

垂体-肾上腺轴调节,此时妇女卵巢萎缩,功能减退,由此途径分泌的雌激素量明显增加^[2],降低体内雌激素水平有利于乳腺癌的治疗。该患者由于手术时间年限较长,资料缺失,激素受体情况不明,加之年老体弱,已出现眼球、肺组织、骨全身广泛转移,不能耐受化疗,同时目前乳腺癌出现远处转移部位,多为肺、肝脏、骨、颅脑,而眼球转移病例非常罕见,据相关资料报道,不足 0.5%,明确诊断后又不具备手术治疗的指征,所以治疗方案的选择非常艰难,属于诊断性治疗,芳香化酶抑制剂-来曲唑已成为目前绝经后乳腺癌患者辅助内分泌治疗

的标准用药之一,此类药物主要适用于绝经后妇女,对于全身状况不佳、体虚的患者可作为治疗复发转移乳腺癌的一线用药。

参 考 文 献

- [1] 范宇,付丽. 雌激素受体与乳腺癌. 诊断病理学杂志,2007,14(2):81-85.
- [2] 候天,吴万敏,李碧丽. 乳腺癌与雌激素、生长激素相关性的研究进展. 内蒙古医学院学报,2008,30(6):67-70.

晚期肺腺癌易瑞沙治疗病例介绍并文献复习

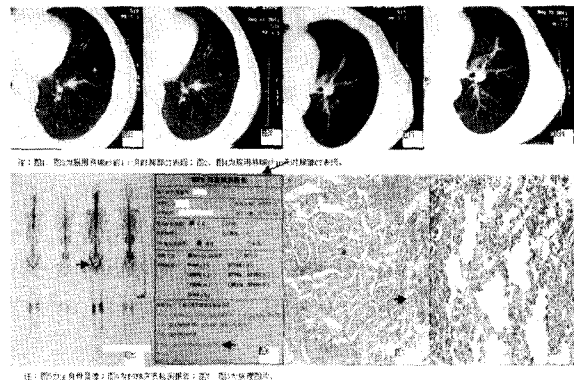
边翠霞 王秀梅 张波

近 50 年来,肺癌的发病率和病死率均迅速上升,世界各国特别是工业发达国家,死于癌症的男性患者中肺癌已居首位。在非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)中,肺腺癌已成为最常见的病理类型,多数患者确诊时已是晚期,失去了手术机会,因此预后较差。对于晚期 NSCLC,目前推荐的一线化疗方案是以铂类为基础的联合化疗,其中位生存期为 8~11 个月,1 年生存率约 35%^[1]。尽管不断有新的细胞毒药物出现,但是晚期 NSCLC 的疗效仍然难以实现质的提高,需要不同作用机制的药物代替传统化疗药。近年来,分子靶向治疗在肿瘤治疗领域取得了显著的成就,目前表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)是发展最有成效的治疗靶点。选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)拮抗剂的临床应用,开创了 NSCLC 治疗的新途径。易瑞沙(Iressa)是第一个被批准上市应用于治疗晚期 NSCLC 的靶向药物,适用于 EGFR-TK 基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗,或用于既往接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗。现将我院一晚期肺泡细胞癌易瑞沙治疗病例疗效介绍如下。

患者,男,46 岁,无吸烟史。因咳嗽、咯血 2 月,于 2010 年 3 月胸部 CT 示右下肺占位并空洞形成,行右肺下叶切除术,病理示细支气管肺泡癌,术后常规给予顺铂+紫杉醇化疗 4 周期,于 2011 年 3 月出现头痛、恶心、视物模糊,颅脑 CT 示多发脑转移,遂予全脑放疗同步顺铂+培美曲塞化疗 6 周期,复查颅脑 CT 脑转移灶消失,但胸部 CT 肺内出现多发转移灶,予以重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)15 mg/d,治疗 14 d,无改善,肺内转移灶逐渐增多、增大,并出现右侧腰腿痛,骨扫描示胸 12 椎体异常核素浓聚灶(考虑骨转移),疼痛剧烈难忍,盐酸二氢埃托啡 20 μg 舌下含化 Q3 h。于 2011 年 7 月 26 日 EGFR 突变检测示 19-del(Y)。于 8 月 10 日开始服用易瑞沙 250 mg/d,当日即显效,腰腿疼痛明显减轻,从服用易瑞沙当日起未再服用镇痛药,第三日疼痛完全缓解,精神好转,进食改善,体力恢复,于 8 月 21 日复查胸部 CT 肺内转移灶明显减少并缩小。服药 11 d 出现全身瘙痒,前胸及面部出现疮样皮疹,服用地氯雷他定后减轻。

