

盐酸厄洛替尼对化疗失败 NSCLC 的疗效观察

李胜 王建伟

261021 山东潍坊市市立医院

摘要 目的:评价厄洛替尼(erlotinib, 特罗凯)对化疗失败的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的应用价值。方法:观察化疗失败的 NSCLC 患者接受厄洛替尼与其他化疗药物治疗后的近期疗效及不良反应的预防与治疗,以评价厄洛替尼的应用价值。结果:3 组原有症状均有不同程度缓解,厄洛替尼组有效率 26.92%,疾病控制率 65.38%。其主要不良反应经预防及治疗后都能耐受。结论:厄洛替尼可改善晚期 NSCLC 患者临床症状,缩小瘤体,延长患者生存期,不良反应较轻。

关键词 非小细胞肺癌 盐酸厄洛替尼 客观疗效 不良反应

doi: 10.3969/j.issn.1007-614x.2012.22.076

资料与方法

2009~2010 年收治晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者 86 例,男 47 例,女 39 例;年龄 35~79 岁,平均 57 岁;PS 评分 0~2 分为主。

病例入选标准:①签署知情同意书;②年龄>18 岁;③经病理学或细胞学证实为 NSCLC,所有患者均有 CT 或 MRI 客观证据;④至少已应用一个化疗方案失败的局部晚期或胸内外转移者,按照 1997 年国际抗癌联盟肺癌分期标准,ⅢB 期 32 例,Ⅳ期 54 例,分别使用过铂类、异环磷酰胺、吉西他滨、紫杉醇类药物;⑤用药期间不允许使用其他抗肿瘤治疗,可行止痛、吸氧等对症治疗;⑥血常规及肝肾功能、心电图检查基本正常;⑦预计生存期>3 个月。

分组:Ⅰ组(试验组),拒绝化疗或其他化疗药物治疗失败并同意自费使用厄洛替尼 26 例,其中初次接受治疗 6 例,其他化疗药物治疗失败 20 例。要求患者首次服药应住院观察,盐酸厄洛替尼口服 150mg,1 次/日,直至肿瘤进展、出现不能耐受的不良反应、死亡停药或患者要求退出。其他 60 例患者随机分为两组(Ⅱ组和Ⅲ组),每组 30 例。Ⅱ组接受多西他赛(艾素)+顺铂治疗。Ⅲ组接受吉西他滨

(泽菲)+顺铂治疗。各组年龄性别无明显差异。

治疗方法:①Ⅰ组(厄洛替尼组):盐酸厄洛替尼口服 150mg,1 次/日,餐前 1 小时或餐后 2 小时服用。口服盐酸厄洛替尼后出现 2 级以上的皮疹,应用氯雷他啶片口服。腹泻用洛哌丁胺胶囊或减少厄洛替尼的剂量能够缓解腹泻。同时治疗中以防老年患者出现严重脱水,给予适当补液及饮水,液体 3000ml 左右。30 天 1 个疗程,至少口服>1 个疗程。②Ⅱ组(多西他赛+顺铂):患者给予多西他赛+顺铂静滴,同时给予水化、利尿等处理,21 天 1 周期,连用 4 个周期。③Ⅲ组(吉西他滨+顺铂):患者给予吉西他滨+顺铂静滴,同时给予水化、利尿等处理,21 天 1 周期,连用 4 个周期。

观察指标:①临床症状缓解及体重增减情况,治疗前肿瘤相关症状,如气短、胸闷、咳嗽、呼吸困难、疼痛、乏力、睡眠、低热及食欲不振等,根据每次随诊主诉及对症治疗缓解情况(如止痛药和吸氧等)评价,症状消失定义为症状缓解。②客观疗效评价:按 NCI 实体肿瘤客观疗效评定标准(2000 年)分为完全缓解(CR)^[1]、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR+PR 为有效率,CR+PR+SD 为疾病控制率。同时观察生存期、疗效出现时间及疗效与病理的关系。③不良反应根据美国国立癌症研究所常见毒性标准评估^[2],分为 0~Ⅳ度,记录主要不良反应的发生率。④观察氯雷他啶片对厄洛替尼治疗后皮疹的改善情况。

统计学处理:采用 SPSS11.0 统计软件进行统计处理,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组间有效率的两两比较均采用 X^2 法检验,以 $P<0.05$ 作为统计学差异有显著性。

