;(2)至少有1个可测量病灶者。排除标准:(1)严重肝肾功能不全者;(2)体力状况较差者。

### 1.3 治疗方法

所有患者口服厄洛替尼(上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字J20120060,规格:150 mg/片)150 mg, qd, 或吉非替尼(阿斯利康制药有限公司,批准文号:国药准字J20100014,规格:250 mg/片)250 mg, qd, 直至病情进展或患者无法耐受不良反应而停药。本研究方案经医院医学伦理委员会批准。

### 1.4 观察指标及疗效评价

观察生存率,并对不同因素类型进行单因素分析,并记录患者不良反应发生率。根据世界卫生组织(WHO)实体瘤近期疗效评价标准进行肿瘤评估。完全缓解(CR):肿瘤完全消失超过1个月;部分缓解(PR):肿瘤最大直径及最大垂直直径(以下简称病变两径)的乘积缩小达50%,其他病变无增大,持续超过1个月;稳定(SD):病变两径乘积缩小不超过50%,增

表 2 24例患者不同因素中位PFS、中位OS比较(月)

Tab 2 Comparison of median PFS and median OS among different factors of patients 24 (months)

项目	性别		吸烟与否		病理类型		EGFR 检测		服用药物	
	男性	女性	是	否	腺癌	其他	阳性	其他	吉非替尼	厄洛替尼
中位PFS	8.0	10.0	4.0	10.5	11.5	2.5	9.0	9.0	12.5	4
中位OS	9.0	17.0	8.0	16.5	13.5	5.5	12.5	10.5	16.5	9

### 2.3 不良反应

24例患者不良反应主要为皮疹、轻度腹泻,均未见严重不良反应发生,对症治疗好转。24例患者不良反应类型发生率比较见表3。

表 3 24例患者不良反应类型发生率比较

Tab 3 Comparison of the incidence of ADR in 24 patients

不良反应类型	例数	发生率,%
皮疹	11	45.8
轻度腹泻	4	16.7
贫血	2	8.3
肝肾功受损	2	8.3
体质量减轻	2	8.3
恶心、呕吐	1	4.2

## 3 讨论

小分子酪氨酸激酶抑制剂的作用机制是与三磷酸腺苷

大不超过25%,持续超过1个月;进展(PD):病变两径乘积增大超过25%。CR+PR为有效(RR),CR+PR+SD为疾病控制(DCR)。无进展生存期(PFS)指患者接受治疗至肿瘤进展或治疗中患者死亡的时间;总生存期(OS)指患者接受治疗至患者死亡或失访的时间;不良反应根据美国国家癌症研究所(NCI)制定的副反应常用术语进行评价。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,进行生存分析,组间比较采用log-rank检验,计量资料采用t检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以%表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 24例患者疗效评价

24例患者1年DCR率为33.3%,1年生存率为54.2%。近期评效结果为CR 0例、PR 7例、SD 11例、PD 6例。RR 7例,有效率为29.2%;DCR 18例,DCR率为75.0%。24例患者的PFS曲线见图1。

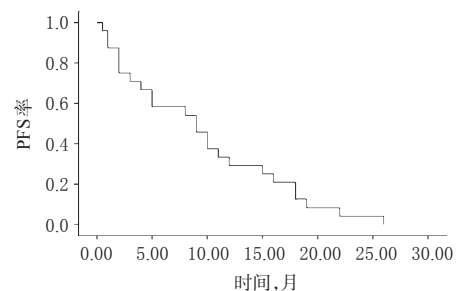


图 1 24例患者的PFS曲线

Fig 1 PFS curves of 24 patients

### 2.2 影响患者预后的不同因素中位PFS、中位OS比较

对影响患者预后的单因素进行分析,结果,不同病类型之间,腺癌患者者较非腺癌PFS、OS延长,差异有统计学意义( $P = 0.005$ );24例患者性别、吸烟与否、EGFR检测、服用药物间PFS、OS比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。影响患者预后的不同因素中位PFS、中位OS比较见表2。

(ATP)竞争激酶域的结合位点,与传统的细胞毒抗癌药相比具有高选择性、不良反应少的特点<sup>[9]</sup>。吉非替尼(易瑞沙)泛亚洲研究(IPASS)<sup>[10]</sup>首次证实第一代吉非替尼能显著延长EGFR突变的肺癌患者的PFS后,宋雨光等<sup>[9]</sup>研究中证明对吉非替尼敏感的患者如果在治疗中发生耐药,更换厄洛替尼后部分患者仍可获益。随后出现的阿法替尼、克唑替尼等均被临床应用<sup>[6]</sup>。

李勇等<sup>[7]</sup>研究显示,小分子酪氨酸激酶抑制剂对女性、不吸烟、肺腺癌患者人群较有效。本研究中24例患者中,女性占45.8%,不吸烟者占50.0%,腺癌患者占75%,其RR为29.2%,DCR率为75.0%。经分析,不同性别、是否吸烟、使用吉非替尼与厄洛替尼,PFS比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但其中女性中位PFS高于男性,不吸烟者中位PFS高于吸烟者,通过中位PFS、中位OS分析,只有腺癌是唯一的影响因素。在我国的肺癌病理学类型中,腺癌常见于不吸烟者,而我国的女性多不吸烟,因此不吸烟和女性可能为腺癌的相关因素而不是独

