



# 厄洛替尼治疗吉非替尼耐药晚期非小细胞肺癌临床疗效观察

袁丹 王桂华 吴慧 (湖南省株洲市二医院肿瘤二科 湖南株洲 412005)

**摘要:**目的 评价厄洛替尼治疗对吉非替尼耐药的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效和安全性。方法 收集2015年5月-2018年2月我科收治的36例接受吉非替尼但病情出现进展的NSCLC患者,入选患者改用厄洛替尼进行治疗,观察改换前后临床疗效及不良反应发生情况。结果 厄洛替尼的治疗疗效为:CR 0例(00.00%),PR 5例(13.89%),SD 9例(25.00%),PD 22例(61.11%);RR为13.89%,DCR为38.89%。其中18例患者接受吉非替尼治疗后获益,PR及SD分别有10例、8例,在上述患者中,12例接受厄洛替尼治疗后获益;而接受吉非替尼治疗无效的17例患者中,获益患者仅有3例。接受厄洛替尼治疗获益的14例患者中位TTP为114天,未获益的22例患者中位TTP为53天,获益患者与未获益患者中位TTP比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗期间,皮疹发生25例(69.94%),腹泻发生17例(47.22%),其他不良反应均较轻。结论 对于吉非替尼耐药的晚期NSCLC患者,接受厄洛替尼进行治疗仍有部分患者可以获益,尤其是吉非替尼治疗时获益的患者,且不良反应比较低,值得临床进行推广。

**关键词:**厄洛替尼 吉非替尼 耐药 非小细胞肺癌

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-5187(2018)14-119-02

肺癌是我国癌症患者死亡的主要病因之一,肺癌病理类型较多,其中以非小细胞肺癌(Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC)为主,约占肺癌的80%~85%<sup>[1]</sup>,NSCLC患者预后差,且大多数NSCLC在确诊时已经处于晚期,失去手术机会,采用以铂类为基础的化疗治疗远期效果不佳,仅可以延长中位生存时间3个月左右的时间<sup>[2-3]</sup>。近年来,吉非替尼和厄洛替尼被广泛应用于治疗进展性或转移性NSCLC的药物<sup>[4]</sup>。2015年5月-2018年2月,我院对36例应用吉非替尼耐药的晚期NSCLC患者采用厄洛替尼治疗,临床效果比较理想,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院2015年5月-2018年2月期间既往接受吉非替尼治疗,但病情继续进展后改用厄洛替尼治疗的患者36例。其中男性15例,女性21例;年龄34~76岁,中位年龄为67岁;美国东部肿瘤协作组(ECOG)PS评分:0-1分18例,2分12例,3分6例;病理类型:鳞状细胞癌8例,腺癌28例。在停用TKIs期间,允许患者进行常规的放疗、化疗进行治疗,治疗前肝功能以及血常规均正常,预计生存时间在3个月以上。

### 1.2 治疗方法

入选患者先接受吉非替尼(阿斯利康制药)口服治疗,250 mg/次,每日1次,当发生疾病进展或出现不可耐受的不良反应时则停用。停用后改用厄洛替尼(上海罗氏制药)口服治疗,150mg/次,每日1次,对于不良反应比较严重的患者,可减量50mg,改为每次100mg,每日1次。因不可耐受不良反应导致治疗中断患者,最长允许中断时间为3周。口服吉非替尼或厄洛替尼时,镇痛、护胃、营养等对症支持治疗可同期进行。

### 1.3 评价标准

按照RECIST评价标准,疗效评定分为四个等级:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。有效率(RR)=(CR+PR)/总例数,疾病控制率(DCR)为CR+PR+SD/总例数。疾病进展时间(TTP):自治疗开始至肿瘤进展。按照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性表现以及分度标准评价患者治疗期间的毒副反应<sup>[3,5]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

本组36例患者中,厄洛替尼的疗效为CR0例(0.00%),PR 5例(13.89%),SD 9例(25.00%),PD22例(61.11%);RR为13.89%,DCR为38.89%。其中18例患者曾经接受吉非替尼治疗后获益,PR10例,SD8例,在上述患者中,12例

接受厄洛替尼治疗后获益;曾经接受吉非替尼治疗无效的17例患者中,获益患者仅有3例。应用厄洛替尼治疗获益的14例患者中位TTP为114天,未获益的22例患者中位TTP为53天,获益患者与未获益患者中位TTP比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.2 不良反应

