

• 临床研究 •

吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌 57 例临床分析

刘晓晴 汤传昊 鲍云华 高红军 李俊杰 王维成 李晓燕

【摘要】 目的 观察表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼单药治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效和毒副作用。方法 2003年9月至2006年11月期间,57例65岁以上老年晚期非小细胞肺癌患者,单药口服吉非替尼 250mg 1次/d。应用方差分析、*t* 检验、Kaplan-Meier 进行统计分析。结果 男31例,女26例;年龄65~86岁,中位年龄71岁;Ⅲ期10例,Ⅳ期47例。近期疗效:完全缓解(CR)1例(1.8%),部分缓解(PR)14例(25.5%),有效率(CR+PR)27.3%;疾病稳定(SD)24例(43.6%),疾病控制率(CR+PR+SD)70.9%;疾病进展16例(29.1%);症状改善率63.6%,症状改善中位时间为8d(3~17d),症状改善持续中位时间为5.8个月;中位疾病进展时间5.3个月(27d至24个月),中位生存期7.8个月(18d至34个月),1年生存率33%。主要不良反应为皮疹42.1%、腹泻31.6%,大部分腹泻患者为轻度,经对症处理后可缓解,仅1例患者因腹泻停药。皮肤瘙痒4例(7.3%),皮肤干燥4例(7.3%),口腔疼痛伴溃疡1例(1.8%),还有1例(1.8%)患者因出现双足皮肤干燥、脱皮和趾甲破裂而影响行走。结论 吉非替尼单药治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效肯定,毒副作用相对较小,患者耐受性好。

【关键词】 癌,非小细胞肺;吉非替尼;靶向治疗

Advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib:

Clinical analysis of 57 elderly patients

LIU Xiaoqing, TANG Chuanhao, BAO Yunhua, et al

Department of Lung Cancer, Affiliated 307 Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and toxicity of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in the treatment of the elderly with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Methods From Sep. 2003 to Nov. 2006, 57 old patients with stage-Ⅲ or -Ⅳ NSCLC were enrolled. Gefitinib was administered orally 250mg daily. Clinical data were analysed using chi-square test, *t*-test and Kaplan-Meier survival analysis. Results All 57 patients (males/females, 31/26; median age, 71 years; stage-Ⅲ/stage-Ⅳ, 10/47) were analyzed. Complete response (CR) rate and partial response (PR) rate were 1.8% and 25.5%, respectively; effective rate (CR+PR) was 27.3%; stability of disease (SD) was 43.6%; disease control rate was 70.9%; progression of disease (PD) was 29.1%; the rate of symptom relief was 63.6% and median time to occurrence of symptom improvement was 8 d and duration of symptom improvement was 5.8 months. Median time to progression (TTP) and median time of survival was 5.3 months and 7.8 months, respectively. One-year survival rate was 33%. The major adverse events were mild skin rash (42.1%) and diarrhea (31.6%). Only one case quitted the treatment because of severe diarrhea. Conclusion Monotherapy with gefitinib is effective and tolerable for the elderly with advanced NSCLC.

【Key words】 cancer, non-small cell lung; gefitinib; targeting therapy

吉非替尼是分子靶向治疗中选择性作用于表皮生长因子受体酪氨酸激酶的口服抑制剂。国内外临

床研究显示,对复发转移的晚期非小细胞肺癌有一定疗效,且患者耐受性较好。老年肺癌患者是一个特殊的群体,对这类作用机制独特的靶向药物其疗效和耐受性是否有同样结果值得期待。本文总结了307医院全军肿瘤中心肺癌内科从2003年9月至2006年11月收治的57例老年晚期非小细胞肺癌患者接受吉非替尼治疗的情况。

收稿日期:2006-12-28

作者单位:100071北京市,军事医学科学院附属307医院全军肿瘤中心肺癌内科

作者简介:刘晓晴,女,1962年6月生,山西河曲人,主任医师,科主任。E-mail:Liuxq@medmail.com.cn

1 资料与方法

1.1 入组标准 (1)经组织病理学或细胞学确诊为Ⅲ或Ⅳ期非小细胞肺癌;(2)年龄≥65岁;(3)放疗和(或)化疗失败和(或)初诊患者拒绝接受放化疗者;(4)至少有一个可测量病灶;(5)血常规及生化检查基本正常;(6)无重要脏器功能衰竭;(7)患者签署知情同意书。

1.2 临床资料 2003年9月至2006年11月期间,307医院全军肿瘤中心肺癌内科住院和门诊57例老年晚期非小细胞肺癌患者(临床资料见表1)接受吉非替尼治疗,其中接受化疗的29例患者平均化疗2.2个周期,中位2个周期。吉非替尼作为一线治疗患者9例。

