

吉非替尼治疗老年晚期肺癌的临床观察

王文璋, 王京凯, 王幼黎, 高 举, 李娅娜 (中国航空工业中心医院胸外科, 北京 100012)

摘要: 目的 探讨吉非替尼作为老年晚期肺癌一线治疗方案的可行性。方法 15 例经病理学或细胞学证实的老年晚期肺癌初治患者口服吉非替尼 250 mg/d, 直至患者死亡或肿瘤进展或发生不可耐受的毒副反应, 服药前和服药后每月复查胸部 CT 进行肿瘤评估, 分析吉非替尼治疗 15 例老年晚期肺癌疗效、中位肿瘤进展时间以及对相关症状的控制。结果 客观有效率为 (CR + PR) 53.3%, 疾病控制率为 (CR + PR + SD) 86.7%, 中位肿瘤进展时间 (TTP) 为 5.4 个月, 中位生存期 (MS) 为 11.1 个月。与药物相关的主要不良反应为皮疹 (10 例)。结论 吉非替尼一线治疗老年晚期肺癌显示出良好的耐受性和有效性。

关键词: 肺癌; 吉非替尼; 临床疗效

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-6611(2011)03-0220-03 DOI:10.3969/J. ISSN. 1007-6611. 2011. 03. 012

Clinical observation of gefitinib in the treatment of advanced lung cancer in elderly patients

WANG Wen-zhang, WANG Jing-kai, WANG You-li, GAO Ju, LI Ya-na (Dept of Thoracic Surgery, Aviation Industry Central Hospital, Beijing 100012, China)

Abstract: *Objective* To explore the feasibility of gefitinib as a first-line drug for advanced lung cancer in elderly patients. *Methods*

Fifteen elderly patients with advanced lung cancer confirmed by pathology or cytology were given orally gefitinib 250 mg once a day in initial treatment until death or tumor progression or withdrawal by intolerable reaction. Breast CT scan was performed before and after treatment once a month. The curative effect, disease control rate, median survival time and control of the related symptoms of 15 elderly patients with advanced lung cancer after treated with gefitinib were observed. *Results* Disease control rate (CR + PR) was 53.3%. Disease control rate (CR + PR + SD) was 86.7%. The median time to progression (TTP) was 5.4 months. The median survival time (MS) was 11.1 months. Skin toxicity was the most common complication (10 cases). *Conclusion* Gefitinib as the first-line drug is effective and tolerable for advanced lung cancer in elderly patients.

Key words: lung cancer; gefitinib; clinical protocols

肺癌是各种肿瘤中发病率最高的肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) > 80%, 而 60% - 70% 的患者, 就诊时已属晚期。已失去根治治愈的可能, 其治疗目的是尽量延长生存期, 保证生活质量。多个大样本 III 期试验证实, 目前以铂类联合三代新药的细胞毒药物作为最好的一线方案, 治疗这部分患者有效率为 25% - 35%, 中位生存期 8 - 10 个月, 1 年生存率 35% - 40%^[1]。另外化疗给患者带来巨大的毒副作用。分子靶向治疗为晚期肺癌患者提供了新的机会。吉非替尼是高特异性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI), 通过抑制表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 的磷酸化及下游信号传导、侵袭、转移促进其凋亡, 延长肿瘤生存期^[2]。我院使用吉非替尼治疗 15 例老年晚期肺癌患者, 对第一次服药后 4 周评价疗效, 以后每 8 周一次复查观察疗效, 现总结报告如下。

1 对象与方法

1.1 观察对象 观察 2006 - 11 ~ 2010 - 11 收治的 15 例老年晚期肺癌患者, 均经病理学或细胞学确

诊。男 5 例, 女 10 例; 年龄 62 - 85 岁, 中位年龄 68 岁; 吸烟者 5 例, 不吸烟者 10 例; 按照 UICC, TNM 1997 年分期标准均为 III B 或 IV (其中 IV 期占 62.8%), 所有患者靶向治疗前均未行化疗 (患者不能耐受或不愿意接受化疗)。

1.2 方法 吉非替尼 250 mg/次, 1 次/d, 直至患者死亡或肿瘤进展或发生不可耐受的毒副反应, 服药前和服药后每月复查胸部 CT 进行肿瘤评估评价疗效。有症状加重或改变时随时检查, 根据检查结果判断及计算从治疗至病情进展的时间为肿瘤进展时间 (TTP), 按月计算。

