

易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效研究

庄莉 毕清 任宏轩

[摘要] 目的 探讨易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效。方法 收集2004年12月~2005年4月在我院住院治疗的IIIb~IV期非小细胞肺癌的患者102例,给予易瑞沙口服250mg/d,直至出现病情进展或副作用不能耐受而中止治疗。对所有患者进行随访,对易瑞沙治疗3个月后的临床收益率、肿瘤疗效和不良反应进行评定。结果 患者易瑞沙治疗后,临床受益率为81.4%。19例获CR,37例获PR,14例获SD,17例获PD,总有效率54.9%,疾病控制率为68.6%。中位无进展生存期4个月,中位生存时间9个月。1、2、3年生存率分别为41.6%、26.5%、17.1%。最长1例存活17.3个月。结论 易瑞沙临床应用呈现出高临床受益率、高抗肿瘤活性和高安全性的特点,值得临床进一步推广验证。

[关键词] 易瑞沙;晚期非小细胞肺癌;疗效

[Abstract] Objective to study the clinical effect of Iressa on advanced stage non-small cell lung cancer. Methods 102 cases of non-small cell lung cancer in IIIb-IV stage were collected from December, 2004 to April, 2005. All patients were given Iressa 250 mg once a day until disease progression was noted, and were followed up after 3 months of treatment. Clinical benefit response, tumor therapeutic effect and adverse effect were evaluated before and after treatment. Results After treatment with Iressa, clinical benefit response rate reached 81.4%. Among all the cases there were CR 19 case, PR 37 cases, SD 14 cases, the total effective rate was 54.9%, disease control rate was 68.6%. Median survival time without tumor were 4 months, and median overall survival time was 9 months. 1 year, 2 years, 3 years survival rate was 41.6%, 26.5%, 17.1%, respectively. 1 case even survived 17.3 months. Conclusion treatment of advanced non-small cell lung cancer with Iressa characterized with high clinical benefit response rate, high antineoplastic activity and high safety, thus should be generalized.

[Key Words] Iressa; Advanced non-small cell lung cancer; therapeutic effect

肺癌是最为常见的恶性肿瘤之一,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的80%~85%。继传统的化疗药物之后,各种针对癌症基因靶点的分子靶向治疗药物相继应运而生。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在大多数非小细胞肺癌中存在过度表达^[1],对于肿瘤细胞的增殖、凋亡,细胞周期的调控等方面有着重要影响^[2]。易瑞沙(Iressa, 化学名为4-(3-氯-4-氟苯胺)-7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)-丙氧基]喹唑啉)是由英国Astra-Zeneca公司开发的一种口服的特异性的EGFR酪氨酸激酶抑制剂,可以阻断酪氨酸激酶活化,从而抑制EGFR的激活,达到抗肿瘤治疗的目的^[3]。此药目前已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于晚期非小细胞肺癌患者经化疗后继续恶化的单用法。我科对2004年12月~2005年4月应用易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌的患者进行了疗效观察,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集2004年12月~2005年4月在我院住院治疗的IIIb~IV期非小细胞肺癌的患者102例,所有患者均经手术、淋巴结活检或纤维支气管活检后病理证实,均签署了知情同意书。其中男性56例,女性46例,年龄34~78岁,中位年龄55岁。鳞癌11例,腺癌44例,肺泡细胞癌7例,鳞腺癌21例,腺癌伴肺泡细胞癌19例。所有患者均为复治,既往接受过手术治疗24例,接受过放疗46例,接受过化疗85例,化疗均以顺铂为主的联合化疗,平均化疗周期4.2次。

1.2 治疗方法

患者入组时均停用全身化疗1个月以上,口服易瑞沙250mg/d,直至出现病情进展或副作用不能耐受而中止治疗,或患者要求退出。

1.3 疗效评定

对患者接受易瑞沙治疗3个月后进行如下评价:

临床收益反应(Clinical Benefit Response, CBR)评价^[4]对疼痛、体力状况及体重改变做出综合评估,其评判标准为凡符合下列任一项指标(持续4周以上),并无恶化者,定义为临床受益者:(1)疼痛强度减轻>50%;(2)镇痛药物用量减少>50%;(3)体力状况按卡氏评分标准改善≥20分;(4)如疼痛程度及体力状况均稳定,则非体液滞留的体重增加≥7%。

肿瘤疗效评价:根据实体肿瘤疗效评估指南^[5]进行总体最佳疗效评价。包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)包括经至少相隔4周确认的CR和PR。疾病控制率(disease control rate, DCR)包括经确认的肿瘤缓解者(CR和PR)及初次服用药物至少6周的SD者。对所有患者进行每3月随访一次,直至死亡或失访。无进展生存期(progression free survival time, PFS)是指从首次用药到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔(以发生在先的事件计算)。总生存期(time to death, TTD)指首次用药到因任何原因死亡的时间。

毒副反应根据美国国家癌症研究院(NCI)制定的毒性评价标准(CTC,第3版)评价毒性反应。

1.4 统计分析

数据以SPSS13.0统计软件进行统计处理,采用Kaplan-Meier进行生存分析。

2 结果

作者单位:650118 云南省肿瘤医院(庄莉 毕清 任宏轩)

2.1 临床受益

102例患者中,符合CBR标准的临床受益者为83例,临床受益率为81.4%。治疗后疼痛强度减轻>50%者75例(73.5%),KPS评分增加>20分者66例(64.7%),止痛药用量减少50%者47例(46.1%),体重增加>7%者39例(38.2%)。

