

吉非替尼治疗对化疗耐药的晚期非小细胞肺癌 32 例临床观察

周彩云, 陈丽艳

葫芦岛市中心医院肿瘤科, 辽宁葫芦岛 125000

[摘要] 目的: 观察应用吉非替尼治疗对化疗耐药的晚期非小细胞肺癌的疗效和不良反应, 以及对生活质量的影响。方法: 对 32 例既往化疗失败的 IV 期非小细胞肺癌患者, 口服吉非替尼 250 mg/d, 服药至病情进展或出现不能耐受的不良反应, 观察吉非替尼的疗效和不良反应, 以及对患者生活质量的影响。结果: 30 例可评价疗效患者中, CR 2 例, PR 12 例, SD 5 例, PD 11 例。总有效率为 46.7% (14/30), 临床获益率为 63.3% (19/30)。ECOG 评分稳定及改善率为 78.1% (25/32)。最常见的不良反应为皮疹 (11/32)。结论: 吉非替尼对化疗耐药的晚期非小细胞肺癌疗效确切, 改善生活质量, 而且不良反应轻, 耐受性好, 值得在临床推广应用。

[关键词] 吉非替尼; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-7210(2011)03(b)-150-02

无论是发病率还是死亡率, 肺癌均居全球恶性肿瘤首位^[1]。其中非小细胞肺癌占肺癌的 80%, III~IV 期患者占全部的 70%~80%, 5 年生存率不足 5%^[2]。一线化疗, 为传统的化疗第三代药物 (吉西他滨、紫杉类、长春瑞滨) 联合铂类或非铂类组成, 客观有效率为 30%~40%, 2 年生存率为 10%~15%, 中位生存时间为 8~10 个月^[3]。一线治疗失败的患者, 可供二线化疗的方案少, 效果差。我院 2005 年 5 月~2010 年 9 月应用吉非替尼治疗晚期化疗耐药的晚期非小细胞肺癌患者 32 例, 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

我院 2005 年 5 月~2010 年 9 月共收治 32 例晚期非小细胞肺癌患者。其中, 男 16 例, 女 16 例; 中位年龄 60 岁; 所有患者均经过组织学或细胞学检查证实为非小细胞肺癌; 腺癌 19 例, 细支气管肺泡癌 3 例, 鳞癌 8 例, 肉瘤样癌 1 例, 癌肉瘤 1 例。均为第三代化疗药物 (吉西他滨、紫杉类、长春瑞滨) 联合铂类失败的患者 (经 CT 或 MRI 证实为进展), 已经停止化疗 1 个月以上; 预期生存超过 3 个月; 至少有一个可测量病灶。所有患者中, 二线治疗 13 例, 三线治疗 13 例, 四线治疗 4 例, 五线治疗 1 例, 六线治疗 1 例。

1.2 方法

所有患者在停止化疗药物 1 个月 after 开始服用吉非替尼 250 mg/d, 持续服用直到肿瘤进展或发生不能耐受的毒副反应。服药期间不接受其他抗肿瘤治疗, 但可镇痛、营养等对症支持治疗。

1.3 疗效评价

服药 1 个月时行影像学检查, 评价一次疗效, 如果有效, 则继续服用, 以后每 2 个月复查一次 CT, 头部病灶查 MRI 增强, 如果无效则停药。期间, 如果出现不适加重, 也需复查, 以便及时发现疾病进展而停药。按 RECIST 标准进行近期疗效评价, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、进展 (PD), 疾病缓解率为 (CR+PR)、疾病控制率为 (CR+PR+SD)。

