

# 吉非替尼治疗 58 例晚期非小细胞肺癌的临床观察

靳凤娟<sup>1</sup>, 颜 敏<sup>2</sup>, 宋文华<sup>2</sup>, 张 军<sup>1</sup>

(1. 澳洋医院呼吸内科, 江苏 张家港 215600; 2. 蚌埠医学院第二附属医院肿瘤外科, 安徽 蚌埠 233040)

**摘要:**目的 观察吉非替尼对晚期非小细胞肺癌的临床疗效及不良反应, 以及对生活质量的影响。方法 选择 2006 年 7 月 ~ 2009 年 7 月间 III B ~ IV 期非小细胞肺癌患者 58 例, 口服吉非替尼 250 mg/次, 每天一次, 服药至病情进展或出现不能耐受的不良反应为止。结果 58 例可评价非小细胞肺癌患者中, CR 1 例(1.72%), PR 19 例(32.76%), SD 24 例(41.38%), PD 14 例(24.14%), RR 为 34.48%, DCR 为 75.86%; 腺癌的有效率高于鳞癌( $P=0.041$ ); 女性的有效率高于男性( $P=0.032$ ); 不吸烟者有效率高于吸烟者( $P=0.036$ ); 接受过化疗和 IV 期患者有效率稍高, 但无显著统计学差异( $P>0.05$ )。中位生存时间 10.6 个月, 1 年生存率为 43.6%, 主要的不良反应中皮疹发生最多为 39 例(67.24%), 腹泻 14 例(24.14%), 肝功能轻度损害 2 例(3.45%)。结论 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效好, 可以显著改善非小细胞肺癌患者的临床症状及生存质量, 毒副反应较小, 安全易耐受。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 吉非替尼; 分子靶向治疗

## Clinical observation of gefitinib for 58 patients with advanced non-small cell lung cancer

JIN Feng-juan<sup>1</sup>, YAN Min<sup>2</sup>, SONG Wen-hua<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>

(1. Department of Respiration, Zhangjiagang Aoyang Hospital, Zhangjiagang 215600, China;

2. Department of Surgical Oncology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233040, China)

**Abstract:** **Aim** To observe the clinical efficacy, quality of life and toxic reaction of gefitinib in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Fifty-eight patients with IIIB to IV NSCLC were selected from July 2006 to July 2009. The gefitinib was oral intake at 250 mg once a day until the disease progression or intolerable toxic reaction occurred. **Results** All 58 patients were evaluable for therapeutic effect. Among the 58 patients, 1 cases got complete response (CR, 1.72%), 19 cases partial response (PR, 32.76%), 24 cases stable disease (SD, 41.38%) and 14 cases progression disease (PD, 24.14%). The total response rate (RR) was 34.48% and the disease control rate (DCR) was 75.86%. The response rate was significantly higher in females, adenocarcinoma and nonsmokers than in males, squamous carcinoma and smokers ( $P<0.05$ ). The response rate was higher in previous treatment and IV stage, but that did not show significant differences in statistics ( $P>0.05$ ). The median survival time was 10.6 months. The one-year survival rate was 43.6%. The main toxicity of gefitinib was skin rash, 39 cases (67.24%), diarrhoea 14 cases (24.14%), and mild harm of liver function 2 cases (3.45%). **Conclusion** Gefitinib may obviously improve the clinical symptom and quality of life of the advanced NSCLC patient, which has the advantages of better efficacy and safe, well-tolerated toxicity.

**Key words:** non-small cell lung cancer/NSCLC; gefitinib; molecular target therapy

肺癌是全世界常见的恶性肿瘤之一, 随着我国社会经济的发展, 其发病率和死亡率呈上升趋势。肺癌中大多数为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 化疗是最主要的治疗手段, 但不良反应多, 有效率低。近年来吉非替尼 (Gefitinib) 靶向治疗晚期 NSCLC, 获得了较好的疗效。现收集 2006 年 7 月 ~ 2009 年 7 月间应用吉非替尼治疗 58 例晚期 NSCLC 患者的临床资料报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集我院及蚌埠医学院第二附属医院肿瘤外科 2006 年 7 月 ~ 2009 年 7 月间收治的 NSCLC 患者 58 例, 均经组织学、细胞学以及影像学检查证实为 III B ~ IV 期。其中男性 32 例, 女性 26 例, 年龄 35 ~ 82 岁; 吸烟史者 20 例, 全是男性, 不吸烟者 38 例; 病理类型: 腺癌 35 例, 鳞癌 23 例。按照国际抗癌联盟肺癌 TNM 分期标准 (1997 年), III B 期 19 例, IV 期 39 例。未接受过放化疗的初治者 8 例 (均为不能耐受或不愿接受化疗者), 化疗疗效不佳或复发者 50 例; KPS 评分为 12 ~ 86 分, 平均 40 分。全组有呼吸道症状者 56 例; 所