接受厄洛替尼治疗期间,皮疹发生25例(69.94%),腹泻发生17例(47.22%),其他不良反应(恶心、呕吐)均较轻,临床观察后自行好转。

## 3 讨论

随着环境污染的加剧,人们生活方式的转变等原因,肺癌的发病率逐年增高,严重影响着人们的健康和生命。其中,以NSCLC的发病率较高,且早期确诊的几率较小,导致患者接受以铂类为基础的联合化疗的效果不理想,再次治疗后的中位生存期仅为5-7个月<sup>[5]</sup>。近年来,靶向治疗逐渐应用于临床治疗NSCLC中,其中以表皮生长因子受体(EGFR)的研究及报道最为多见<sup>[6-7]</sup>。

吉非替尼和厄洛替尼是近年应用于临床的靶向治疗药物,具有非细胞毒性、靶向性特异强等特点,可以通过降低表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)的活性,从而有效的抑制肿瘤细胞的生长、转移,引起肿瘤细胞凋亡。厄洛替尼是一种噻唑啉衍生物,具有与细胞质内位于HER1/EGFR分子的酪氨酸激酶结构区的三磷酸腺苷结合袋特异型结合的作用,明显的降低了酪氨酸激酶活性,并且抑制下游信号的传导,使NSCLC肿瘤细胞的增殖、侵袭以及转移等均受到明显抑制,导致肿瘤细胞的黏附能力明显的降低,引起肿瘤细胞凋亡<sup>[8]</sup>。另外,该药物对NSCLC具有较好的耐受性,可明显改善NSCLC患者的生存质量,有效延长患者的生存时间<sup>[9]</sup>。有研究认为<sup>[10]</sup>,EGFR靶向耐药并不等于完全的持久性耐药,临床常有部分患者由于耐药及不可耐受不良反应而导致治疗中断,终止一段时间后再次接受吉非替尼或厄洛替尼治疗时,仍可获得较为良好疗效,本研究也得出了同样结果。虽然厄洛替尼的化学结构和作用机制与吉非替尼比较相似,但是,临床的实际应用发现,两种药物的药理学特性存在较大差异。此外,两种药物的给药剂量不同,厄洛替尼的给药剂量为它的最大耐受剂量的三分之一,为每日250mg,因此,从给药剂量上我们可以看出,两种药物耐受性及单剂量疗效的不同。本研究结果显示,厄洛替尼的主要毒副作用为皮疹和腹泻,皮疹的发生率比较高,为69.94%,这可能与缓解率较高,生存时

(下转第121页)



本文则首次对辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压的疗效与安全性进行 meta 分析, 结果显示: 辛伐他汀组能明显改善 COPD 合并 PH 患者的 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%、FVC, 还能显著降低 sPAP 和 mPAP, 且能显著增加患者 6MWD, 提示其能提高患者运动耐力, 改善心肺功能和生活质量。

综上所述, 辛伐他汀能够改善 COPD 并发 PH 患者 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%、FVC 水平, 降低 mPAP 和 sPAP, 增加 6MWD, 但缺乏有效证据判定其对 FEV<sub>1</sub>/FVC 的影响; 辛伐他汀治疗 COPD 并发 PH 患者的安全性还有待研究; 故仍需开展一系列高质量、大样本、多中心的随机对照试验来进一步证实辛伐他汀治疗 COPD 并发 PH 的疗效和安全性, 以期得出更为可靠的结论指导临床实践。

#### 参考文献

- [1] 蔡柏菁. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压诊治的新认识[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1068-1071
- [2] 刘姝, 杨学平, 李峰, 等. 辛伐他汀治疗阻塞性肺病伴肺动脉高压病人的观察[J]. 中国民族民间医药, 2011, 19(4):87
- [3] 孟丽琴. 辛伐他汀改善慢性阻塞性肺病患者右心室功能的

作用研究[J]. 岭南心血管病杂志, 2011, 17(5):398-401

- [4] 曹艳红, 朱蓉. 辛伐他汀治疗 COPD 合并肺动脉高压的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(2):247-9
- [5] 颜新彦, 喻昌利. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 河北医药, 2010, 32(21):3002-4
- [6] 吴心宏, 石翔. 辛伐他汀联合西地那非治疗 COPD 相关肺动脉高压的临床研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(35):71-3
- [7] 冉群联, 夏碧桦. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血管内皮功能及肺动脉压的影响[J]. 临床合理用药, 2013, 6(2):6-8
- [8] 孙娟, 丁毅鹏. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(2):164-6
- [9] 詹钊, 韩冰冰. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(3):185-7
- [10] 韩玲. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床研究[J]. 成都医学院学报, 2012, 03z:47-8
- [11] 任骋. 辛伐他汀对慢性肺源性心脏病患者右心功能的影响[J]. 临床荟萃, 2011, 26(22):1988-90