[作者简介] 周彩云, 副主任医师, 主要研究方向为肿瘤内科。

SD)。不良反应按《NCI 常见毒性分级标准》第 3 版评价。

2 结果

2.1 近期疗效

32 例患者中, 可评价疗效 30 例, 其中 CR 6.7% (2/30), PR 40.0% (12/30), SD 16.7% (5/30), PD 36.7% (11/30), 临床总缓解率为 46.7% (14/30), 疾病控制率为 63.3% (19/30)。TTP 6.2 个月 (1~18 个月)。在二线治疗 13 例患者中, 有 11 例可评价疗效。其中 CR 9.1% (1/11), PR 72.7% (8/11), SD 0% (0/11), PD 18.2% (2/11), TTP 8.4 个月。13 例三线治疗患者中, CR 0% (0/13), PR 23.1% (3/13), SD 23.1% (3/13), PD 53.8% (7/13)。TTP 2.6 个月。四线治疗 4 例, 其中 SD 1 例, PD 3 例。五线治疗 1 例, 为 SD。六线治疗 1 例, 但达到 CR, 缓解时间为 9 个月。在二线治疗的患者中有 1 例患者, 男性, 53 岁, 第一次应用该药时, 疗效为 CR, 持续时间为 18 个月, 停药半年后进展, 再次口服 IRESSA 后疗效评价为 PR, 持续时间为 29 个月, 停药 3 个月 after 进展, 再次应用疗效为 SD, 持续疗效 15 个月; 后进展迅速, 改化疗。ECOG 评分稳定及改善为 78.1% (25/32)。其中也包括 2 例细支气管肺泡癌患者, 用药不足 1 个月, 但症状等已经明显改善; 而症状改善最快的患者在治疗后 10 h 内, 就出现气促、咳嗽和咯血改善。见表 1。

2.2 不良反应

本组患者皮疹是最常见的不良反应, 其中痤疮样皮疹发生率为 34.4% (11/32), 多为 I 度和 II 度, 常见于颜面、前胸、后背、手足部位。应用中药外洗, 方剂为: 苦参 15 g、马齿苋 30 g、百部 15 g、双花 30 g、麦冬 30 g、荷叶 15 g、丁香 10 g、苍耳子 15 g, 煮开, 滤水洗脸, 可反复应用。对全身多处有皮肤反应的, 也可以用中药洗澡。有效率为 100%。但有 1 例 77 岁癌肉瘤患者出现严重的甲沟炎, 导致发热、指 (趾) 甲脱落。经局部消毒处理、包扎、全身抗感染治疗, 对其他全身皮肤的皲裂、脱屑处给以外涂润肤霜治疗后, 患者病情改善。再应用上述汤药外洗, 效果较好, 没有因皮肤损害停止治疗。目前仍在治疗中, TTP 已经达 10 个月余。皮肤干燥, 导致脱皮、皲裂 2 例 (6.2%)。应用上述药物治疗也效果很好。腹泻 6 例

(18.6%),应用蒙脱石散疗效较好,1例患者需要应用易蒙停后好转,但没有影响继续治疗。恶心、呕吐6例(18.6%),食欲有所下降。有1例患者二线应用吉非替尼,早期咳嗽、呼吸困难等症状改善明显,但在2个月左右,出现突然呼吸困难,查肺CT显示为间质性肺炎,停用吉非替尼,给以糖皮质激素以及抗感染、吸氧等治疗后,症状改善,后应用糖皮质激素维持治疗1个月,未再应用吉非替尼治疗,但该患者从应用该药到下次症状加重,中间长达210 d。在三线治疗应用DOC,效果也较好,没有出现间质性肺炎加重的现象。1例77岁患者,女性,出现牙齿松动,下颌骨疼痛,查X线无明显的病变。见表2。

表1 本组患者治疗的近期疗效[n(%)]

临床资料	总数 (例)	CR	PR	SD	PD	TTP (个月)
总体	30	2(6.7)	12(40.0)	5(16.7)	11(36.7)	6.2
性别						
男	15(50.0)	2(13.3)	5(33.3)	3(20.0)	5(33.3)	7.1
女	15(50.0)	0(0.0)	7(46.7)	2(13.3)	6(40.0)	6.2
病理						
腺癌	19(63.3)	1(5.3)	9(47.4)	2(10.5)	7(36.8)	7.1
鳞癌	8(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(25.0)	6(75.0)	1.3
细支气管肺泡癌	1(3.3)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10.0
癌肉瘤	1(3.3)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	10.0 [△]
肉瘤样癌	1(3.3)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	6.0
几线治疗						
二线	11(36.7)	1(9.1)	8(72.7)	0(0.0)	2(18.2)	8.4
三线	13(43.3)	0(0.0)	3(23.1)	3(23.1)	7(53.8)	2.6
四线	4(13.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	3(75.0)	3.0
五线	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	2.0
六线	1(3.3)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10.0

