

TKI 药物对非小细胞肺腺癌的临床效果观察

李广梅¹, 方立俭², 孙咏梅³, 姜维美⁴ (江苏省连云港市东方医院: 1. 病理科; 2. 肿瘤科 222042; 江苏省连云港市第二人民医院: 3. 病理科; 4. 肿瘤科 222006)

【摘要】 目的 探讨 TKI 药物对非小细胞肺腺癌的临床治疗效果。**方法** 选取非小细胞肺腺癌患者 100 例, 分为两组, 使其有可比性。对其临床资料进行回顾分析。观察组患者采取吉非替尼治疗, 对照组除不使用吉非替尼外所有治疗均同观察组。对两组患者治疗前后肿瘤大小进行比较, 对观察组患者的临床效果进行统计, 并记录不良反应发生情况。**结果** 经过治疗, 两组患者肿瘤均缩小, 其中观察组缩小更为明显。观察组患者随访 40 个月, 死亡 31 例, 中位生存期 16.73 个月; 生存期超过 1 年者 28 例 (56.00%), 35 例 (70.00%) 患者疾病进展或者出现死亡, 中位无疾病进展时间 12.63 个月; 16 例 (32.00%) 患者达到部分缓解, 中位缓解期 11.37 个月; 20 例 (40.00%) 患者稳定, 10 例 (20.00%) 患者进展, 还有 4 例 (8.00%) 患者疗效未能作出评价。除 4 例疗效未能作出评价的患者外其余 46 例患者在接受吉非替尼治疗过程中, 其临床疗效受患者年龄、是否吸烟、有无皮疹以及呼吸困难是否加重等因素影响。皮疹是吉非替尼治疗后最常见的不良反应, 其次是腹泻, 各种不良反应均以 I 度为主, II 度和 III 度很少。**结论** 吉非替尼作为 TKI 的代表性药物, 在治疗非小细胞肺腺癌方面有确切效果, 可以延长患者的生存期, 而且不良反应少, 容易在临床进行推广。

【关键词】 TKI 药物; 吉非替尼; 非小细胞肺腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.24.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)24-3268-02

Clinical effect of TKI drug on non-small cell lung cancer LI Guang-mei¹, FANG Li-jian², SUN Yong-mei³, JIANG Wei-mei⁴ (1. Department of Pathology; 2. Department of Oncology; Lianyungang Oriental Hospital, Lianyungang, Shandong 222042, China; 3. Department of Pathology; 4. Department of Oncology, the Second People's Hospital, Lianyungang, Shandong 222006, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of TKI drug on nonsmall cell lung cancer. **Methods** Analyzed the clinical data of 100 patients with non-small cell lung cancer. Observation group were treated by gefitinib tablet, the treatment of control group was same as observation group except without the gefitinib tablet. Compared with the tumor size, clinical effect and adverse reactions. **Results** Observation group patients were followed up for 40 months. Thirty-one died, the median survival time was 16.73 months; 28 patients (56.00%) survived more than 1 years, 35 cases (70.00%) with disease progression or death occurred, the median time to progression free was 12.63 months; 16 patients (32.00%) achieved a partial response, the median time was 11.37 months; 20 patients (40.00%) were in the stable period, 10 patients (20.00%) were in progressed time, 4 cases (8.00%) failed to evaluate. Clinical effect of 46 patients treated by gefitinib tablet was influenced by age, smoking, skin rashes and suffering breathing heavier and other factors. The rash was the most common adverse reactions, followed by diarrhea. A variety of adverse reactions were I degree, II and III degree were rarely. **Conclusion** Gefitinib as the representative of TKI drugs in the treatment of non small cell lung cancer has exact effect, which could extend the survival of patients with fewer adverse reactions, and can be popularized easily in clinical.

【Key words】 TKI drug; gefitinib tablet; non-small cell lung cancer

随着环境污染加重以及人们生活方式的改变, 肺癌发生率越来越高。非小细胞肺癌占有肺癌的 80% 左右, 腺癌是其中一种分型, 预后较差^[1]。以往对患者进行治疗多以铂类为基础药物, 此类药物虽然可以延长患者的生存期, 但是不良反应较大, 影响患者的治疗依从性^[2]。吉非替尼是表皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的代表药物, 不良反应较小, 目前我国已经批准使用。本研究通过回顾分析了 100 例使用吉非替尼进行治疗的非小细胞肺腺癌患者的临床资料, 对其临床疗效进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 4 月在连云港市东方医院及合作医院收治的非小细胞肺腺癌患者 100 例, 其中男 54 例, 女 46 例; 年龄 42~78 岁, 平均 (52.81 ± 6.22) 岁;

