

厄洛替尼治疗30例晚期非小细胞肺癌临床观察

马丽霞 朱晶 刘显红

[摘要] 目的 探讨厄洛替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应。方法 对30例既往接受化疗失败非小细胞肺癌患者给予口服厄洛替尼150mg/天,直到疾病进展或其它原因停药。结果 对本组30例患者进行评价疗效,总有效率为23.3%,疾病控制率76.7%,(0例CR,7例PR,16例SD)。未观察到疗效与性别、年龄、一般状况、吸烟、分期及既往治疗等临床特点有相关性。中位随访时间为(6周~63周)。厄洛替尼的不良反应可耐受,主要表现为皮疹。结论 厄洛替尼治疗非小细胞肺癌有效,对于晚期非小细胞肺癌的疗效显著,不良反应轻微。

[关键词] 非小细胞肺癌;厄洛替尼;靶向;治疗

[Abstract] Objective to study the efficacy and adverse events of Erlotinib for treatment for advanced non-small cell lung cancer. Method 30 patients were enrolled who had failed from previous chemotherapy take the Erlotinib 150mg per day .All the patients took Erlotinib 150mg per day untile to disease progress or else courses. Result all the patients can be evaluated , total efficacy rate is 23.3%, disease control rate is 76.7% (no patient CR, 7cases PR, 16 cases SD. NO relation between the efficacy and sex, age, general condition ,smoking , stage and previous therapy. Median following time is six weeks to sixty-three weeks. Main adverse effects of Erlotinib is rash. Conclusion erlotinib is effective for non-small cell lung cancer , especially for advanced non-small cell lung cancer, the adverse of Erlotinib is slighted , which can be endured.

[Key Words] non-small cell lung cancer;Erlotinib;Targeted;therapy

肺癌发病率逐年上升,已成为人类癌症死亡的首要原因,发达国家肺癌的5年生存率约12%~15%^[1],在我国则更低。肺癌中约80%是非小细胞肺癌,晚期非小细胞肺癌如果不治疗,中位生存期约4~5个月,1年生存率低于10%。晚期非小细胞肺癌标准一线化疗方案优于最佳支持治疗,能有效延长中位生存

期,提高1年生存率。但目前以铂类为基础的化疗疗效似乎达到一个平台,其客观有效率约30%,中位生存期8~9个月,1年生存率30%~60%^[2]。尤其老年患者,由于身体本身抵抗能力较差,其它并发症较多。目前临床多推荐一线化疗采用单药的化疗,靶向治疗是针对可能导致癌变的环节,如细胞信号传导通路,原癌基因和抑癌基因、细胞因子及受体、自杀基因等,从分子水平来逆转恶性生物行为,从而抑制肿瘤细胞生长增殖,甚

作者单位:130012 吉林省肿瘤医院内一科(马丽霞 朱晶 刘显红)

上所述,重在“治本”,而“治本”之先,是辨证求本。亦即四诊合参,求其病之本源。在临床辨证论治的基础上,结合辨病论治,能更贴切地达到“治病求本”的效果。既往,辨病论治指的是在确立疾病的诊断之后,根据疾病确定治疗的原则。它是针对比较简单的疾病来说,可以划定一个单一的治疗方法。而多数疾病都是比较长的过程,在这个过程中,每个阶段的病理变化都不尽相同,很难确定单一的治疗方法。因此,只能根据疾病发展过程中每一阶段的病理概括来确定治疗方针,也就是说,不是根据“病”,而是根据“证”来确定治疗方法。所以,对于大多数疾病来说,都很难做到单纯的辨病论治。而现代在临床发展中,临床医师根据临床实践,进一步发展了辨病论治的含义。各种疾病均有其自身特有的疾病本质,按照其自身的病理机制规律发生发展,临床医学工作者根据疾病自身的发生、发展和转归的规律,在不同的阶段确立相应的治疗方法,进行临床医疗实践。而且,随着现代中药药理学研究进展,人们更多地在辨证的基础上加用一些治疗疾病本身的药物,疗效得到进一步提高。如对癌症患者的治疗中,人们常常在辨证的基础上加用具有抗癌作用的中药来进行治疗。对痛风患者,也往往在临床辨证的基础上,加用一些具有降低血尿酸水平的中草药。对糖尿病的治疗、高血压的治疗等。可见,辨证论治与辨病论治相结合,则更加符合疾病自身的发展、转归规律,从而达到最佳的疗效。