1.3 疗效及不良反应评定标准 根据实体瘤治疗疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 标准对疗效进行评价, 分为: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 及疾病进展 (PD)。以客观有效率 (CR + PR)、疾病控制率 (CR + PR + SD) 以及中位肿瘤进展时间 (TTP) 判断总体疗效。不良反应按照美国国家癌症研究院 (NCI) 制定的毒性评价标准 (common toxicity criteria, CTC) 评价不良事件, 分为 0 - IV 度。

2 结果

2.1 疗效 全组随访时间为 2~15 个月, 所有患者生活质量明显提高, 至随访截止时, 死亡 13 例。客观有效率 (CR + PR) 为 53.3% (8/15)。疾病控制

率 (CR + PR + SD) 为 86.7% (13/15), 见表 1。中位肿瘤进展时间 (TTP) 为 5.4 个月。患者临床症状改善的中位起效时间为 5 d (4~10 d), 中位生存期 (MS) 为 11.1 个月。

表 1 吉非替尼治疗 15 例老年晚期肺癌疗效情况 (例)

Tab 1 Efficacy of gefitinib for advanced lung cancer in elderly patients (cases)

肿瘤类型	n	完全缓解/CR	部分缓解/PR	疾病稳定/SD	疾病进展/PD
腺癌	9	1	5	3	0
腺鳞癌	4	0	3	1	0
复合性癌	2	0	0	0	2
合计	15	1	8	4	2

2.2 不良反应 与药物相关的主要不良反应为皮疹、干燥、瘙痒 10 例 (66.7%), 痤疮样皮疹为 I~II 度, 多发生在服药后 1 周, 最早 4 d; I~II 度腹泻 3 例 (20.0%); 厌食, 恶心 2 例 (13.3%); 眼结膜炎 1 例 (6.7%); 一过性肝功异常 1 例 (6.7%)。上述不良反应经对症治疗后好转, 未影响用药。

3 讨论

吉非替尼是一种 EGFR-TK1, 对东方人、腺癌、女性效果较好^[3]。目前研究认为, EGFR-TK1 的疗效与 EGFR 突变相关^[4] (主要是 19 外显子的点突变和 21 外显子的缺失突变)。而腺癌的 EGFR 基因的突变率是最高的^[5]。本组腺癌 9 例, 均有明显疗效。本组治疗对吸烟者和男性同样有效, 这和国内其他报道类似^[6]。国外的研究显示, 其疗效及生存时间和吸烟量有一定关系, 随着吸烟指数的增加中位生存时间下降^[7], 本组病例支持这一观点。

世界卫生组织已将癌症归为慢性病, 生活质量的改善越来越受到重视。随着整个社会生活质量的提高、人群平均寿命的延长, 老年肺癌患者越来越多。老年人内科疾病多见, 对放疗、化疗的耐受性较差, 传统的放化疗对年老体弱的患者不适宜, 为提高老年人的生活质量、控制疾病进展, 应选择毒副作用较轻的治疗手段。对于老年人晚期 NSCLC 的治疗目标是最大程度改善症状、稳定病情、提高患者的生活质量, 并提高肿瘤客观缓解率。而吉非替尼的低毒从耐受性上显然是符合老年的^[8]。本组最常见的毒副反应是皮疹、干燥、瘙痒和轻度腹泻; 经对症处理均好转, 不影响用药。Gatzemeier 等^[9]研究中首次发现 EGFR-TK1 的疗效和皮疹相关, 此后大量临床研究报道了接受 EGFR-TK1 治疗患者疗效和皮疹关

系, 在我们的观察中也发现了皮疹和疗效相关, 没有皮疹的疗效差。这与目前多数临床研究结果相一致。

关于通过血清循环 DNA 的基因突变检测, 筛选 EGFR 突变型肺癌患者, 并评估靶向药物吉非替尼的临床疗效。我们和其他实验室合作, 抽取 3 例患者 (腺癌 2 例、腺鳞癌 1 例) 的血液, 分离出血清, 采用 PCR 扩增和基因测序检测 EGFR 突变, 结果 3 例均无突变^[10]。但口服吉非替尼 1 个月后复查胸部 CT 均有明显的疗效, 我们认为血清学和组织学检测 EGFR 的突变有很大的差异, 受多种因素的影响。对临床疗效的评价还要靠服药后 1 个月的影像学检查评价比较客观。

参考文献:

- [1] Scagliotti GV, de-Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20 (21): 4285 - 4291.
- [2] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in lung cancer) [J]. Lancet, 2005, 366 (9496): 1527 - 1537.
- [3] Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small lung cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353 (2): 123 - 132.
- [4] Paez JC, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. Science, 2004, 304 (4): 1497 - 1500.
- [5] Huang SF, Liu HP, Li H, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10 (24): 8195 - 8203.
- [6] 刘哲峰, 赵宏, 焦顺昌. 吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌临床分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36 (5): 249 - 251.