结果

临床症状评价:用药 1 个月后临床症状得到相应改善,3 组原有症状均有不同程度缓解,厄洛替尼组患者症状缓解、生存质量、疾病进展时间、中位生存期方面类似于与多西他赛+顺铂组、吉西他滨+顺铂组。见表 1。

客观疗效评价:26 例晚期 NSCLC 患者服用厄洛替尼后,有效率 26.92%,疾

病控制率 65.38%, $P<0.05$ 。见表 2。

表 2 26 例晚期 NSCLC 患者服用厄洛替尼后的客观疗效评价

疗效	n	百分比
CR	1	3.8%
PR	6	23.08%
SD	10	38.46%
PD	9	34.62%
CR+PR	7	26.92%
CR+PR+SD	17	65.38%

生存期:26 例随访患者中 1 例完全缓解,缓解期 5 个月,6 例部分缓解,缓解期 3~7 个月,10 例疾病稳定。中位生存期(MST)9.6 个月(95%可信区间 6.3~11.9),无进展生存期(PFS)5.1 个月(95%可信区间 3.4~7)。

疗效出现时间:最快的症状改善时间为服药后第 3 天,最长 12 天,平均疗效出现时间 5~8 天。

疗效与病理类型的关系:1 例 CR 患者为腺癌,6 例 PR 患者中 2 例腺癌,2 例为鳞癌,2 例为肺泡细胞癌,疗效与病理未发现明显差别($P<0.05$)。

不良反应:26 例患者应用厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 的主要不良反应为皮疹、腹泻,所有组中在化疗期间未出现难以治疗或不可逆转的恶性事件。见表 3。

表 3 26 例患者应用厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 不良反应

症状	n	反应率
皮疹	20	71.05%
腹泻	18	69.23%
皮肤干燥	6	23.08%
瘙痒	5	19.23%
恶心、厌食	6	23.08%
感染	2	7.69%
肺纤维化	3	11.54%

预防和治疗的结果:①1 级皮疹患者未予处理,自行缓解症状。2 级以上的皮疹患者,应用氯雷他啶片后,皮疹逐渐缓解。②腹泻用洛哌丁胺胶囊直至腹泻停止。同时治疗中以防老年患者出现严重脱水,给予适当补液及饮水,液体 3000ml 左右。经以上处理所有患者都能耐受不良反应,无停止应用盐酸厄洛替尼或减量。

讨论

近年来,随着人们对分子生物学技术

的提高和对肿瘤发病机制的进一步认识和理解,人们开始针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗,并称之为“分子靶向治疗”。分子靶向性药物不是以杀死肿瘤细胞作为目标,而是以一些在肿瘤细胞细胞膜上或细胞内特异性表达或高表达的分子为作用靶点,阻断其生长、转移或诱导其凋亡,而且同时降低了对正常细胞的杀伤作用^[3]。厄洛替尼对EGFR酪氨酸激酶有高度选择性,当浓度大于所需浓度的1000倍时,才开始抑制其他受体的酪氨酸激酶。厄洛替尼能使DiFi人结肠肿瘤细胞系的细胞周期停止在G0/G1期,p27上调,并促进细胞凋亡^[4]。本研究主要是观察厄洛替尼用于化疗失败的NSCLC患者的疗效与安全性。研究结果表明厄洛替尼的缓解率26.92%,疾病控制率65.38%,高于BR21研究中8.9%缓解率与45%的疾病控制率^[5],本研究中的中位生存期(MST)9.6个月,明显高于安慰剂生存期4.7个月,与BR21研究结果相一致。本研究中对于2级以上的皮疹,应用氯雷他定片取得显著疗效,都能耐受皮疹的发生。其另一个常见不良反应为腹泻,腹泻多为一次性发生,大多数可以通过洛哌丁胺来控制。

综上所述,厄洛替尼对晚期NSCLC有一定疗效,有良好的耐受性、安全性,以及对患者生活质量的提高早已得到广泛认可,相信随着临床研究的继续深入,以厄洛替尼为代表的EGFR抑制剂将会为NSCLC患者带来更多的临床获益,为这些患者提供了新的治疗机会,并有一定的生存获益。

参考文献

- 1 Townsley CA, Major P, Siu LL, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2006, 94(8): 1136-1143.
- 2 Mackenzie MJ, Hirte HW, Glenwood G, et al. A phase II trial of ZD1839 (Iressa) 750mg per day, an oral epidermal growth factor receptor -

tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Invest New Drugs, 2005, 23(2): 165-170.

