

吉非替尼作为二线及三线方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察

刘克 蒋向阳 汪超 肖鑫

(安徽省巢湖市第一人民医院肿瘤内科,安徽巢湖 238000)

[摘要] 目的 观察吉非替尼(易瑞沙)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)复发转移患者的疗效及其毒副反应。方法 回顾性研究 2007年2月~2010年2月我院各科治疗的非小细胞肺癌术后复发转移患者,分为A、B两组,A组以吉非替尼为二线治疗方案,B组以细胞毒药物作为二线方案而吉非替尼作为三线治疗方案,评价两组患者近期及远期的疗效。结果 吉非替尼作为二线治疗方案,其疾病控制率(CR+PR+SD)为73%,有效率(CR+PR)为59%,6个月生存率为86%,1年生存率为45%;作为三线治疗,疾病控制率(CR+PR+SD)为56%,有效率(CR+PR)为38%,6个月生存率为76%,1年生存率为28%。结论 对于转移复发非小细胞肺癌患者,尽早应用吉非替尼治疗可以使患者更大获益。

[关键词] 肿瘤;非小细胞肺癌;吉非替尼

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2011)21-71-03

The Observation of Therapeutic Effect of Gefitinib in Terminal NSCLC

LIU Ke JIANG Xiangyang WANG Chao XIAO Xin

Department of Oncology, the First People's Hospital of Chaohu in Anhui Province, Chaohu 238000, China

[Abstract] Objective To observe therapeutic effect of gefitinib (Iressa) as second-line and third-line treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) recurrence and metastasis. **Methods** Retrospective studies were made on NSCLC cases treated in our hospital from February 2007 to February 2010. 51 patients were divided into A, B two groups. A group accepted the therapy of gefitinib as second-line treatment and B group accepted the therapy of cytotoxic drug as second-line treatment and gefitinib as third-line treatment. The short and long term effects were evaluated. **Results** In A group, disease control rate was 73%, effective rate was 59%, 6-month survival rate was 86%, 1-year survival rate was 45%. In B group, disease control rate was 56%, effective rate was 38%, 6-month survival rate was 76%, 1-year survival rate was 28%. **Conclusion** For non-small cell lung cancer with metastasis and recurrence in patients, earlier application of gefitinib therapy can benefit patients more.

[Key words] Tumor; Non-small cell lung cancer; Gefitinib

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其治疗也是目前肿瘤领域的研究热点之一,特别是晚期肺癌患者,尽管化疗方案不断更新,生存期却无显著延长^[1]。研究显示化疗对晚期或复发肺癌的有效率仅为20%~40%,1年生存率仅35%~45%^[2]。直到近年来分子靶向治疗为其拓展了新的治疗途径,不但取得了较好的疗效,而且也为化疗耐药或不能耐受化疗的患者提供了新的治疗方法,其中吉非替尼(易瑞沙)是最常见分子靶向药物之一,目前已被推荐为肺癌的二线及三线治疗药物^[3-5]。我院2007年2月~2010年2月通过二线治疗组与三线治疗组的对照,评价吉非替尼作为二线方案及三线方案治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007年2月~2010年2月我院收治非小细胞肺癌患者51例,其中二线治疗组(A组)22例,男8例,女14例,年龄38~71岁;三线治疗组(B组)29例,男11例,女18例,年龄

35~78岁。所有入组患者符合以下条件:经病理确诊为肺腺癌;患者分期达IV期;既往接受过至少2个周期的一线化疗方案化疗后病情进展;增强CT或MRI证实有至少1个可测量病灶;KPS>50分,肝肾功能、心电图无明显异常;患者在充分知情后,自主选择分子靶向治疗或化疗。

1.2 治疗方法

A组:给予口服,病情进展后加或不加化疗;B组:先选用化疗,病情进展或无效后加用。用法:250mg, qd,至少1个月;化疗方案包括:紫杉醇/吉西他滨/长春瑞滨/依托泊苷/多系紫杉醇/伊立替康+顺铂/卡铂,以及环磷酰胺+表柔比星+顺铂,其中对患者已耐药方案至少间隔6个月后方可重新应用,胸腔积液明显者可给予顺铂胸腔化疗。期间患者可接受必要的对症支持治疗,包括营养、抗感染、止痛、脱水、姑息性放疗等,两组皆有口服中药者。疗效评价标准采用RECIST标准,同时观察副反应。