附病案三^[3]:刘XX,男17岁,患者于3月中旬劳动后,淋浴感寒而致发热(39℃),经西药治疗两周发热仍未退。住院期

间,每日下午体温波动于38.5℃上下。经西医多种检查未能明确诊断。发热至今已三月余。来诊时每天下午4点至夜间2点发热(38.5℃),烧前先得恶寒,继而身热,无汗,伴有头晕,咽干,胸部觉隐痛,随后汗出热退,饮食尚可,二便一般。舌苔自厚,质红。脉细稍数,略显浮象。辨证:阴虚发热,营卫不和。治法:养阴清热,调和营卫。方药:青蒿10g,鳖甲10g,秦艽6g,地骨皮12g,玄参12g,银花15g,天花粉15g,鲜生地12g,丹皮10g,赤白芍各10g,僵蚕6g,鲜石斛30g,灯芯1.5g,桂枝3g,甘草6g,鲜茅根30g,银柴胡3g。服上方4剂后,热势稍减,下午体温38.9℃,胸部时痛,脉滑稍数,上方去桂枝加常山3.5克,银柴胡改为3.5克,继服6剂。7d后药后曾有2d体温正常,后又达38℃,苔白较厚,脉细数。患者日晡发热,属于阳明气机不畅,积热不清,上方加焦槟榔10g,蝉蜕3.5g,继服6剂。7d后烧未大作,昨日体温37℃,右侧耳痛,流黄水(素有中耳炎),别无不适,脉沉细稍数,舌苔白,上方再进4剂。此后近日发烧未作,一般情况良好。■

参考文献

- [1] 张景岳.景岳全书[A].见:李志庸.张景岳医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:896-901.
- [2] 周子干.中国医学大成·慎斋遗书[M].北京:中国中医药出版社,1997:394-396.
- [3] 焦树德.关幼波临床经验选[M].北京:人民卫生出版社,2006:75-76.

至死亡的一种全新的生物治疗模式。随着人们对信号转导系统及与之相关的分子靶点药物研究不断深入,靶向治疗已成为一种极有发展前景的肿瘤治疗模式。

厄洛替尼(特罗凯)是一种小分子物质,为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),选择性EGFR抑制剂。在晚期NSCLC二、三线治疗的大样本III期临床试验(BR.21)中证实,特罗凯(150mg/日)单药治疗能显著延长患者的生存期。现报告我院厄洛替尼治疗30例晚期非小细胞肺癌患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 入组标准 年龄18~75岁,PS0-2,病理证实ⅢB、IV期非小细胞肺癌,排除合并有小细胞肺癌患者,分期参照国际抗癌联盟(UICC)制定的肺癌TNM分期(第6版)标准进行分期。至少已完成2个周期以上标准含铂方案一线化疗的晚期非小细胞肺癌患者,且化疗疗效为稳定、部分缓解、完全缓解,预期寿命大于12周。既往治疗毒性已恢复。签署知情同意书。均有可测量病灶。

1.2 临床资料 自2007年8月~2009年5月,有30例晚期非小细胞肺癌病人接受厄洛替尼治疗,其中腺癌20例,鳞癌8例,细支气管肺泡癌2例,均为二线治疗,吸烟者5例,非吸烟者15例,男性21例,女性9例。

1.3 治疗方法 厄洛替尼150毫克,口服,每日1次,服药至疾病进展。

1.4 疗效评价 治疗前两周完成疾病评估,治疗后第4周期复查,根据实体瘤疗效评价标准(RECLST)标准评价疗效近期疗效,分别为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。

2 结果

2.1 疗效 30例患者服用厄洛替尼时间最短4周,最长大于63周,经治疗后30例病人肺部病灶总有效率为23.3%,疾病控制率76.7%,(0例CR,7例PR,16例SD)。至2009年5月,所有病人均健在,无疾病进展。

本表所有患者目前均继续接受厄洛替尼治疗。100%的患者接受特罗凯治疗的时间超过4周。

3 讨论

肺癌是肿瘤相关死亡的第一大杀手,非小细胞肺癌占有所有肺癌患者的85%,多数确诊时已失去手术机会,因此晚期NSCLC预后差,5年生存率不足15%。近二三十年来,随着对肿瘤发生及其进展的理解加深,肿瘤药物治疗正处于从单纯细胞毒性攻击到分子靶向调节的过渡时期,分子靶向药物已成为治疗癌症的新武器。靶向治疗是近年来肿瘤治疗学领域里程碑性的进展,选择性抑制特定肿瘤细胞是靶向治疗区别于其它治疗策略的关键特征。目前研究最深入,临床应用最多的是针对表皮生长因子受体(EGFR)的小分子酪氨酸激酶抑制剂,主要包括吉非替尼和厄洛替尼^[3]。

