

吉非替尼与多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察

刘海龙^① 雷恒^① 邓青娥^① 侯箭^①

【摘要】 目的:观察吉非替尼与多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床疗效及毒副作用。方法:78例一线化疗失败晚期NSCLC患者,随机分为吉非替尼组和多西他赛组,吉非替尼组:英国阿斯利康公司生产吉非替尼(易瑞沙)250 mg,每天一次口服,维持治疗直至病情进展或出现不能耐受的不良反应。多西他赛组:江苏恒瑞公司产多西他赛(艾素)75 mg/m²,静滴1 h,第1天,每21天重复,至少接受2个疗程。结果:78例NSCLC均可评价疗效,吉非替尼组40例CR+PR 10例,有效率25.0%,中位生存时间为7.2个月,多西他赛组38例,CR+PR 7例,有效率18.4%,中位生存时间为6.8个月,两组有效率相当($P=0.785$)。在病理类型亚组分析,吉非替尼组中腺癌亚组的治疗有效率及中位生存期有明显优势。两组的主要不良反应不同。吉非替尼组皮疹发生率分别为80.0%,明显高于多西他赛组($P<0.01$),多西他赛组白细胞减少血小板减少发生率明显高于吉非替尼组($P=0.000$)。吉非替尼组耐受性更好,但治疗费用高于多西他赛组。结论:作为二线药物治疗晚期非小细胞肺癌,吉非替尼与多西他赛相比,疗效相近,不良反应轻,耐受性好,生存质量改善率更高,特别值得推荐于非小细胞肺癌EGFR突变者优势人群。

【关键词】 吉非替尼; 多西他赛; 非小细胞肺癌; 化疗

中图分类号 R714.258

文献标识码 A

文章编号 1674-6805(2012)14-0007-03

Second-line Treatment with Gefitinib or Docetaxel for Advanced Non-small Cell Lung Cancer/LIU Hai-long, LEI Heng, DENG Qing-e, et al./Chinese and Foreign Medical Research, 2012, 10(14): 7-9

【Abstract】 Objective: To observe the efficacy and side effect of Gefitinib (Iressa) and Docetaxel (Aisu) as the second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** A total of 78 patients with advanced non-small cell lung cancer who had failed to previous first-line chemotherapy were randomly divided into two groups: gefitinib group and docetaxel group. In the gefitinib group, UK Astra Zeneca Gefitinib (Iressa) 250 mg orally once daily, maintenance therapy until disease progression can not tolerate the side effects. In the docetaxel group, Jiangsu Hengrui company producing docetaxel (docetaxel) 75 mg/m², 1 hour intravenous infusion, the first day, the regimen was repeated every 21 days for at least 2 consecutive cycles. **Results:** 78 cases of NSCLC can be evaluated, Gefitinib group of 40 patients CR+PR 10 case, the response rate was 25.0%, the median survival time was 7.2 months. Docetaxel group of 38 patients CR+PR 7 case, the response rate was 18.4%, the median survival time was 6.8 months. Two groups had the same efficiency ($P=0.785$). In the subgroup analysis of histological type, Gefitinib group adenocarcinoma subgroup of treatment efficiency and a significant median survival advantage. The main adverse reactions of different groups. The incidences of rash were 80.0% in the gefitinib group, significantly higher than the docetaxel group ($P<0.01$). Docetaxel group leukopenia thrombocytopenia were significantly higher than the gefitinib group ($P=0.000$). Gefitinib group had a better tolerability. However, the cost of treatment was higher than docetaxel group. **Conclusion:** As a second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer, Gefitinib compared with docetaxel, has similar efficacy, adverse reactions, well tolerated, higher survival rate of quality improvement, especially recommended for EGFR mutations in non-small cell lung cancer who benefits the crowd.

