

易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

张兰凤, 程 魏, 杨 玲

(保定市第三医院, 肿瘤医院 肿瘤内科, 河北 保定 071000)

[关键词] 易瑞沙; 非小细胞肺癌; 抗肿瘤药物; 疗效; 药物毒性

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-4706 (2007) 06-0137-03

肺癌作为一种常见的恶性肿瘤在全世界范围内发病逐年升高, 每年超过 100 万。其中非小细胞肺癌占 80%, 因就诊时晚期患者占了 70%, 所以大多数患者在诊断时已失去根治性手术切除的机会。除了化疗、放疗等有效治疗手段, 近年来, 生物靶向治疗正在拓展新的治疗方向, 其中表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂易瑞沙(IRESSA), 是第一个被批准上市用于治疗晚期非小细胞肺癌的靶向药物。易瑞沙(IRESSA, 阿斯利康公司) 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 能选择性作用于 EGFR-TK, 阻断 EGFR 信号传导系统, 切断恶性肿瘤形成过程中最重要的环节, 对肿瘤组织具有高效的靶向性。我们用易瑞沙单药治疗晚期 NSCLC 共 27 例, 现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例选择标准: 经组织细胞学确诊、ⅢB 期或Ⅳ期 NSCLC。有可以测量或可评价的肿瘤病灶。治疗期间不允许使用其他抗肿瘤治疗药物, 但可以行止痛、镇咳等对症治疗。既往至少接受过 1 个疗程标准化疗后复发、转移或一般状况差且不能耐受化疗及拒绝化疗, 并书面同意接受该药治疗者。

根据病例选择标准选择保定市第三医院 2005 年 1 月 1 日至 2007 年 6 月 5 日入组患者 27 例,

其中男 12 例, 女 15 例。年龄 46~78 岁, 平均年龄 56 岁。病理类型为: 腺癌 17 例, 细支气管肺泡癌 4 例, 鳞癌 6 例。ⅢB 期 2 例, Ⅳ期 25 例。27 例患者中, 2 例因衰竭状态失去全身化疗机会, 2 例术后拒绝化疗而直接进入本组外, 其余均为 ≥ 1 个疗程化疗失败后的患者, 分别使用过铂类、吉西他滨、异长春花碱类或紫杉类药物。所有患者均有 CT 或 MRI 客观证据, 服药前肝肾功能、血常规、心电图正常。

1.2 治疗方法

IRESSA 250 mg, 口服, 每日 1 次, 早餐后 1 h 温开水送服, 连续服用至病情进展或出现不可耐受的不良反应。以治疗前各项检查为基线评价, 治疗 1、3 个月及以后每 3~6 个月进行肿瘤评价(包括肿瘤标志物)。有效者建议继续服用。

1.3 疗效判定标准

客观疗效参照 NCI 实体肿瘤客观疗效评定标准(2000 年)^[1]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD), 有效率为 CR+PR, 总的疾病控制率为 CR+PR+SD。症状评定包括治疗前肿瘤相关症状, 如咳嗽、气短、疼痛、疲乏、食欲及咯血等为基线, 根据每次随诊主诉及对症治疗变化情况(如止痛药用量和吸氧等)评价, 症状减轻或消失定义为症状缓解^[2]。注意症状改善出现的时间(d), 体力状况评定按照 Karnofsky 评分标准, 治疗前及治疗 4 周后各记录 1 次。毒性反应根据 NCI-CTC 毒性分级标准^[1], 分为

[作者简介] 张兰凤(1971~), 女, 河北满城县人, 在读硕士研究生, 副主任医师, 主要从事临床肿瘤治疗工作。

0 ~ IV 级.

1.4 统计学方法

IRESSA 治疗前后变化, 利用 SPSS 11.0 行配对 t 检验进行统计学分析.

2 结果

2.1 客观疗效

27 例易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌疗效见表 1. 有效率 (CR+PR) 40.7% (11/27), 其中 1 例 CR 缓解时间已达到 16.5 个月, 1 例 PR 缓解时间最长已达 20.6 个月. 疾病控制率 (CR+PR+NC) 74.0% (20/27). 全组中鳞癌 6 例, 疗效均为 PD.

表 1 27 例易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌疗效

疗效	n	构成比 (%)
CR	1	3.7
PR	10	37.0
SD	9	33.3
PD	7	25.8

2.2 临床受益及疗效出现时间

27 例全部可评价疗效, 治疗后 30 d 疾病相关症状缓解 19 例 (70.3%), 平均起效时间为 8 d.

2.3 疗效与性别的关系

15 例女性均获近期疗效或临床受益, 1 例 CR 者为女性; 12 例男性中有 4 例 PD. 女性的疗效优于男性.

