

## 易瑞沙治疗晚期肺腺癌临床观察

吴晓阜, 朱瑞霞

【摘要】目的 观察易瑞沙治疗晚期肺腺癌的疗效及毒副反应。方法 对35例Ⅳ期经化疗失败的肺腺癌患者应用易瑞沙, 每次250 mg, 每天1次, 口服, 至病情进展。结果 35例患者中, CR 2例, PR 12例, 有效率43.6%; 不吸烟者CR 2例, 吸烟者CR 0例, PR 2例, 差异有显著性( $P=0.04$ ); 男性CR 0例, PR 1例, 女性CR 2例, PR 11例, 差异有显著性( $P=0.038$ )。24例出现皮肤改变, 7例有轻度腹泻, 无需停药。1例CR和2例PR患者在服药11个月和12个月后出现复发和新病灶。结论 易瑞沙能有效缓解晚期化疗失败的肺腺癌不吸烟女性患者的病情, 毒副反应可以耐受。但长期服用易瑞沙可能出现耐药。

【关键词】肺腺癌; 易瑞沙; 毒副反应; 治疗结果

【中图分类号】R734.2 【文献标识码】A 【文章编号】1008-7044(2010)04-0298-02

Clinical observation of iressa in the treatment of advanced adenocarcinoma of lung WU Xiao-fu, ZHU Rui-xia. (The Central Hospital of Zaozhuang Mining Group, Shandong 277000, China)

【Abstract】Objective To observe the effects of iressa in the treatment of advanced lung adenocarcinoma and its toxicity reaction. Methods Iressa was administered to 35 phase II patients with lung adenocarcinoma who failed in the chemotherapy, each with 250mg, oral, once a day, until progress of the disease. Results Of all the 35 cases, there were 2 cases of CR, 12 cases of PR. The efficiency rate was 43.6%. Furthermore, 2 cases of CR and 10 cases of PR occurred in non-smokers while no case of CR and 2 cases of PR in smokers. The difference was statistically significant ( $P=0.04$ ). There was no case of CR and 1 case of PR in the males and 2 cases of CR and 11 cases of PR in the females, which also indicated remarkable difference ( $P=0.038$ ). 24 cases developed skin changes and another 7 cases mild diarrhea, with no drug withdrawal followed. Recurrence and new lesions occurred in 1 case of CR and 2 cases of PR 11 months and 12 months respectively after drug administration. Conclusion Iressa can effectively relieve the condition of the non-smoking female patients with advanced lung adenocarcinoma who failed in chemotherapy. Its toxicity is tolerable. But long-term use may lead to drug resistance.

【Key words】Lung neoplasm; Iressa; Toxicity reaction; Treatment outcome

【作者单位】山东省枣庄矿业集团中心医院 肿瘤科, 277000

【作者简介】吴晓阜(1974-), 女, 辽宁铁岭市人, 主治医师, 大学。

肺癌是发病率和死亡率增长最快、对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。尽管医学技术的不断发展及许多新化

功能的改善明显优于非生理性起搏(VVI)。生理性起搏最重要的机制是保持了心房有效的“辅助泵”作用。良好的心房辅助泵的作用对心输出量的影响可达15%~45%, 该值的高低主要取决于心室功能对心房辅助泵作用的依赖性<sup>[3]</sup>。

囊袋血肿是起搏器植入术后的常见并发症之一, 有报道其发生率约为1.1%, 若诊断及处理不及时, 血肿持续存在, 就会增加囊袋感染的危险性<sup>[4]</sup>。本资料的发生率远高于报道的发生率, 其原因有: 术中止血不彻底, 术前应用有抗凝药物, 包括活血中药。故要求术中认真止血, 囊袋应用纱布充分填塞止血, 电极导线隧道出口处妥善缝扎, 术前停用不利止血的药物。对于换瓣术后抗凝患者容易出现血肿, 需在手术前3d停用华法林, 给予低分子肝素, 术前4~6h停用<sup>[2]</sup>。