【Key words】 Gefitinib; Docetaxel; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy

First-author's address: The First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, China

肺癌是严重危害人类健康和生命的恶性肿瘤,居恶性肿瘤死因的第一位^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的80%,确诊时70%~80%已为晚期,失去根治机会,姑息化疗是治疗晚期肺癌的主要手段,美国临床肿瘤学(ASCO)推荐Ⅲ、Ⅳ期有较好行为状态评分的NSCLC以第三代化疗药物联合铂类为一线化疗方案,一线化疗失败后仍有较好行为状态评分推荐多西他赛、培美曲塞化疗或TKI酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼小分子靶向药物口服治疗^[2]。2007年1月~2011年8月笔者所在医院对78例一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,按数字随机分组法分成吉非替尼组和多西他赛组,分别使用吉非替尼和多西他赛作为二线治疗方案治疗晚期NSCLC,观察其疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

均为经过一线化疗失败且有病理学或细胞学诊断证实的晚期NSCLC患者78例,男46例,女32例,年龄28~79岁,中位年龄66岁,其中腺癌40例,鳞癌38例。临床分期(采用2002年UICC肺癌TNM分期),Ⅲb期16例,Ⅳ期62例。Karnofsky评分 ≥ 70 ,预计生存期 ≥ 3 个月;治疗前心、肝、肾功能及血常规正常;治疗期间定期用螺旋CT增强扫描评价疗效。按数字随机分组法分成吉非替尼组(40例)和多西他赛组(38例)。

1.2 方法

吉非替尼组:吉非替尼250 mg,每日一次,口服,直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应;多西他赛组:多西他赛75 mg/m²,静脉滴注1 h,第1天,每21 d重复,所有患者通常化疗四程,四程后疗效评价稳定者予临床观察,对病灶进展者改用

①郴州市第一人民医院 湖南 郴州 423000

其他三线治疗方案, 38例多西他赛组患者均接受化疗2~4个疗程不等。
1.3 疗效及毒副作用

评定标准采用WHO推荐评价实体瘤标准。疗效分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD), 总有效率(RR)为CR+PR。不良反应评价依据美国国立研究所不良反应事件标准分级系统(NCICTCAE3.0)将药物毒性分为0~IV级。

1.4 统计学处理

应用SPSS 10.0统计软件进行统计分析, 有效率用百分数表示, 组间差异作 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。用Kaplan-Meier法分析生存情况。

2 结果

2.1 疗效

吉非替尼组40例, CR 1例, PR 9例, SD 9例, PD 21例, RR为25.0%;疾病进展时间(TTP)1~7个月, 中位TTP为3.8个月, 生存期3~30个月, 中位生存期(MST)为7.2个月。多西他赛组38例, CR 0例, PR 7例, SD 14例, PD 17例, RR为18.4%;TTP 1~8个月, 中位TTP为3.2个月, 生存期2~26个月, MST 6.8个月。两组总有效率比较差异无统计学意义($P=0.785$)。

从病理组织类型亚组分析, 吉非替尼组腺癌组CR 1例, PR 8例, SD 5例, PD 8例, RR为40.9%;吉非替尼组鳞癌组CR 0例, PR 1例, SD 4例, PD 13例, RR为5.56%;多西他赛组腺癌组CR 0例, PR 3例, SD 7例, PD 8例, RR为16.7%;多西他赛组鳞癌组CR 0例, PR 4例, SD 7例, PD 9例, RR为18.40%;经统计学处理, 吉非替尼组腺癌组的临床有效率要高于吉非替尼组鳞癌组及多西他赛组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

吉非替尼组与多西他赛组的中位TTP及MST比较, 差异无统计学意义(P 值分别为0.918、0.874)。详见图1。

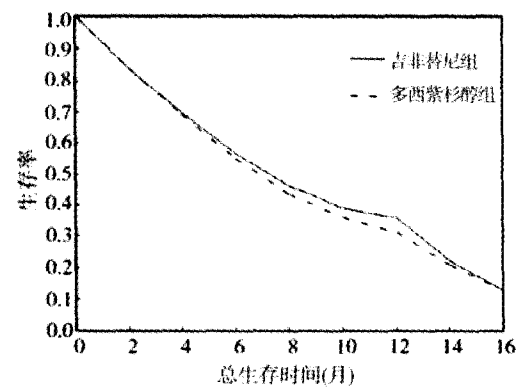


图1 两组生存曲线比较

2.2 毒副作用

吉非替尼组和多西他赛组两方案的主要毒副作用完全不同, 作为传统细胞毒性药物, 多西他赛组主要的不良反应为骨髓抑制, 表现为白细胞和血小板下降。其次为呕吐。吉非替尼为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 主要不良反应为皮疹, 其次为腹泻, 少部分患者有轻度转氨酶升高, 予对症处理后均可耐受, 最严重不良反应为间质性肺炎, 多西他赛组的白细胞减少的发生率明显高于厄洛替尼组($P=0.000$), 厄洛替尼组皮疹发生率明显高于多西他赛组($P<0.01$), 两组均无治疗相关性死亡。详见表1。

