

吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

胡文军 孙翠灵

【摘要】 目的 观察吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应。**方法** 选择 10 例晚期 Nsclc 患者吉非替尼每日口服 250 mg 于早餐后 0.5 h 服用,服药前后 1 h 不再服用其他药物,尽量不再进食,以促进药物的充分吸收。服药后 60 d 进行疗效评价。**结果** 10 例病例中,PR 3 例(30%),SD 3 例(30%),总的癌症控制率(CR+PR+SD)为 60%。4 例(40%)在服药 1 周后出现 I、II 度皮疹,可自行消退,不需特别处理。1 例(10%)发生腹泻,2 例(20%)出现 II 度谷丙转氨酶(ALT)升高,对症治疗后好转。**结论** 吉非替尼对既往化疗失败的晚期 Nsclc 患者有较好疗效和安全性,为患者提供了新的治疗机会,并提示有生存期获益可能。

【关键词】 吉非替尼 非小细胞肺癌 晚期

肺癌为当前世界各地最常见的恶性肿瘤之一,是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(Nsclc)占 80%~85%。虽然目前手术、放疗、化疗等治疗手段的综合应用取得了一定效果,但肺癌总的五年生存率只有 12%~15%,晚期 Nsclc 的中位生存期约为 8~10 个月,细胞毒化疗药物仅能延长中位生存期 2~3 个月,且近年无显著突破^[1]。“靶向治疗”近年肿瘤学界的热点之一,甚至被美国国立癌症研究所(NCI)称为 21 世纪肿瘤学研究方向。抗肿瘤新药吉非替尼(易瑞沙, gefitinib, Iressa, ZD1839),是高特异性的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的抑制剂,通过阻断信号传导的第一步,抑制 EGFR 磷酸化作用而具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,主要用于晚期 Nsclc 的三线治疗^[2],2005 年 2 月 25 日在我国上市。近年来大量临床研究结果显示,对于化疗失败后的晚期非小细胞肺癌患者,吉非替尼可作为二、三线用药,在中华医学会和中国抗癌协会制定的肺癌诊治指南中,也被列为 III B、IV 期 Nsclc 二线治疗的可选择药物^[3]。我科在 2008 年 4 月~2011 年 6 月期间,共应用吉非替尼治疗 10 例晚期 Nsclc,取得较好疗效,现报道如下。

作者单位:安徽省阜阳市人民医院肿瘤科

邮 编 236000 收稿日期 2011-11-15

绞痛、胸闷等病症,还能够保护血管内皮细胞、促进血管新生、抑制血管内膜增生、健全侧枝循环,从而减轻并延缓心肌缺血的发生发展,减少心肌梗死面积,预防心室重构,而且起效快、副作用少。在冠心病心绞痛的临床治疗上,有不少的临床研究结果表明,麝香保心丸是治疗冠心病心绞痛的极之理想的药物,患有冠心病的病人服用麝香保心丸 3 个月以上,就可逐步改善心肌缺血症状,减少心绞痛发作频率;除此之外,该药的起效快,服用该药 30 秒内可起效,约有 84% 的患者在 5 秒内就可以缓解症状,所以也是心绞痛的急救良药,而且可以持续 6 个小时左右,不良反应少^[7]。本组临床研究表明麝香保心丸对冠心病心绞痛确有即刻的疗效,还可预防心绞痛发作,在服药过程中没有出现任何不良反应,是治疗冠心病、控制心绞痛发作的理想药物之一,而且价格适中,服药方便,可以作为缓解心绞痛以及治疗冠心病的首选。

1 材料和方法

1.1 一般资料 10 例 Nsclc 为 2008 年 4 月~2011 年 6 月住院患者,均经病理检查确诊,其中鳞癌 2 例,腺癌 8 例,男 2 例,女 8 例,年龄 40~78 岁。所有病例符合以下条件:1)临床分期 III B 或 IV 期。2)经胸部 CT 检查具有可测量病灶。3)既往接受过化疗。4)预期生存期大于 3 个月。

