

· 短篇报道 ·

吉非替尼治疗厄洛替尼致间质性肺炎
后进展的晚期肺鳞癌 1 例

214431 江苏江阴 东南大学医学院附属江阴医院肿瘤血液中心 邓立春, 张 瑶, 沈伟生

【关键词】 肺癌; 间质性肺炎; 厄洛替尼; 吉非替尼

中图分类号: R734.2 文献标识码: D 文章编号: 1009-0460(2011)01-0086-02

1 病案摘要

患者男性, 61 岁。2003 年 2 月 22 日行“左肺下叶切除术”, 术后病理: 肺鳞癌, 支气管旁淋巴结转移(1/5)。术后给予 4 周期 NP 方案(长春瑞滨 + 顺铂)化疗及纵隔放疗, 病灶控制良好。2004 年 11 月因“左肾上腺转移癌”行左肾上腺切除术, 病理检查示: 分化鳞癌, 送检肾门淋巴结未见癌转移(0/4)。术后给予左肾上腺区放疗及 2 周期吉西他滨 + 奥沙利铂方案化疗。2007 年 3 月再次复查 CT 示左肺癌术后伴纵隔淋巴结及右肺转移(图 1), 予 GP 方案(吉西他滨 1.6g, d₁、d₈; 顺铂 40mg, d₂ ~ d₅)联合恩度(15mg, d₁ ~ d₁₄)治疗 1 个周期, 化疗后出现 4 级骨髓抑制(白细胞、红细胞、血小板均严重低下), 予以积极治疗后缓解。患者及家属拒绝继续化疗, 2007 年 4 月 16 日开始口服厄洛替尼 150mg qd, 3 个月后疗效评价为部分缓解(图 2)。2007 年 8 月下旬出现进行性呼吸困难、胸闷、气促、咳嗽、咳痰、发热, 胸部 CT 提示两肺磨玻璃样改变, 以双下肺胸膜下明显(图 3), 诊断为“间质性肺炎”。停药厄洛替尼, 用糖皮质激素、吸氧、消炎等治疗后缓解(图 4), 后口服中药治疗。2008 年 7 月复查提示右肺转移癌进展(纵隔淋巴结转移灶控制良好), 予以局部病灶三维适形放疗(DT 4600cGy/23f), 后复查提示右肺转移灶缩小。2008 年 11 月底开始反复咳嗽、咳痰、发热, 予消炎化痰等对症治疗后好转。12 月下旬胸闷、气促、咳嗽加重, 伴鲜红色血痰, 予消炎、止血治疗后咳嗽、咯血好转, 胸闷、气促进一步加重。胸部 CT 提示: 右侧肺门淋巴结肿大继发右下肺阻塞性炎症, 纵隔多发淋巴结肿大(图 5)。痰中找到鳞癌细胞。2009 年 1 月 31 日给予吉非替尼 250mg qd 口服, 4 天后胸闷、气促减轻, 10 天后症状基本缓解, 1 个月后复查提示部分缓解, 5 个月后复查提示病变稳定(图 6)。随访至 2010 年 2 月, 已口服吉非替尼 13 个月, 病情稳定, KPS 评分为 90 分。吉非替尼治疗期间出现中度皮疹, 无腹泻、肝肾功能损害、骨髓抑制及其他毒副反应。

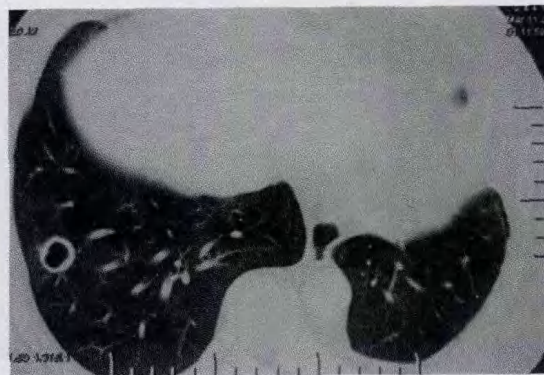


图 1 厄洛替尼治疗前胸部 CT

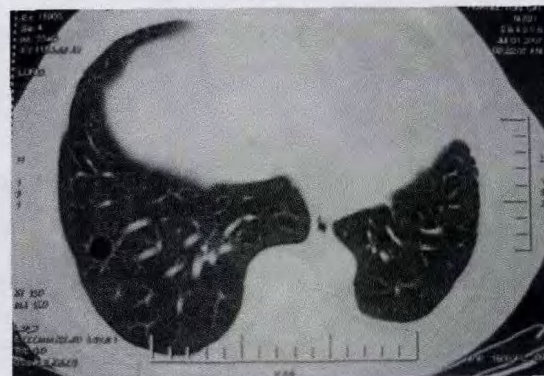


图 2 厄洛替尼治疗 3 个月胸部 CT

2 讨论

近年来, 肺癌的分子靶向治疗得到了迅速发展, 其中以表皮生长因子受体(EGFR)作为治疗靶标在非小细胞肺癌治疗中的研究及报道最多。EGFR 在细胞信号传导通路中起重要作用, EGFR 一旦被激活, 导致肿瘤细胞内酪氨酸激酶活化和受体自身磷酸化, 后者通过 Ras-Raf-MAPK、JAK-STAT 和 PI3K-Akt 等信号传递途径将信号传递到核内, 从而促使细胞增殖、血管生成、转移和抑制细胞凋亡。吉非替尼和厄洛替

