

吉非替尼治疗晚期女性肺腺癌的临床观察

吴 江,袁志敏,林晓辉,庞世权,余海青 (广东省深圳市宝安人民医院肿瘤内科,广东 深圳 518101)

【摘要】 目的:了解吉非替尼在治疗晚期女性肺腺癌的疗效、生活质量、存活期和不良反应。方法:对 33 例女性晚期肺腺癌给予吉非替尼 250 mg/d 治疗,直至患者肿瘤进展、死亡或出现不可耐受的不良反应。结果:33 例患者均可评价,总有效率(ORR) 66.7% (95% CI 56.53% ~ 76.87%),疾病控制率 78.8% (95% CI 63.58% ~ 84.02%);PFS 9.3 个月(1~37 个月),中位生存期 11.2 个月(1~42 个月),1 年生存率 54.54% (18/33),2 年生存率 12.1% (4/33)。结论:吉非替尼治疗女性晚期肺腺癌有较满意的疗效、存活率和生活质量。

【关键词】 肺腺癌;吉非替尼;靶向治疗

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中以女性腺癌居多,化疗是目前治疗晚期 NSCLC 的标准选择,第三代化疗方案治疗晚期 NSCLC 的疗效在 20%~40%,而年老体弱患者对化疗耐受性较差,分子靶向治疗由于不良反应轻,耐受性好,成为晚期 NSCLC 患者治疗的选择之一。2007 年 5 月~2009 年 8 月笔者应用吉非替尼(gefitinib)治疗 33 例晚期女性肺腺癌患者,获得较为满意的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:全组 33 例非吸烟女性患者,均为经病理组织学检查确诊的肺腺癌,中位年龄 67 岁(42~83 岁);分期:Ⅲb 期 2 例,Ⅳ期 31 例,Ⅳ期 31 例中骨转移 15 例,脑转移 11 例,双肺转移 3 例,肝转移 2 例。全部患者均有可测量或评价疗效的病灶,KPS 评分 80 分 3 例,70 分 10 例,60 分 14 例,50 分 6 例。6 例患者一、二线化疗失败(多西他赛、吉西他滨、诺维苯之一加顺铂或卡铂)后改吉非替尼治疗;其余 27 例患者均为吉非替尼一线治疗;治疗前检查血像、心电图、肝肾功能均正常。

1.2 治疗方法:吉非替尼 250 mg,1 次/d,服后 1 h 内不进食其他食物、药物或饮用较大量水,尤其避免同时服用 H₂ 拮抗剂,以免胃内 pH 值升高影响其吸收,降低疗效。

1.3 评价标准:按 RECIST 标准评价疗效为完全缓解(CR),部分缓解(PR),病情稳定(SD)和疾病进展(PD)。疗效评价需经过 6 周后确定,总有效率(ORR)包括 CR 和 PR 者,疾病控制率(DCR)包括 CR、PR 和 SD 者。身体状况的改善以 KPS 百分法标准。不良事件采用 NCI-CTC(毒性评价标准)第 3 版进行评价。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件操作,计数资料应用 Pearson Chi-Square 检验,PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 疗效评价:全组 33 例均可评价疗效,CR 0 例,PR 22 例(66.7%),SD 4 例(12.1%),PD 7 例(21.2%);总有效率(ORR) 66.7% (95% CI 56.53% ~ 76.87%),疾病控制率 78.8% (95% CI 63.58 ~ 84.02%)。6 例经一、二线化疗失败的患者,改服用吉非替尼后,PR 3 例,SD 2 例,PD 1 例,显示既往化疗对其治疗的影响不大。

2.2 生存期和生活质量:本组患者随访时间至 2011 年 8 月,33 例患者 PFS 9.3 个月,中位生存期 11.2 个月,1 年生存率

54.54% (18/33),2 年生存率 12.1% (4/33)。11 例脑转移的患者,1 年生存率 45.4%,显示即使有脑转移,吉非替尼也有较好的治疗效果。应用吉非替尼前常见的咳嗽咯痰(82.6%)、呼吸困难(63.7%)、骨痛(45.5%)、疲乏(76.4%)等症状消失或明显减轻,症状开始改善最快 2 d,最迟为 7 d,中位 4 d。KPS 评分明显改善。