1.2 使用方法 吉非替尼每片剂量 250 mg,由阿期利康公司生产。口服 1 片/d,于早餐后 0.5 h 服用,并服温水约 250 ml,服药前后 1 h 不再服用其他药物,尽量不再进食,以促进药物的充分吸收。在使用吉非替尼的过程中,不使用抑制胃酸的药物以免影响吉非替尼的正常吸收,服药后 60 d 进行疗效评价。

1.3 疗效评价 疗效评价按照 RECIST 实体瘤近期疗效评价标准进行判定,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD),癌症控制率(CR+PR+SD)%。观察用药后患者咳嗽、疼痛、睡眠、食欲等方面的变化。

2 结果

2.1 治疗效果 在所观察的 8 例病例中,无 CR 病例,PR 3 例(30%),SD 3 例(30%),总的癌症控制率(CR+PR+SD)为 60%。本组显效患者服药后咳嗽减轻,疼痛缓解,睡眠及食欲均明显改善,由于病例数少,性别差异不能体现。

参 考 文 献

- [1] 肖兰华. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 健康杂志, 2008,5(3):74-75
- [2] 车薇,陈红英,张淑珍. 麝香保心丸的临床应用研究进展[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2008,3(5):307-309
- [3] 国际心脏病学会和协会 WHO 命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病命名及诊断标准[J]. 中华心血管杂志,1981,9(11):75-76
- [4] 那开亮,张桂云,黄中红,等. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛临床体会[J]. 上海医药,2009,30(9):421-423
- [5] 李树岗,李佐民,郑琼莉,等. 麝香保心丸与消心痛单次给药对缓解稳定型心绞痛的疗效比较[J]. 中成药,2003,25(10):8146
- [6] 罗陆一. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 中成药,2003,25(12):9846
- [7] 石生正. 麝香保心丸对冠心病心绞痛的治疗作用[J]. 健康必读杂志,2011,3:349

2.2 毒副反应 本组 10 例病例中, 4 例(40%) 在服药 1 周后出现 I、II 度皮疹, 多分布于头面颈部, 可自行消退, 不需特别处理。1 例(10%) 发生腹泻, 经对症治疗后好转。2 例(20%) 出现 II 度谷丙转氨酶(ALT) 升高, 经加服护肝药后降到正常, 不需停药。无 1 例出现间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD), 亦未出现严重心、肝、肾功能损害。

3 讨论

手术、放疗和化疗仍不失为 Nsclc 治疗的三大重要手段, 早期 Nsclc 通过这些手段, 部分患者可能得到根治, 但对于晚期 Nsclc 患者, 可选择有效的治疗手段并不多, 特别是经过手术及放、化疗后又复发的 Nsclc 患者, 治疗上往往相当棘手。含铂类药物联合化疗方案失败后, 则缺乏有效的治疗方法, 多西紫杉醇可用于化疗失败后二线治疗药物, 其肿瘤客观缓解率仅为 5.5~6.7%。中位肿瘤无进展期仅 8.5~10.6 周, 疗效有限, 如果不进行有效的药物治疗而仅用支持治疗, 国外数据已证明晚期肺癌基本不能自行缓解, 中位生存期一般在 5 个月以内^[4]。随着分子生物学的发展, 人们对癌症的发生、侵袭、扩散、转移的分子机制有了进一步的认识, 发现了一些与此相关过程中起关键作用的蛋白分子。由于基因工程和分子生物学研究技术的进步, 把这些蛋白分子作为攻击的靶点, 研制一些特异性抑制癌细胞增殖扩散, 促进癌细胞凋亡的分子靶向药物(molecular targeted agent), 肿瘤分子靶向治疗(molecular targeted therapy)是一种提高疗效, 减少毒副作用的方法, 是近年来肿瘤学界研究的热点之一^[5]。

