

· 论 著 ·

易瑞沙治疗 42 例化疗失败的晚期肺腺癌的临床观察

马惠文,余慧青,邵江河
(重庆市肿瘤研究所、肿瘤医院肿瘤内科 400030)

摘 要:目的 观察易瑞沙单药治疗化疗失败的晚期肺腺癌的疗效和不良反应。方法 42 例化疗失败的晚期肺腺癌患者口服易瑞沙 250 mg,1 次/d,直至病情进展或出现严重不良反应。结果 42 例患者中完全缓解(CR)2 例,占 4.76%,部分缓解(PR)25 例,占 59.52%,稳定(SD)10 例,占 23.81%,进展(PD)5 例,占 11.90%,总有效率(CR+PR)为 64.26%,总疾病控制率(CR+PR+SD)为 88.06%。中位生存时间为 10.6 个月,1 年生存率为 45.0%。常见不良反应为皮疹和腹泻。结论 易瑞沙治疗化疗失败的晚期肺腺癌效果较好且安全可靠。

关键词:治疗;易瑞沙;肺腺癌
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.008 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2011)24-2413-02

Effects of iressa on 42 cases of chemotherapy failed advanced lung adenocarcinoma
Ma Huiwen, Yu Huiqing, Shao Jianghe

(Department of Tumor, Cancer Research Institute of Chongqing, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To evaluate the antitumor efficacy and adverse effects of single-drug iressa in treatment of advanced lung adenocarcinoma patients who underwent failure during in previous chemotherapy. **Methods** 42 patients with chemotherapy failed advanced lung adenocarcinoma were given iressa 250 mg once a day until disease progression or occurrence of intolerable toxic reaction. **Results** Among 42 cases, 2 cases (4.76%) were in CR, 25 cases (59.52%) were in PR, 10 cases (23.81%) were in SD, and 5 cases (11.90%) were in PD; the total effective rate was 64.26%, disease control rate was 88.06%. Median overall survival time was 10.6 months. One-year survival rate was 45.0%. The most common adverse effects were skin reactions and diarrhea. **Conclusion** It is effective and safe for iressa to treat advanced lung adenocarcinoma patients who underwent failure during in previous chemotherapy.

Key words: therapy; iressa; lung adenocarcinoma

多数肺腺癌确诊时已属晚期,失去手术机会,预后较差。系统化疗和局部放射治疗不良反应大,患者由于体质差、免疫力低下,常难以耐受,并发症较多,肿瘤常对化疗药物产生多药耐药,疗效较差。易瑞沙为表皮生长因子受体抑制剂,选择性抑制细胞内表皮生长因子受体酪氨酸激酶活性^[1],是近年来研究比较成熟的国内应用于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)靶向治疗药物。本科在 2006 年 8 月至 2010 年 10 月,应用易瑞沙治疗 42 例化疗失败的晚期肺腺癌患者,收到了较好的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 8 月至 2010 年 4 月于重庆市肿瘤研究所肿瘤医院收治的 42 例复发转移性晚期肺腺癌患者,均经影像学及病理学确诊,其中,男 13 例,女 29 例。年龄 35~76 岁。35 例无吸烟史,5 例有 10 年以上吸烟史,2 例有间断吸烟史。有 2 个以上部位转移者占 66%。转移部位:脑、骨骼、肝脏、对侧肺、肾上腺、胸膜等。全部病例均做过化疗,应用 NP 方案、GP 方案或 TP 方案治疗。均为至少经过一个周期标准化疗失败后的肺腺癌患者。治疗前经检测肝、肾功能与血常规及心电图等正常。CT 及 B 超检查记载转移灶的大小及范围。
1.2 治疗方法 易瑞沙 250 mg,1 次/d,早餐后温开水送服,连续服用至病情进展或出现不能耐受的不良反应。
1.3 疗效判定标准 疗效参照 1992 年 WHO 实体瘤疗效评定标准分为:完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD);有效率为 CR+PR,总疾病控制率为 CR+PR+SD。肿瘤进展时间为服用易瑞沙至肿瘤进展时间;生存时间为服用易瑞沙至死亡时间或末次随诊时间。症状评

