

论著

吉非替尼治疗 45 例晚期非小细胞肺癌的临床分析

朱 静

启东肝癌防治研究所, 江苏省启东市 226200

摘要 目的:探讨吉非替尼(易瑞沙, Iressa)治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效以及毒副反应。方法:2006年10月—2010年8月45例晚期非小细胞肺癌患者用 Iressa 治疗,直至疾病进展或出现不可耐受的毒副反应而终止治疗。结果:本组完全缓解 CR 2例,有效率为 33.33%,疾病控制率为 77.78%,中位肺癌进展时间(TTP)为 9.5个月,中位生存时间 8.5个月,1、2年生存率分别为 46.60%和 32.50%。主要毒副反应为皮疹、皮肤瘙痒、腹泻、恶心、呕吐、口腔黏膜炎、肝功能异常、间质性肺炎。结论:Iressa 对晚期非小细胞肺癌患者有明显的抗肿瘤作用,能明显改善症状,延长生存期。毒副反应轻微,患者依从性和耐受性好。

关键词 吉非替尼 晚期非小细胞肺癌 毒副反应

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-7585(2011)11-1248-03

Clinical Study of Iressa in the Treatment of 45 Patients with Advanced NSCLC

ZHU Jing, Qidong Liver Cancer Institute, Jiangsu Province 226200

ABSTRACT Objective: To study the efficacy and toxicity of Gefitinib(Iressa) in treatment of advanced Non-small Cell Lung Cancer. **Methods:** From October 2006 to August 2010, 45 patients with advanced NSCLC received Iressa until the disease progression or intolerable toxic reaction. **Results:** 2 cases were CR among all patients, the response rate was 33.33%, the disease control rate was 77.78%, the median time to tumor progression(TTP) was 9.5 months, the median survival time was 8.5 months. One-year, two-year survival rate were 46.60% and 32.50% respectively. The main toxicities were rash, itch of skin, diarrhea, nausea and vomiting, mouth catarrh, hepatic dysfunction and interstitial pneumonia. **Conclusion:** Iressa is effective and tolerable for the patients with advanced NSCLC. It can remarkably improve symptom and prolong survival time. It is well tolerated with minimal toxic reaction. All patients have well compliance and tolerability.

KEY WORDS Gefitinib, Advanced NSCLC, Toxic reaction

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,占肺癌的 80%以上,总的 5 年生存率只有 12%~15%,其中 70%以上的 NSCLC 确诊时已属晚期。晚期 NSCLC 的中位生存期约为 8~10 个月,而细胞毒性化疗药仅能延长生存期平均约 2~3 个月^[1]。分子靶向治疗是目前一种治疗肺癌的新兴手段,吉非替尼(又称 ZD1839,商品名易瑞沙, Iressa)是以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的分子靶向药物,多中心的研究 Iressa 在晚期非小细胞肺癌治疗中心的特点是,东方人群、女性、非吸烟者、腺癌尤其是细支气管肺泡癌显示 Iressa 有特别的疗效^[2]。在 Iressa 应用于临床治疗晚期 NSCLC 患者过程中,病情得到了有效控制,患者生活状态良好,实现更长时间的带瘤生活,存活时间已经得到了显著的延长。现将我所从 2006 年 10 月—2010 年 8 月应用 Iressa

治疗 45 例晚期 NSCLC 患者的临床观察报告如下。

1 资料与方法

1.1 入选标准 本组 45 例 NSCLC 患者均为ⅢB期和Ⅳ期患者,入选标准:(1)经病理学或细胞学确诊为 NSCLC;(2)曾经接受过手术和/或放、化疗,目前出现复发或发生胸腔内转移或发生脑、骨、肝脏等远处转移者,且不适合再进行根治性放、化疗,或拒绝放、化疗者;(3)患者没有严重的消化道症状;(4)心、肝、肺等重要脏器功能正常;(5)患者血象、肝肾功能、胸部或(和)转移部位 CT 或(和)MRI 评价在可耐受的范围之内。

1.2 一般资料 接受 Iressa 治疗的晚期 NSCLC 患者 45 例,其中男 13 例,女 32 例,年龄 33~88 岁,平均年龄 61 岁。腺癌 40 例,鳞癌 4 例,腺鳞癌 1 例。临床分期ⅢB期 12 例,Ⅳ期 33 例。4 例接受 1~4 周期化疗,36 例接受 4 周期以上化疗,28 例接

受过放疗,3例未接受放、化疗。

1.3 治疗方法 Iressa 250mg,1次/d,直到发生肿瘤进展,或产生毒副反应不能耐受、因严重不良反应需停药而终止治疗。

1.4 疗效和治疗毒副反应评价 患者临床的主要症状改善以治疗前、后患者的自我评价为准。疗效及毒副反应标准根据 WHO 关于实体瘤近期疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR 为有效(RR),CR + PR + SD 为疾病控制(临床获益)。近期疗效用 RECIST 方法来判断,并统计中位肿瘤进展时间(TTP)。治疗毒副反应根据 NCI-CTC 标准进行评价,分为 0~Ⅳ度。随访从治疗开始到疾病进展或患者死亡(或失访)。