起搏电极导线脱位也是起搏器术后常见的并发症, 单腔起搏器脱位率约1%, 而双腔起搏器的脱位率可高达5.2%, 典型的电极脱位表现为起搏阈值升高和/或电极导线阻抗降低, 严重脱位可引起感知不良, 诊断电极脱位最简便、有效的检查是心电图和X线, 对疑似者应进行起搏器程控<sup>[5]</sup>。但本资料的发生率低于文献报道, 可能与我们术中反复调试起搏电极的固定位置, 直至获得理想参数, 并与影像相结合, 电极与肌层固定牢靠有关。

无电极导线折断、起搏器介导的心动过速、血气胸的病例

可能与以下因素有关: (1)随访时间短。(2)部分锁骨下穿刺困难患者改取腋静脉入路, 减少了电极导线折断发生率, 同时也避免反复穿刺锁骨下静脉导致血气胸的发生。(3)DDD型起搏器目前均有起搏频率的上限和下限, 可以很好地控制起搏器介导的心动过速出现。

本组观察例数相对较少且随访时间较短, 需要进一步规范操作与随访, 从而防治并发症, 防止起搏故障发生, 以保障患者的安全。

### 【参考文献】

- [1] 王方正, 任晓庆. 心脏起搏器适应症和解读[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(16): 1289-1292.
- [2] Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: Part I: arrhythmias[J]. Heart, 2009, 95(3): 259-264.
- [3] 郭继鸿. 生理性起搏及临床应用[J]. 心血管病进展, 2006, 2(27): 144-148.
- [4] 朱锐, 廖志坚, 李素珍, 等. 起搏器置入术后出现囊袋血肿3例[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2005, 19(5): 346.
- [5] 张建军, 杨新春, 胡大一, 等. 462例永久起搏器置入术并发症的相关因素分析及防治对策[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2004, 18(6): 456-457. (收稿日期: 2009-12-14)

疗药物的出现,肺癌的疗效仍不尽人意。分子靶向治疗近年来在肿瘤治疗领域成就突出。易瑞沙是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,因其对肿瘤作用特异,不良反应小,在一部分非小细胞肺癌上显示了很好的疗效。本文总结了应用易瑞沙治疗肺腺癌这一特殊群体的经验,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2007年2月~2009年5月我科共收治35例用易瑞沙治疗后可随访的肺腺癌患者,所有患者均有病理组织学诊断,均为IV期。其中,不吸烟14例,吸烟21例,至少接受过大于1周期化疗者为23例,未化疗患者12例(均为不愿意或不能耐受化疗者),所有患者均为可测量病灶。

**1.2 治疗方法** 单药易瑞沙(Iressa,阿斯利康公司),每次250 mg,口服,每天1次,服至病情进展,最长16个月。疗效采用RECIST对实体瘤的评价标准,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。毒副反应按照世界卫生组织WHO1981年的分级标准分0~4级。第1次客观疗效评价在用药第4周后,以后每8周1次或出现新的症状及原有症状加重时随时评价。

**1.3 随访** 随访截止期为2009年11月,随访率达100%,中位随访时间10个月(3~20个月)。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS11.5统计软件进行 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 本组35例患者中32例可评价,其中CR 2例,PR 12例,SD 10例,PD 8例,有效率(CR + PR)为43.6% (14/32),疾病控制率(CR + PR + SD)为75.0% (24/32)。见表1。3例不可评价疗效患者均在疗效评价前死亡(占8.57%)。吸烟与不吸烟患者有效率比较,差异有显著性( $P=0.04$ );男性与女性患者有效率比较,差异有显著性( $P=0.038$ );化疗与否与疗效无明显差异。

表1 临床特点与近期疗效的关系

项目	CR	PR	SD	PD	RR(%)	$\chi^2$ 值	P值
总体疗效	2	12	10	8	43.6		
吸烟	0	2	9	7	11.1	4.2328	0.04
不吸烟	2	10	1	1	85.7		
男性	0	1	7	6	7.14	4.3101	0.038
女性	2	11	3	2	72.2		
未化疗	1	5	4	2	50.0	0.7111	0.399
曾化疗	1	7	6	6	40.0		

