

IRESSA(ZD1839)治疗晚期复发性非小细胞肺癌 75 例

王志伟

作者单位:473012 河南 南阳,河南省南阳市第二人民医院肿瘤科

作者简介:王志伟(1972-),男,本科学历,学士学位,主治医师,研究方向:恶性肿瘤的化疗。E-mail: wang4450@126.com

[摘要] 目的 观察 Gefitinib(Iressa, ZD1839)作为挽救治疗晚期复发性非小细胞肺癌的疗效及其毒副反应。方法 给 75 例进展期 NSCLC 病人口服 Gefitinib(Iressa, 阿斯利康公司提供),每日 250 mg,于早餐后服用。病人入选标准为复发或者转移的非小细胞肺癌病人,功能状态评分 0-2。结果 毒副反应:痤疮样皮疹为 46.7%,腹泻为 28.0%,转氨酶升高为 12.0%,恶心、呕吐为 13.3%,未观察到间质性肺炎病例。结论 ZD1839 单药治疗晚期非小细胞肺癌有效,毒副反应小,展示了治疗晚期非小细胞肺癌的广阔的前景。

[关键词] ZD1839; 非小细胞肺癌; 有效率; 毒副反应

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2009)01-0064-02

IRESSA(ZD1839) in treatment for 75 cases with advanced non-small cell lung cancer WANG Zhi-wei. The Oncology Department of 2nd Hospital of Nanyang Henan, Nanyang 473012, China

[Abstract] **Objective** To describe the toxicity and efficacy of Gefitinib (Iressa, ZD1839) used as an "ultimate refugium" for patients with recurrent NSCLC. **Methods** Seventy-five patients presenting with advanced NSCLC were treated with 250mg oral gefitinib daily after the breakfast, the agent were sponsored by the drug company astrazenica. Eligibility criteria for this study included recurrent or metastatic NSCLC. **Results** The response rate (CR + PR + SD) was 37.5% with CR 2.7%, PR 29.3% and SD 24%. Adverse events: rash, diarrhea, step-up of aminotransferase, nausea and vomiting were reported by 46.7%, 28%, 12% and 13.3% respectively. No interstitial lung disease was found. **Conclusion** ZD1839 has single-agent activity in advanced NSCLC with a satisfactory toxicity profile. It shows good prospect to patients which suffer from advanced and metastatic NSCLC.

[Key words] ZD1839; Non-small-cell lung cancer; Response rate; Toxicity

非小细胞肺癌是当今世界人类死亡的主要原因之一,约占所有恶性肿瘤死亡的 25%~30%。近 30~40 年来,由于外科、内科和放射治疗的发展,非小细胞肺癌的预后有了一定程度的改善,但其治愈率仍很低,占有非小细胞肺癌病人的 15% 左右。近 20 年来,随着对非小细胞肺癌分子生物学和细胞生物学研究的不断深入,对非小细胞肺癌和正常支气管黏膜上皮之间的差异的了解也越来越多,出现了很多靶向药物,它们直接在分子水平上对基因的活动产生作用,故选择性强,临床试验效果显著,且副作用小,为实体瘤治疗带来了新的希望。自 2002-08 以来,我们采用 IRESSA(ZD1839)治疗晚期复发性非小细胞肺癌 75 例,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 75 例患者,男 25 例,女 50 例,年龄 35~84 岁,平均 57.2 岁。诊断均经病理和细胞学证实为非小细胞肺癌,其中鳞癌 8 例,腺癌 67 例。选择标准预计生存期超过 3 个月,并满足以下条件:(1)均为Ⅲ~Ⅳ期病人,无手术指征。①既往接受过化疗或放疗,近 3 个月内未进行其它针对肿瘤治疗;②放疗化疗失败肿瘤复发转移;③未服用过 ZD1839 或类似药物。(2)年龄在 18 岁以上。(3)功能状态评分 0~

2。排除标准:(1)同时接受放疗、化疗或其它系统抗肿瘤药物治疗或其它研究药物治疗。(2)伴有其它活动性恶性疾病。(3)以前患其它肿瘤或其它较大手术尚未康复。(4)有其它重大生理功能紊乱。(5)妊娠或哺乳期。(6)有活动性间质性肺部疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 用药方法 口服 ZD1839 由阿斯利康公司提供,每片剂量为 250 mg,每日口服 1 片。于早餐后 1 小时服用,服药前后 1 小时不再服其它药物和食物,不能与制胃酸药物同时服用,以免影响 ZD1839 的正常吸收。每例病人用药后 90 天评价疗效。

1.2.2 观察指标 治疗前每位患者均详细询问病史,进行全面查体及实验室和器械检查,如血尿粪常规、肝肾功能、心电图、B 超、胸部 X 线和 CT 检查、ECT 骨扫描等,详细记录瘤体大小。采用 WHO 实体瘤近期客观疗效评价标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD),以 CR+PR+SD 为有效率。

1.2.3 毒副反应 检测血红蛋白(HGB)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、转氨酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(URE-

A)等。毒副反应按照 WHO 抗癌药急性与亚急性毒性表现及分级标准分为 0~IV 级。

2 结果

2.1 疗效 经治疗 90 天后完全缓解 2 例(2.7%),部分缓解 22 例(29.3%),稳定 18 例(24.0%),进展 33 例(44.0%),总有效率为 60.5%。

2.2 毒副反应 最常见的毒副反应为痤疮样皮疹,占 46.7%,常见于面部、前胸及会阴部皮肤,伴有瘙痒,经外用药物涂抹后好转,可以忍受,停药后消失。有 28.0%的病人出现腹泻,多数可自行缓解,症状较重者经口服易蒙停等药物后可控制。恶心、呕吐发生率约为 13.3%,经对症处理症状缓解。谷丙转氨酶增高者占 12.0%,均为轻度升高,经保肝及对症治疗可恢复正常,无须停药。所有病人中无一例出现间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD),无骨髓和肾毒性。