1.5 统计学处理 统计学分析采用 CLIS 医学统计软件。

2 结果

2.1 近期疗效和生存率 本组 45 例晚期 NSCLC 患者中,2 例完全缓解(CR),13 例部分缓解(PR),20 例稳定(SD),10 例获得疾病进展(PD)。全组总有效(RR)为 15 例,有效率 33.33%(15/45),疾病控制(CR+PR+SD)为 35 例,疾病控制率 77.78%(35/45)。中位肺癌进展时间(TTP)为 9.5 个月,中位生存时间为 8.5 个月(2~36 个月),1、2 年生存率分别为 46.60%和 32.50%。

2.2 毒副反应 与药物相关的最主要的毒副反应为 I~Ⅳ度的痤疮样皮疹 43 例(95.56%),I~Ⅱ度皮肤干燥 7 例(15.56%),I~Ⅳ度皮肤瘙痒 16 例(35.56%),I~Ⅱ度腹泻 15 例(33.33%),I~Ⅱ度恶心、呕吐 5 例(11.11%),I~Ⅱ度口腔黏膜炎 3 例(6.67%),I~Ⅱ度轻度肝功能异常 3 例(6.67%),Ⅳ度间质性肺炎 1 例(2.22%)。在治疗过程中,皮肤毒性是最常见毒副作用,胃肠道不良反应亦较多见。发生 1 例间质性肺炎,立即停止用药并足量使用糖皮质激素处理,尚未出现肺纤维化。未见心脏及肝、肾功能严重损害的毒副反应,未见严重白细胞低下,未见严重的过敏反应,见表 1。

2.3 特殊病例介绍

2.3.1 病例 1:女性,47 岁,2007 年 1 月确诊为右上肺腺癌,伴胸椎转移,伴截瘫,大、小便失禁,不能坐立,剧烈疼痛。化疗 1 周期(长春瑞滨+顺铂),后服用 Iressa,副作用为皮疹,轻度皮肤瘙痒,同时原方案化疗 3 疗程,治疗 2 个月后疼痛减轻,3 个月后可以坐立,下肢恢复知觉,大小便恢复正常,复查 CT 病灶缩小,服用 6 个月后完全缓解,行走自如。间断

表 1 Iressa 用药毒副反应

毒副反应	发生率 [n(%)]	程度			
		I	II	III	IV
痤疮样皮疹	43(95.56)	25	16	1	1
皮肤干燥	7(15.56)	5	2	0	0
皮肤瘙痒	16(35.56)	9	5	1	1
腹泻	15(33.33)	12	3	0	0
恶心、呕吐	5(11.11)	3	2	0	0
口腔黏膜炎	3(6.67)	2	1	0	0
肝功能异常	3(6.67)	2	1	0	0
间质性肺炎	1(2.22)	0	0	0	1

服用 Iressa,目前未发现病灶。

2.3.2 病例 2:男性,34 岁。2006 年 2 月手术治疗,术后化疗 6 个周期,2006 年 10 月出现两肺转移,拒绝化疗,服用 Iressa,250mg/次,1 次/d,服药后 1 周出现痤疮和轻度皮肤瘙痒,5 个月后病灶消失,至 2009 年 3 月停药。2009 年 9 月出现气急、咳嗽症状,两肺病灶复发,再次服用 Iressa 2 个月无明显好转,复查 CT 提示两肺部病灶增多增大,病情进展,停用 Iressa,改用其他治疗方案。

2.3.3 病例 3:女性,56 岁。2007 年 6 月确诊为肺腺癌,进行手术,手术后复发,伴有大量胸水,无远处转移。服用 Iressa,250mg/d,1 个月 after 出现进行性呼吸困难及气急、咳嗽等呼吸道症状,逐渐加重,CT 胸片表现为两肺弥漫阴影,确诊为间质性肺炎,停止用药,使用糖皮质激素治疗,症状好转。

3 讨论

肺癌个体化治疗一直是肺癌研究的重点和难点。非小细胞肺癌早期通常无症状,起病隐匿,病情发展迅速,多数患者就诊时已属于中晚期而失去手术的机会,预后很差,当前治疗 NSCLC 的主要方法是化疗和姑息性放疗。但当出现复发或发生胸腔内转移或发生脑、骨、肝脏等远处转移者,且不适合再进行根治性放、化疗,或拒绝放、化疗者,对于高选择的靶向治疗已成为此类患者临床应用的趋势。文献提出,Iressa(ZD1839)是与 ATP 竞争性结合的小分子量化合物,能竞争性结合表皮生长因子受体酪氨酸激酶,催化区的 Mg-ATP 结合位点,抑制酪氨酸激酶活性,阻断激酶的自身磷酸化及底物的磷酸化,切断异常的酪氨酸激酶的信号传导,从而达到治疗 NSCLC 的目的^[1]。随机双盲试验表明,Iressa 作为二、三线和三、四线单药治疗 NSCLC 的有效率分别为 18.4%和 11.8%。40%以上的患者症状得到明显改善,在亚裔人群中的有效率更高。根据以往多中心临床试验分析 Iressa 疗效和患者的临床特征发现,在亚裔、非吸烟者、女性、腺癌、分化较好的肿瘤,尤其是肺泡细胞癌患者中,Iressa 有明显疗