表1 吉非替尼组和多西他赛组毒副作用比较

组别	白细胞减少					呕吐反应					皮疹					转氨酶升高					间质性肺炎					腹泻				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
吉非替尼组	0	0	0	0	0	34	6	0	0	0	8	20	10	2	0	30	6	3	1	0	39	1	0	0	0	26	10	4	0	0
多西他赛组	8	10	10	6	4	16	12	8	2	0	32	6	0	0	0	58	5	3	2	0	38	0	0	0	0	28	7	3	0	0

3 讨论

晚期NSCLC以姑息化疗为主, 目前用第三代化疗方案一线治疗晚期NSCLC的有效率为35%, 1年生存率为35%, 2年生存率为20%^[3]。一线化疗失败后二线化疗, NCCN指南二线化疗方案推荐多西他赛及培美曲塞, 其中培美曲塞仅推荐用于非鳞癌患者^[4], 多西他赛是一种新型的抗微管聚集药, 稳定微管作用比紫杉醇大2倍, 属细胞周期特异性药物, 能将细胞阻断于M期。干扰细胞有丝分裂, 从而杀死肿瘤细胞^[5], 但一线化疗失败后肿瘤细胞耐药株增多, 其疗效有限, 文献报道多西他赛二线化疗肿瘤客观缓解率仅为5.5%~6.7%, 中位肿瘤无进展期仅8.5~10.6周, 中位生存期为5.7~7.5个月^[6], 且化疗对患者有着更高的体能状态的要求。许多患者一线化疗失败后体能评分 >2 分, 已无继续化疗条件。

近年来, 针对NSCLC的分子靶向治疗克服了常规细胞毒药物的弱点, 具有高度选择性和抗肿瘤活性强, 对正常组织毒性低, 为化疗失败的NSCLC患者开辟了新的治疗途径。在肿瘤细胞的信号传导通路中, EGFR具有十分重要的作用, 该受体一旦被激活, 细胞信号传导通路即启动细胞增殖、血管生成反应, 最终引起肿瘤生长及侵袭转移^[7]。吉非替尼是一种口服的EGFR酪氨酸

激酶抑制剂, 是一种新型靶向治疗药物, 通过选择性的酶抑制剂阻断酪氨酸激酶活化, 进而抑制表皮生长因子受体激活, 达到抑制细胞增殖和血管生成、加速细胞凋亡的抗肿瘤作用^[8]。2010年欧洲内科肿瘤学会(ESMO)年会上Tony公布了临床研究IPASS的最终总生存(OS)研究结果, 被解读为肺癌靶向治疗的里程碑, 提示TKI制剂对于EGFR突变NSCLC患者疗效显著, 研究表明, 亚洲人群肺癌中EGFR突变率约40%以上, 肺鳞癌患者EGFR突变率不足10%, 吉非替尼腺癌组治疗有效率及生存期明显高于鳞癌组, 与腺癌组有着更高比例的EGFR基因突变率有关。因此在提倡肿瘤个体化治疗的今天, 肺癌的EGFR基因突变的检测就尤为重要^[9]。NCCN指南中对NSCLC患者二线治疗不要求常规行EGFR基因突变检测, 可能主要基于两点: 一为标本取材受限, 常规性检查困难, 其次二线化疗有效率不足20%, 已无更多治疗选择, 本组均为一线化疗失败患者, 因条件受限, 均未行EGFR突变基因检测, 但吉非替尼组仍取得25%的临床有效率, 甚至与吉非替尼在中国的注册临床研究一线治疗结果相当(一线治疗有效率27.0%, 疾病控制率为54.1%)^[10], 这可能与本组患者腺癌比例较高有关。