EOCG 体能评分: 0~1 分 54 例, 2 分 26 例, 3~4 分 20 例; 病程 3~18 个月, 平均 (10.72 ± 2.86) 个月; 病理分期 III b 期 10 例, IV 期 90 例; 有骨转移 34 例, 脑转移 22 例, 肝转移 6 例, 其他肺叶转移 68 例, 胸腔积液 26 例; 12 例患者从未进行化疗, 20 例患者化疗方案超过 2 个; 疾病仍处于进展期 30 例, 未进展 54 例, 进展情况不详者 16 例; 使用过含紫杉类药物者 32 例; 最大病灶小于或等于 3 cm 40 例, >3 cm 50 例, 不详 10 例; 总病灶小于或等于 5 cm 40 例, >5 cm 56 例, 不详 4 例; 吸烟 30 例。所有患者均大于或等于 18 岁; 均经病理学诊断确诊为非小细胞肺腺癌; 患者化疗失败, 或者不适合进行化疗, 而且近 4 周未进行化疗治疗; 外周血中性粒细胞大于 $1.5 \times 10^9/L$, 血小板超过 $100 \times 10^9/L$, 血红蛋白水平超过 100 g/L; 肝功能方面总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平均分别

小于 1.0 倍、1.5 倍和 1.5 倍正常上限;肾功能方面血清肌酐、尿素氮水平分别小于 132.6 mmol/L 和 7.1 mmol/L;氧分压大于 60 mm Hg。排除其他系统严重疾病;排除妊娠或者哺乳期;排除中枢神经系统发生转移且未得到控制者。将上述患者随机分为两组,每组各 50 例。

1.2 方法 收集观察组患者治疗前 21 d 的临床资料,包括病史、体检以及实验室和辅助检查结果。每天给予患者 250 mg 吉非替尼口服,以 4 周为 1 个治疗周期,在进行第 1 个周期和第 3 个周期时治疗效果进行评价,以后每 3 个周期进行 1 次评价,直至患者出现不能耐受的毒性反应或者病情出现进展甚至死亡时停止用药。对照组患者除不使用吉非替尼外,其他治疗均同观察组。统计两组患者治疗第 1 个和第 3 个周期的肿瘤大小。对观察组患者的治疗效果进行评价,其中生存期为主要指标;以客观有效率、有无疾病进展以及症状缓解情况作为次要指标。记录患者治疗期间出现的主要症状和不良反应,并根据相关标准进行分级。

1.3 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般疗效 所有患者随访 40 个月,死亡 31 例,中位生存期 16.73 个月;生存期超过 1 年者 28 例(56.00%),35 例(70.00%)患者疾病进展或者出现死亡,中位无疾病进展时间 12.63 个月;16 例(32.00%)患者达到部分缓解,中位缓解期 11.37 个月;20 例(40.00%)患者稳定,10 例(20.00%)患者进展,还有 4 例(8.00%)患者疗效未能作出评价。

2.2 两组患者肿瘤大小比较 见表 1。经过治疗,两组患者肿瘤均明显缩小,且观察组患者缩小更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组患者肿瘤大小比较($\bar{x}\pm s, n=50$)			
组别	治疗前	第 1 个周期	第 3 个周期
对照组	5.22±0.93	4.07±0.37△	3.86±0.41#△
观察组	5.27±0.72	3.24±0.31*#△	2.66±0.47*#△

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与治疗前相比,△ $P<0.05$;与治疗第 1 个周期相比,# $P<0.05$ 。

2.3 不良反应 见表 2。皮疹是吉非替尼治疗后最常见的不良反应,其次是腹泻,各种不良反应均以Ⅰ度为主,Ⅱ度和Ⅲ度不良反应很少。

表 2 50 例患者不良反应分布情况[n(%)]			
不良反应	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度
皮疹	32(64.00)	4(8.00)	0(0.00)
腹泻	15(30.00)	1(2.00)	1(2.00)
食欲下降	4(8.00)	0(0.00)	0(0.00)
丙氨酸氨基转移酶	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)
恶心呕吐	3(6.00)	0(0.00)	0(0.00)
鼻口黏膜出血	4(8.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.4 影响吉非替尼客观疗效的因素 见表 3。除 4 例疗效未能作出评价的患者外,其余 46 例患者在接受吉非替尼治疗过程中其临床疗效受患者年龄、是否吸烟、有无皮疹以及呼吸困难是否加重等因素影响。