(上接第 118 页)

分显著。但是预混胰岛素注射治疗虽然有着明显的效果, 但是其治疗周期较长, 患者用药后其血糖控制效果不但不理想, 还会产生一定的不良反应, 影响患者的身体健康。阿卡波糖作为一种常用的降糖药物, 其能够对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性产生抑制效果, 并且对患者血糖降低的效率极高, 血药浓度更加稳定, 患者应用后, 其能够有效降低不良反应发生风险, 降糖作用显著<sup>[4]</sup>。同时阿卡波糖联合基础胰岛素治疗, 能够有效预防患者血糖波动, 加速药物起效时间以及持续时间, 治疗作用被充分释放, 患者治疗效果显著提高<sup>[5]</sup>。对本次研究结果进行分析, 发现 2 型糖尿病患者采用基础胰岛素联合阿卡波糖治疗后, 其空腹血糖水平以及糖化血红蛋白水平均得到了显著改善, 要优于单一预混胰岛素治疗对患者血糖水平产生的影响, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 同时 2 型糖尿病患者采用基础胰岛素联合阿卡波糖治疗后, 其不良反应发生风险较低 (5.88%), 要低于预混胰岛素不良反应发生风险 (23.53%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

综上所述, 对 2 型糖尿病患者的临床治疗环节中, 积极

采用基础胰岛素联合阿卡波糖治疗, 患者血糖水平改善效果显著, 有助于患者临床症状缓解, 同时患者用药后的不良反应发生率较低, 具有一定的应用安全性, 治疗效果优异, 于临床中进行推广以及应用的价值较为显著。

#### 参考文献

- [1] 王学书. 基础胰岛素联合阿卡波糖对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效和安全性[J]. 智慧健康, 2018, 4(09):43-44.
- [2] 叶根增, 黄德波, 廖文生. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗 2 型糖尿病伴早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 海峡药学, 2018, 30(02):161-162.
- [3] 王小雁. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗高龄老年 2 型糖尿病合并高血压患者的临床研究[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(29):9-10.
- [4] 唐黎之, 张舫, 张雨薇等. 基础胰岛素联合阿卡波糖对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(03):227-235.
- [5] 秦健, 王秀萍, 张娜等. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗注射预混胰岛素血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者有效性和安全性的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(05):439-441.

(上接第 119 页)

间较长, 并发症累积效应有关, 但绝大部分患者临床给予相应处理后获得缓解。

总之, 对于吉非替尼耐药的晚期 NSCLC 患者, 采用厄洛替尼进行治疗仍有部分患者可以获益, 尤其是吉非替尼治疗时获益的患者, 且不良反应比较低, 值得临床进行推广。

#### 参考文献

- [1] Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [J]. Ann Oncol, 2014, 25 (3):27-39.
- [2] 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):582-584.
- [3] 朱文科. 吉西他滨联合顺铂或卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(8):1098-1100.
- [4] 董娅, 赵钰玲, 范亚莉, 等. 吉非替尼与厄洛替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(17):2732-

2737.

- [5] 黄诚, 吴标, 张晶, 等. 厄洛替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌 36 例[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(5):396-397.
- [6] 姜忠干, 胡春秀, 刘学武, 等. 靶向药物治疗对表皮生长因子受体基因不同位点突变的非小细胞肺癌患者预后影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015(23):2306-2308.
- [7] Yoshimura A, Uchino J, Tanimura K, et al. An observational study of the epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance mechanism in epidermal growth factor receptor gene mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(40):e12660.
- [8] 高炜, 徐娥, 徐艳霞, 等. 厄洛替尼二线治疗化疗失败的老年肺癌的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17):114-115.
- [9] 郝玮, 宋春青, 卢桂龙, 等. 厄洛替尼与多西他赛治疗一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌疗效比较及对生存质量的影响[J]. 疑难病杂志, 2015(8):775-777.
- [10] 应晓珍. 厄洛替尼挽救治疗吉非替尼治疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(9):859-861.