厄洛替尼是目前研究比较成熟的靶向药物之一,为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。厄洛替尼可有效治疗晚期非小细胞肺癌,包括延长患者生命,改善生活质量,延迟临床症状的进展。一项多中心、单组、II期临床试验结果表明,53%患者生活质量得到改善,45%患者症状有所缓解,治疗后,气短由17.6%降至2.2%,咳嗽由24.7%降至8.8%,且症状的改善在短期内即可见效^[3]。

晚期NSCLC、生活状况评分为2分的患者生存率更低。因药物毒副作用的关系,单药或联合用药化疗收效甚微。靶向药物治疗如EGFR酪氨酸激酶抑制剂作为治疗药物因其耐受性较好而可获得一

表1 基线特征

	临床资料	例数
性别	女	9
	男	21
年龄	≤50	5
	50~69	13
	≥70	12
分期	ⅢB期	12
	IV期	18
PS	0~1	14
	2	16
组织学类型	腺癌	20
	细支气管肺泡癌	2
	大细胞癌	0
	鳞状细胞癌	8
	其它	0
既往化疗方案	一线特罗凯	0
	二线特罗凯	30
吸烟状态	既往吸烟或现在吸烟	5
	非吸烟	15

表2 治疗时间

累积治疗时间(周)	N=30(%)
≤4	0(0)
>4~8	10(33.3)
>8~16	7(23.3)
>16~26	8(26.7)
>26~63	3(10)
>63	2(6.7)

表3 近期疗效

	CR	PR	SD	PD
例数	0	7	16	7
%	0	23.3	53.3	23.3

表4 特罗凯相关皮疹发生率[N=7(%)]

事件	任何程度 N(%)	1~2度 N(%)	3~4度 N(%)
皮疹	23(70)	23(70)	0(0)

注:CTCAE3.0 痤疮样皮疹分级:1度:无需治疗,2度:需治疗。3度:伴疼痛、毁容、溃疡或脱皮,4度:—,5度:死亡。

定益处。对先前未行化疗的晚期NSCLC患者的II期临床试验结果表明:总体疾病控制率43%,其中完全缓解率1%,部分缓解率7%,病情控制率35%。1年生存率为22%,中位生存期5.0个月^[4]。如果将EGFR作为入组患者的参考指标之一,则治疗效果将更鼓舞人心。

本组30例患者均为吉林省本地人,均为晚期非小细胞肺癌化疗失败后给予口服厄洛替尼,客观有效率为23.3%,疾病控制率76.7%,其中1例病人生存期已大于63周,继续服用厄洛替尼至今。口服厄洛替尼近期主要不良反应为皮疹,本组病人23例有70%出现1~2度皮疹,皮疹出现与治疗效果正相关^[5],本研究治疗效果较好,

(下转第161页)

3.1.2 双胍类 双胍类有二甲双胍。不良反应：主要为胃肠道反应，如口干、口苦、金属味、食欲降低、恶心、呕吐、腹泻等，餐中或餐后服药可减轻其不良反应，坚持服用一段时间后，不良反应可减轻或消失。

3.1.3 α -葡萄糖苷酶抑制剂 有阿卡波糖、伏格列波糖，应在进食第一口时嚼碎服用。不良反应：胃肠反应，如腹胀、排气增多或腹泻，治疗一个时期后可减轻。单用本药不会引起低血糖，但若与磺脲类或胰岛素合用，仍可发生低血糖，一旦发生，应直接用葡萄糖处理，进食双糖或淀粉类食物无效。

3.1.4 胰岛素增敏药 有罗格列酮、吡格列酮。不良反应：主要为水肿，心力衰竭或肝病者不用或慎用。

3.2 胰岛素 按起效作用快慢和维持作用时间分为速(短)效、中效、长(慢)效。速(短)效胰岛素即普通胰岛素，应在餐前20~30min皮下注射，患者或家属应在护士的指导下学会胰岛素的注射技术，腹壁注射吸收最快，其次分别为上臂、大腿和臀部。注射后应及时进食，防止低血糖发生。胰岛素不能冰冻保存，应避免温度过高、过低(不宜 $<2^{\circ}\text{C}$ 或 $>30^{\circ}\text{C}$)及剧烈的晃动。如需混合使用速、中(长)效胰岛素，应先抽速效胰岛素，再抽中(长)效胰岛素，以免影响速效胰岛素的作用时间。胰岛素主要不良反应是低血糖反应。患者一旦出现心慌、软弱、多汗、颤抖、极度饥饿等症状时，应立即平卧，口服糖水或糖果、饼干，根据症状的轻重确定食量，如15~20min未缓解，应再次进食。若联用了 α -葡萄糖苷酶抑制剂，则必须口服葡萄糖，最好静脉注射。