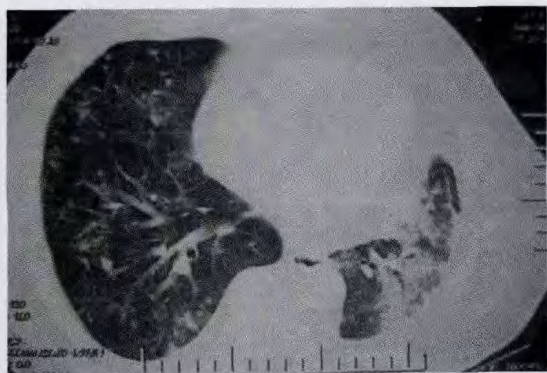


图3 间质性肺炎治疗前胸部 CT

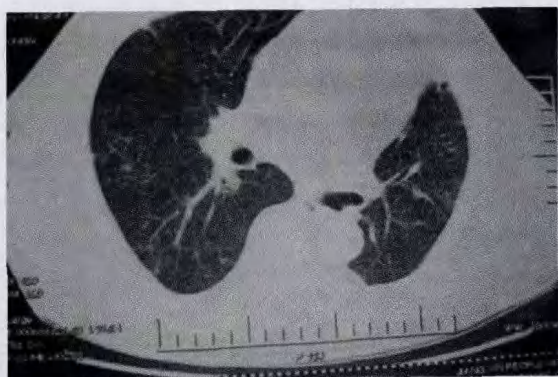


图4 间质性肺炎治疗 10 天胸部 CT

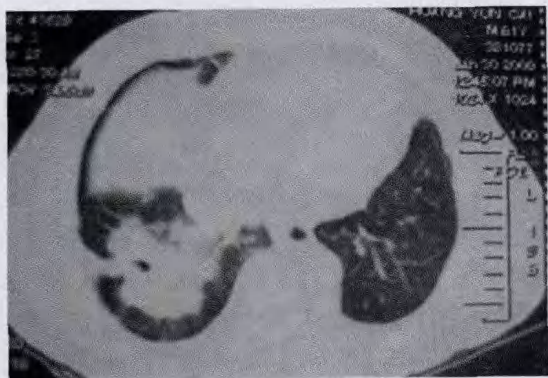


图5 吉非替尼治疗前胸部 CT

尼都是小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs), 通过与 ATP 竞争性结合 EGFR 的胞内部分直接抑制 EGFR 酪氨酸激酶并减少 EGFR 的自身磷酸化作用, 导致细胞生长停止和促进凋亡, 现都已经广泛应用于非小细胞肺癌的二线、三线治疗, 中位疾病进展时间为 6~8 个月。绝大多数 EGFR-TKI 治疗有效的患者最终复发, 提示存在获得性耐药现象。Gregory^[1] 和 Cho^[2] 认为所谓 EGFR-TKI 耐药并不意味着完全耐药, 在一种 EGFR-TKI 治疗后出现获得性耐药的患者的患者, 重新开始使用另一种 EGFR-TKI 仍可能受益。但一种 EGFR-TKI 治疗有效后因严重药物不良反应而停药, 病变再次进展后能否使用另一种 EGFR-TKI 药物治疗, 目前尚未见文献报道。

EGFR-TKIs 最常见的药物相关不良反应为皮疹和腹泻,



图6 吉非替尼治疗 5 个月胸部 CT

药物性肺损伤发生率, 主要表现为间质性肺炎。厄洛替尼肺损伤发病率 0.8%~1.0%, 部分可导致呼吸衰竭致死, 发生时间从治疗开始 2 天至 >9 个月, 中位时间为 47 天^[3]。加重因素包括同时或曾用化疗、前期放疗、有肺基础病及肺部感染等。吉非替尼肺毒性多在用药后 90 天内出现, 治疗期间出现肺损伤的危险因素包括吸烟、PS>2、应用时已存在肺纤维化、曾用化疗或放疗及已有感染者^[4]。美国 FDA 报道^[5] 日本吉非替尼致间质性肺炎的发生率为 2%, 而美国为 0.3%, 其中约 1/3 死于间质性肺炎。我国间质性肺炎的发生尚未见报道, 中国专家组认为低于 5.8%。本例患者口服厄洛替尼后达部分缓解, 服药 4 个月后又出现间质性肺炎, 可能与以往行纵隔放疗及多个周期化疗有关。该患者在 1.5 年后病变再次进展时改用吉非替尼治疗, 未出现严重毒副作用, 且再次获得部分缓解并维持至少 13 个月的病灶稳定, 对此值得进一步关注和研究。

参考文献

- [1] Gregory JR, Mark GK, BingSheng Z, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (17): 5150-5155.
- [2] Cho BC, Im CK, Park MS, et al. Phase 2 study of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer after failure of gefitinib [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (18): 2528-2533.
- [3] Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA approval summary: erlotinib (tarceva) tablets [J]. Oncologists, 2005, 10 (7): 461-466.
- [4] Ando M, Okamoto I, Yamamoto H, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (16): 2545-2556.
- [5] Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. United States food and drug administration drug approval summary: gefitinib (ZD1839; iressa) tablets [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10 (4): 1212-1218.

收稿日期: 2010-02-22; 修回日期: 2010-04-15