1.3 治疗方法 吉非替尼(阿斯利康制药公司)250mg口服,1次/d,当出现疾病进展或毒副作用不能耐受时中止用药。

表1 57例老年晚期非小细胞肺癌患者的临床特征

项目	例数(%)
性别	
女	26(45.6)
男	31(54.4)
病理类型	
腺癌	37(64.9)
支气管肺泡癌	3(5.3)
鳞癌	12(21.1)
腺鳞癌	3(5.3)
大细胞癌	2(3.5)
年龄	
≥65~<70	18(31.6)
≥70	39(68.4)
TNM分期	
Ⅲ期	10(17.5)
Ⅳ期	47(82.5)
KPS	
≥80	25(43.9)
≤70	32(56.1)
吸烟状态	
吸烟	22(38.6)
未吸烟	35(61.4)
病灶累计脏器数目	
≤1	19(33.3)
≥2	38(66.7)
既往治疗	
肺部手术	13(22.8)
放射治疗	15(26.3)
化学治疗	29(50.9)

1.4 疗效及毒副作用评价 疗效和副作用的评价分别采用WHO肿瘤病灶疗效评价标准和NCI CTC(Version 2.0)标准。治疗前和服药中每月进行疗效评价和安全性评估。症状改善根据患者的自我评价。

1.5 统计学处理 采用SPSS 12.0统计软件,应用方差分析、t检验、Kaplan-Meier进行统计分析。

2 结果

2.1 疗效及生存 57例患者中2例因服药不足1个月未进行疗效评价,其余均可评价疗效(表2)。1例完全缓解(complete response, CR)患者为女性,67岁,右肺腺癌,双肺转移。因心脏疾患拒绝化疗,2003年11月1日开始服用吉非替尼,250mg,1次/d,服用过程中无任何不良反应。用药1个月后复查胸部CT,显示右肺原发占位明显缩小,双肺多发肺转移灶减少、缩小,疗效评价部分缓解(partial response, PR)。继续用药,3个月后肺部占位和双肺转移灶完全消失,疗效评价CR。后每2个月进行复查,2005年10月中旬胸部CT显示双肺出现多发小结节,疗效评价疾病进展(progression of disease, PD)。停用吉非替尼,改用其它治疗。患者用吉非替尼近2年期间,生活质量良好。在14例PR患者中,1例女性腺癌伴双肺转移的患者,服用吉非替尼250mg,1次/d,7d后憋气明显减轻,复查胸部CT显示双肺转移灶缩小,部分病灶消失。继续吉非替尼治疗至1个月,疗效评价PR。全组患者症状改善率63.6%。中位症状改善时间为8d(3~17d)。中位症状改善持续时间为5.8个月(1~23个月),中位疾病进展时间5.3个月(27d至24个月),中位生存期7.8个月(18d至34个月),1年生存率33%(图1)。

表2 55例可评价疗效患者的近期疗效

疗效	例数(%)
CR	1(1.8)
PR	14(25.5)
CR+PR	15(27.3)
SD	24(43.6)
CR+PR+SD	39(70.9)
PD	16(29.1)

注:SD:病情稳定

2.2 毒副作用 用药后最常见的毒副作用为Ⅰ、Ⅱ度的皮疹24例(42.1%)、腹泻18例(31.6%),大部分患者经对症处理后均可缓解;仅1例患者因Ⅲ度

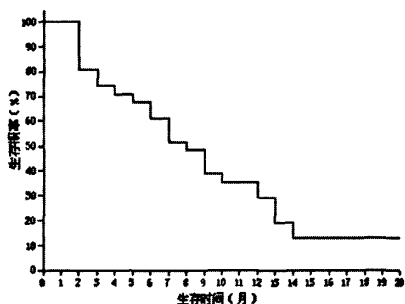


图1 全组老年晚期非小细胞肺癌患者生存曲线

腹泻停药。皮肤瘙痒4例(7.3%),皮肤干燥4例(7.3%),口腔疼痛伴溃疡1例(1.8%),1例患者因出现双足皮肤干燥、脱皮和趾甲皲裂而影响行走。另有少数病例出现轻度恶心、食欲下降等症状,经对症处理好转。未出现骨髓抑制及肝肾功能损害等。

2.3 近期疗效相关因素分析 表3显示,KPS评分不同对近期疗效无影响($P=0.739$)。与吸烟患者相比较,未吸烟患者有效率虽达到31.4%,比吸烟患者20%高出11个百分点,但差异无统计学意义($P=0.360$)。而在老年女性、腺癌中的疗效比男性、非腺癌患者中均好。

表3 55例老年晚期非小细胞肺癌近期疗效分层分析

分层因素	总例数	有效例数(%)	P 值
性别			
女	26	12(46.2)	0.003
男	29	3(10.3)	
病理类型			
腺癌	37	14(37.8)	0.012
非腺癌	18	1(5.6)	
吸烟状态			
吸烟	20	4(20.0)	0.360
未吸烟	35	11(31.4)	
KPS			
≥ 80	24	6(25.0)	0.739
≤ 70	31	9(29.0)	

3 结论

肺癌是全球最为常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人类的健康和生命。随着我国肺癌发病率的迅速上升和社会老龄化趋势,老年肺癌患者越来越多,对这一特殊群体的治疗亦凸显重要。由于老年患者内科合并症状多,重要脏器功能有不同程度的下降,心理和生理功能较脆弱,手术受限多,放疗和化疗耐受性差等因素,一般确诊肺癌后多以姑息、支持、辅助和对症处理为主,故其生活质量和生存均受到影响。