2.4 体力状况评分

27 例患者, 治疗前体力评分均数位 39.1, 标准差为 22.5; 治疗后体力评分均数为 60, 标准差为 25.6. 较治疗前人均提高 20.7, 经统计学检验, $P < 0.05$, 有统计学意义.

2.5 疗效与病理类型的关系

1 例 CR 者为腺癌, 6 例 PD 者为鳞癌, 鳞癌例数太少, 尚难判断其中关系.

2.6 毒副反应

27 例易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌毒副反应 (见表 2). 27 例患者中基本无骨髓的毒性, 没有因上述毒性反应而停药或减药者, 经对症处理均

可耐受.

表 2 27 例易瑞沙治疗晚期非小细胞肺癌毒副反应

症状	n	反应率 (%)
CR 一过性食欲减退	15	55.6
轻度腹泻	12	44.4
皮疹	9	33.3
痤疮	3	11.1
轻中度发热	1	3.7
皮下紫癜	1	3.7
ALT/AST 轻度升高	2	7.4

3 讨论

NSCLC 治愈率一直较低, 其主要原因是大多数患者在诊断时已为晚期, 不适宜手术. 即使能够手术, 手术后约有 70% 的患者发生复发和转移^[1]. 目前, 对于晚期非小细胞肺癌含铂类化疗是主要治疗方法, 但化疗失败后缺乏有效的治疗方法.

易瑞沙是喹唑啉 (quinazoline) 类表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂, 通过竞争性结合 ATP 来抑制 EGFR 细胞内的酪氨酸激酶域的自磷酸化作用, 阻断了下游信号的传递, 从而达到抑制肿瘤血管生成、细胞增殖、侵袭以及转移, 促进细胞凋亡的治疗作用^[4,5].

Lynch 等^[6]对非小细胞肺癌患者的原发肿瘤进行了 EGFR 基因突变分析, 在 IRESSA 治疗有显著反应 (肿瘤缩小 >50%) 的 9 例患者中, 8 例 (90%) 原发肿瘤有基因突变 (缺失或替换), 而 IRESSA 治疗无效的 7 例患者则无 EGFR-TK 基因突变. 基因突变似乎可起到激活作用, 从而使 EGFR-TK 对 IRESSA 更加敏感. 因此, EGFR 是非小细胞肺癌靶向治疗的一个比较理想的新靶点.

我们应用 IRESSA 单药治疗晚期非小细胞肺癌 27 例, 有效率 40.7% (11/27), 疾病控制率达 74.0% (20/27), 临床受益率 70.3% (19/27), 与日本及国内等的报道相近^[7-9]. 另外, 本组女性

效果好于男性, 腺癌好于鳞癌, 平均疗效出现时间 8 d, 也与国外报道相近^[10]. 对于失去手术治疗机会或曾多程化疗放疗或不能耐受放化疗的晚期癌症患者, 应用选择性 EGFR 抑制剂, 具有非细胞毒性和靶向性, 对免疫系统无抑制作用, 为难治性的晚期肿瘤提供了更多的治疗选择机会. 晚期非小细胞肺癌患者症状比较严重, 咳嗽、气短、咯血、脑转移瘫痪等, 症状评分的改变(症状缓解)与肿瘤客观缓解率及生存期有着密切的相关性, 直接影响患者生存期. 在我们的研究中, 治疗后患者体力状况明显好转, 人均 Karnofsky 评分提高 20.7, 差异有统计学意义. 我们认为, IRESSA 能够进入血脑屏障, 对脑转移有效; 不同脏器其疗效反应不同, 肺部弥漫性小病灶疗效较好, 胸膜转移伴胸腔积液疗效较好; 鳞癌疗效差, 肿瘤缩小慢; IRESSA 是选择性分子靶向药物, 其非细胞毒性和靶向性、毒性的作用范围以及治疗机制全然不同于既往的化疗药物. 在我们的研究中, 主要毒副反应轻微, 最常见不良反应为一过性食欲减退 15 例 (55.6%), 轻度腹泻 12 例 (44.4%), 与国外报道相似^[11]. 皮疹 9 例 (33.3%)、和痤疮 3 例 (11.1%)、少见的为皮下紫癜 1 例、轻中度发热 1 例; ALT/AST 轻度升高 2 例、基本无骨髓的毒性; 部分为痤疮样皮疹, 经对症处理后好转. 未发现间质性肺炎.

本组 IRESSA 临床应用的初步结果是, IRESSA 对于一线化疗失败或化疗无效的晚期 NSCLC 肯定有效, 能较好地缓解疾病相关症状, 毒副反应轻微, 大多可耐受, 可作为晚期 NSCLC 的一、二、三线治疗方案应用于临床.