讨论:EGFR 在正常细胞和许多实体瘤细胞均有表达,在 NSCLC 中,EGFR-TK 约占 40%~80%,对肿瘤的生长、转移、血管生成及对放化疗的抗拒起着重要作用^[2],其过度表达常

与预后不良相关。易瑞沙通过竞争性结合 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^[3]。



在 II 期的两个关键的多中心随机试验 INTACT1 和 INTACT2 中均分别使用了 250 mg/d 和 500 mg/d 两个剂量级对晚期或转移性的 NSCLC 经铂类化疗失败后的二、三线单药治疗,结果发现两个试验的有效率分别为 18.4% 和 11.8%,疾病控制率分别为 54.4% 和 42.2%,症状改善者为 40.3% 和 43.1%,而对这部分化疗耐药患者的中位生存期达 7.6 个月和 6.5 个月,两个试验均证实了对 NSCLC 的疗效并显示易瑞沙的不良反应较轻微^[4,5],40% 以上的患者症状得到明显改善,在亚裔人群中的有效率更高。另两个 III 期临床随机研究 INTACT1 和 INTACT2 比较了易瑞沙+化疗和单用化疗的疗效,结果发现易瑞沙并不增加化疗的疗效,提示不存在与化疗药的协同作用^[6,7]。

易瑞沙的主要毒副作用为轻度至中度皮疹和腹泻,少数病例可出现谷丙转氨酶升高、呕吐、食欲下降、口腔炎等临床表现,大多数都很轻微,停药即可逆转。但是,也有日本学者报道了首例因服用易瑞沙而导致严重间质性肺部疾病(ILD)而死亡的病例。患者给药 8 d 后即出现呼吸困难,尽管给予大剂量类固醇治疗,但仍然在给药 130 h 后死亡。尸检发现肺组织出现弥漫性肺泡损伤(DAD)^[8]。因此,医生在使用易瑞沙治疗 NSCLC 时应格外留意这一罕见但却致命的不良反应的发生。

EGFR 在多种恶性肿瘤包括 NSCLC 中高表达,与肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、粘附、侵袭、转移和肿瘤细胞的凋亡等密切相关。实验室和临床研究都表明,易瑞沙的疗效与 EGFR 的表达及 EGFR 的磷酸化不相关,与 EGFR 突变密切相关

关,易瑞沙治疗有效者多有 EGFR-TK 活化区及其附近突变,而易瑞沙治疗无效者均未发现突变^[15]。EGFR 突变特征为 19 外显子的缺失突变或 18 和 21 外显子的替代突变,发生于 18 外显子的点突变引起替代突变(G719A),发生于 19 外显子的多个核苷酸框架缺失突变,引起多个氨基酸的缺失,发生于 21 外显子的点突变引起 858 位点氨基酸替代突变(L858R)。80% 的 EGFR 突变发生于外显子 19 和外显子 21^[9]。

一项关于的 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变研究显示,除发现 48% 的 NSCLC 患者的 EGFR 基因有突变外,有任何细支气管肺泡癌(BAC)特征的 EGFR 突变率明显高于普通肺腺癌,其突变率分别为 66% 和 21%^[10],指出 BAC 类型肺癌 EGFR 突变的高发生率。

尽管易瑞沙对部分晚期化疗失败的 NSCLC 有较好的疗效,但仍有相当病例无效,主要原因是肺癌的发生机制常是多靶点,目前尚缺乏预测易瑞沙敏感性的有效手段。根据以往多中心临床试验,分析易瑞沙疗效和患者的临床特征发现,在亚裔,非吸烟者,女性,腺癌,分化较好的肿瘤,尤其是肺泡细胞癌患者中,易瑞沙有明显疗效^[11]。