3 讨论

3.1 在很多人类肿瘤中都存在着表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor EGFR)。EGFR 酪氨酸激酶家族起到把细胞外信号传导到细胞内的作用,增加了肿瘤细胞的增殖,阻止凋亡,增强了其活性、黏附性和侵袭性。针对 EGFR 和它的信号传导的靶向治疗能抑制肿瘤细胞的增殖、血管生成和 DNA 损伤修复。ZD1839 是一种高特异性、有活性和可逆性的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,阻断信号传导第一步,抑制了 EGFR 磷酸化作用,有抑制肿瘤细胞增殖的作用^[1]。在细胞系和异种移植物的研究已证实 ZD1839 与化疗和放疗联合应用有协同作用。它的基础研究已证实对多种肿瘤有抗肿瘤活性,不论是间断还是持续给药,机体都有很好的耐受性。在支气管黏膜上,表皮生长因子受体(EGFR)表达仅见于正常的增生和分化基底细胞,细胞发生癌变时,EGFR 的表达逐渐增加。已知大部分非小细胞肺癌细胞均表达 EGFR,其中鳞癌表达率为 85.0%,腺癌和大细胞肺癌为 65.0%,而小细胞肺癌则较少^[2]。研究表明:EGFR 高表达的非小细胞肺癌病人对化疗耐药且预后不良。许多学者认为 EGFR 是非小细胞肺癌靶向治疗的一个比较理想的新靶点。进一步研究发现患者 EGFR 表达水平与疗效并无明确相关性。女性腺癌(包括细支气管腺癌)尤其不吸烟患者及日本患者疗效较高,40%~42%患者症状改善出现较迅速,多在服药 8~10 天后出现(中位显效时间为 9 天),治疗有效者比无效者生存期有改善。此一新的研究领域,仍然是医学界寄予深厚期盼的方向。

3.2 研究发现 ZD1839 口服给药,一天一次,对肿瘤生长的抑制呈剂量依赖形式,肿瘤异种移植 EGFR 的表达水平并不影响对 ZD1839 的敏感性^[3]。而国外有报道非小细胞肺癌使用 250 mg 与 500 mg 两组试验相比,疗效无增加,而毒副反应增加^[4]。目前该药已在日本、美国等多个国家批准上市,临床推荐剂量为 250 mg/天。我们观察的 75 例病人中,使用每日 250 mg,每隔 24 小时给药一次。因为它吸收与胃液的 pH 值关系密切,一般 pH 值在 2 时吸收较为完全, pH 值达 5 时吸收便减少 47%^[5]。因此,我们采用服用方法是早餐

半饱,餐后 1 小时服用,服药前后 1 小时不再服其它药物和食物,不能与制胃酸药物同时服用,以免影响胃液 pH 值。有 2 例达完全缓解,近 60%的病人肿瘤得到控制,有相当部分病人症状得以改善,见效最快的为 3 天,明显改善了生活质量,且腺癌比鳞癌疗效更加明显。最常见的副作用是痤疮样皮疹伴瘙痒,经外用药物涂抹后好转,停药后消失。其次为腹泻、恶心、呕吐等消化道症状,经对症处理,症状均可缓解。较少见的是肝功能损害,经保肝及对症治疗可恢复正常。以上毒副作用患者均可耐受,不需要停药,所有病人中无一例出现间质性肺炎,无骨髓和肾毒性。ZD1839 除对非小细胞肺癌有效外,对其它 EGFR 表达的实体瘤,如脑胶质瘤、头颈部肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌及大肠癌等亦有抑制作用。

3.3 随着医学的飞速发展,生物治疗以它的安全、高效、靶向性强等优势越来越受到医学界的青睐,已成为肿瘤四大治疗方法之一,且可达到人瘤共存的效果。化疗、手术和放疗不是无止境的,而且往往会带来严重的毒副作用。ZD1839 应用方便,尽管仍处于早期阶段,但已显示出它良好的疗效和安全性,它已使晚期非小细胞肺癌和其它 EGFR 表达的实体瘤病人看到了曙光。然而,仍有许多问题有待解决,如为什么鳞癌 EGFR 高表达而疗效不如腺癌;需进一步确定治疗反应与受体表达之间的关系;用 EGFR 抑制剂治疗肿瘤的最佳时间;靶向药物与化疗或放疗联合及多种分子靶向药物联合应用的研究;靶向药物耐药性的研究;EGFR 抑制剂长期应用对表达 EGFR 正常组织的副反应等。可以预计,在肺癌的治疗进展中,除了放、化疗等传统治疗方法发展外,针对分子靶点的新一代抗肿瘤药物将凭借其特异性和靶向性,成为肺癌治疗的另一个主要方向。

参考文献

- 1 Meric JB, Faiver S, Monnerat C, et al. ZD1839 "Iressa" [J]. Bull Cancer, 2000, 87(12):873-876.
- 2 Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, et al. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor is frequent in respectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression [J]. Clin Cancer Res, 1997, 2: 515-522.
- 3 Wakeling AE, Guy SP, woodburn JR, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy [J]. Cancer Res, 2002, 62(20): 5749-5754.
- 4 Herbst RS. Dose-comparative monotherapy trials of ZD1839 in previously treated non-small cell lung cancer patients [J]. Semin Oncol, 2003, 30(1 Suppl 1):30.
- 5 Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21):4292-4302.

[收稿日期 2008-10-05][本文编辑 谭毅 黄晓红]