

吉非替尼分子靶向一线治疗非小细胞肺癌 13 例临床观察

罗湘江,马 涛,王 燕

【摘要】 目的:观察分子靶向药物吉非替尼对晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性。**方法:**观察 2006 年 5 月至 2010 年 5 月经组织学/细胞学以及影像学检查证实为局部晚期和转移性非小细胞肺癌的 13 例首次诊治患者,其中有 5 例患者 EGFR 为突变型。平均年龄 65 岁。男性 7 例,女性 6 例,其中有 3 例因急性心肌梗塞做过冠状动脉支架术,5 例合并糖尿病、高血压病 10 年以上。口服吉非替尼 250mg/d,早餐后 1h 温开水送服,服药前后 1h 不再服用其它药物,连续服用直至肿瘤进展或发生不可耐受的副反应。对存在骨转移的患者合并应用唑来膦酸,脑转移者合并“X 刀”放射治疗。**结果:**13 例患者中 CR 1 例,PR 8 例,SD 3 例,PD 1 例,RR 率 69.23% (7/13)。中位缓解时间 13 个月;中位肿瘤进展时间 16 个月;中位随访 18 个月(7-38 个月)。常见的不良反应为皮疹、皮肤瘙痒,皮肤干燥,腹泻和恶心,多在 1 度-2 度。肝功能损害相对较多但为可逆性。无明显心脏毒性及肾脏毒性。**结论:**一线治疗可选择吉非替尼,安全易耐受,但价格较昂贵,难以普及。

【关键词】吉非替尼;靶向治疗;晚期;肺腺癌

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2011.12.34

【文章编号】1672-4992-(2011)12-2464-02

随着分子生物学研究的发展,以及对肺癌发生发展、侵袭、转移的分子机制的探讨,分子靶向治疗已取得了长足的进步。吉非替尼(Gefitinib, ZD1839, Iressa)作为世界上第一个表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂于 2004 年被 FDA 批准上市,用于晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗。2005 年 2 月在中国开始启动用于临床,但主要用于二线晚期非小细胞肺癌的患者。现将 2006 年 5 月至 2010 年 5 月我院应用吉非替尼一线治疗 13 例局部晚期和转移性非小细胞肺癌患者的治疗情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

全组 13 例患者,男性 7 例,女性 6 例,平均年龄为 65 岁。均为首次诊治患者,经组织学/细胞学以及影像学检查证实为晚期非小细胞肺癌,其中 8 例为腺癌,2 例为腺鳞癌,3 例为鳞癌。其中有 5 例腺癌患者 EGFR 为突变型(经广东省人民医院,上海胸科医院病理科确诊)。有 3 例因急性心肌梗塞做过冠状动脉支架术,5 例合并 2 型糖尿病、高血压病 10 年以上。局部晚期 5 例,肺转移 2 例,骨转移 2 例,肺、骨转移 1 例,肺、胸膜 1 例,骨、脑、颈淋巴结转移者 1 例,骨、脑转移 1 例。活动状态 Zubrod-ECOG-WHO 评分(简称 ZPS 评分)≥3 分,预计生存期>3 个月,心、肝、肾等功能均基本正常。至少有 1 个以上可测量病灶。

1.2 治疗方法

【收稿日期】 2011-06-27

【修回日期】 2011-08-17

【作者单位】 宁夏医科大学总医院附属肿瘤医院内科,宁夏 银川 750004

【作者简介】 罗湘江(1963-),女,湖南莱阳人,主任医师,副教授,主要从事实体肿瘤的化疗、生物治疗及介入治疗工作。E-mail: maomaoluo@126.com

口服吉非替尼 250mg/d,早餐后 1h 温开水送服,服药前后 1h 不再服用其它药物,连续服用直至肿瘤进展或发生不可耐受的副反应。前 3 月,每月复查 1 次胸部 CT 和腹部 B 超,连续 3 月后,每 3 月复查 1 次。合并脑、骨转移者每 3 月复查 1 次脑 MRI 及骨 SPECT 检查,进行疗效评价。对存在骨转移的患者合并应用唑来膦酸 4mg/月、静脉滴注治疗,脑转移者合并“X 刀”放射治疗。

1.3 疗效和不良反应的评价

1.3.1 疗效评价标准 根据 RECIST 实体瘤疗效评价标准^[1]进行客观疗效的评价,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。缓解时间:首次评价 PR 或 CR 直至肿瘤进展的时间。肿瘤进展时间(TTP):患者开始服药直至疾病进展的时间。

1.3.2 不良反应评价 按照世界卫生组织(WHO)1991 年抗癌药物急性和亚急性毒性表现及分级标准评定毒性,分为 0-4 度。

2 结果

2.1 疗效

13 例患者中 CR 1 例,PR 8 例,SD 3 例,PD 1 例,RR 率 69.23% (9/13)。中位缓解时间 13 个月;中位肿瘤进展时间 16 个月;在中位随访 18 个月(7-38 个月)中,有 7 例存活,6 例死亡,其中 1 例死于非肿瘤进展。其中 1 例男性患者合并右上肢肱骨病理骨折,联合唑来膦酸 4mg/月,3 个月后骨折愈合,肺内病灶达 PR,缓解时间 23 个月,总生存为 35 个月。1 例 29 岁女性,拒绝化疗,服药 8 天后临床咳嗽、气短症状开始减轻,1 月后疗效达 PR,3 月后达 CR,缓解时间 17 个月,减少用量后病情进展,恢复原量后肺内肿瘤又开始缩小,未间断工作,总生存为 36 个月。常见的不良反应为。皮疹、皮肤瘙痒,皮肤干燥,腹泻和恶心,多在 1 度-2 度。肝功能损害相对较高但为可逆性。无肾脏毒性。

