

吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察

包晓金

【摘要】目的 观察吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性。**方法** 对 70 例化疗失败、不宜化疗及不愿意化疗的非小细胞肺癌患者用吉非替尼治疗,对其临床疗效、不良反应及患者生存状况进行评价。**结果** 治疗结束后随访 3~20 个月,客观有效率为 38.6%,临床获益率为 61.4%,且不良反应较小。**结论** 吉非替尼是一种良好的靶向治疗非小细胞肺癌的药物,疗效好,可明显地提高患者的生活质量,具有良好的临床应用前景。

【关键词】 吉非替尼;靶向治疗;肺癌,非小细胞

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3296(2011)01A-0046-02

肺癌是我国常见的肿瘤之一,是病死率与发病率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占 80%,并且发病率逐年上升。手术是治疗 NSCLC 的有效手段,但 60% 的患者就医时已为临床晚期不宜采用手术治疗,采用化疗手段仅能降低患者的死亡风险,患者的中位生存期较短且药物不良反应大,效果不甚理想^[1]。随着生命科学技术的发展,靶向治疗已经成为近年肿瘤学界研究的热点,分子靶向药物为治疗晚期患者提供了一个新的思路^[2]。我院自 2008 年 1 月-2010 年 1 月对 70 例化疗失败、不宜化疗及不愿意化疗的 NSCLC 癌患者用吉非替尼治疗,疗效较满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 70 例 NSCLC 癌患者,其中男 37 例,女 33 例;年龄 21~79 岁,中位年龄 61.3 岁。其中病理类型为腺癌 46 例,鳞癌 14 例,细支气管肺泡癌 7 例,腺鳞癌 3 例。

1.2 入选标准 所有病例均符合以下条件:年龄 > 18 岁;根据国际抗癌联盟肺癌分期标准分期为 III B 与 IV 期 NSCLC;有 1 个或 1 个以上可评估病灶;患者的生存预期 > 3 个月;治疗前 2 个月内未针对肿瘤进行治疗;患者心、肝、肾及骨髓造血功能基本正常;血常规及常规生化检查正常;签署知情同意书。

1.3 治疗方法 所有患者于早餐后 30min 口服吉非替尼 250mg/d,服药前后 1h 不服其他药物,治疗过程不使用抑制胃酸药物,持续服用至病灶进展或出现不可耐受的不良反应。服药后 2 个月评价临床疗效。

1.4 疗效评价标准

1.4.1 近期疗效:服药 2 个月后,按照 WHO 实体瘤近期疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD),客观有效为 CR+PR;临床获益为(CR+PR+SD)持续 3 个月以上。

1.4.2 生存质量评价:依据临床受益反应(CBR)标准,从体质量、疼痛(VAS 法)及健康状况(KPS 法)3 方面评价患者生存质量,各项评价治疗为体质量增加 ≥ 7%,镇痛药用量减少 ≥ 50%,体力状况改善 ≥ 20 分。若持续 4 周以上 2 项指标好转,或者 1 项指标好转 1 项稳定即有反应,若 2 项指标都无变化即为稳定,若任何 1 项指标恶化即为无反应。体力状况及镇痛药用量均稳定,持续 4 周以上非体液滞留的体质量增加 ≥ 7% 为有反应,体质量稳定或下降为无反应^[3]。

1.4.3 不良反应:不良反应评价依据 1992 年 WHO 标准分为

0~IV 级,每 30 天复查血常规及肝肾功能,每 60 天进行评估。

2 结果

2.1 近期疗效 随访 3~20 个月。其中 CR 3 例占 4.3%;PR 24 例占 34.3%;SD 16 例占 22.9%;PD 27 例占 38.6%。客观有效为 27 例占 38.6%,临床获益为 43 例占 61.4%。见表 1。

表 1 70 例 NSCLC 患者近期疗效比较 [例(%)]

病理类型	例数	CR	PR	SD	PD
腺癌	46	1(2.2)	18(39.1)	10(21.7)	17(37.0)
鳞癌	14	2(14.3)	1(7.1)	4(28.6)	7(50.0)
细支气管肺泡癌	7	0	4(57.1)	1(14.3)	2(28.6)
腺鳞癌	3	0	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
合计	70	3(4.3)	24(34.3)	16(22.9)	27(38.6)