有患者治疗前肝肾功能、血常规正常, 均至少有一个可测量的病灶。

**1.2 治疗方法** 口服吉非替尼 250 mg/次, 每天一次, 直到肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应为止。用药前及用药一个月后均查血常规、血生化、心电图、腹部超声及肺 CT 等肿瘤病灶影像学检查进行一次客观疗效评价并按时随访, 或出现新的症状及原有症状加重时, 随时评价, 最长随访 24 个月。

**1.3 疗效评价** 根据 WHO 实体肿瘤标准评价疗效分为完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD), 总有效率 (RR) 为 CR + PR, 总的疾病控制率 (DCR) 为 CR + PR + SD; 症状及生存质量改善主要观察咳嗽、气短、胸闷、乏力、腹胀及 KPS 评分, 同时观察中位生存期、疾病进展时间; 毒性反应按照 WHO 抗癌药物毒性反应分为 0 ~ IV 级。

**1.4 统计分析** 采用 SPSS 11.0 统计软件包,  $\chi^2$  检验比较各组间的疗效, 生存率采用 Kaplan-Meier 方法计算, 对生存期影响的单因素分析采用分层分析方法,  $P<0.05$  为差异有统计

学意义。

## 2 结果

**2.1 疗效** 全组 58 例 NSCLC 中 CR 1 例(1.72%, 1/58), PR 19 例(32.76%, 19/58), SD 24 例(41.38%, 24/58), PD 14 例(24.14%, 14/58), RR 为 34.48%, DCR 为 75.86%; 其中腺癌的 RR 为 42.86% (15/35), 鳞癌的 RR 为 21.74% (5/23); 32 例男性 NSCLC 中 RR 为 25.00% (8/32), DCR 为 65.63% (21/32), 26 例女性中 RR 为 42.31% (11/26), DCR 为 84.62% (22/26)。 $\chi^2$  检验分析疗效与临床特征的关系(见表 1)显示, 腺癌的有效率高于鳞癌( $P=0.041$ ); 女性的有效率高于男性( $P=0.032$ ); 不吸烟者有效率高于吸烟者( $P=0.036$ ); 接受过化疗和 IV 期患者有效率稍高, 但无显著统计学差异( $P>0.05$ ); 疾病控制(DCR)患者的症状改善率与疾病进展(PD)患者相比, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 提示症状改善率与疾病控制有关。

表 1 58 例 NSCLC 患者影响疗效的临床特征分析结果

影响因素和临床特征	病例数	有效率/%	P 值
性别	男	32	25.00
	女	26	42.31
病理类型	腺癌	35	42.86
	鳞癌	23	21.74
吸烟史	吸烟	20	15.00
	不吸烟	38	44.74
接受过化疗	是	50	36.00
	否	8	25.00
TNM 分期	ⅢB 期	19	26.32
	Ⅳ期	39	38.46

**2.2 近期症状改善及生存质量改善** 全组 58 例 NSCLC 患者中肿瘤相关临床症状缓解 35 例(60.34%, 35/58), 主要表现为咳嗽、气促好转, 胸闷、胸痛改善, 乏力减轻和体力状态等改善, 绝大多数出现在开始服药 1 月内。1 例 CR 和 17 例 PR 的患者临床症状全部得到改善, 24 例 SD 患者中有 22 例症状改善, 16 例 PD 患者都未见明显症状改善。

**2.3 生存期及疾病进展时间** 全部 58 例患者均获随访, 随访时间 1.6~24 个月, 至末次随访时, 45 例已死亡, 均死于广泛远处转移或伴胸腔内肿瘤未控治的恶病质等, 其中, 新出现的远处转移包括脑转移 6 例, 骨转移 4 例, 远处淋巴结转移 4 例, 肺内播散 5 例, 2 个或以上脏器转移 4 例; 中位生存时间 10.6 个月(0.5~24 个月); 中位肿瘤进展时间为 6.2 个月(0~15 个月); 患者中 1 年生存率为 43.6%, 2 年生存率为 22.41%。

**2.4 不良反应** 全组病例中不良反应为 I~II 级居多, 无 IV 级不良反应发生。其中发生皮疹者 39 例(67.24%, 39/58), 主要分布在颜面部、颈部和胸部, 多数患者涂药后好转, 不影响继续服药, 其中 I 度皮疹 23 例, 占 39.66%, II 度皮疹 14 例, 占 24.14%, III 度 2 例, 占 3.44%, 无 IV 度皮疹; 发生腹泻 14 例(24.14%, 13/58), 均为轻度腹泻, 予以对症处理后缓解; 肝功能轻度损害 2 例(3.45%, 2/58), 给予保肝治疗 7 d 左右恢复正常后, 继续服药; 有 1 例(1.79%, 1/56)出现轻度恶心、食欲下降等症状, 经对症处理后好转; 未出现肺纤维化改变、明显骨髓抑制及严重肝肾功能损害等因毒副作用严重而需停药者。