腹腔镜与传统开腹行子宫肌瘤剔除术的临床对比研究

隋青^① 白帆^①

【摘要】目的:探讨腹腔镜与传统开腹行子宫肌瘤剔除术的临床效果。方法:选取在笔者所在医院进行治疗的94例子宫肌瘤患者,随机分为观察组和对照组,观察组采用腹腔镜手术,对照组采用开腹手术,比较两组的治疗效果。结果:观察组术中出血量为 (65.47 ± 20.43) ml,对照组为 (95.26 ± 30.84) ml。观察组术后排气时间、体温恢复时间、进食时间、下床时间和住院天数明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:腹腔镜下行子宫肌瘤剔除术,在不增加手术时间的同时,可明显减少术中出血量,患者术后恢复快,住院时间短。

【关键词】腹腔镜; 开腹手术; 子宫肌瘤剔除术

中图分类号 R711.74

文献标识码 A

文章编号 1674-6805(2012)14-0009-02

Clinical Comparative Study on Uterine Myomectomy by Laparoscopy and Open Surgery/SUI Qing, BAI Fan./Chinese and Foreign Medical Research, 2012, 10(14): 9-10

【Abstract】Objective: To investigate the laparoscopic versus conventional laparotomy myomectomy clinical effect. Methods: In our hospital for treatment in patients with uterine myoma in 94 cases, were randomly divided into observation group and control group, the observation group was treated with laparoscopic operation, the control group using open operation, compared the therapeutic effects. Results: Intraoperative blood loss of the observation group was (65.47 ± 20.43) ml, the control group was (95.26 ± 30.84) ml, postoperative exhaust time, temperature recovery time, eating time, getting out of bed time and length of hospital stay in the observation group were significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Laparoscopic myomectomy, without any increase in operation, can significantly reduce the amount of intraoperative bleeding, patients with faster postoperative recovery, shorter hospitalization time.

【Key words】Laparoscopy; Open surgery; Uterine myomectomy

First-author's address: Guizhou Hospital in Shunde District of Foshan, Foshan 528305, China

子宫肌瘤即子宫平滑肌瘤,临床上常无症状,少数患者可出现腹部肿块、阴道出血及压迫症状。子宫肌瘤的主要治疗方法有内科治疗和外科治疗,手术治疗是外科治疗中最常见的治疗方法^[1]。随着医学水平和技术的发展,目前腹腔镜手术逐渐应用于临床。本文就在笔者所在医院进行治疗的94例子宫肌瘤患者进行研究,现报告如下。

①佛山市顺德区桂洲医院 广东 佛山 528305

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年4月-2011年8月在笔者所在医院进行治疗的94例子宫肌瘤患者,随机分为观察组和对照组,观察组47例,平均年龄 (39.68 ± 7.62) 岁,其中31例为单发子宫肌瘤,16例为多发子宫肌瘤;肌瘤部位:浆膜下17例,肌壁间30例。对照组47例,平均年龄 (40.26 ± 7.47) 岁,其中29例为单发子宫肌瘤,18例为多发子宫肌瘤;肌瘤部位:浆膜下14例,肌壁间33例。两

晚期NSCLC患者生存期短,吉非替尼作为一种有效的小分子靶向药物,对一线化疗失败的晚期NSCLC,总体疗效与二线标准多西他赛化疗相近,在腺癌组有效率明显高于后者,且不良反应较轻,耐受性好,使用时不受患者体能评分影响,对老年NSCLC患者及体能状态评分低的患者,有着重要意义,特别是对于非小细胞肺癌EGFR突变优势人群,可明显延长患者的生存期,值得在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 叶任高,陆再英.内科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2004:116.
- [2] 孙燕,罗荣城.肿瘤综合诊疗新进展[M].第2版.北京:人民军医出版社,2006:68-79.
- [3] 管忠震,张力,李龙芸,等.吉非替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌在中国的临床研究[J].癌症,2005,24(2):980-984.
- [4] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2006:571-591.
- [5] Herbst R S, Giaccone G, Schiller J H, et al. Gefitinib in combination

- with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 785-794.
- [6] Noble S, Faulds D. Management of advanced nonsmallcell lung cancer: the potential role of gemcitabine[J]. Health Outcomes, 1999, 5(3): 167.
- [7] Paez J G, Janne P A, Lee J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [8] 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.
- [9] Maemondo M, Lino A, Kohayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Eng J Med, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [10] Wu Y L, Zhong W Z, Li L Y, et al. EGFR mutations and the correlation with gefitinib therapy in Chinese NSCLC. A systematic review based on individual patient data from 5 medical centers in China[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(2): 410.

(收稿日期:2012-03-15) (编辑:程旭然)