

吉非替尼、厄洛替尼靶向抗肿瘤作用及药物毒副反应分析

祝建芳¹, 岳丽娟², 刘小如^{3*}

1. 汉中市中心医院 药剂科, 陕西 汉中 723000
2. 汉中市中心医院 肿瘤内科, 陕西 汉中 723000
3. 陕西省康复医院 药剂科, 陕西 西安 710065

摘要: **目的** 对比吉非替尼、厄洛替尼靶向抗肿瘤药物治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效与毒副反应情况, 提出医院质控监控措施。**方法** 采用随机、对照与抽样方法, 选择2013年8月—2016年3月在汉中市中心医院诊治的晚期NSCLC患者56例作为研究对象, 根据患者及家属意愿分为观察组与对照组各28例, 两组都给予PC方案(紫杉醇+卡铂)进行化疗, 对照组给予吉非替尼进行辅助治疗, 观察组给予厄洛替尼进行辅助治疗, 两组都治疗观察4周。**结果** 观察组与对照组的总有效率分别为75.0%和71.4%, 都超过了70%, 对比无显著差异。观察组治疗期间的白细胞减少、血小板降低、恶心呕吐、腹泻、肝肾损害等毒副反应发生情况与对照组对比无显著差异, 多数为I-II级, 均可耐受。随访至今, 观察组和对照组的总生存时间与无瘤生存时间都超过了15个月, 对比无显著差异。**结论** 吉非替尼、厄洛替尼靶向抗肿瘤药物治疗晚期NSCLC都有很好的疗效, 能延长患者的生存时间, 但是存在一定的毒副反应, 要积极加强医院质控监控。

关键词: 吉非替尼; 厄洛替尼; 靶向抗肿瘤药物; 非小细胞肺癌; 毒副反应

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)11-2047-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.022

Analysis of toxic and side effects of gefitinib and erlotinib in targeting antitumor drugs

ZHU Jianfang¹, YUE Lijuan², LIU Xiaoru³

1. Pharmacy Department, Hanzhong Central Hospital, Shaanxi Province, Hanzhong 723000, China
2. Medical Oncology Department, Hanzhong Central Hospital, Shaanxi Province, Hanzhong 723000, China
3. Pharmacy Department, Shaanxi Kangfu Hospital, Xi'an 710065, China

Abstract: Objective To compare the effects and adverse reaction of gefitinib and erlotinib target anticancer drugs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), put forward the hospital quality monitoring ways. **Methods** Used a randomized, controlled and sampling method, From August 2013 to March 2016, 56 cases of patients with advanced NSCLC in our hospital were selected as the research object, all the cases were divided into experimental group and control group of 28 cases in each group accorded to the wishes of patients and their families. Two groups were treated with PC chemotherapy, the control group was received gefitinib adjuvant therapy, the observation group was received erlotinib adjuvant therapy, two groups were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rates in the experimental group and the control group were 75% and 71.4% respectively, all over 70%, there was no significant difference compared between the two groups. There were no significant differences in the incidence of adverse reactions such as white blood cell reduction, thrombocytopenia, nausea, vomiting, diarrhea, liver and kidney damage in the experimental group compared with the control group, and there were most of them were grade I - II, which could be tolerated. Up to now, Test showed that the total survival time and disease-free survival time in the experimental group were more than 15 months, and there was no significant difference compared between the two groups. **Conclusions** Gefitinib and erlotinib target antitumor drugs in the treatment of advanced NSCLC have good curative effect, they can prolong the survival time of the patients, but there are certain adverse reactions that should actively strengthen hospital quality monitoring.

Key words: Gefitinib; erlotinib; target anticancer drugs; non small cell lung cancer; toxicity