## 3 讨论

NSCLC 患者早期无明显临床症状, 确诊时 70%~80% 已属晚期, 失去了手术治疗机会, 临床治疗效果较差<sup>[1]</sup>, 且多数病人一般状况差, 对化疗的耐受性亦低, 生存时间短。因此, 晚期 NSCLC 患者治疗的主要目的是改善其生活质量和延长生存时间, 其治疗多采用以铂类药物为基础, 加用吉西他滨或其他化疗药物的两药联合的一线治疗方案或含紫杉醇类的二线治疗方案, 但由于联合化疗的不良反应多, 大部分患者常常难以耐受而无法完成正规疗程, 且有效率低, 二线治疗失败后尚无疗效满意的三线治疗方案。目前采用联合化疗总有效率为 30%~40%, 完全缓解率仅为 5% 左右<sup>[2]</sup>, 仅能使 III/IV 期 NSCLC 死亡风险下降 26%~32%<sup>[3]</sup>。国外的最新研究<sup>[4]</sup>结果显示与一线化疗方案相比, 吉非替尼客观有效率高, 毒性低。

吉非替尼是一种蛋白酪氨酸激酶抑制剂, 它能竞争性的结合于细胞表面特定催化区域的结合位点上, 从而截断细胞信号传递至细胞内, 遏制细胞异常增生和转移, 起到抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>, 也有研究显示<sup>[6]</sup>吉非替尼能抑制表皮生长因子受体的自磷酸化作用, 阻断其下游信号传导, 从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤的生长与进展。

吉非替尼是一种特异性很高的抗肿瘤靶向治疗药物, 相对于传统的放化疗引起的细胞毒作用和凋亡效应具有很大的优势和广阔的应用前景。目前吉非替尼主要用于曾接受过放、化疗的晚期肺癌的二线治疗, 或不能耐受放化疗的晚期肺癌的一线治疗。国内顾爱琴等人研究报道吉非替尼治疗 125 例晚期 NSCLC 患者总有效率为 35.2%, 疾病控制率为 77.6%, 1 年生存率为 40.5%<sup>[7]</sup>。在本组 58 例可评价疗效的患者中, RR 为 34.48%, DCR 为 75.86%; 1 年生存率为 43.6%, 肿瘤相关临床症状缓解率为 60.34%, 主要表现为咳嗽、气促好转, 胸闷、胸痛改善, 乏力减轻和体力状态改善。该数据与国内研究相似, 但高于国外文献报道, 分析可能与本组样本量含量小, 腺癌患者的比例高以及未考虑组间病例不均衡等有关<sup>[8]</sup>。但也有研究表明酪氨酸激酶域点突变的患者应用吉非替尼疗效明显提高, 而亚裔、腺癌、女性、不吸烟患者中 EGFR 基因酪氨酸激酶决定域的突变率高于西方人、非腺癌和吸烟患者<sup>[9,10]</sup>; 所以亚洲患者的疗效显著高于欧洲白人。近年来也有吉非替尼联合吉西他滨+顺铂或联合紫杉醇+卡铂与吉非替尼单药治疗对比的研究, 结果显示其不能提高疗效<sup>[11]</sup>, 但对此有争议, 还需进一步的研究。

另外, 本研究同时表明吉非替尼不良反应较轻, 绝大多数为 I~II 级, 患者耐受性良好。本组患者的不良反应主要是皮疹(67.24%)、腹泻(24.14%)和肝功能轻度损害(3.45%)与文献报道<sup>[2]</sup>相似, 未出现明显骨髓抑制、严重肝肾功能损害及肺间质纤维化等, 一般不需要特殊处理, 这表明吉非替尼毒副反应较小, 安全性好。也有报道吉非替尼虽然治疗有效, 但口服 6~12 个月后可能会出现继发耐药, 但本组病例都没有出现继发耐药, 研究<sup>[12,13]</sup>显示可能与 EGFR 第 20 个外显子 T790M 和 G796A 基因突变有关。

综上所述, 吉非替尼是治疗晚期非小细胞肺癌的有效靶向药物, 疗效满意, 毒副反应较小, 安全可靠, 患者耐受性好, 可提高患者的生活质量, 延长生存时间。

## 参考文献:

- [1] 齐文杰, 康静波, 聂青, 等. 体部伽玛刀联合培美曲塞与卡铂

# 药物联合内镜下高频电凝治疗疣状胃炎的疗效观察

程桐花, 朱贞祥

(安徽省六安市第二人民医院, 皖西卫生职业学院附属医院, 安徽 六安 237005)