表皮生长因子受体(EGFR)及其配体的结构, 它们的信息传导通道及其在肿瘤生长中的作用的发现, 促使人们把研究重点集中在开发以这些通道为靶点的抗肿瘤药物上, 包括抗受体单克隆抗体和能可逆或不可逆地阻断表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。吉非替尼可竞争 EGFR-TK 催化区域上 Mg-ATP 结合位点, 属一种 EGFR-TKI, 其作用于细胞内, 以 EGFR 为靶点, 阻断其信息传递, 从而抑制 Nsclc 和其它肿瘤(如头颈部, 结肠肿瘤等)细胞的生长及存活, 达到抗肿瘤效果。吉非替尼通过多种机制发挥抗肿瘤的作用, 诱导细胞周期阻滞在 G1 期, 增加调整和抑制细胞增殖, 抗血管生成和抗转移, 逆转肿瘤细胞的耐药性, 增强细胞毒性药物的效应^[6]。吉非替尼是非细胞毒药物, 国外二个 II 期临床研究(DEAL1 和 DEAL2)结果, 其中 CoX 回归分析得出, 女性、腺癌非吸烟者, PSO 成 1 者疗效较好, 相关分析显示, 女性效果优于男性, 性别对结果有差异^[7-8]。本研究结果显示, 10 例晚期非小细胞肺癌的结果与 IDEAL 研究结果基本相似, 本组显效患者服药后咳嗽减轻, 疼痛缓解, 睡眠及食欲均明显改善, 说明对于放、化疗治疗失败的晚期 Nsclc 患者, 吉非替尼具有明显的抗肿

瘤效应。但由于病例数较少, 缺乏大样本资料, 在优势人群方面无显示。

分子靶向性治疗, 由于靶向作用模式, 其毒副作用一般较低, 文献报道, 吉非替尼副作用主要为腹泻和皮疹, 极个别患者出现间质性肺炎(主要为日本患者)。本研究中, 10 例患者服用吉非替尼, 4 例出现 I、II 度皮疹, 1 例出现腹泻, 2 例出现肝功能损害, 且症状较轻, 经对症治疗后缓解, 不需停药, 未发现间质性肺炎, 说明吉非替尼耐受性较好, 可长期服用。当然, 本组病例较少, 尚不能完全说明吉非替尼的临床应用价值, 需要在以后工作中提高更多病例充实本研究结果。

吉非替尼作用机制与细胞毒药物完全不同, 临床试验结果亦显示对晚期 Nsclc 患者具有较好的疗效, 因此理所当然成为目前研究的热点。尽管 INTACT 研究结果显示, 吉非替尼与第三代含铂治疗方案联合应用, 并不能提高 III、IV 期 Nsclc 的生存率, 但吉非替尼是否可以与化疗药物联用, 都值得进一步研究。CuferT 对 134 例晚期 Nsclc 患者进行标准的多西紫杉醇或吉非替尼的 II 期随机试验, 初步结果显示两者疗效相当, 但吉非替尼耐受性更好^[9-10]。从本组病例显示, 吉非替尼对既往化疗失败的晚期 Nsclc 患者有较好疗效和安全性, 为这些患者提供了新的治疗机会, 并提示有生存期获益可能。

参 考 文 献

- [1] 胡晓莉, 段咏梅. 吉非替尼一线治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(5): 390-400
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科治疗[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 119-123
- [3] 吴一龙. 吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(2): 98-102
- [4] 管忠震. 吉非替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌在中国的临床研究[J]. 癌症, 2005, 24(8): 980-984
- [5] 万德森. 临床肿瘤学[M]. 第 3 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 148-150
- [6] 王彬, 陈振东. 吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(10): 1500-1501
- [7] 柴小立. 易瑞沙治疗 117 例非小细胞肺癌疗效分析[J]. 中国医师杂志, 2007, 9(1): 126-127
- [8] 张晓彤. 肺癌分子靶向治疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 8(7): 41-43
- [9] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民出版社, 2010: 880-883
- [10] 徐风华, 郭容容. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 5(2): 235-237