收稿日期: 2018-03-22

第一作者: 祝建芳(1972—),女,本科,副主任药师,研究方向为临床药学。E-mail: zhujianfang_1972@papmedline.top

*通信作者: 刘小如(1968—),女,本科,副主任药师,研究方向为药学。E-mail: liuxiaoru_196805@163.com

肺癌是目前全世界最常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总发生率的80.0%以上。特别由于其发病比较隐匿,约2/3的NSCLC患者为不可切除的晚期患者,在治疗上主要采用化疗治疗^[1-2]。在常规用药中,主要为含铂的PC方案(铂类+紫杉醇)化疗,顺铂可以抑制DNA复制,环磷酰胺可限制毒副反应,不过对患者有一定的损害,且长期使用的疗效一直不太高^[3-4]。有研究表明化疗对NSCLC的有效率约为30%,1年生存率约为40%,中位生存期约9个月^[5]。肿瘤分子靶向治疗是一种针对参与肿瘤发生发展过程中的细胞信号传导和其他生物学途径的治疗手段,主要包括单克隆抗体、抑制蛋白翻译的反义RNA、抑制酶/蛋白活性的小分子药物、抗血管生成的药物等^[6-7]。吉非替尼和厄洛替尼均是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),可通过抑制EGFR信号通路,从而达到抑制癌细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡的目的^[8-10]。当前厄洛替尼以其疗效与化疗相近、毒性反应轻已被作为含铂化疗后进展的NSCLC的后续治疗^[11]。本文对比了吉非替尼、厄洛替尼靶向抗肿瘤药物治疗晚期NSCLC的疗效与毒副反应情况,并提出了相关医院质控监控措施。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用随机、对照与抽样方法,2013年8月—2016年4月选择在汉中市中心医院诊治的晚期NSCLC患者56例作为研究对象,纳入标准:经组织类型或细胞学确诊为NSCLC;按照NSCLC分期标准分期为III期或IV期;患者知情同意本研究;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:有严重的肝、肾功能损害及危害患者健康的伴随疾病;妊娠与哺乳期妇女;确诊时伴有肺间质性病变;3个月内接受免疫治疗患者;已诊断的中枢神经系统转移患者。根据患者及家属意愿分为观察组与对照组各28例,两组患者的性别、年龄、病程、体质量指数、临床分期、

分化类型等一般资料对比无显著差异。见表1。

1.2 治疗方法

两组都给予PC方案进行化疗,紫杉醇175 mg/m²,VD,d1,卡铂AUC=5,VD,d1(每3周重复1次),治疗观察4周。

对照组:给予吉非替尼进行辅助治疗,口服200~400 mg 吉非替尼(阿斯利康制药公司,国药准字J20140142,规格0.25 g,批号1504101、1503161),1次/d,治疗观察4周。

观察组:给予厄洛替尼进行辅助治疗,口服200~400 mg 厄洛替尼(Roche Registration Limited,国药准字J20170030,规格150 mg,批号09F06T),1次/d,治疗观察4周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 按实体肿瘤的疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),PD表示为肿瘤增大>20%或出现新病灶;SD表示为肿瘤消退<30%或增大<20%;PR表示为肿瘤消退(长径)>30%至少维持4周,无新病灶出现;CR表示为肿瘤消退(长径)>30%至少维持4周,无新病灶出现。

总有效率=(CR+PR)/本组例数

1.3.2 毒副反应 记录两组治疗期间出现的白细胞减少、血小板降低、恶心呕吐、腹泻、肝肾损害等毒副反应情况,按照反应程度分为I级、II级、III级。

1.3.3 生存情况 观察与记录两组的总生存时间与无瘤生存时间,无瘤生存时间为从初次治疗时间到任何部位出现复发转移时间或末次随访时间,总生存时间为从初次治疗时间到任何原因死亡或末次随访时间。

1.4 统计方法

选择SPSS 21.00软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比采用 t 检验;计数数据对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组与对照组的总有效率分别为75.0%和71.4%,对比无显著差异。见表2。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	体质量指数/(kg·m ⁻²)	临床分期/例		组织学类型/例		分化类型/例		
		男	女			III期	IV期	鳞癌	腺癌	低	中	高
对照	28	15	13	64.21±1.87	20.36±2.55	21	7	20	8	12	8	8
观察	28	18	10	64.05±2.12	20.25±2.22	20	8	18	10	10	10	8

表2 两组总有效率对比

Table 2 Total efficiency comparison between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	28	10	10	3	5	71.4
观察	28	11	10	4	3	75.0

