

吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的安全性分析

李长颖^① 王 波^①

摘要:分析吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的安全性。对 92 例晚期非小细胞肺癌患者给予吉非替尼 250mg/d 口服治疗,应用至病情进展或不良反应不能耐受停药,评价其不良反应。结果 92 例患者中皮疹发生率为 67.39%(62 人),腹泻发生率为 25%(23 人),其中 1 例发生间质性肺炎,1 例出现急性肾功能不全,4 例出现转氨酶增高。吉非替尼对晚期 NSCLC 的疗效好,但可以出现皮疹,腹泻,肝肾损害,间质性肺炎等不良反应。

关键词:吉非替尼,非小细胞肺癌,安全性

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2012)06-0034-02

Gefitinib in Treatment of Advanced NSCLC of Security Analysis LI Chang-ying, WANG Bo. Dalian Dahua Group Ltd Hospital, Dalian 116031, China

Abstract: Analysis of Gefitinib in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) safety. In 92 cases of advanced NSCLC patients given Gefitinib 250mg daily treatment were followed up endpoint is either the disease progress or drug withdrawal because of adverse reaction. In 92 patients the rash occurs at a rate of 67.39% (62), diarrhea occurred at a rate of 25% (23), including 1 cases of interstitial pneumonia, 1 cases of acute renal dysfunction, 4 cases appeared transaminase. Gefitinib for advanced NSCLC curative effect is good, but can be a skin rash, diarrhea, liver and kidney damage, interstitial pneumonia and other adverse reactions.

Key Words: gefitinib, NSCLC, security

肺癌中 80% 为非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)。随着对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)蛋白激酶 C 等肺癌发生机制的深入研究,产生了吉非替尼等新型靶向治疗药物,目前研究表明吉非替尼对晚期 NSCLC 有明显疗效^[1]。本文旨在分析其安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

随访 2008 年 7 月至 2010 年 3 月我院收治晚期 NSCLC 患者 92 例。年龄为 47 岁~78 岁;79 例患者 EGFR 为突变型,13 例无法行 EGFR 监测;均经细胞学或组织学证实的晚期 NSCLC;其中腺癌 85 例,鳞癌 7 例;脑转移 23 例,肝转移 9 例,骨转移 18 例,胸腔积液 42 例;ZPS 评分为 0 分~2 分。治疗前血常规、肝肾功正常。均经过一线化疗 2 个周期~6 个周期,预计生存期>3 个月。

1.2 治疗方案及不良反应评价

吉非替尼 250mg/d 口服,连用至病情恶化、出现严重不良反应或死亡。采用电话、门诊复诊、病房复诊三种方式进行随访,随访时间为自治疗之日起至 2012 年 2 月 1 日或 PD 日。根据美国 NCI 常见毒性分级标准,每月做一次不良反应监测。

2 结果

见表 1。

表 1 吉非替尼治疗 92 例 NSCLC 患者不良反应

	I 度	II 度	III 度	IV 度	例数(%)
皮疹	49	11	2	0	62(67.39)
腹泻	17	5	1	0	23(25.00)
间质性肺炎			1		1(1.09)
转氨酶升高	3		1		4(6.50)
肾功能不全			1		1(1.09)
其他(口腔黏膜溃疡,脱发,恶心)			5		5(5.43)

3 讨论

近年来表皮生长因子受体的作用日益受到重视。吉非替尼是 FDA 最早批准的此类治疗肺癌的药物。作为酪氨酸激酶抑制剂,它主要与体内三磷酸腺苷竞争,与 EGFR 相结合来抑制肿瘤生长、转移及血管生长。下面对 92 例晚期 NSCLC 患者应用吉非替尼后出现的副反应逐一分析。