效^[3,4]。尽管 Iressa 对部分化疗失败的 NSCLC 有较好的疗效,但仍有相当病例无效,主要原因是肺癌的发生机制为多靶点,目前尚缺乏预测 Iressa 敏感性的有效手段。

研究提示,治疗近期疗效和生存期与既往化疗情况和患者一般状态无相关性^[5],提示对于接受过多疗程化疗后失败和一般状态不能耐受继续化疗的患者,Iressa 是其接受进一步治疗的良好选择。本组 45 例晚期 NSCLC 患者经 Iressa 治疗后,2 例获得完全缓解,13 例获得部分缓解,20 例稳定 SD,10 例获得 PD。全组 Iressa 治疗有效率为 33.33%。疾病控制率为 77.78%。中位肿瘤进展时间(TTP) 9.5 个月,中位生存时间 8.5 个月,1、2 年生存率分别为 46.60% 和 32.50%,本组临床实践显示治疗效果为佳,患者生存期得到较为明显的提高,提高患者的生活质量,Iressa 可能较适合本组患者,观察结果与有关报道一致^[5,6]。

Iressa 在 NSCLC 治疗中的地位逐渐突出,同时药物的不良反应也引起了广泛重视。文献报道,Iressa 治疗的主要毒副作用为 I~II 度皮疹和腹泻,少数病例可出现谷丙转氨酶升高、呕吐、食欲下降、口腔炎等;Iressa 的毒副作用是 II 度以下的腹泻、皮疹,发生率分别是 55% 和 46%,与本组结果相近。间质性肺炎的发生率在日本为 2%,日本以外 0.33%。全球平均为 1%^[6,7]。本研究中大部分患者的不良反应无需处理,可自行缓解,一部分患者经对症治疗后继续服药,极少部分发生严重不良反应,其中并发间质性肺炎 1 例、IV 度痤疮样皮疹 1 例、IV 度皮肤瘙痒 1 例,终止服药。对间质性肺炎患者,使用糖皮质激素处理,症状好转;对于严重皮肤瘙痒患者,告诫避免用力抓挠,防范皮肤损伤和感染;对严重痤疮样皮疹患者,应用抗组胺药、激素等

治疗效果不佳,后逐渐加重,直至疾病进展。观察结果表明,对于放化疗失败的晚期 NSCLC 病例,Iressa 单药是一种有效且有良好耐受性、依从性的分子靶向药物,特别是对女性腺癌病例具有较好的疗效,其毒副作用更低。

本研究揭示,Iressa 对晚期 NSCLC 的疗效明确,能明显改善患者症状,提高生活质量,延长生存期,有明显的抗肿瘤作用,可以提高疾病控制率,多数患者毒副反应症状轻微,患者依从性和耐受性好,与国内外大多数研究报道的结论相似,有关问题值得进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 刘伦旭,李为民,李璐,等. 吉非替尼(Iressa)治疗复发性非小细胞肺癌[J]. 中国肺癌杂志,2004,7(4):321-324.
- [2] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. Lancet, 2005, 366 (9496): 1527-1537.
- [3] Tamura K, Fukuoka M. Gefitinib in non-small cell lung cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6(6):985-993.
- [4] Tamura K, Fukuoka M. Molecular target-based cancer therapy: tyrosine kinase inhibitors [J]. Int J Clin Oncol, 2003, 8 (4):207-211.
- [5] 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.
- [6] 许建萍,张湘茹. 吉非替尼治疗晚期肺腺癌的疗效和毒副作用 [J]. 肿瘤防治研究,2009,36(1):60-62.
- [7] 高应勤,冯水土,陈毅德. 吉非替尼治疗晚期肺癌不良反应 35 例分析 [J]. 福建医药杂志,2010,32(2):122-123.

收稿日期 2011-03-22

(编辑 江山)

●致作者●

撰写结构式中英文摘要须知

本刊要求医学科研论文的摘要采用国际通用的结构式撰写。中文摘要 300~500 字,英文摘要一般应等同于中文摘要。结构式摘要分目的、方法、结果和结论四部分,连续排列。现将各部分的撰写要求分述如下:

1 目的(Objective):简要说明研究的目的,说明提出问题的缘由,表明研究的范围和重要性。

2 方法(Method):简要说明研究课题的基本设计,使用了什么材料和方法,如何分组对照,研究范围及精确程度,数据是如何取得的,经何种统计学方法

处理。

3 结果(Result):简要列出研究的主要结果和数据,有什么新发现,说明其价值及局限。叙述要具体、准确,并需给出结果的置信值、统计学显著性检验的确切值。

4 结论(Conclusion):简要说明经验证、论证取得的正确观点及其理论价值或应用价值,是否值得推荐或推广等。

在英文摘要内容前需附英文文题、作者姓名及作者单位(包括邮政编码)。