立因素<sup>[9]</sup>。多项临床试验亦证实,亚裔、女性、非吸烟、腺癌尤其是细支气管肺泡癌为EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗的优势人群<sup>[9]</sup>。本研究显示,腺癌患者与其他病理类型患者PFS比较,差异有统计学意义( $P=0.005$ )。Wu YL等<sup>[10]</sup>关于肺癌EGFR突变的研究显示,腺癌、女性、不吸烟的患者EGFR突变率非常接近,腺癌、女性、不吸烟者的中位PFS均为12个月,中位OS也非常接近。吴一龙等<sup>[9]</sup>认为,无需强调使用吉非替尼必须具备3个优势因素,将腺癌单一因素列为吉非替尼的靶人群是合理的。

本研究不良反应结果显示,皮疹、腹泻、贫血、肝肾功受损、体质量减轻等均为小分子酪氨酸激酶抑制剂的主要不良反应,对症处理可缓解,与张华勇等<sup>[11]</sup>的研究一致,说明小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗NSCLC具有较好的安全性。且数据显示小分子酪氨酸激酶抑制剂的主要不良反应为皮疹(45.8%)。Dudek AZ等<sup>[12]</sup>研究显示,皮疹预示吉非替尼治疗NSCLC临床受益,症状改善和皮疹出现某种程度上反映了机体对EGFR抑制剂的应答,提示在亚裔人中这种应答可能是吉非替尼治疗NSCLC的近期和远期效果的标志。

综上所述,小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗NSCLC有较高的RR和DCR率,安全性较好,且腺癌患者受益高于其余患者。但本研究收集病例较少,未分组比较,缺少EGFR监测阴性患者与EGFR检测阳性患者RR率对比,期待今后的研究可以扩大样本量,更科学地筛选出优势患者。

#### 参考文献

- [1] Jotte RM, Spigel DR. Advances in molecular-based personalized non-small-cell lung cancer therapy: targeting epidermal growth factor receptor and mechanisms of resistance[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(11): 1 621.
- [2] 秦红梅,冀红,汤新强,等.吉非替尼治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国药房*, 2013, 24(18): 1 679.
- [3] 丁钰芳,钟大放.小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床药代动力学研究进展[J]. *药学报*, 2013, 48(7): 1 080.

- [4] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947.
- [5] 宋雨光,赵艳杰,周蕾,等.厄洛替尼治疗吉非替尼耐药的晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *首都医科大学学报*, 2012, 33(5): 582.
- [6] 宋勇,杨雯.2014年晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(1): 10.
- [7] 李勇,林爱花.分子靶向治疗肺癌的应用进展[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(2): 246.
- [8] 吴一龙,杨衿记,林嘉颖,等.吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(2): 98.
- [9] 林琳,方平,胡斌,等.非小细胞肺癌EGFR基因突变与吉非替尼疗效的相关性研究[J]. *安徽医学*, 2012, 33(8): 947.
- [10] Wu YL, Zhong WZ, Li LY, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 2(5): 430.
- [11] 张华勇,吴烜,李俏敏,等.厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性研究[J]. *中国实用医学*, 2011, 6(6): 24.
- [12] Dudek AZ, Knak KL, Koopmeiners J, et al. Skin rash and bronchoalveolar histology correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as therapy for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer Jan*, 2006, 51(1): 89.

(收稿日期:2015-07-21 修回日期:2015-12-07)

(编辑:黄欢)

## 国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟出席2015年度进一步改善医疗服务行动计划现场会

**本刊讯** 2015年12月18日,2015年度进一步改善医疗服务行动计划现场会在首都医科大学附属北京儿童医院召开。国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟出席会议并讲话。

马晓伟指出,“进一步改善医疗服务行动计划”实施1年来,各地按照统一部署,在巩固既往工作成果的基础上,创新性地推出了许多便民利民惠民措施,取得了良好成效。诊疗服务流程进一步优化,医疗服务模式进一步创新,诊疗服务行为进一步规范,患者就医更加高效便捷,医患关系更为和谐。

马晓伟强调,推动改善医疗服务工作要坚持问题导向,聚焦重点领域和关键环节,针对群众反映强烈的热点和难点问题,一手抓改革,一手抓服务,应重点做好四项工作:

一是要推动建立分级诊疗制度,建立完善现代医院管理制度,落实公立医院公益性,完善医疗服务模式,发展远程医疗,利用信息化手段提高医疗服务可及性,加强医疗质量监管,完善医疗纠纷调解机制,构建和谐医患关系;二是加强信息化建设,充分发挥信息化手段的积极作用;三是建立完善的

分级诊疗模式,逐步形成合理有序的就医格局。各级卫生计生行政部门要按照国务院决策部署,积极主动协调相关部门,形成保障三级医院公益性和合理利益的机制;四是大力推进精准“健康扶贫”,让医疗服务成果惠及全体人民。

马晓伟要求,医疗卫生系统要按照党中央、国务院要求,将改善医疗服务再推向深入,迈上新台阶;要提高思想认识,强化组织实施,加强组织管理,强化协同推进,形成政策合力;要巩固工作成果,增强责任意识,务求取得实效;要加强交流学习,强化宣传引导,增进社会各界对医疗卫生工作的尊重、理解和支持。

江苏省、江西省卫生计生委,北京儿童医院、四川大学华西医院、温州医科大学附属第一医院、广州市妇女儿童医疗中心等单位作了交流发言。各省(区、市)和新疆生产建设兵团卫生计生委(卫生局)医政医管处主要负责同志、委属委管医院负责同志、部分省级三级综合医院负责同志参加了主会场会议。