表 3 不同因素对吉非替尼客观疗效的影响[n(%)]							
因素	<i>n</i>	部分缓解 (<i>n</i> =16)	疾病稳定 (<i>n</i> =20)	疾病进展 (<i>n</i> =10)	<i>t</i>	<i>P</i>	
年龄(岁)	<60	22	8(36.36)	8(36.36)	6(27.28)	7.65	0.021
	≥60	24	7(29.17)	13(54.16)	4(16.67)		
吸烟	是	19	4(21.05)	9(47.37)	6(31.58)	8.14	0.015
	否	27	9(33.33)	10(37.04)	8(29.63)		
皮疹	有	35	15(42.85)	12(34.29)	8(22.86)	25.72	<0.01
	无	11	2(18.18)	7(63.64)	2(18.18)		
呼吸困难	加重	2	0(0.00)	0(0.00)	2(100.00)	30.15	<0.01
	无变化	32	8(25.00)	16(50.00)	8(25.00)		
	减轻	12	6(50.00)	4(33.33)	2(16.67)		

3 讨 论

晚期非小细胞肺癌是临床常见的恶性肿瘤,化疗是其主要的治疗手段,但是化疗后的中位生存期仍然较短^[3]。而且在化疗失败后再使用其他手段对患者进行治疗效果往往也不甚理想,只能进行姑息性放疗或者是对症支持治疗,因此一直以来,医生们都致力于寻找新的治疗手段。

吉非替尼为苯胺喹唑啉化合物,是一种选择性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂类药物^[4],可以与表皮生长因子受体酪氨酸激酶催化区的 Mg-三磷酸腺苷位点进行竞争性结合,降低酪氨酸激酶活性,阻断其磷酸化进程,从而切断异常信号传导,促使肿瘤细胞凋亡,并减少新的肿瘤细胞生长和转移,从而达到治疗效果^[5-7]。吉非替尼通过口服给药,用药方便。在本研究中,50 例非小细胞肺癌患者经过吉非替尼治疗后,中位生存期达到 16.73 个月。35 例(70.00%)患者疾病出现进展或者死亡,中位无疾病进展时间 12.63 个月。16 例(32.00%)患者达到部分缓解,中位缓解期 11.37 个月;20 例(40.00%)患者稳定;10 例(20.00%)患者进展;还有 4 例(8.00%)患者疗效未能作出评价。在对治疗效果进行分析中发现,患者的年龄、是否吸烟、是否出现皮疹以及呼吸困难加重情况均对其有明显影响。随着年龄增加,机体各脏器功能减退,同时很多患者还并发有多种慢性疾病,机体抵抗力较差,因此老年患者治疗效果明显不如中青年患者。与不吸烟患者相比,吸烟患者肺功能往往较差,临床治疗效果也相对较差;在治疗过程中呼吸困难加重者也是同样的道理。皮疹和呼吸困难的变化与治疗效果密切相关,无论是出现皮疹还是出现呼吸苦难加重多见于治疗 2 周以内,因此通过这 2 项指标可以在一定程度上对吉非替尼的治疗效果进行预测。

本次研究中共 35 例(70.00%)患者出现皮疹,是最常见的不良反应;同时有 16 例(32.00%)患者出现腹泻,居不良反应发生率的第 2 位,还有少量患者出现了食欲下降、丙氨酸氨基转移酶升高、恶心呕吐等不良反应。所有不良反应均以Ⅰ度为主,在停止治疗后多数可以消失,因此其应用范围更广,也更容易被患者接受,坚持进行治疗。本次研究中 100 例患者无 1 例出现急性间质性肺炎,考虑还是因为病例数量较少有关^[8]。

综上所述,吉非替尼作为 TKI 的代表性药物,在治疗非小细胞肺癌方面有确切效果,可以延长患者生存期,同时不良反应又较少,对老年患者、机体功能较差及不能耐受化疗的患者同样适合。

(下转第 3272 页)

三人民医院用血总量逐年递增,用血量增加主要来自外科,用血量增长趋势与出院人数、手术台次增加趋势一致。值得注意的是,自 2008 年开始,虽住院人数、手术台次和用血总量逐年增加,但住院患者人均用血量却逐年降低。分析原因,医院自 2008 年开始疑难危重患者数量、3 级以上大手术数量增长较快,用血需求相应有所上升;但由于自 2008 年开始医院针对医护人员开展了相关输血技术规范培训,通过培训医护人员合理用血意识得到加强,不合理用血量减少,故在用血总量上升的情况下人均用血量反而有所下降,尤其是 2011 年,虽然手术台次、出院患者数明显增加,但人均用血量反而达到历史新低。

