

吉非替尼治疗晚期肺腺癌 25 例临床观察

马 群, 宫深谋, 陈蓉艳, 赵玉霞

(开封市肿瘤医院肿瘤内科, 河南 开封 475003)

摘要:目的 观察吉非替尼治疗晚期肺腺癌的近期疗效及毒副反应。方法 25 例经放疗和化疗方案为“TP”或“GP”治疗无效或失败的肺腺癌患者。吉非替尼 250 mg/次, 口服, 1 次/d; 服用至病情进展或出现不可耐受的毒副反应。结果 本组 25 例患者均可评价疗效, 完全缓解 0 例, 部分缓解 6 例, 稳定 10 例, 进展 9 例, 有效率 24%, 疾病控制率 64%, 中位生存期 5.2 个月(1~18 个月), 1 年生存率 52%; 主要毒副反应是皮疹、皮肤瘙痒、皮肤干燥、腹泻和恶心, 多为 I~II 度。结论 吉非替尼治疗晚期肺腺癌有一定疗效, 安全易耐受, 无明显毒副反应。

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 **文章编号:**1673-5412(2011)05-0408-02

Clinical Observation on Gefitinib in the Treatment of 25 Patients with Advanced Pulmonary Adenocarcinoma

Ma Qun, Gong Shenmou, Chen Rongyan, Zhao Yuxia

(Department of Oncology, Kaifeng Tumor Hospital, Kaifeng 475003, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and toxicities of gefitinib in the treatment of patients with advanced pulmonary adenocarcinoma. **Methods** The 25 patients with advanced pulmonary adenocarcinoma who failed prior to chemotherapy and radiotherapy received the gefitinib treatment (250 mg/time, oral, 1 time/d) until disease progression or intolerable toxicities. **Results** In the 25 patients, the 0 patient got CR, the 6 patients PR, the 10 patients SD, and the 9 patients PD. The total response rate was 24%, and the disease control rate was 64%. The median survival time was 5.2 months (1-18 months). The one year survival rate was 52%. The main toxicities of gefitinib were skin rash, itch of skin, skin dry, diarrhea and nausea, they were mostly degree I-II. **Conclusion** Gefitinib is effective and safe in the treatment of the patients with advanced pulmonary adenocarcinoma.

Key words: gefitinib; targeted therapy; advanced pulmonary adenocarcinoma

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 确诊时不少患者已属晚期, 失去了手术机会, 化放疗又给患者带来较大的毒副反应。近年来, 生物靶向治疗应用于中晚期非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)的治疗, 其中吉非替尼是应用较多的一种^[1]。吉非替尼对肺腺癌、不吸烟、女性患者治疗效果较好, 能使患者获得最大的治疗效果, 且对正常细胞的毒性很小, 对因放化疗失效或不能耐受放化疗的患者, 不失为一种较好的治疗选择。作者自 2007 年 10 月至 2011 年 5 月应用吉非替尼治疗 25 例晚期肺腺癌, 并观察其有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经病理学或细胞学证实的肺腺癌患者 25 例, 男性 7 例, 女性 18 例; 年龄 40~79 岁, 中位年龄 65 岁; 根据 1997 年 UICC 标准, IIIb 期 16 例, IV

期 9 例; 11 例化疗 4 周期, 8 例化疗超过 4 周期, 4 例放化疗, 2 例未接受放化疗治疗; 10 例局限于胸腔, 15 例已有远处转移(其中脑转移 3 例, 骨转移 4 例, 肝转移 3 例, 淋巴结转移 3 例, 肾上腺转移 1 例, 皮下转移 1 例)。吉非替尼应用时间 1~20 个月, 所有患者均有可测量的病灶, 预计生存期大于 3 个月, 活动状态 Zubord-ECOG-WHO 评分(简称 ZPS 评分)≥3 分, 心肝肾等功能均正常。有吸烟史男性 5 例, 女性 1 例。

1.2 治疗方法 25 例经放化疗治疗无效或失败的肺腺癌患者, 放疗与化疗同时进行, 5 次/周, 60 Gy/30 次, 化疗较常采用 TP 或 GP 方案, 吉非替尼均在放化疗治疗无效或失败后才应用, 使用剂量为 250 mg/次, 口服, 1 次/d, 直到肿瘤进展或因毒副反应不能耐受而终止治疗为止。合并脑、骨及其他部位转移者, 可行脑、骨及转移灶的局部治疗, 如放疗或抗骨转移治疗。

1.3 疗效和毒副反应评价 服用吉非替尼 1~2 个月进行疗效评价, 对无效者停用, 对获得病情缓解和稳定的患者继续服用, 之后每 2 个月复查, 近期疗效按照 RECTST 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(NC)、进展(PD),