[参考文献]

- [1] 金懋林. 最新胃癌化学治疗方案 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 78-84 第 2 版
- [2] 王彬, 张湘茹, 储大同. 易瑞沙在晚期非小细胞肺癌化疗失败后的作用 [J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26 (12): 742-745
- [3] 陆瞬. 非小细胞肺癌综合治疗新进展 [A]. 张灿珍. 中国临床肿瘤教育专辑 [G]. 昆明: 云南科技出版社, 2004: 51-53
- [4] YARDEN Y, SLIWKOWSKIM X. Untangling the ErbB signaling net-work [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 127-137
- [5] FUKOUKA M, YANO S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839 (Iressa) for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL1) (abstract 1188) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 21: 298
- [6] LYNCH T J, BELL D W, SORDELLA R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (21): 2129-2139
- [7] 李龙芸, 张晓彤, 王树兰, 等. Iressa 治疗晚期非小细胞肺癌 [G]. 第三届 IASLC 中国国际肺癌学术研讨会论文集, 2003: 23-28
- [8] FUKUOKA M, YANO S, GIACCONE G, et al. Multiinstitutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 2237-2246
- [9] GATZENEUER U, DOUILLARD J Y, RISS M, et al. Rapid and durable objective response in patient with advanced non-small-cell lung cancer in phase II trials (IDEAL 1 and IDEAL 2) treated with gefitinib [J]. ECCO 2003, 12: 52
- [10] TAKANO T, OHE Y, KUSUMOTO M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib [J]. Lung Cancer, 2004, 45 (1): 93-104
- [11] SCHILLER J H. New directions for ZD1839 in the treatment of solid tumors [J]. Semin Oncol, 2003, 30 (1 Suppl 1): 49-55

(2007-06-19 收稿)

新生儿呼吸机相关性肺炎的临床分析

杨继英

(云南省第三人民医院, 云南昆明 650011)

[关键词] 新生儿; 呼吸机相关性肺炎; 机械通气

[中图分类号] R722.13+5 [文献标识码] A [文章编号] 1003-4706 (2007) 06-0140-02

新生儿呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia of the new born, VAPN) 是 NICU 最常见的院内感染, 机械通气的主要并发症, 可造成通气时间延长或抢救失败。笔者回顾分析了本院 NICU 呼吸机治疗的 46 例危重新生儿, 以探讨 VAPN 的高危因素和防治措施, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本院 NICU 于 2000 年 1 月至 2006 年 12 月共收治机械通气治疗呼吸衰竭新生儿 46 例, 其中男 33 例, 女 13 例; 入院时间 0.5 ~ 36 h; 胎龄 < 32 周 18 例, 32~37 周 20 例, > 37 周 8 例; 出生体重 < 1 500 g 5 例, 1 500~2 500 g 20 例, > 2 500 g 6 例。原发病: 新生儿肺透明膜病 38 例, 新生儿重度窒息 6 例, 胎粪吸入综合症 2 例。

VAPN 诊断标准符合下列条件之一者可诊断为新生儿呼吸机相关性肺炎^[1]: ①机械通气 48 h 后患儿胸片出现新的浸润阴影; ②支气管分泌物二次培养阳性, 并分离同一菌种, 同时伴发热; ③支气管分泌物增多或呈脓性, 肺部可闻及湿性啰音, 外周血白细胞总数增多, 嗜中性粒细胞总数增高。患者临床表现符合第 1 条加第 2 条或第 1 条加第 3 条即可诊断。

1.2 方法

机械通气 (MV) 方法与治疗: 所有病例在入院后 2 h 内均采用经口气管插管。呼吸机型号为 NeWborn 100。机械通气期间根据血气分析调节呼吸机参数直至撤机。同时加强呼吸道管理如翻身、拍背、吸痰、气管冲洗等。机械通气时间 24~312 h, 平均为 97.5 h。所有患儿进行机械通气后均给予头孢噻肟钠、氯唑西林预防感染, 对发生 VAPN 患儿根据药敏选用抗生素, 加强全身支持疗法, 辅以血浆或大剂量静脉丙种球蛋白治疗, 同时加强呼吸道管理。

痰培养及取痰方法: 在人工气道建立 24 h 及其后的隔日或拔管前用灭菌吸痰管吸取气道深部分泌物进行细菌培养及药物敏感试验。

观察指标: 46 例患儿机械通气期间 VAPN 的发生率以及转归; VAPN 与患儿胎龄、出生体重、机械通气时间、插管次数之间的关系; 机械通气患儿痰培养结果和药物敏感试验结果。