调查中还发现,近 5 年来,虽然该院成分输血比例已达较高水平,但是从各血液制品在临床用血中的使用比例来看,血浆用量偏高,占用血总量的 44%,血浆:红细胞为 1:0.79,远远超过相关文献报道的美国、挪威、新西兰、英国和法国血浆与红细胞输注比(1:3.6、1:4.6、1:5.9、1:7.0 和 1:8.5)^[8]。本调查结果还显示,该院血小板、红细胞输注量占用血总量的 54%,这与发达国家以红细胞制品和血小板输注为主有一定差距^[9]。进一步对内、外科用血情况进行调查发现,内科血浆用量明显低于外科,近 5 年内科红细胞用量均高于血浆用量,且红细胞、血小板用量总体呈现上升趋势,而血浆用量自 2008 年开始逐渐下降。外科临床使用最多的血液成分为血浆,其次为红细胞,统计结果显示,2007~2011 年外科血浆用量几乎为红细胞用量的 2 倍,且近 5 年血浆:红细胞均低于 1:0.6。分析原因,造成内、外科血浆用量差异的主要原因是内、外科患者类型不同,对血浆的需求量不同。输血浆需求量较大的手术及创伤患者多属于外科,这部分患者机体丢失大量血液,凝血因子缺失,需及时输血浆进行补充;内科患者一般没有短时间大量失血现象,故相对外科患者其对血浆需求量更小。此外,研究中还发现,虽然经过医院开展的输血技术、规范培训医护人员合理用血意识得到了提高,但是在临床用血过程中,部分医生仍未严格按照卫生部颁布的《临床输血技术规范》相关要求进行治疗,存在输血指征把握不严(伤口渗血、血浆凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间有异常但并未达到输注标准)输血浆、用血浆补充蛋白和进行营养支持等现象,这是造成血浆用量居高不下的另一原因。造成该情况一方面与临床医生忽略血浆输注的适应证有关,另一方面也与血浆蛋白制品价格昂贵、紧俏及不易购买等因素有关。因此,要降低血浆不合理使

用率,可通过进一步强化医护人员合理用血意识、加强医院用血管理及适当增加血液制品供应量等方面入手。

综上所述,本研究结果显示,成都市第三人民医院虽成分用血率高,但存在血浆用量偏高现象。血浆用量主要来源于外科,除合理血浆用量增加外,不合理血浆使用主要与医护人员未严格按照卫生部颁布的《临床输血技术规范》相关要求进行治疗有关。因此,要降低医院不合理输血率应从加强医护人员,特别是外科医护人员输血相关法律法规、技术规范学习入手,强化合理输血意识,尤其是合理使用血浆的意识,以减少不必要输血、降低输血风险、节约血液资源。

参考文献

- [1] Snadler SG, Yu H, Rassai N. Risks of blood transfusion and their prevention [J]. Clin Ade Hematol Oncol, 2003, 1 (5): 307-311.
- [2] Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion [J]. Transfusion, 2010, 50(6): 1227-1239.
- [3] Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion [J]. J Am Coll Surg, 2010, 210: 957-965.
- [4] 赖科. 1991~2010 年某院输血统计与备血策略分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19): 2290-2292.
- [5] 杨成民, 李家增, 季阳. 基础输血学 [M]. 北京: 中国科学技术出版, 2001: 1-14.
- [6] 刘淑均, 张循善, 卞茂红, 等. 某三级甲等医院 2010 年临床输血回顾性分析 [J]. 安徽医学, 2011, 32(11): 1894-1896.
- [7] 周皓君, 王玲, 赵劲秋. 仁济医院临床用血情况分析 [J]. 中国输血杂志, 2009, 22(10): 837-838.
- [8] Wallis JP, Dzik S. Is fresh frozen plasma overtransfused in the United States [J]. Transfusion, 2004, 44(11): 1674-1675.
- [9] 陶翠华, 涂茹. 2000~2007 年我院临床输血统计分析 [J]. 临床血液学杂志: 输血与检验版, 2009, 22(4): 208-210.

(收稿日期: 2013-04-26 修回日期: 2013-07-12)

(上接第 3269 页)

参考文献

- [1] 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, 32(1): 71-74.
- [2] 傅华, 张雪淋, 肖瑜, 等. 吉非替尼联合放射治疗在非小细胞肺癌脑转移患者治疗中的作用 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(8): 524-527.
- [3] Lyman GH, Barron RL, Natoli JL, et al. Systematic review of efficacy of dose-dense versus non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 81(3): 296-308.
- [4] 汪海岩, 张德芳. 吉非替尼与厄洛替尼二线治疗晚期非小

细胞肺癌的对比研究 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(20): 3444-3446.

- [5] 陈红涛, 宋小花, 肖桂英, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的不良反应及护理进展 [J]. 护士进修杂志, 2012, 27(4): 302-304.
- [6] 刘小娟, 张妙严, 李玉菊, 等. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌的疗效及其对 EGFR 表达的影响 [J]. 海南医学, 2013, 24(4): 476-477.
- [7] 郭伟, 朱海波, 田瑞芬, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(11): 1127-1128.
- [8] 苏月华. 吉非替尼和多西他赛+顺铂方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效比较 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3): 586-587.

(收稿日期: 2013-05-14 修回日期: 2013-07-12)