2.2 肿瘤治疗疗效

102例患者中,CR19例,PR37例,SD14例,PD17例。总有效率54.9%,疾病控制率为68.6%。随访至2008年5月,中位随访时间9个月(1~33月)。中位无进展生存期4个月,中位生存时间9个月。1年生存率41.6%,2年生存率26.5%,3年生存率17.1%。最长1例存活17.3个月。

2.3 不良反应

I~II度的皮疹47例,腹泻39例,四肢关节疼痛4例,1例出现白细胞下降,1例血小板减少,食欲下降6例,恶心4例,呕吐2例,头晕头痛2例,口腔炎1例。所有不良反应均可耐受,无一例中断治疗或死亡。

3 讨论

非小细胞肺癌占肺癌的80%~85%,其中65%的NSCLC诊断时即为晚期,已丧失手术时机。以铂类为基础的联合化疗成为标准的首选治疗^[6]。但联合化疗仅能使III/IV期非小细胞肺癌的死亡风险下降26%~32%^[7],5年生存率仍<1%^[8]。肺癌在全部肿瘤死亡中仍占16.2%^[9]。近年来,随着分子生物学技术的提高和对肿瘤发病机制的进一步认识,“断开肿瘤细胞增生之信号传递路径”成为最新的抗癌药物开发方向。人们开始了针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗,并称之为“分子靶向治疗”。这种以病变细胞为靶点的治疗,相对于手术、放疗、化疗三大传统治疗手段具有最彻底的“治本”功效。

表皮生长因子受体(EGFR)是细胞表面受体家族中的一员,主要参与细胞的增殖、生长、迁移、浸润与存活^[10]。当EGFR与配体结合后,受体发生磷酸化,引起细胞内一些适配器分子与之结合,或与其他受体分子形成各种同源或异源二聚体,从而引起下游一系列信号通路的活化,如PI3K/Akt和Ras/Raf/MAP激酶通路等。EGFR过表达的肿瘤细胞接受细胞生长信号,激活细胞内某些基因表达,加速细胞分化,释放更多的血管生成因子和促转移因子,最终会导致细胞的增殖、躲避凋亡及细胞侵入和转移。在人类多种上皮细胞源性的肿瘤组织中都存在EGFR异常激活。已知多种实体瘤,如NSCLC和头颈癌、结肠癌等的发生都与肿瘤组织中EGFR异常活化有关。EGFR在大多数非小细胞肺癌中过度表达^[11]。此外EGFR的过度激活也与疾病的进程以及患者较差的预后有关^[12]。针对EGFR靶向治疗是近年出现的确有疗效的抗肿瘤治疗,可以阻断信号传导通路的活化,从而达到治疗目的^[13]。易瑞沙是一种特异性的EGFR酪氨酸激酶抑制剂,竞争性结合于细胞表面的EGFR- TK催化区域Mg-ATP结合位点上,截断EGFR生成信号传递至细胞内,从而遏止细胞的异常增生和转移,起到抗肿瘤作用。

目前易瑞沙主要用于曾接受过放、化疗的晚期肺癌的后续治疗,或不能耐受化疗的晚期肺癌的一线治疗。本研究易瑞沙治疗后,患者临床受益率高达81.4%。19例获CR,37例获PR,14例例获SD,17例获PD,总有效率54.9%,疾病控制率为68.6%。中位无进展生存期4个月,中位生存时间9个月。1、2、3年生

率分别为41.6%、26.5%、17.1%。1例患者最长存活17.3个月。易瑞沙临床应用呈现出高临床受益率、高抗肿瘤活性和高安全性的特点。长期口服易瑞沙最常见的不良反应是皮疹、腹泻、恶心、呕吐及厌食,大多数很轻微皮疹、腹泻为其主要副反应,大多数患者可耐受,未发现患者因不良反应而减量或停药,能获得目标靶向反应及稳定性。由于易瑞沙作用机制清楚、选择性强,且具有较好的抗肿瘤活性,且在控制肿瘤的同时,对正常组织和器官损害性小,改变传统化疗严重的不良反应,因此,易瑞沙单药为晚期NSCLC患提供了新的治疗机会,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95 (3): 851-867.
- [2] Noro R, Gemma A, Kosaihirea S, et al. Gefitinib (Iressa) sensitive lung cancer cell lines show phosphorylation of Akt without ligand stimulation [J]. BMC Cancer, 2006, 6(9): 2772-2788.
- [3] 朱步东, 徐建明, 赵启成, 等. 易瑞沙对H22肝癌小鼠的抑癌作用 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84 (8): 684-686.
- [4] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first time therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial [J]. Clin Oncol, 1997, 15 (6): 2403-2413.
- [5] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, 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.
- [6] Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials [J]. BMJ, 1995, 311: 899-909.
- [7] Bunn PA. Treatment of Advanced non-small cell lung cancer with two drug combinations [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(2): 3565-3567.
- [8] Haura EB. Treatment of advanced non-small cell lung cancer: a review of current randomized clinical trials and an examination of emerging therapies [J]. Cancer Control, 2001, 8(4): 326-336.
- [9] 廖美琳. 肺癌. [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
- [10] Blackledge G, Averbuch S. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) and new epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. Br J Cancer, 2004, 90 (3): 566-572.
- [11] Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95 (3): 851-867.
- [12] Grunwald V, Hidalgo M. The epidermal growth factor receptor: a new target for anticancer therapy [J]. Curr Probl Cancer. 2002, 26 (3): 109-164.
- [13] Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia [J]. Semin Oncol, 2002, 29 (Suppl14): 3-9.