- 3 Blackledge G, Averbuch S. Gefitinib (Iressa, ZD1839) and new epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. Br J Cancer, 2004, 90(3): 566-572.
- 4 Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase [J]. Cancer Res, 1997, 57(21): 4838-4848.
- 5 Gridelli C, Massarelli E, Maione P, et al. Potential role of molecularly targeted therapy in the management of advanced non small cell lung carcinoma in the elderly. Cancer, 2004, 101(8): 1733-1744.

表1 26例晚期NSCLC患者服用厄洛替尼后临床症状评价改善率

临床症状	例	改善率
气短、胸闷、咳嗽、呼吸困难	10	41.67% (10/24)
疼痛	10	55.56% (15/18)
睡眠	4	26.67% (4/15)
乏力	6	30.0% (6/20)
低热	7	41.18% (7/17)
食欲	4	20.0% (4/20)
体重增加	7	26.92% (7/26)
肿瘤缩小	7	27.0% (7/26)

纳洛酮联合血液透析抢救急性重症酒精中毒18例分析

韩福英

550700 贵州长顺县人民医院

doi: 10.3969/j.issn.1007-614x.2012.22.077

急性酒精中毒是常见的临床急症,由于其发病率高,重度中毒患者出现昏迷后病情危重,处理也较为棘手。血液透析作为治疗急性中毒的有效手段,国内部分医院已开始将其运用于重度酒精中毒的救治^[1,2]。2010年应用纳洛酮联合血液透析抢救急性重症酒精中毒取得满意疗效,现总结如下。

资料与方法

收治急性重症酒精中毒患者18例,男17例,女1例;年龄18~48岁,平均32.4岁。入院前均有1次大量酗酒病史,折合酒精200~500g(50°~60°白酒500~1000ml),饮酒后至就诊时间2~8小时,平均4小时,患者入院后立即给予平卧、吸氧、利尿、纳洛酮催醒,补液等综

合治疗,仍呈深昏迷,血压100/70~50~30mmHg,呼吸减慢,心率增快,皮肤湿冷,入院1~3小时内联合血液透析治疗。

治疗方法:所有患者均给予平卧、吸氧、保持呼吸道通畅、利尿及同时应用纳洛酮催醒,就诊后3小时内联合血液透析,采用血透机,用碳酸盐透析液进行透析,透析液流量500ml/分,血流量200ml/分,透析时间3~4小时,纳洛酮0.4mg静脉注射,继以0.8mg加入5%葡萄糖中静滴。

结果

18例患者均1次HD治愈,无HD急性并发症发生。HD1小时内清醒者12例,3小时内清醒6例,生命体征1~3小时内完全恢复正常18例均无消化道症状加重,有严重肺损伤者肺部啰音迅速消失,氮质血症者肌酐迅速降到正常。所有病例只透析1次,72小时内全部出院。

讨论

酒精的化学成分是乙醇,具有脂溶性,进入体内可迅速透过大脑神经细胞

膜,降低神经细胞活性,对中枢神经产生抑制作用。当过量酒精进入体内,超过了肝脏的氧化代谢能力,而在体内蓄积并进入大脑,另外乙醇代谢产物乙醛在体内与多巴胺结合成阿片样物质,使患者先处于兴奋状态,逐渐转入抑制状态。急性酒精中毒成人致死量为纯酒精250~500ml,其毒性作用为先致大脑皮层兴奋,继之皮层下中枢和小脑活动受累,最后使延髓血管运动中枢和呼吸中枢受抑制,严重者发生呼吸循环衰竭。纳洛酮为羟2-吗啡衍生物,是阿片样物质的内源性拮抗剂,可阻断阿片受体而防止乙醇中毒,对意识障碍患者有催醒作用,且催醒时间快。过去对于急性酒精中毒的治疗,大多采用洗胃、导泻、输液、利尿、醒脑等方法,事实上绝大部分急性酒精中毒昏迷的重症患者洗胃是不理想的,因为酒精在胃肠道吸收快,而酒后就诊时间一般2小时以上,此时酒精几乎全部进入血液,且这类患者胃中食物残渣太多,洗胃存在返流致窒息的危险,HD析治疗能迅速将血液中的乙醇交换到透析液中而排出体外,使机体内酒