定包括治疗前相关症状,如咳嗽、胸闷、气促、乏力、疼痛等。不良反应评价根据美国国家癌症研究所(national cancer institute, NCI)制定的毒性评价标准(CTC,第 3 版)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件统计分析,以 Kaplan-Meier 方法分析生存率、中位生存时间。

2 结 果

2.1 治疗效果 易瑞沙单药疗效见表 1 所示,42 例患者中 CR 2 例,占 4.76%,PR 25 例,占 59.52%,SD 10 例,占 23.81%,PD 5 例,占 11.90%,有效率为 64.26%,总疾病控制率为 88.06%。

表 1 易瑞沙治疗 42 例化疗失败的晚期肺腺癌的疗效分析

临床资料	n	CR [n(%)]	PR [n(%)]	SD [n(%)]	PD [n(%)]
性别					
男	13	0(0)	6(46.15)	2(15.38)	4(30.77)
女	29	2(6.90)	19(65.52)	8(27.59)	1(3.45)
吸烟					
有	7	0(0)	5(71.43)	0(0)	2(28.57)
无	35	2(5.71)	20(57.14)	10(28.57)	3(8.57)
一般状况评分(分)					
0~1	21	1(4.76)	10(47.62)	6(28.57)	4(19.05)
≥1~3	15	1(6.67)	13(86.67)	1(6.67)	0(0)
≥3	6	0(0)	2(33.33)	3(50.00)	1(16.67)
既往使用化疗疗程(个)					
1	2	1(50.00)	0(0)	0(0)	1(50.00)
≥2	40	1(2.50)	25(62.50)	10(25.00)	4(10.00)
合计	42	2(4.76)	25(59.52)	10(23.81)	5(11.90)

2.2 临床症状 29 例患者的咳嗽、胸闷气促、精神状态、体力下降等症状有不同程度的改善。最快出现症状改善时间为服药后 2 d,最慢 25 d,平均起效时间 8 d。8 例疼痛患者停用止痛药物。

2.3 生存情况 随访时间超过 12 个月患者 26 例,中位肿瘤进展时间为 5.6 月,中位生存时间为 10.6 月。1 年生存率为 45.0%。

2.4 不良反应 轻度腹泻 17 例(40.48%),23 例患者在用药后出现面、胸部不同程度的丘疹及色素沉着(54.76%),口腔溃疡 4 例(9.52%),巩膜溃疡 1 例(2.38%)恶心、呕吐、食欲减退 8 例(19.05%),丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶轻度升高 3 例(7.14%)。没有因上述不良反应而停药或减药者,经对症处理均可耐受。全部病例检查血常规、肝肾功能及心电图正常,胸部 CT 检查未发现新的间质性肺炎改变。见表 2。

表 2 易瑞沙治疗 42 例化疗失败的晚期肺腺癌
的不良反应例数(%)

不良反应	0 度	I 度	II 度	III 度
皮肤或痤疮样改变	19(45.24)	6(14.29)	16(38.10)	1(2.38)
口腔溃疡	38(90.48)	4(9.52)	0	0
恶心、呕吐	34(80.95)	7(16.67)	1(2.38)	0
腹泻	25(59.52)	15(35.71)	2(4.76)	0
厌食	21(50.00)	20(47.62)	1(2.38)	0
转氨酶升高	39(92.86)	3(7.14)	0	0
骨髓抑制	41(97.62)	1(2.38)	0	0