2.2 生存质量评价 70 例患者中 3 项指标均有改善者 13 例,二项指标有改善者 17 例,一项指标有改善者 19 例,主要表现为镇痛药用量减少及体力状况改善。

2.3 不良反应 70 例患者中,与药物相关的不良反应依次为:皮疹 31 例(44.3%),腹泻 20 例(28.6%),恶心 19 例(27.1%),乏力 9 例(12.9%),皮肤干燥 7 例(10.0%),其他如关节痛、口腔溃疡及发热发生率均 < 5.0%。实验室指标检查未出现明显骨髓抑制及肝肾功能异常。

3 讨论

NSCLC 常见的治疗手段有化疗、放疗及手术治疗,但 NSCLC 早期症状不易发现,住院治疗的患者多为中期及晚期,一般采用化疗手段治疗。化疗手段所采取的药物一般为铂类、多西他赛及培美曲塞等细胞毒性类药物,主要靠抑制细胞的有丝分裂,特异性很差,有很强的不良反应,预后较差,总有效率均不足 50.0%,完全缓解率及生存率低^[4]。

选择性靶向药物治疗 NSCLC 能够克服常规化疗的弱点,药物可以选择性地运送至特定部位,特异性针对肿瘤细胞,减少对正常细胞的损伤,可以明显地减轻对人体的损害^[5]。表皮生长因子受体(EGFR)在大部分 NSCLC 中均有表达,鳞癌的表达率高达 85%,并且 EGFR 酪氨酸激酶 EGFR-TK 受体介导的信号传导途径可以促进肿瘤细胞的增殖,针对 EGFR 的靶向治疗可以有效地抑制 NSCLC 肿瘤细胞的增殖及血管生成^[6]。吉非替尼是一种小分子苯胺喹啉类化合物,是 EGFR-TK 抑制剂,通过促分裂素原活化蛋白酶(MAPK)与蛋白激酶 B(AKT)途径竞争性地与 EGFR-TK 催化区域的 M9-ATP 位点结合,抑制 TK 活性,阻断肿瘤细胞的信号传导,抑制肿瘤细胞增殖,促进其凋亡。吉非替尼口服给药方便,生物利用度约为 60%,半衰期为 41h,主要在肝脏代谢,患者耐受性良好^[7]。临床研究

作者单位: 226400 江苏省如东县人民医院病区药房

表明,吉非替尼能够有效缓解晚期 NSCLC 患者的病情,对化疗失败的患者仍有显著的抗肿瘤活性且耐受性好,可以明显地改善患者的症状^[8]。本结果显示,客观有效率为 38.6%,临床获益率为 61.4%;且镇痛药用量减少及体力状况明显改善。靶向治疗药物特异性强,对正常组织损害较小,本组患者不良反应症状主要为皮疹、腹泻、恶心、乏力及皮肤干燥等,关节痛、口腔溃疡及发热发生率低,未见药物对心、肝、肾功能造成损害。

综上所述,吉非替尼是一种良好的靶向治疗 NSCLC 的药物,疗效理想,不良反应较小,患者耐受性好,可以明显地提高患者的生活质量,具有良好的临床应用前景。

参考文献

1 Younes RN, Deutsch F, Badra C, et al. Non-small cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution [J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2004, 59(3): 119 - 127.
2 吴一龙. 我国肺癌研究需与国际接轨 [J]. 中国肺癌杂志, 2002, 5(1): 1.

3 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6): 2403 - 2413.
4 张康, 左强, 罗荣城. 吉非替尼治疗 36 例晚期非小细胞肺癌 [J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(10): 878 - 879.
5 蒋国梁, 洪小南, 樊日文, 等. 吉非替尼 (Iressa) 治疗手术、放疗、化疗后失败的非小细胞肺癌的初步报告 [J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(4): 305 - 308.
6 Hirata A, Ogawa S, Kometani T, et al. ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase [J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2554 - 2560.
7 Brehmer D, Greff Z, Godt K, et al. Cellular targets of gefitinib [J]. Cancer Res, 2005, 65(2): 379 - 382.
8 张菊, 朱孝峰, 刘宗潮. 酪氨酸激酶小分子抑制剂在肿瘤治疗中的研究 [J]. 国外医学·肿瘤学分册, 2003, 3(30): 199 - 201.