2 结果

46 例机械通气患儿中发生 VAPN 29 例, 发生率为 63.04%, 未发生 VAPN 17 例。29 例发生 VAPN 患者痊愈或好转 10 例 (34.48%) 放弃 10 例, 死亡 9 例; 17 例未发生 VAPN 患者痊愈或好转 11 例 (64.70%), 放弃 4 例, 死亡 2 例。VAPN 发生与胎龄、出生体重、机械通气时间、插管次数有关。

[作者简介] 杨继英 (1967~), 女, 云南鹤庆县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事儿科临床工作和新生儿研究。

46例机械通气患儿中痰培养阳性28例,阳性率为60.09%,共检出细菌55株,前4位细菌依次为肺炎克雷伯杆菌13株(13/55),假单胞菌12株(12/55),大肠埃希氏菌8株(8/55),葡萄球菌6株(6/55),白色念珠菌3株(3/55)。细菌对大多数抗生素如第三代头孢菌素、妥布霉素均耐药。极敏感的抗生素为环丙沙星、万古霉素、泰能。

3 讨论

VAPN是近年来全球重症监护病房患者死亡的主要原因,其发生率达10%~65%^[1]。本文资料显示VAPN发生率为63.04%,继发VAPN与没有继发VAPN的机械通气患儿治愈率有显著差异,表明VAPN是影响机械通气患儿治愈率的重要因素之一。

分析本文资料,以下为VAPN发生的主要相关因素。①机械通气时间:通气时间每增加1d,其患病率就增加1%~3%^[2]。气管插管使呼吸道的自身防御机能受损,清除细菌的能力下降,粘膜的完整性遭到破坏。本文结果表明,机械通气时间大于7d,VAPN的发率为100%,所以临床治疗中,缩短机械通气时间对降低VAPN发生有重要意义。②气管插管次数:反复插管的原因多为固定不当脱落或管腔堵塞及技术不熟练,随着插管次数的增加,VAPN发生的机率就明显增加。另外,气管内反复吸引也是VAPN的危险因素。③早产、低体重儿:胎龄越小,出生体重越低,VAPN发生率越高,提示免疫功能和肺的成熟度与VAPN有较大关系。

VAPN的发生分内源性和外源性感染,内源性感染是由自身定植的条件致病菌易位所致,Aerdt^[3]认为90%的机械通气病人下呼吸道感染的病原菌是由自身口咽部及胃部而来。插管时将口咽部的微生物直接接种于呼吸道。外源性感染主要指呼吸机管道及附件的污染导致的肺部感染,另外,医护人员的操作增加了感染的机会。VAPN

致病菌中以革兰氏阴性杆菌为主。本研究资料显示最常见的细菌为肺炎克雷伯杆菌、假单胞菌、大肠埃希氏菌、葡萄球菌。药敏结果对常用抗生素均不敏感,耐药率高。应重视真菌的感染,本研究有1例患儿连续3次培养出白色念珠菌,可能与长期广泛应用高效广谱抗生素,菌群失调有关。因上机时间长达13d,治疗困难,故在病情需要使用广谱抗生素时,适当使用抗真菌药物和调整微生态药物以预防双重感染是必要的^[4]。

结合VAPN的高危因素应强调综合防治。尽可能缩短呼吸机使用时间,减少不必要的侵袭性操作,加强机械通气过程中的无菌操作,采用一次性材料以减少感染机会,改善病房消毒隔离条件。同时应重视内源性感染,采取措施避免口咽和胃水平的增殖,国外采用选择性消化道去污染或选择性口咽去污染来预防该类感染的发生。提高插管技术,避免插管脱落,根据药物敏感试验选择抗生素,注重支持治疗,应用免疫球蛋白等。在NICU病房建立空气层流净化设施可降低VAPN的发生率和死亡率^[5],值得推广。

[参考文献]

- [1] 万忠和,陈世善.新生儿呼吸机相关性肺炎临床与病原学分析[J].广东医学,2003,24(2):179-181
- [2] KOLLEF M H, SILVER P, MURPHY D M, et al. the effect of late onset ventilator associated pneumonia in detemining patient mortatity [J]. Chest, 1995, 108 (6): 1655-1662
- [3] 余加林,吴仕孝.机械通气相关性感染研究进展.国外医学儿科学分册,1998,25:10-12
- [4] 曾清.重症监护室的院内肺部真菌感染临床研究[J].中华医院感染学杂志,2002,12(7):488-490
- [5] 肖志辉.NICM中新生儿呼吸机相关性肺炎202例临床分析[J].临床儿科杂志,2004,22(11):714-716

(2007-07-20 收稿)