注:△目前还未到达观察到进展

表2 本组观察的不良反应[n(%)]

不良反应	I级	II级	III级
皮疹	9(28.1)	2(6.3)	0(0.0)
皮肤黏膜干燥皲裂	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)
腹泻	5(15.6)	1(3.1)	0(0.0)
恶心、呕吐	4(12.5)	2(6.3)	0(0.0)
食欲下降	4(12.5)	3(9.4)	0(0.0)
间质性肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)

3 讨论

晚期非小细胞肺癌的治疗, 尽管随着分子生物学的进展, 方案的选择上有所优化, 但在化疗方案上不外乎吉西他滨、紫杉类、长春瑞滨、培每曲塞联合铂类或非铂类组成, 从有效率、生存期和1年生存率均很不理想。尽管有分子靶向药物联合化疗上有所突破, 例如 Avastin 15 mg/kg 联合紫杉醇/卡铂在晚期非鳞癌、无出血史和无脑转移的患者中应用^[4], 但在有效率上也只有 27%对 10%, 生存期为 12.5 个月对

10.1 个月, 生存期也只延长了 2.4 个月, 但在发展中国家, 大部分患者是难以承受的, 所以在国内, 大部分患者还是应用三代的化疗药物和铂或非铂联合治疗, 而对一线治疗耐药的患者, 后续治疗更显重要, 将担负起控制疾病和延长生存, 改善患者生存质量的任务; 而二线治疗失败后, 还无有效的三线治疗方案经过一线洗礼的体质加上疾病的打击, 要求二线的治疗方案的毒性可以接受, 是有一定疗效的方案。

吉非替尼是表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂, 与 EGFR 的 ATP 激酶结合位点上的 ATP 竞争, 阻断酪氨酸激酶的活性, 阻断 EGFR 信号传导通路, 阻断肿瘤细胞的生长和进展的关键过程^[5-6]。国内多家研究报道, 吉非替尼二线或三线治疗 NSCLC 的有效率为 30%左右, 临床获益率达 60%左右^[7-8]。本组研究中的临床总缓解率为 46.7%, 疾病控制率为 63.3%。TTP 为 6.2 个月。并且观察到, 即使是多线治疗, 仍可取得疗效, 毒副反应可以接受, ECOG 评分和症状的改善也较好, 对患者的体质状态要求不高。实验结果说明, 在二线及二线上治疗的患者, 即使是分期晚, 一般状况差, 也可以选择 IRESSA。对于常见的皮肤毒性, 哪怕为甲沟炎, 应用凉血的中药外洗, 效果很好。皮肤可以恢复光泽及白皙; 但要注意, 本组有 1 例患者出现间质性肺炎, 危及患者生命, 及时查肺 CT 发现后及时治疗, 后续的生存仍很好。提示, 一旦出现气促和呼吸困难加重, 和原有的疾病病程不符, 要立即行肺 CT, 以便于及时发现和处理。

综上所述, 对晚期化疗失败的非小细胞肺癌患者, 吉非替尼疗效较好, 患者耐受性好, 值得在临床推广应用。

【参考文献】

[1] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2008:388-424.
[2] 陈东升,郁小凤.吉非替尼治疗对化疗耐药的 中晚期非小细胞肺癌 62 例疗效分析[J].安徽医学,2009,31(2):119-121.
[3] 韦淑贞,山顺林.非小细胞肺癌多学科治疗的新进展[J].现代肿瘤医学,2010,18(4):828-830.
[4] Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl Med,2006, 355:2542-2550.
[5] Han SW, Hwang PG, Chung DH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) downstream molecules as response predictive markers for gefitinib in chemotherapy-resistant non-small-cell lung cancer [J]. Int J Cancer,2005,113(1):109-115.
[6] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus Kest supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell-lung cancer: result from a randomized, placebo controlled, multi-centre study (iressa survival evaluation in lung cancer) [J]. Lancet,2005, 366(9496):1527-1537.
[7] 林丽珊,张力,赵洪云,等.吉非替尼治疗化疗失败局部晚期或转移性非小细胞肺癌疗效及生存的预测因素[J].中国肺癌杂志,2007,10(5):411-417.
[8] 管忠震,张力,李龙芸,等.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.

(收稿日期:2010-10-09)