1.3 观察指标

观察疗效、症状缓解率、副反应,其中近期疗效采用实体瘤

RECIST 评价标准评价可测量病灶,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PR);疾病控制率为CR+PR+SD,缓解率为CR+PR。远期疗效标准为6个月生存期、1年生存期,其中B组计算日期始自二线化疗开始日。不良反应按WHO化疗药物急性及亚急性毒性分级标准评定,分为0~IV度。

1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS15.0软件进行统计分析,两组患者药物治疗前后的影像学指标率的比较采用 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-meier方法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

作为二线治疗方案,疾病控制率(CR+PR+SD)73% (16/22),有效率(CR+PR)59% (13/22),6个月生存率86% (19/22),1年生存率45% (10/22);作为三线治疗,疾病控制率(CR+PR+SD)52% (15/29),有效率(CR+PR)38% (11/29),6个月生存率76% (22/29),1年生存率28% (8/29)。见图1及表1。

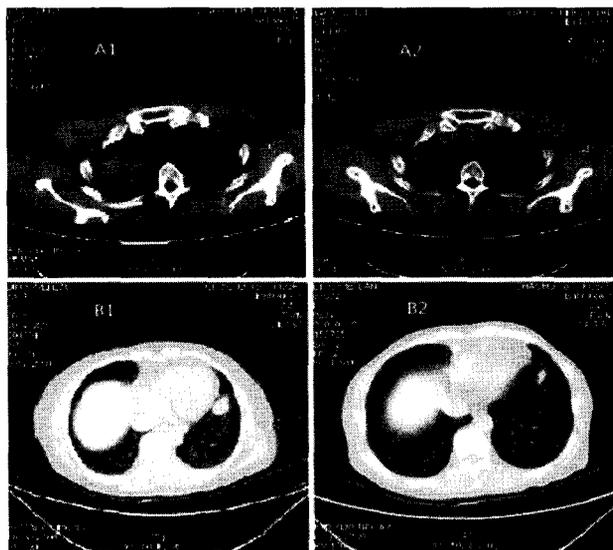


图1 应用后病灶CT表现:图A1为二线治疗组患者应用前肺部病灶,图A2为治疗后;图B1为三线治疗组患者应用前肺部病灶,图B2为治疗后

表1 疗效评价

疗效	A组		B组	
	例数	%	例数	%
CR+PR	13/22 ^{***}	59	11/29	38
CR+PR+SD	16/22 ^{***}	73	15/29	52
6个月生存率	19/22 [△]	86	22/29	76
1年生存率	10/22 ^{***}	45	8/29	28

注:两组间比较,^{***} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,[△] $P > 0.05$

2.2 症状缓解率

治疗前两组患者症状相似,主要表现为咳嗽咳痰、咯血或痰中带血、胸痛、胸闷气喘、疼痛、上腔静脉综合征、骨不良事件、颅内转移症状等。治疗后缓解包括症状消失、减轻,其中上腔静脉综合征、骨不良事件、颅内转移症状因需特殊治疗,本次

不统计在内。不同症状缓解率不同,但两组差别不大,具体见表2。

表2 治疗后症状缓解率

组别	咳嗽咳痰		咯血		胸痛		胸闷	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
A组	19/20	95 ^{**}	10/10	100	3/8	38	8/15	53
B组	12/25	48	12/14	86	5/17	29	11/22	50

注:两组间比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

2.3 副反应

主要包括皮疹、瘙痒、恶心、腹泻等,其中A组有1例用药1个月后因怀疑间质性肺炎而终止口服,其余进行对症处理后患者可耐受,两组间无明显差异。

3 讨论

肺癌死亡率在我国癌症死亡率中属首位^[6,7]。以铂类药物为基础的联合化疗对晚期(ⅢB、Ⅳ期)肺癌患者有延长生存期、改善生活质量的作用已成为共识,但疗效有限^[8]。随着正常细胞癌化及癌细胞分裂的复杂机制逐渐明朗后,“断开肿瘤细胞增生的信号传递途径”成为最新的抗癌药物开发方向,其中表皮生长因子受体(EGFR)亚家族是一个令人瞩目的靶向治疗靶点,尤其对NSCLC,因为32%~80%的NSCLC中有EGFR高表达。而EGFR属Erb家族,激活EGFR可导致细胞增殖和血管生成,通过信号传导使细胞生长失控^[9]。

吉非替尼(易瑞沙)是以表皮生长因子受体为靶点的肿瘤靶向治疗药物,其非细胞毒性以及治疗机制不同于既往化疗药物,通过竞争性与表皮生长因子受体酪氨酸激酶结合,抑制肿瘤细胞信号传导,从而抑制肿瘤细胞的增殖与转移,促进凋亡。同时还可以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。