2.2 毒副反应情况对比

观察组治疗期间的白细胞减少、血小板降低、恶心呕吐、腹泻、肝肾损害等毒副反应发生情况与对照组对比无显著差异,多数为 I ~ II 级,均可耐受。见表3。

2.3 生存情况对比

随访至今,观察组的总生存时间与无瘤生存时间都超过了15个月,对比无显著差异。见表4。

3 讨论

NSCLC是世界范围内最常见的恶性肿瘤,我国NSCLC患病绝对人数占全世界的第一位,且每年的发病率在逐渐增加^[12]。手术是最有可能治愈NSCLC的治疗方法,但是很多患者在确诊时已为晚期,失去了手术治疗的机会^[13]。

联合铂类的PC方案为治疗晚期肺腺癌的一线方案,但是总有效率仅40%左右,5年生存率低于10%^[14]。EGFR是一种糖蛋白的跨膜受体,EGFR的胞外配体能够与生长因子结合,从而发挥调节细胞增殖、转化、抗凋亡等效应。厄洛替尼和吉非替尼均是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR/TKI),在临床用于晚期NSCLC的治疗^[16]。本研究显示观察组与对照组的总有效率分别为75.0%和

71.4%,都超过了70%,对比无显著差异($P < 0.05$),表明吉非替尼、厄洛替尼的辅助应用都有很好的治疗疗效。

晚期NSCLC的治疗目的主要是控制肿瘤负担,改善症状,进而延长生存时间。非含铂的化疗方案虽然减轻了毒副反应,但在降低死亡风险方面仍然不佳^[17]。有研究表明含铂的双药联合化疗治疗晚期NSCLC的有效率为25%~35%,中位至进展时间5个月左右,中位生存期8~10个月^[18]。NSCLC中30%~90%的患者存在EGFR过表达,EGFR是ErbB受体家族成员之一。EGFR可与多种内源性配体结合,导致肿瘤细胞的增殖、侵袭和抗凋亡^[19]。吉非替尼、厄洛替都可阻止下游联酶促信号的转导和抑制EGFR的激活,从而发挥抗肿瘤的作用^[20]。本研究随访至今,观察组和对照组的总生存时间与无瘤生存时间都超过了15个月,对比无显著差异,表明吉非替尼、厄洛替尼的辅助应用都能延长患者的生存时间。

EGFR-TKIs为晚期NSCLC患者带来了极大的生存获益,但是很多患者在治疗期间存在一定的毒副反应,严重影响患者的身心健康。本研究显示两组治疗期间的白细胞减少、血小板降低、恶心呕吐等毒副反应发生情况无差异,多数为 I ~ II 级,均可耐受。有研究也证明了毒副反应与晚期NSCLC生存期的相关性,无毒副反应或 I 级毒副反应患者的中位生存期有18个月,出现2级及其以上的毒副反应患者中位生存期只有12个月^[21]。不过也有研究表明治疗有效的晚期NSCLC患者一般在服药1~2周内就会出现皮肤瘙痒、皮疹等症状,因此出

表3 两组毒副反应情况对比

Table 3 Comparison on toxic and side effects between two groups

组别	n/例	分级	白细胞减少/例	血小板降低/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	肝肾损害/例
对照	28	I级	7	3	6	4	1
		II级	3	3	6	2	1
		III级	0	0	1	0	0
观察	28	I级	6	4	7	2	1
		II级	5	2	5	3	1
		III级	1	1	4	0	0

表4 两组随访总生存时间与无瘤生存时间对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on total survival time and tumor free survival time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	总生存时间/月	无瘤生存时间/月
对照	28	21.12±4.09	15.10±4.13
观察	28	21.23±4.11	16.14±3.78

现肺部症状、皮肤毒性改善可能为初期疗效的预测指标^[22]。在预防毒副反应的医院质控监控中,要积极进行标准化操作规程,在化疗过程中对患者进行流程化操作,严格无菌控制。应中心根据工作量及各岗位不同需求,科学、合理配置工作人员,对医院进行关于预防毒副反应的意见进行调查,并且落实持续改进。要为患者提供质量合格的药品与器械、敷料,对治疗与护理中的多个步骤进行关键点的风险控制,能持续提高医护水平,减少毒副反应的发生^[23]。