2.2 不良反应

不良反应主要表现为皮疹,多分布于颜面、后颈部及前

后胸部皮肤,呈周期性出现,1 度占 53.8% (7/13),2 度占 46.5% (6/13),给予克林霉素软膏处理,预防感染。其次为肝功能损害 1 度 5 例占 38.5% (5/13)、2 度 3 例占 23.1% (3/13)、3 度 1 例占 7.7%。加用保肝药物治疗后降至正常,其中 3 度患者停药吉非替尼 14 天,余均未停药。7 例出现 1 度、2 度腹泻。1 例疑为间质性肺炎。有 3 例服药的最初 2 周出现心慌、胸闷、窦性心动过速现象,超声心动图检测心脏功能正常。无骨髓抑制毒性,肾脏功能基本维持正常。无神经系统损害。

3 讨论

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,病死率高,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占 80% 以上,70% - 80% 的患者发现时即为晚期,系统手术、化学治疗及局部放射治疗的综合运用虽可使少部分患者暂时缓解症状,缩小肿瘤,但对提高生存期帮助有限。经 Meta 分析,晚期 NSCLC 采用以铂类为基础联合第三代细胞毒药物:长春瑞滨、紫杉醇、多西他赛和吉西他滨的治疗有效率 20% - 40%,中位生存期 8 - 10 个月,1 年存活率 35%,且骨髓的抑制毒性 3 - 4 度在 35% 左右^[2]。临床上部分患者常因惧怕化疗或不能耐受化疗而终止治疗。以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点的分子靶向治疗,在发挥更强的抗肿瘤活性的同时,减少了对正常细胞的不良作用,作为一种全新的治疗领域,被人们逐渐认识和应用,成为 21 世纪恶性肿瘤治疗的亮点。

吉非替尼是一种口服型分子靶向治疗药物,属于小分子的表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR tyrosine kinase, EGFR-TK)抑制剂。现有研究表明有 50% - 80% 的 NSCLC 存在 EGFR 表达或过表达^[3]。EGFR 与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)或其他配体结合后,被激活形成二聚体,活化内源性酪氨酸激酶,通过一系列信号传导通路,调节细胞的生长、分化、增殖和凋亡,其过度表达使肿瘤细胞生长失控,导致肿瘤的生长、转移、血管生成及抗拒放疗。吉非替尼能选择性作用于 EGFR-TK,阻断 EGFR 信号传导系统,切断恶性肿瘤的形成过程中最重要的环节,从而起到抗肿瘤的作用。具有非细胞毒性和靶向性,对免疫系统无抑制作用。IPASS 研究显示,对于东亚人、从不吸烟或既往轻度吸烟的晚期肺腺癌患者,一线给予吉非替尼治疗显著优于紫杉醇/卡铂化疗,尤其对肿瘤组织存在 EGFR 基因突变的患者,吉非替尼治疗后 ORR 达到 71.2%,PFS 为 9.5 个月,而接受紫杉醇/卡铂化疗者 ORR 和 PFS 分别为 47.3% 和 6.3 个月,且脱发、恶心、呕吐、神经毒性和骨髓抑制发生率^[4]。而且该结论被紧跟 IPASS 研究之后的日本两个 III 期研究(NEJSG002 研究和 WJTOG3405 研究)、韩国的(First-SIGNAL) III 期研究所证实^[5-7]。由此也充分说明吉非替尼作为晚期

肺腺癌 EGFR 基因敏感突变者的一线治疗是可推荐的。

本组资料均为首次诊治患者,经组织学/细胞学证实为晚期非小细胞肺癌,其中有 5 例腺癌患者 EGFR 为突变型,有 3 例因急性心肌梗塞做过冠状动脉支架术,5 例合并 2 型糖尿病、高血压病 10 年以上,随访 18 个月,结果显示 13 例患者中 CR 1 例,PR 8 例,SD 3 例,PD 1 例,RR 率 69.23% (9/13)。5 例 EGFR 突变型患者有 4 例达到 PR,1 例为 SD。中位缓解时间 13 个月;中位肿瘤进展时间 16 个月。常见的不良反应为皮疹、皮肤瘙痒,皮肤干燥,腹泻和恶心,多在 1 度 - 2 度。肝功能损害相对较高但为可逆性。有 3 例服药的最初 2 周出现心慌、胸闷、窦性心动过速现象,超声心动图检测心脏功能正常。无骨髓抑制毒性,肾脏功能基本维持正常。无神经系统损害。均坚持完成治疗到病情进展。初步判断结果类似于 IPASS 研究。对那些合并有心血管及糖尿病的老年患者,吉非替尼一线治疗安全易耐受,但因其价格较昂贵,本组病例数太少,统计学的可靠性欠佳,需加大样本量观察。

【参考文献】

- [1] 陈智伟,廖美琳. RECIST 标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用[J]. 中国肿瘤,2004,13(10):616-618.
- [2] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2005:257-261.
- [3] Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis[J]. Eur J Cancer,2001,37(Suppl 4):S5-9.
- [4] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009,361:947.
- [5] Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, et al. First-line Gefitinib versus first-line chemotherapy by Carboplatin(CBDCA) plus Paclitaxel(TXL) in non-small cell lung cancer(NSCLC) patients(pts) with EGFR mutations: A phase III study(002) by North East Japan Gefitinib Study Group[J]. J Clin Oncol, 2009,27(suppl):15s.
- [6] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus Cisplatin plus Docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor(WJTOG3405): An open label, randomized phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2010,11(2):121-128.
- [7] Lee JS, Park K, Kim SW, et al. A randomized phase III study of Gefitinib versus standard chemotherapy(Gemcitabine plus Cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung[J]. J Thorac Oncol, 2009,4(Suppl):4.

(编校:张西敏)