**2.2 远期疗效** 1例CR患者,术后12个月发现双肺转移,服用易瑞沙2个月病灶完全消失,继续服用11个月后CT提示复发。2例PR患者,术后5月出现多发骨转移,服用易瑞沙10余天骨痛消失,3个月复查骨转移灶有钙化,服药12个月后出现新的骨转移病灶,提示长期服用易瑞沙患者可能出现获得性耐药。

**2.3 毒副反应** 主要表现为I~II级皮肤改变(脱皮、痤疮、瘙痒)共24例(68.6%),轻度腹泻7例(20.0%),1例转氨酶一过性升高,只需对症处理。

## 3 讨论

肺癌现已成为病死率较高的恶性肿瘤之一,尤其是非小细胞肺癌,半数以上患者在确诊时已属晚期,失去手术机会,且对放疗、化疗敏感性差,长期生存率低。分子靶向药物易瑞沙的问世给患者带来了希望。

易瑞沙是一种小分子苯胺喹啉类化合物,通过进入细胞内,与ATP竞争了EGFR的特定结合位点,抑制酪氨酸激酶活性,影响细胞传导通路,抑制肿瘤生长。随机双盲II期IDEAL1和I在DEAL2试验表明,易瑞沙作为二、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<sup>[2,3]</sup>。

基础研究已显示,易瑞沙疗效和EGFR基因突变密切相关<sup>[4]</sup>,而腺癌的EGFR基因的突变是最高的<sup>[5]</sup>,所以本文仅限于对肺腺癌的研究,以了解不同状况下其对肺腺癌的疗效。本组32例可评价疗效的患者中CR 2例,PR 12例,SD 10例,总有效率43.6%,疾病控制率为75.0%。其中女性患者有效率为72.2%,男性患者有效率为7.14%,差异有统计学意义( $P=0.038$ );吸烟患者有效率11.1%,不吸烟患者有效率为85.7%,差异有显著性( $P=0.04$ )。本文结果显示,易瑞沙是一种对肺癌疗效非常理想的药物,在不吸烟女性患者疗效显著。国外的研究显示,其疗效及生存时间和吸烟量有一定的关系,随着吸烟指数的增加中位生存率下降<sup>[6]</sup>。

本组有1例CR患者,术后12个月发现双肺转移,服用易瑞沙2个月病灶完全消失,继续服用11个月后CT提示复发。2例PR患者,术后5月出现多发骨转移,服用易瑞沙10余天骨痛消失,3个月复查骨转移灶有钙化,服药12个月后出现新的骨转移病灶,提示我们:长期服用易瑞沙患者EGFR可能发生获得性突变,从而使肺腺癌患者对易瑞沙产生耐药。本组常见毒副反应I~II级皮疹和腹泻,1例转氨酶一过性升高,经对症处理后,可缓解症状,无需停药。

综上所述,我们认为,由于易瑞沙治疗的独特性,选择优势敏感患者是提高靶向治疗疗效的关键,非吸烟女性腺癌患者应作为首选人群。

## 【参考文献】

- [1] 孙燕,赵平,主编.临床肿瘤学进展[M].北京:中国协和医科大学出版社,2005:193-259.
- [2] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor, of the epidermal receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer; a randomized trial[J]. J Am Med Assoc, 2003,290(16): 2149-2158.
- [3] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2003,21(12):2237-2246.
- [4] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell cancer gefitinib[J]. N Engl J Med, 2004,350(21): 2129-2139.
- [5] Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan[J]. Clin Cancer Res, 2004,10(24):8195-8203.
- [6] Satouchi M, Negoro S, Funada Y, et al. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib[J]. Br J Cancer, 2007,96(8): 1191-1196.

(收稿日期:2010-01-16)