3 讨 论

肺癌在中国的发病率呈上升趋势,各国的大量调查资料都说明肺癌的病因与吸烟关系极为密切。肺癌发病率的增长与纸烟销售量增多呈平行关系,纸烟中含有苯并芘等多种致癌物质。实验动物吸入纸烟烟雾或涂抹焦油可诱发呼吸道和皮肤癌肿,有吸烟习惯者肺癌发病率比不吸烟者高 10 倍;吸烟量大者发病率更高,比不吸烟者高 20 倍。但本组研究中,有 10 年以上吸烟史者仅 5 例,提示本地区其他因素如大气污染、职业因素、慢性肺病等所致肺癌结构比有上升趋势。肺癌中,NSCLC 占 85%左右,其中肺腺癌占 30%~40%,近几年肺腺癌的发病率不断升高^[2],确诊时多为晚期。虽然目前在治疗上手术、放疗、化疗的技术在不断提高,但 NSCLC 患者的预后仍然比较差,5 年生存率小于 20%^[3]。以循证医学为依据的肺癌标准化疗方案的有效率为 21%~35%。医学家们尝试了各种方法努力提高有效率、延长生存时间。但由于肿瘤本身以及不同患者之间异质性的存在,同一部位的肿瘤对“标准化疗”的敏感性差异很大^[4-9]。大约 70%的 NSCLC 难以通过手术或放疗进行根治性治疗^[3]。另外,超过 50%的早期患者尽管经过手术、放疗以及辅助性化疗等积极治疗,但仍出现复发或远处转移^[10-12]。因此,以化疗为主的全身治疗在 NSCLC 的治疗中具有重要地位。目前临床上多采用联合铂类药物化疗,但可供选择的二、三线治疗方案少,疗效有限。近年来一些针对肿瘤特定分子靶点的抗肿瘤靶向药物提供了一种新的治疗方向。其中,以表皮生长因子受体为靶点的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)在 NSCLC 的治疗中显示了一定的疗效。

易瑞沙是一种选择性 EGFR-TKI,可阻断 EGFR 酪氨酸激酶的活性,抑制肿瘤生长、转移及血管生长,使肿瘤细胞发生凋亡^[10]。目前易瑞沙主要用于曾接受过放、化疗的晚期肺癌患者的后续治疗,或不能耐受化疗的晚期肺癌患者的一线治

疗。本研究结果发现,易瑞沙治疗后,患者临床总有效率达 64.26%,疾病控制率为 88.06%,中位生存时间 10.6 个月。

易瑞沙为晚期化疗失败的肺腺癌提供了继续治疗的手段,并取得较好的临床疗效^[13]。最常见的不良反应是皮疹、腹泻、恶心、呕吐及厌食^[14-15]。大多数患者可耐受,未发现患者因不良反应而减量或停药。一般情况改善后可在家治疗,提高了患者生活质量,延长了生命。由于能够入组的患者有限,加之患者病情改善要求迫切,因此本研究未能做随机对照观察。

参考文献:

[1] 曾越灿,吴荣. 易瑞沙治疗终末期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(2):136-138.

[2] 周际吕,谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2004:236.

[3] 吕平. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效的相关分子生物学因素研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2010,13(3):247-253.

[4] 钱晓萍,刘宝瑞. 非小细胞肺癌个体化疗-提高化疗疗效现实之路[J]. 现代肿瘤医学,2008,16(10):1823-1826.

[5] Gurubhagavatula S,Liu G,Park S,et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy[J]. J Clin Oncol,2004,22(13):2594-2601.

[6] 袁芃,缪小平,张雪梅,等. DNA 损伤修复基因 XRCC1 和 XPD 遗传多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物的敏感性[J]. 中华肿瘤杂志,2006,28(3):196-199.

[7] 李洪霞,蔡少华. 非小细胞肺癌的化学治疗现状及进展[J]. 中国药物应用与监测,2007,4(2):4-7.

[8] Reed E. ERCCI and clinical resistance to platinum-based therapy[J]. Clin Cancer Res,2005,11(17):6100-6102.

[9] Rosell R,Danenberg KD,Alberola V,et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Clin Cancer Res,2004,10(4):1318-1325.

[10] 程刚. 易瑞沙在非小细胞肺癌的研究进展. 中国肿瘤临床,2005,32(23):1375-1377.

[11] Rein D,Weirich G,Neu B,et al. Synchronous adenocarcinoma of the lung and neuroendocrine carcinoma of the ileum[J]. Int J Colorectal Dis,2008,23(3):325-327.

[12] Blackledge G,Averbuch S. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) and new epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. Br J Cancer,2004,90(3):566-572.

[13] 卢宝安,张新伟. 吉非替尼在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复,2010,17(1):78-81.

[14] Yang L,Liu XY,Fang J,et al. Gefitinib in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2006,28(6):474-477.

[15] Wu YL,Yang JJ,Lin JY,et al. Gefitinib target treatment in non-small cell lung cancer[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi,2007,30(2):98-102.