本例患者为 BAC,基因测序显示 19 外显子缺失突变,易瑞沙治疗显效快且效果明显,症状迅速改善,肺内转移灶明显减少并缩小。此例病例说明有 BAC 特征的肺腺癌 EGFR 突变率高,针对 EGFR 突变的病例易瑞沙疗效明显。建议为排除盲目无效而又昂贵的 EGFR-TKI 滥用,在当前临床上应该强调开展肺癌组织的 EGFR 基因测序进行分子靶向治疗。

参 考 文 献

- [1] Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa) in non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2002, 7 Suppl 4: 9-15.
- [2] Kholodenko BN, Demin OV, Moehren G, et al. Quantification of short term signaling by the epidermal growth factor receptor. *J Biol*

Chem, 1999, 274 (42): 30169-30181.

- [3] Yarden Y, Sliwkow SK. M. X. Untangling the ErbB signaling network *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 127-137.
- [4] 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. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (12): 2237-2246.
- [5] Kris MG, 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. *JAMA*, 2003, 290 (16): 2149-2158.
- [6] 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 1. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (5): 777-784.
- [7] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (5): 785-794.
- [8] Argiris A, Mittal N. Gefitinib as first line compassionate use therapy in patients with non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, 2004, 43 (3): 317-322.
- [9] Pao W, and Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol*, 2005, 23, 2556-2568.
- [10] Hsieh RK, Lim KH, Kuo HT, et al. Female sex and bronchioalveolar pathologic subtype predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Chest*, 2005, 128 (1): 317-321.
- [11] Kaneda H, Tamura K, Kurata T, et al. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2004, 46: 247-2454.

2 例头孢曲松钠过敏反应分析

杨秀琴 乔金兰

【摘要】 目的 头孢曲松钠过敏反应的发生情况及探讨进行皮肤敏感性实验的必要性。**方法** 头孢曲松钠使用情况,药物过敏。**结果** 未做皮肤敏感实验出现轻度过敏反应,如红斑皮肤瘙痒等。**结论** 使用头孢曲松钠前进行皮肤敏感性实验,可防止药物过敏反应,保障患者的用药安全。

【关键词】 头孢曲松钠;皮肤敏感性实验;药品说明书;中华人民共和国药典临床用药须知

头孢曲松钠是抗菌谱广长效,杀菌力强,通过抑制细胞壁的合成产生抗菌作用,对革兰阳性菌和阴性菌均有较强的杀菌作用,对 β -内酰胺酶(包括青霉素酶和头孢菌素酶)有较高稳定性,不良反应相对较少的优点,在临床得到了广泛使用。目前在使用头孢曲松钠前是否进行皮肤敏感实验存在两种不同意见。

关于头孢曲松钠皮肤敏感实验问题,存在着《中华人民共和国药典临床用药须知》与《药品说明书》不一致情况,《中华人民共和国药典临床用药须知》是禁用于对本类或其他头孢菌素类抗生素过敏的患者,在使用前详细咨询头孢菌素类,青

霉素或其他药品过敏史,慎用于青霉素过敏的患者各个厂家的头孢曲松钠药品说明书不尽相同。大多数药品说明书规定:禁用于对头孢菌素类抗生素过敏的患者,最好注射前做皮肤敏感实验,这种不同的头孢曲松钠皮肤敏感实验规定,常令医师无从适从,左右为难,本文讨论这个老话题,认为如此大量的人群使用头孢曲松钠,若没有进行皮试的必须而进行皮试,可能造成大量人力和物力的浪费,若有皮试的实验而未做皮试,可能造成一个非常大的用药安全因素,危及患者的健康。作为医学工作者,有必要弄清楚这个问题,以保证用药安全。

1 临床资料

1.1 病例一 患者某女 24 岁 主因“咳嗽,咳痰一周,伴乏力纳差”,患者因受凉后出现咳嗽,咳白色粘咳嗽痰,无血痰及铁锈色痰,无发热畏寒,无恶心呕吐,无声音嘶哑,无盗汗及午