以 CR + PR 计算有效率 (RR), 以 CR + PR + NC 计算疾病控制率 (DCR)。毒副反应评定: 按照 WHO (1981 年) 抗癌药毒副反应分度标准进行评定, 分为 0 ~ IV 度。

2 结果

2.1 近期疗效 全组 25 例均可评价疗效, 无 CR 患者, PR 6 例, NC 10 例, PD 9 例, RR 为 24%, DCR 为 64%。

2.2 生存期、疾病中位进展时间 全组疾病中位进展时间为 4.5 个月, 中位生存时间为 5.2 个月 (1 ~ 18 个月), 1 年生存率 52%。

2.3 毒副反应 常见为皮疹, 共 16 例, 主要发生在头面部和胸背部, 多为 I ~ II 度, 给予克林霉素软膏处理预防感染, 仅 1 例为 III 度。腹泻 4 例, 均 I ~ II 度, 给予止泻药物应用后症状缓解。肝功能损伤 I 度 6 例, II 度损伤 3 例, 无 III ~ IV 度损伤, 予保肝降酶药物治疗后降至正常。无骨髓抑制, 无心肾毒性及神经系统损害。

2.4 其他 脑转移 2 例放疗后, 肿瘤缓解时间在 1 年内; 骨转移 3 例, 其中局部放疗 2 例, 抗骨转移药物治疗 1 例 (唑来膦酸、伊班膦酸钠), 肿瘤缓解时间 8 个月以上。

3 讨论

肺癌的分子靶向治疗是指应用单克隆抗体、基因、反义寡核酸、多肽等特异性作用于肺癌细胞的生长因子受体、信号传导通路中的特定分子位点、受体, 以及肺癌细胞增殖、分裂、侵袭和转移相关基因的特定分子靶点特异性的作用于肺癌细胞, 不作用于正常细胞或很少作用于正常细胞, 同时又能极大地降低宿主毒副反应的治疗药物或方法^[2]。吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶 (EGFR-TKI) 抑制剂, 阻断表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸酶的活性, 可以抑制肿瘤生长、转移及血管生长, 使癌细胞发生凋亡^[3-4]。吉非替尼具有非细胞毒性和靶向性, 对免疫系统无抑制作用。本观察根据吉非替尼以上的作用机制及应用范围, 应用吉非替尼对放化疗失败或惧怕化疗、不能耐受化疗而终止治疗的晚期肺腺癌患者进行临床观察, 结果显示: 25 例患者中部分缓解 6 例, 有效率 24%, 疾病控制率 64%, 中位生存期 5.2 个月, 1 年

生存率 52%, 毒副反应主要表现为 I ~ II 度皮疹和腹泻, 腹泻出现的时间不一致, 易蒙停治疗有效, 无需停药。极少数患者出现食欲减退和谷丙转氨酶升高, 未见骨髓抑制及肾功能损害。管忠震等^[5]也报道了相似的结果。目前国际上认为东方人中 (亚洲人为主), 不吸烟、女性、肺腺癌患者的疗效较好, 主要与其 EGFR 突变率高有关^[6]。将吉非替尼与化疗联合用于 NSCLC, 希望能达到协同或增效的目的, 结果令人失望。与放疗同时使用对生存期或其他临床研究也没有帮助^[7-9]。说明吉非替尼不能与放化疗同时进行。

吉非替尼是治疗晚期肺腺癌的有效靶向药物之一, 对放化疗失效或不能耐受放化疗的患者, 特别是腺癌、不吸烟的患者具有较好的疗效, 且毒副反应轻微, 是一种在发挥抗肿瘤活性的同时, 又能减少对正常细胞损伤的分子靶向治疗药物。

参考文献:

- [1] 于世英. 肺癌分子靶向治疗药物的研究进展[J]. 医药导报, 2006, 25(7): 654 - 656.
- [2] 周清华, 孙燕. 肺癌新理论新技术进展[M]. 成都: 四川大学出版社, 2003: 331 - 375.
- [3] Sirotnak FM. Studies with ZD1839 in preclinical models[J]. Semin Oncol, 2003, 30(1 Suppl 1): 12 - 20.
- [4] Ritter CA, Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase: a promising therapeutic target in solid tumors[J]. Semin Oncol, 2003, 30(1 Suppl 1): 3 - 11.
- [5] 管忠震, 张力, 李龙芸. 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.
- [6] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497 - 1500.
- [7] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 777 - 784.
- [8] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 785 - 794.
- [9] Tanovic A, Alfaro V. Gefitinib: current status in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Drugs Today (Bare), 2004, 40(10): 809 - 827.

(收稿日期: 2011 - 06 - 03)