2.3 不良事件:常见的是皮肤的不良事件,以皮疹(57.6%)和皮肤瘙痒(66.7%)为主要表现,多为 CTC I~II 度,4 例患者出现 III~IV 度皮疹和瘙痒,暂时停止服药 3~5 d 后明显减轻,不影响继续用药治疗。其他与服药有关的不良事件为乏力、纳差和腹泻,但发生率不高且均为 CTC I 度,不需处理,并随着继续服药而消失或减轻。本组患者在随访期内无肝肾、心脏和间质性肺病等不良事件发生,未发现血像和骨髓功能异常。

3 讨论

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)作为晚期 NSCLC 治疗已进入美国 NCCN 和中国版指南,指导着我们的临床实践。但随着更广泛和更深入的研究,越来越多的报道显示在一些选择性和特殊人群中,EGFR-TKI 作为单药在一线治疗中疗效相当于化疗甚至超越。分子靶向治疗由于不良反应轻,耐受性好,成为晚期 NSCLC 患者治疗的选择之一。

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)吉非替尼抗肿瘤机制是通过与 EGFR-TK 催化区域的 M9-ATP 竞争性结合,抑制 EGFR 磷酸化作用并阻断下游信号,促进细胞凋亡和抗肿瘤血管生成作用。众多研究资料发现 EGFR-TKI 治疗与种族的关系,EGFR 突变与疗效的关系,无论是 ORR、PFS,还是 1 年 OS,均以 EGFR 突变明显,亚裔人群、女性和肺腺癌的 EGFR 突变率高,故在这些人群中有效率也明显,国内外研究均进一步证实了这个结果。在尚未能开展 EGFR 突变检测的前期,发现 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 在临床和生物学因素方面的优势人群是亚裔人群、女性和肺腺癌患者;EGFR-TKI 作为单药一线治疗肺腺癌,ORR 43% (30%~57%),MST>12 月,1 年 OS 58%;女性 55% (41%~69%);不吸烟 ORR 18%~41%;EGFR 突变患者 ORR 33%~82%,PFS 8.9~13.3 个月,OS 15.4~20.8 月,1 年 OS 可达 73~89%;作为一线治疗,不仅要考虑疗效,还要考虑患者的年龄、PS、耐受性和依从性等^[1-2]。吉非替尼使约半数肺癌患者的肿瘤显著缩小或稳定、症状改善,这些研究的结果更显示适合吉非替尼治疗的优

势人群同样是东方女性、腺癌、不吸烟者,尤其是东方人群的整体生存和缓解率明显优于西方人群,有效率达 30%~90%^[3],目前已批准主要用于非小细胞肺癌患者的一、二、三线的治疗。本研究选择的 33 例患者均为中国女性、大多为 IV 期的晚期肺腺癌患者,口服吉非替尼 250 mg/d, PR 22 例(66.7%),SD 4 例(12.1%),PD 7 例(21.2%);总有效率(ORR) 66.7%,疾病控制率 78.8%;PFS 9.3 个月,MST 11.2 个月,1 年生存率 54.54%,症状明显改善,生活质量提高,与上述有关研究和文献报道的疗效相似。主要不良事件是皮疹和皮肤瘙痒,但其与疗效有关;无骨髓、心脏、肝肾和间质性肺病等不良反应;2 年生存率 12.1%,可能与本组 IV 期患者为主、老年、脑和骨转移、身体状况较差的患者居多有关。此外本组 33 例患者除 6 例为采用吉非替尼二/三线用药外,其余 27 例(81.8%)均为一线治疗,对药物的耐受性良好,能取得较满意的疾病控制率和生存期。本研究提示对中国不吸烟的女性肺腺癌患者,即使未能作 EGFR 突变的检测,吉非替尼在临床应用由

于其起效快,相对于化疗,临床症状能快速缓解(起效时间 2~7 天),结合症状的缓解,基本能判断疗效,对于难以耐受化疗的女性肺腺癌患者(尤其老年患者)不失为治疗的首选;对一般状况差、有脑转移、拒绝化疗和放疗的患者,也能取得稳定病情,延长生存时间的效果。由于本组患者例数相对较少,临床尚需进一步研究探讨。

4 参考文献

- [1] 梁国樑,李进,马军.中国临床肿瘤学教育专辑(2008)[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:92-100.
- [2] 管忠震,张力,李龙芸.吉非替尼治疗晚期或转移性肺小细胞肺癌在中国的临床研究[J].癌症,2005,24(8):980.
- [3] Kimmura H, Kasahara K, Shibata K, et al. EGFR mutation of tumor and serum in gefitinib-treated patients with chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Thorac Oncol, 2006, 1(3):260.