(收稿日期: 2010 - 09 - 21)

· 药物检测 ·

厄贝沙坦分散片不同实验条件下的溶出度

段江涛, 郑淑艳

【关键词】 厄贝沙坦分散片; 长期和加速试验; 溶出度

【中图分类号】 R 27.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674 - 3296(2011)01A - 0047 - 01

厄贝沙坦为血管紧张素 II (Ang II) 受体抑制剂, 能抑制 Ang I 转化为 Ang II, 能特异性地拮抗血管紧张素转换酶 Ang I 受体。通过选择性阻断 Ang II 与 AT₁ 受体的结合而抑制血管收缩和醛固酮释放, 产生降压作用, 是临床常用的一种治疗原发性高血压的药物。

1 材料与方法

1.1 实验材料 采用 ZKT-18F 真空脱气仪 (天大天发科技有限公司生产), RC806 溶出试验仪 (天大天发科技有限公司生产), TU1810 型紫外可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限公司生产), 水套式电热恒温培养箱 (山东潍坊医疗器械厂生产), 厄贝沙坦分散片留样 (批号: 091001, 石家庄市岭药业股份有限公司生产)。

1.2 实验方法 依《中国药典》2005 版二部附录 XC 释放度测定以盐酸溶液 (9→1000) 900ml 为溶剂, 释放度测定, 转速为 50r/min, 依法操作, 经 30min 时, 取溶液约 10ml 滤过, 精密量取续滤液 5ml 置 25ml 容量瓶中, 用盐酸溶液 (9→1000) 稀释至刻度后摇匀, 作为供试品溶液。另精密量取经 105℃ 干燥至恒重的厄贝沙坦对照品适量, 加适量乙醇使溶解, 用盐酸溶液 (9→1000) 稀释成每毫升含厄贝沙坦 15μg 的溶液, 作为对照品溶液。取上述 2 种溶液, 按照紫外分光光度法标准操作规程进行试验, 以盐酸溶液 (9→1000) 为空白, 在 245nm 的波长处分别测定吸光度, 计算每片的溶出量。

2 结果

以限度为标示量的 80%, 计算厄贝沙坦分散片在加速实验、长期稳定性实验中的溶出量。计算结果见表 1、表 2。

表 1 厄贝沙坦分散片加速实验溶出度 (%)

批号	检验项目	0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	放置过夜	6 个月
091001	溶出	89.5	89.2	86.3	82.0	108.1	77.0
		88.1	86.9	86.4	81.4	106.2	78.4
		89.2	83.5	85.6	79.1	108.4	77.1
		90.5	88.9	83.2	78.4	99.1	78.4
		90.1	91.6	82.4	77.8	100.8	77.8
		90.9	91.0	83.1	79.4	106.8	78.4
平均		89.7	88.5	84.5	79.7	104.9	77.8

表 2 厄贝沙坦分散片长期稳定性实验溶出度 (%)

批号	检验项目	0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
091001	溶出	89.1	89.5	86.5	81.5	80.0
		90.4	88.1	93.3	87.7	82.7
		92.3	89.2	88.7	84.0	83.4
		89.0	90.5	87.4	85.0	85.8
		89.5	90.1	89.4	83.5	84.2
		92.7	90.9	88.7	84.0	85.8
平均		90.5	89.7	89.0	84.3	83.6

3 讨论

厄贝沙坦分散片在湿度 75%、温度 40℃ 的加速实验和常温常压的稳定性实验中显示, 在常温常压的环境下 1~6 个月厄贝沙坦的溶出度值比较稳定 (表 2), 而在加速的环境下溶出度值从第 3 个月明显下降, 到第 6 个月时的平均值为 77.8% 全部低于标准值 80%, 放置过夜后溶出度值明显偏高 (表 1), 这说明它的含量由于某种辅料的包裹使其难以释放出来, 这为笔者以后进一步研究辅料、改进生产工艺提供了数据参考。

参考文献

1 国家药典委员会, 中华人名共和国药典 (二部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 1031 - 1032.

(收稿日期: 2010 - 11 - 17)