**摘要:**目的 探讨内镜下高频电凝联合药物抗幽门螺杆菌(HP)治疗疣状胃炎(VG)的疗效。方法 经胃镜诊断疣状胃炎 86 例患者, 随机将其分为 A(52 例)、B(34 例)两组。A 组在胃镜下对所有疣状病变进行高频电凝疗法, 术后予 HP 药物根除治疗。B 组只予 HP 药物根除治疗。比较两组患者疗程结束后 4 周时 HP 根除率和疣状病变治疗效果, 24 周时疣状病变的治疗效果。结果 两组在疗程结束后 4 周 HP 根治率无明显差异, 4 周和 24 周疣状病变治疗效果有显著差异。结论 内镜下高频电凝联合药物抗 HP 疗法较单药物抗 HP 疗法治疗疣状胃炎效果更佳。

**关键词:**内镜; 高频电; 疣状胃炎; 幽门螺杆菌

## Clinical study on verrucous gastritis treated with HF electrocoagulation and anti-helicobacter pylori drug under endoscope

CHENG Tong-huan, ZHU Zhen-xiang

(West Anhui Health Vocational College, Luan, Anhui 237005)

**Abstract:** **Aim** To investigate the effect on verrucous gastritis treated with high frequency(HF) electrocoagulation and anti-helicobacter pylori(HP) drug under endoscope. **Methods** After gastroscopic diagnosis, 86 cases of patients with verrucous gastritis were divided into group A and B by random. In group A, HF electrocoagulation was conducted on verrucous lesions of the each case under gastroscope, and the eradication therapy for HP was conducted after the surgery. But for Group B, only the eradication therapy for HP was conducted. In four weeks later, we not only compared the eradication rate of HP in the two groups, but also the effect on verrucous lesions, and the effect in 6 months after the treatment. **Results** In four weeks later, eradication therapy of HP showed no difference in the two groups, but the effect were significantly different not only four weeks but also six months later. **Conclusion** The effect of the therapy with HF electrocoagulation under endoscope is better than that only with anti-HP drug for verrucous gastritis.

**Key words:** endoscope; HF electrocoagulation; verrucous; gastritis; helicobacter pylori

随着胃镜的普及, 疣状胃炎(verrucous gastritis, VG)发现率越来越高, 国内报道检出率为 1.22% ~ 3.3%<sup>[1]</sup>, 而其病因多认为与幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, HP)感染有关<sup>[2]</sup>。本研究旨在通过对高频电凝联合药物根治 HP 治疗 VG 与单

药物根治 HP 治疗 VG 的治疗效果比较, 以探讨 VG 的治疗有效方法。病例选自我院 2008 年 1 月 ~ 2009 年 12 月间检出的 86 例 HP 阳性 VG 患者。用上述两种方法进行治疗, 现将两种治疗方法取得治疗效果报道如下。

- 治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 安徽医药, 2010, 14(5): 556-8.
- [2] Himta A, Ogawa S, Kometani T, et al. ZD1839 (Iressa) induces anti-angiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2554-60.
- [3] 蒋国梁, 洪小南. 吉非替尼治疗手术、放疗、化疗治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.
- [4] 杨衿记. 吉非替尼对比标准化疗方案(吉西他滨+顺铂)一线治疗从不吸烟晚期或转移性肺腺癌的 III 期随机研究[J]. 循证医学, 2009, 9(4): 198.
- [5] 常涛, 梅丹, 张力, 等. 新型抗肿瘤药物——吉非替尼[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(12): 958.
- [6] Parra HS, Cavina R, Latteri F, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ("Iressa", ZD1839) in non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91(2): 208-12.
- [7] 顾爱琴, 王慧敏, 施春雷, 等. 吉非替尼治疗 125 例晚期非小细胞肺癌患者的临床观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 1(32): 71-4.
- [8] 吴颖猛. 吉非替尼治疗老年人晚期非小细胞肺癌 30 例临床分析[J]. 中国基层医药, 2011, 18(12): 1814-5.
- [9] Furukawa M, Nagatomo I, Kumagai T, et al. Gefitinib sensitive EGFR lacking residues 746 ~ 750 exhibits hypophosphorylation at tyrosine residue 1045, hypoubiquitination, and impaired endocytosis[J]. DNA Cell Biol, 2007, 26(6): 178-80.
- [10] Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after Gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence[J]. Clin Oncol, 2005, 23: 2513-20.
- [11] 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[J]. Clin Oncol, 2004, 22(5): 777-84.
- [12] Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small-cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(19): 5764-9.
- [12] Uramoto H, Uchiumi T, Izumi H, et al. A new mechanism for primary resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma: the role of a novel G796A mutation in exon 20 of EGFR[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4B): 2297-303.

(收稿日期: 2011-03-16)