[收稿日期:2011-10-25 编校:杨宇]

拉米夫定和阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析

徐兵 (江苏省连云港市第一人民医院药学部,江苏 连云港 222002)

[摘要] 目的:探讨拉米夫定和阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的成本-效果。方法:将慢性乙型肝炎患者 100 例随机平分为治疗组与对照组各 50 例,在常规内科治疗基础上,对照组加用拉米夫定治疗,治疗组加用阿德福韦酯治疗。结果:两组的有效率都比较高,治疗组总有效率较对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组与对照组成本分别为 3 215 元和 4 912 元,治疗组的费用明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组的成本效果比为 39.06,对照组为 65.15,表明治疗组的成本效果比明显少于对照组($P<0.05$)。结论:从治疗效果来看,拉米夫定和阿德福韦酯无疑是有效的治疗慢性乙型肝炎药物,但是根据成本效果分析,拉米夫定的成本-效果比更少,值得推广应用。

[关键词] 拉米夫定;阿德福韦酯;慢性乙型肝炎;成本-效果

慢性乙型肝炎(HBV)感染呈世界性流行,但不同地区 HBV 感染的流行强度差异很大^[1]。据世界卫生组织报道,全球约 20 亿人曾感染过 HBV,其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)^[2]。我国现有的慢性 HBV 感染者约 9300 万人,其中慢性乙型肝炎患者约 2000 万例。拉米夫定和阿德福韦酯都属于核苷(酸)类似物,是用于治疗慢性乙型肝炎的经典药物^[3]。国内外对其治疗效果及不良反应都有比较透彻的研究。此两种药物常用进口药物,价格较贵,对其进行成本-效用分析,有利于人们选择更适合自己的药物。

1 资料与方法

1.1 一般资料:随机选择我院 2010 年 9 月~2011 年 2 月在我院住院部诊治的慢性乙型肝炎患者 100 例为研究对象,入选标准:均符合《慢性乙型肝炎防治方案》的诊断标准;HBV 血清学标志物阳性,HBV-DNA 定量 $>1 \times 10^3$ copies/ml;近 6 个月内未应用过抗病毒或免疫调节剂治疗;排除有严重器质性疾病、精神病患者^[4]。将上述 100 例患者随机平分为两组:治疗组 50 例,男 40 例,女 10 例,年龄 19~65 岁,平均 38.5 岁;对照组 50 例,男 38 例,女 12 例,年龄 20~66 岁,平均 39.0 岁。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>$

0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法:两组首先都给予内科常规治疗,包括抗感染、维持水、电解质平衡等。对照组在此基础上加用拉米夫定片(葛兰素史克生产,100 mg/片)100 mg,1 片/次,1 次/d,口服治疗。治疗组在内科常规治疗上加用阿德福韦酯(葛兰素史克生产,100 mg/片)50 mg,1 片/次,1 次/d,口服治疗。两组疗程均为 0.5 年,疗程结束后评价半年临床疗效。

1.3 疗效标准:显效:临床症状、体征消失;有效:临床症状、体征有所改善;无效:临床症状、体征无改善甚至恶化。以显效、有效合计为总有效^[5]。

1.4 统计学分析:用 SPSS 11.3 软件进行两组药物的成本和效果的差异性比较。计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效:经过 0.5 年观察,治疗组显效 20 例,有效 20 例,无效 10 例,有效率 80.0%。对照组显效 15 例,有效 22 例,无效 13 例,有效率 74.0%。两组有效率都比较高,治疗组总有效率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 成本分析:药物经济学中的成本用货币单位表示,是指所关注的某一特定方案或药物治疗所消耗资源的价值。各种医