4 血糖及有关指标监测

应用便携式血糖计经常观察和记录三餐前及睡前血糖、加测餐后2h血糖，每月至少1次测夜间3点的血糖，为医生调整药量提供参考依据。此外，每2~3个月定期复查糖化血红蛋白A1c(GHbA1c)，每三周复查果糖胺(FA)，以了解糖尿病的控制程度，以便及时调整治疗方案。每年1~2次全面复查，着重了解血脂水平，心、脑、肾、神经功能和眼底情况，以便于及早发现大血管、微血管并发症，给予相应的治疗^[3]。

5 对社区糖尿病的预防防治

5.1 经常开展糖尿病防病知识健康教育 知、信、行是社区医师工作的重点。结合本社区发病以小学和文盲文化程度发病高的特点，首先社区中心要对本地区的慢性疾病定期讲授健

康教育课，传播糖尿病防治知识，用通俗易懂的语言进行宣传，使糖尿病患者了解糖尿病的生理、病理变化，相信糖尿病只要合理用药、控制好饮食、适量运动、是能够得到有效的控制并能防止并发症的发生。使病人自觉进行饮食和体重控制，改变自己不良的生活习惯，养成健康的生活行为，提高生活质量。

5.2 提倡个性化防治方案 在慢性病门诊接诊中，对社区65岁以上年龄的高发性特点，针对个人现有疾病和现有疾病的治疗，合理用药，尽量避免药物不良反应的发生。制定个体化的防治方案。即符合病人个性特点的健康教育处方、个性化的饮食方案和运动处方，使病人易于接纳。树立正确的疾病观，规范治疗，约束自己不良的生活方式和 unhealthy 的行为，达到自我控制和管理糖尿病的目的。

5.3 开展经常性的血糖检测 教会病人简单的血糖自我检测法，防止血糖过高或过低。对一些慢性病病情控制的比较理想的病人，请他们交流控制糖尿病的心得，为其他病人树立战胜疾病的信心和勇气。

5.4 进行社区巡诊 定期派全科医生下社区进行巡诊，发现一些慢性病的高危因素，给予必要健康指导或督促其进行疾病排查，及时发现早期病人，使之及时得到应有的治疗和照顾，疾病向良好的方面转化，得到治愈和康复。以上是对糖尿病在社区内进行防治的探讨，还有待在社区实践中进一步提高和完善。

总之，对于糖尿病、高血压等社区慢性病病人，社区医务人员的工作不应限于传统的疾病治疗和护理，而应重视教会病人如何预防疾病、对待疾病，如何坚持正确治疗，坚持正确的生活习惯。因此做好行为实施方面的治疗、防治，不仅能提高患者遵医的自觉性，使患者积极主动参与到健康的维护计划中来，减少和延缓并发症，而且能提高治疗效果，减少医疗费用。■

参考文献

- [1] 张翔. 糖尿病患者的社区管理和早期预防[J]. 中国现代医生 2009, 39(5): 69-71.
- [2] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 787.
- [3] 纪立农. 糖尿病的临床与基础研究进展和展望. 2004科学发展报告[R].

(上接第154页)

可能与大多数患者为腺癌有关。腺癌对厄洛替尼相对敏感^[6]。

本组病例研究验证了在其它临床研究中观察到的特罗凯良好的耐受性。未出现因治疗相关的严重不良事件而停药。特罗凯耐受性良好，目前入组患者可给予全剂量治疗(150mg/d)。本组病例虽然相对，初步疗效分析预示在非小细胞肺癌化疗失败患者应用特罗凯具有良好的耐受性和效果，结果令人鼓舞。■

参考文献

- [1] 陆舜, 李子明. 肺癌靶向治疗—来自亚洲的数据[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(1): 8-13.
- [2] Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(Suppl): 226-243.

[3] Heimberger AB, Learn CA, Archer GE, et al. Brain tumors in mice are susceptible to blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) with the oral, specific, EGFR-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa). Clin Cancer Res, 2002, 8(11): 3496-3502.

[4] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.

[5] Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(13): 393-3921.

[6] Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib. Quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR21[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3831-3837.