3.1 皮疹

皮疹是吉非替尼发生率最高的不良反应,本组中发生率为 67.39%,主要分布在头部、面部,均在用药 1 周内出现,其中 60 例皮疹为 I 级~II 级,患者可完全耐受。2 例患者出现 III 级不良反应,应用抗过敏药物后 3 天~5 天症状缓解。刘晓晴等的文献报道吉非替尼所致皮疹多出现在用药后的第一个月内,且皮疹与其药物的疗效呈正相关^[2],但有待进一步研究。对于皮疹的患者切忌挤压,以免感染,避免日晒及进食辛辣食物,若皮疹严重,应停药一段时间后再服用吉非替尼。

3.2 腹泻

应用吉非替尼腹泻也比较常见,本组结果为 25%,其中 22

①大连大化集团有限责任公司医院 辽宁大连 116031

人均均为 I 级~II 级腹泻,可耐受,1 例出现 III 级腹泻,后予止泻并补液后好转。笔者认为吉非替尼导致腹泻可能有以下原因:(1)吉非替尼抑制了肠道黏膜的 EGFR,增加了氯的分泌从而导致腹泻;(2)药物直接损伤肠道黏膜引起水、电解质等吸收障碍所致腹泻。

3.3 间质性肺炎

间质性肺炎是吉非替尼致命的罕见不良反应,本组中 1 例患者于用药第 11 天出现呼吸困难,行胸部 CT 检查提示双肺广泛的磨玻璃样阴影,后停用吉非替尼并应用大剂量甲强龙,呼吸机辅助通气等治疗患者呼吸困难好转。我国徐风华等分析了 1 106 个病例发生间质性肺炎的病例为 5 个,提示发生率^[3],相对于他们的研究本组的发生率较高,可能与样本相对较小有关,目前关于间质性肺炎的发生机制尚不明确,已知的机制是在急性肺损伤时 EGFR 上调参与肺组织的修复,而吉非替尼抑制了 EGFR 的上调导致肺损伤无法修复。关于胸部放疗的患者是否适合应用吉非替尼,我国祖卫等对 26 例 IV 期 NSCLC 的患者采用胸部放疗联合吉非替尼治疗进行了分析,结果未出现间质性肺炎的报道^[4],而辛秀琴等统计了吉非替尼对 43 名老年晚期肺癌的肺功能的影响,结果显示 11 名患者肺弥散功能下降,2 例患者发生肺间质性改变^[5],笔者认为肺部放疗的患者存在不同程度的放射性肺部损伤,吉非替尼本身可以因为抑制 EGFR 上调影响肺损伤的修复,所以肺癌放疗的患者尤其老年人应慎用吉非替尼。若患者应用吉非替尼期间出现呼吸困难,应立即停药并除外间质性肺炎方可继续用药。

3.4 转氨酶增高

本组中 4 例发生转氨酶增高,均出现在用药的 1 个月~2 个月,其中 2 例患者有脂肪肝病,停药并保肝治疗后肝功正常。提示我们如果患者高龄或患者本身存在肝脏疾病可能容易出现肝损害。对于严重肝脏毒副作用时需要剂量的调整,直到指标降到正常范围上限的 2.5 倍以下。

3.5 肾功能不全

(上接第 33 页)瘤血管。但 RFA 对肿瘤血管及血管间质有几乎相同的作用,对间质的破坏不利于肿瘤血管的再生,从而使 TACE+RFA 联合治疗的远期疗效优于单纯 TACE 治疗;(3)我国原发性肝癌患者 80%~90% 有慢性肝炎病史^[4],使肝功能及肝储备能力受到影响,TACE 治疗使肝功能受到损害,当联合一种治疗手段时肝功能尚能够充分代偿,而联合两种手段时,肝的储备能力及机体的耐受性将受到挑战。所以在选择临床治疗方案,尤其是 TACE+TAI+RFA 联合时,要充分考虑肝功能及肝脏储备能力的问题^[5]。