培菲康联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效观察

师永盛, 霍丽娟*, 安丽婷 (山西医科大学第一临床医学院消化科, 太原 030001; *通讯作者, E-mail: mymail5296@163.com)

摘要: 目的 评价培菲康联合美沙拉嗪治疗轻、中度溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效及作用机制。方法 选取活动期轻、中度 UC 患者 60 例,随机分成 2 组。联合用药组($n=30$),采用培菲康联合美沙拉嗪治疗;美沙拉嗪组($n=30$),单用美沙拉嗪治疗,疗程为 8 周。于治疗前后评估临床症状及结肠镜下病变活动性,并取结肠黏膜活检,免疫组织化学染色检测两组患者用药前后 NF- κ B 的表达。结果 治疗后联合用药组临床症状和结肠镜下病变活动性较美沙拉嗪组明显改善($P<0.05$),患者结肠黏膜 NF- κ B 表达亦明显低于美沙拉嗪组($P<0.05$)。结论 培菲康联合美沙拉嗪治疗活动期轻、中度 UC 较单用美沙拉嗪效果好,其机制可能是通过抑制 NF- κ B 而起到治疗作用的。

关键词: 益生菌; 培菲康; 溃疡性结肠炎; 核因子- κ B; 免疫组织化学法

中图分类号: R574.62 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-6611(2011)03-0222-04 DOI:10.3969/J. ISSN. 1007-6611. 2011. 03. 013

Clinical efficacy of combining bifido with mesalazine in treatment of mild to moderate ulcerative colitis

SHI Yong-sheng, HUO Li-juan*, AN Li-ting (Dept of Gastroenterology, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; *Corresponding author, E-mail: mymail5296@163.com)

Abstract: *Objective* To evaluate the clinical efficacy of bifido combined with mesalazine in patients with mild to moderate ulcerative colitis (UC), and to explore its mechanism. *Methods* Sixty patients with mild to moderate active UC were randomized to combination group ($n=30$) and mesalazine group ($n=30$). The patients were treated by bifido and mesalazine in combination group and only by mesalazine in mesalazine group for 8 weeks. The changes of clinical symptoms and disease activity under endoscopy were evaluated before and after the treatment. The expression of NF- κ B in colonic mucosa was also detected by immunohistochemical staining. *Results*

The clinical symptoms and disease activity under endoscopy were improved more in combination group than in mesalazine group ($P<0.05$). The expression of NF- κ B significantly lower in combination group than that in mesalazine group ($P<0.05$). *Conclusion* The combination of bifido and mesalazine is more effective than mesalazine alone in treatment of mild to moderate active UC. Bifido is an effective agent in the treatment of mild to moderate active UC probably by decreasing expression of NF- κ B.

Key words: probiotics; bifido; ulcerative colitis; nuclear factor-kappa B; immunohistochemistry

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因、发病机制尚不清楚的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病,病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层,其主要临床特征为腹痛、腹泻、黏液血便。近年来随着人们生活水平的提高以及饮食结构的改变,UC 在我国的发病率呈逐年上升趋势,而且病情迁延反复,

少数患者发展为结肠癌,严重影响患者的身心健康。传统治疗 UC 的药物主要有水杨酸制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂三类,单用水杨酸制剂其总有效率低,激素以及免疫抑制剂因副作用大,部分患者不能耐受,不适宜长期使用。近年来,肠道菌群在 UC 发病中的作用逐渐受到重视^[1],而且研究发现给予

[7] Satouchi M, Negoro S, Funada Y, et al. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) treated with gefitinib[J]. Br J Cancer, 2007, 96(8):1191-1196.

[8] 闵娜, 张罗生, 廖洪吉, 等. 非替尼治疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 医学信息, 2009, 8(5):682-684.

[9] Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer; The tarceva lung cancer inves-

tigation trial[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12):1545-1552.

[10] 黄进肃, 黄强刚, 许凯黎, 等. 血清循环 DNA 的 EGFR 基因突变与肺癌选择性靶向治疗研究[J]. 肿瘤, 2007, 27(12):968-972.

作者简介: 王文璋, 男, 1953-12 生, 本科, 副主任医师, E-mail: stage9909@sina.com.

[收稿日期: 2011-01-04]