进入新世纪,肿瘤分子靶向药物的不断进入临床,给肿瘤治疗注入了新的生机。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼是第一个治疗晚期非小细胞肺癌的靶向药物,它能有效阻滞细胞增殖信号的传导,从而抑制肿瘤细胞的分裂和增殖。前期临床研究结果显示,吉非替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌客观缓解率为12%~18%,疾病控制率为42%~54%,症状缓解率达40%以上;对东方人种、女性、腺癌和不吸烟的患者效果更好。由于其与传统的细胞毒药物作用靶点不同,故不良反应轻,患者耐受性好。主要副作用为皮肤相关毒性、腹泻、恶心等,3~4级的不良反应发生率仅为8%^[1~4],上述特点对老年晚期肺癌的治疗无疑是一个优势选择。

本组结果显示,老年肺癌治疗有效率为27.3%,疾病控制率70.9%。症状改善率63.6%,中位症状改善时间为8d,结果与日本和国内其他作者报道的结果相近,也达到了90年代以后老年肺癌姑息化疗有效率为12%~41%的水平^[5~8]。且吉非替尼药物副作用少,而且很轻微,患者耐受性好,绝大部分患者不需住院。说明老年肺癌患者这个特殊群体确实可以从靶向治疗中获益。由于本组 ≥ 65 岁患者中一半以上曾接受过放化疗,且32例(56.1%)患者的KPS ≤ 70 分,与307医院全军肿瘤中心肺癌内科既往吉非替尼治疗的患者相比,近期疗效和生存并未显示出更多优势^[9]。但对于内科疾病多、无条件接受手术、放疗的患者,或经过反复治疗、已无药物可供选择的难治老年患者来说,吉非替尼确实给他们带来了机会和希望。尤其对于女性、腺癌、未吸烟的患者则更可优先选择。与传统的治疗相比,吉非替尼是否在长期生存方面更优,能否替代其它治疗作为老年晚期非小细胞肺癌的一线治疗,与最好的支持辅助治疗的比较结果,还需更多的随机临床研究验证。随着更多的靶向治疗药物进入临床,必定会给老年肺癌患者更多机会,适合老年肺癌的个体化、规范化治疗时代也必将到来。

参考文献

[1] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2237-2246.

[2] Douillard JY, Giaccone G, Horai T, et al. Improvement

(下转第46页)

因高脂、高盐饮食引起的体重、腰围增加,改善胰岛素敏感性和血糖调节异常等,有效防止MS的发生。

(本文的数据分析及论文撰写得到了川北医学院形态定量研究室杨正伟教授的部分指导,特此致谢)

参考文献

[1] 祝之明. 代谢综合征: 病因探索与临床实践. 北京: 人民军事出版社, 2005. 32-49.

[2] 祝之明. 代谢综合征: 病因探索与临床实践. 北京: 人民军事出版社, 2005. 523-544.

[3] 刘霞, 曾凡星, 包呼格吉乐图. 运动干预胰岛素抵抗的外周机制研究进展. 北京体育大学学报, 2005, 28: 76-77.

[4] Kraegen EW, James DE, Bennett SP, et al. *In vivo* insulin sensitivity in the rat determined by euglycemic clamp. *Am J Physiol*, 1983, 245: E1-E7.

[5] Morris PJ, Packianathan CI, Van Blerk CJ, et al. Moderate exercise and fibrinolytic potential in obese sedentary men with metabolic syndrome. *Obes Res*, 2003, 11: 1333-1338.

[6] Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt-sensitive hypertension: influence of dietary sodium

load and depletion. *Hypertension*, 1998, 32: 862-868.

[7] Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens*, 2003, 16: 629-633.

[8] Leon AS, Gaskill SE, Rise T, et al. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med*, 2002, 23: 1-9.

[9] Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, et al. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1679-1685.

[10] Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, et al. Modest changes in high-density lipoprotein concentration and metabolism with prolonged exercise training. *Circulation*, 1988, 78: 25-34.

[11] Chalkley SM, Hettiarachchi M, Chisholm DJ, et al. Long-term high-fat feeding leads to severe insulin resistance but not diabetes in Wistar rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282: E1231-E1238.

(上接第42页)

in disease-related symptoms and quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with ZD1839 (Iressa) (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: 1195.

[3] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 290: 2149-2158.

[4] Natale RB, Skarin AT, Maddox AM, et al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving ZD1839 (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: 1167.

[5] The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 66-72.

[6] Gridelch C, Cigolan S, Gallo C, et al. MILES investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non small cell lung cancer elderly patients; a phase II data from multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer*, 2001, 31: 277-284.

[7] Quoix E, Breton JL, Ducloux A, et al. First line chemotherapy with gemcitabine in advanced non small cell lung cancer elderly patients; a randomized phase II study of 3-week versus 4-week schedule. *Lung Cancer*, 2005, 47: 405-412.

[8] Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung carcinoma. A Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *Cancer*, 2000, 89: 328-333.

[9] 刘晓晴, 汤传昊, 高红军, 等. 靶向药物吉非替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌. *军事医学科学院院刊*, 2006, 30: 447-449.