单因素分析表明肝功能,肝炎病毒抗原对生存率无显著影响,也说明 TACE, RFA, TAI 三种治疗手段对 ChildA/B 级和肝炎病毒抗原阳性者是安全的,耐受性良好。进一步进行多因素 Cox 回归模型分析,消除各因素之间相互影响,表明 TACE 治疗次数、分期、不同治疗方法是影响非手术原发性肝癌预后的独立危险因素,反映临床对不同病情患者针对性干预治疗的成效。另外本研究中患者生存率高于肝癌患者总体生存率,与本研究选择的患者均进行了积极的治疗,排除一般状态差,分期晚的患者可能有关。总之,本研究结果显示,适当 TACE 治疗次数、早期治疗、治疗手段适当联合,防止过度治疗将有助于进一步改善非手术治疗原发性肝癌患者总生存期。

本组中一例患者在用药第 17 天出现少尿,行相关检查后考虑药物相关性急性肾功能不全。停用吉非替尼并改善肾血流等治疗,肾功逐渐恢复至正常。吉非替尼所致肾损害的发生罕见,机制复杂,目前认为其发生机制可能为:肾脏组织存在一定的 EGFR 表达,维持肾小球、肾小管的功能,而吉非替尼破坏了这种平衡,引起肾损害,肾损害容易造成医护人员的疏忽,应引以为戒。

综上,吉非替尼治疗 NSCLC 的前景广阔,郭钊等的分析表明吉非替尼有疗效确切,不良反应低等优点^[6]。陈衍等总结了分子靶向治疗 NSCLC 的历程,认为将循证医学和个体化治疗结合起来能提高临床肿瘤治疗水平^[7]。本研究中大部分患者的不良反应无需处理,一部分患者经对症治疗后可继续服药。对于医务工作者来说掌握其不良反应并正确处理是至关重要的,同时应做到治疗个体化,这对于患者的生存的延长及生活质量有着重要意义。

参考文献

- [1] 罗湘江,马涛,尹清云.吉非替尼分子靶向治疗晚期肺腺癌 23 例临床观察[J].中国肿瘤临床,2009,36(12):672-674.
- [2] 刘晓晴,汤传吴,鲍云华.吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌 57 例临床分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2008,7(1):40.
- [3] 徐风华.吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J].中国循证医学杂志,2009,9(2):218-229.
- [4] 祖卫,张素英.放疗联合吉非替尼治疗 IV 期非小细胞肺癌疗效分析[J].现代肿瘤医学,2010,11(2):2150-2151.
- [5] 辛秀琴,于杜鹃,于敏.吉非替尼对老年晚期肺腺癌患者肺功能的影响[J].中国老年学杂志,2009,18(29):2300-2301.
- [6] 郭钊,裴建明.非小细胞肺癌靶向治疗的前途与困惑[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2009,30(8):60-61.
- [7] 陈衍,韩晟,刘文超.癌分子靶向治疗中的循证医学和个体化治疗[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2010,31(4):5-6.

作者简介:李长颖(1978—),女,辽宁大连人,主治医师,研究方向:肿瘤学。

收稿日期:2012-04-20

修回日期:2012-05-24

(责任编辑:高峰)

参考文献

- [1] 赵保安.原发性肝癌不同治疗方法的疗效分析[J].中国临床研究,2011,24(4):280-282.
- [2] Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M K, et al. Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: short term recurrences and survival[J]. Oncol Rep, 2004, 11(1):105-109.
- [3] Antoine Ménoret. Purification of recombinant and endogenous HSP70s [J]. Methods, 2004, 32(1):7.
- [4] 刘利波,冯军,张娟,等.乙型及丙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的临床研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2011,20(4):338-340.
- [5] Becker G, Soezgen T, Olschewski M, et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(39):6104-6109.

作者简介:李英华(1976—),女,吉林柳河人,主治医师,研究方向:肿瘤内科临床及肿瘤信号传导通路。

通讯作者:宋磊(1975—),男,辽宁本溪人,副教授,研究方向:肿瘤内科临床及肿瘤介入治疗。

收稿日期:2012-01-28

修回日期:2012-04-27

(责任编辑:王德顺)