研究表明,吉非替尼治疗晚期复发的非小细胞肺癌的有效率达18.8%,且具有良好的安全性和口服生物利用率^[10];临床试验表明其对耐药的肺癌患者仍有一定的疗效,包括生存质量的改善和生存期的延长。两大著名的随机、双盲Ⅱ期临床试验IDEAL-1和IDEAL-2已证实吉非替尼有确切的临床抗肿瘤作用,对已经接受过含铂类化疗的晚期肺癌患者的二、三线治疗可迅速缓解其临床症状,提高生活质量,延长患者生存期。进一步分析显示治疗腺癌效果优于非腺癌,女性患者优于男性,且既往治疗经过、分期及 P_s 评分与疗效无关。后来另两个多中心随机Ⅲ期临床试验INTACT-1和INTACT-2表明与化疗联合使用未产生较单独化疗更好的疗效^[11],故目前多与化疗序贯应用。在本次报道中,吉非替尼作为二线、三线治疗皆可以明显改善预后,同时缓解症状,改善生存质量。患者从中获益明显。单二线治疗生存期明显大于三线治疗,而短期疗效两组间无明显差异。考虑本实验旨在研究吉非替尼不同用药时间点之间的疗效差异,故生存期计算时间以发现复发转移为起点,而不是以口服时间为计算起点。

分子靶向治疗由于靶向作用模式,其毒副作用一般较低,文献报道副作用主要为腹泻和皮疹^[12,13]。本研究中,36例患者

症状均较轻,经对症治疗后均可缓解,不需停药,发现有1例怀疑间质性肺炎出现未确诊,说明吉非替尼耐受性较好,利于长期服用。

综上,吉非替尼作为目前最新、最有效的治疗非小细胞肺癌的药物,对复发转移的晚期患者有较好疗效,且本研究发现尽早使用者远期疗效相对较好,患者获益更明显。当然,本研究因患者例数较少,随访数据有限,为进一步找到吉非替尼最合理的用药方式,还需要进行更多、更深入的研究以探索和证实。

[参考文献]

- [1] Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(13): 2602-2609.
- [2] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21): 4285-4291.
- [3] 张晓彤, 李龙芸, 王树兰, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(3): 180-183.
- [4] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study[J]. J Thorac Oncol, 2006, 1(8): 847-855.
- [5] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. Lancet, 2005, 366(94): 1527-1537.
- [6] 薛成兵, 张丹玫. 江苏省恶性肿瘤死亡的流行特征及趋势[J]. 疾病控制杂志, 2006, 10(3): 309-311.
- [7] 赵文华. 恶性肿瘤流行趋势分析及预防的研究[J]. 天津科技, 2006, 33(3): 38-39.
- [8] Bunn PA Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why?[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(18 Suppl): S23-S33.
- [9] Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(9): 2240-2250.
- [10] Xu JM, Paradiso A, McLeod HL. Evaluation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor combined with chemotherapy: Is there a need for a more rational design?[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(12): 1807-1809.
- [11] 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 I[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 777-784.
- [12] 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 (The IDEAL 1 Trial)[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [13] Kris MC, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158.

(收稿日期: 2011-04-19)

《中国现代医生》杂志征订启事

《中国现代医生》杂志是卫生部主管、中国医学科学院主办的国家级医疗卫生期刊,中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、解放军医学图书馆CMCC/CMCI全文收录期刊。国内统一刊号: CN11-5603/R, 国际刊号: ISSN1673-9701, 邮发代号: 80-611, 全国各地邮局均可订阅, 脱订者可直接通过发行部订阅。每月出版3期, 每期定价15元, 全年540元。国内外公开发行, 主要登载国内外医疗、教学、科研和管理工作者在医药科研领域中所取得的新理论、新成果、新经验、新技术、新方法。主要栏目设有: 专家述评、论著、综述、基础医学、药物研究、临床研究、药物与临床、技术与方法、中医中药、临床护理、医院管理、误诊误治、个案报道、预防医学、法医论坛、健康研究、医学教育、检验与临床、临床麻醉、病理研究、临床探讨等。凭订阅单复印件投稿, 同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登产品和广告。

地址: 北京市朝阳区百子湾西里402号楼403室《中国现代医生》杂志社发行部

邮编: 100124 电话: 010-59694041 传真: 010-59693004

联系人: 郭盼 联系信箱: zgxdys100@163.com 网址: www.zgxdys.com