总之,吉非替尼、厄洛替尼靶向抗肿瘤药物治疗晚期NSCLC都有很好的疗效,能延长患者的生存时间,但是存在一定的毒副反应,要积极加强医院质控监控。

参考文献

- [1] 李萍,马薇,周荣.非小细胞肺癌靶向治疗药物的研究进展[J].药学与临床研究,2017,25(4):130-136.
- [2] Martínez M, Carranza M P, Massaguer A, et al. Synthesis and biological evaluation of Ru(II) and Pt(II) complexes bearing carboxyl groups as potential anticancer targeted drugs [J]. Inorg Chem, 2017, 56(22): 13679-13696.
- [3] Varricchi G, Galdiero M R, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors [J]. ESMO Open, 2017, 2(4): e000247.
- [4] 张卉,张树才.非小细胞肺癌EGFR基因靶向治疗研究进展[J].中国肺癌杂志,2017,20(1):61-65.
- [5] Tanaka H, Inomata M, Hayashi R, et al. A case of lung adenocarcinoma presenting with leptomeningeal carcinomatosis successfully treated with afatinib after erlotinib-induced hepatotoxicity [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2017, 44(7): 595-597.
- [6] Noorani M, Azarpira N, Karimian K, et al. Erlotinib-loaded albumin nanoparticles: A novel injectable form of erlotinib and its *in vivo* efficacy against pancreatic adenocarcinoma ASPC-1 and PANC-1 cell lines [J]. Int J Pharm, 2017, 531(1): 299-305.
- [7] 曾爱屏,于起涛.埃克替尼一线治疗基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌的临床效果[J].中国医药导报,2017,14(14):80-83.
- [8] 胡凤琼,张莉国.索拉非尼靶向治疗晚期肿瘤毒副反应的观察及护理[J].护士进修杂志,2012,27(1):72-74.
- [9] Hirai F, Edagawa M, Shimamatsu S, et al. Evaluation of erlotinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor wild type [J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 306-312.
- [10] 周晓蓉,薛慧,刘建红,等.居家病人口服化疗药物的用药现状[J].护理研究,2017,31(15):1878-1881.
- [11] Youngren-Ortiz S R, Chougule M B. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Targeted nanocarrier based systems for the treatment of lung cancer [J]. Hawaii J Med Public Health, 2017, 76(11): 318-325.
- [12] De Cola A, Franceschini M, Di Matteo A, et al. N6L pseudopeptide interferes with nucleophosmin protein-protein interactions and sensitizes leukemic cells to chemotherapy [J]. Cancer Lett, 2018, 1(412): 272-282.
- [13] 孙雪松,王珊珊,彭琳,等.便携式化疗泵治疗宫颈癌的安全管理研究进展[J].中国妇幼健康研究,2014(6):1110-1112.
- [14] Akiyama N, Karayama M, Iwaizumi M, et al. Synchronous duodenal cancer and lung cancer harboring an epidermal growth factor receptor mutation treated with erlotinib and oral fluoropyrimidine [J]. Intern Med, 2017, 56(17): 2367-2371.
- [15] Xu J, Liu X, Yang S, et al. Apatinib plus icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer after icotinib treatment failure: a retrospective study [J]. Onco Targets Ther, 2017, 13(10): 4989-4995.
- [16] 陈晓霞.质量管理圈对乳腺癌患者的临床应用分析[J].实用临床医药杂志,2014,18(24):221-222.
- [17] Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, et al. Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M-positive non-small cell lung cancer [J]. Intern Med, 2017, 56(17): 2325-2328.
- [18] Zhang X, Huang G. Synthetic lipoprotein as nano-material vehicle in the targeted drug delivery [J]. Drug Deliv, 2017, 24(sup1): 16-21.
- [19] Chang C H, Lee C H, Ko J C, et al. Gefitinib or erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer patients: a cohort study in Taiwan [J]. Cancer Med, 2017, 6(7): 1563-1572.
- [20] 雷奕.口服靶向抗肿瘤药物的毒副反应及其护理[J].中国癌症防治杂志,2010,2(2):167-168,封3.
- [21] Najem A, Krayem M, Perdrix A, et al. New drug combination strategies in melanoma: Current status and future directions [J]. Anticancer Res, 2017, 37(11): 5941-5953.
- [22] Staben L R, Yu S F, Chen J, et al. Stabilizing a tubulysin antibody-drug conjugate to enable activity against multidrug-resistant tumors [J]. ACS Med Chem Lett, 2017, 8(10): 1037-1041.
- [23] 孙韬,杨婕.肺癌靶向治疗药物毒副反应的中西医结合治疗[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(4):56-58.