

吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌 61 例疗效观察

蔡永广¹, 符爱珍², 李媛媛¹, 陈思现¹, 戴武松¹, 李 盛¹

Clinical observation of Gefitinib in treating advanced non - small - cell lung cancer in the 61 elderly patients

CAI Yongguang¹, FU Aizhen², LI Yuanyuan¹, CHEN Sixian¹, DAI Wusong¹, LI Sheng¹

¹ The Fifth District of Chemotherapy, Department of Medical Oncology, Central Hospital of Guangdong Provincial Agricultural Reclamation, Guangdong Zhanjiang 524002, China; ² Department of Gynaecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Guangdong Zhanjiang 524002, China.

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical efficacy and side effects of gefitinib as the first or second line treatment for elderly patients with advanced non - small - cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** All 61 patients with advanced non - small cell lung cancer were treated with gefitinib 250mg/d oral treatment continued until disease progression or intolerable side effects. **Results:** Of 61 cases patient with CR (1.6%), PR 25 cases (41.0%), SD 31 cases (50.8%), PD 4 cases (6.6%), the total effective rate (RR) 42.6%, clinical benefit rate of 93.4% (57/61). Efficiency of female patients was significantly higher than male patients ($P < 0.001$). Drug - related side effects were: skin rash in 56 cases (91.8%), diarrhea in 23 cases (33.7%), dry skin 18 cases (29.5%), pruritus 35 cases (57.4%), nausea and vomiting in 3 cases (5.9%) mild abnormal liver function in 1 (1.6%). **Conclusion:** Gefitinib is effective in firstor secondline treatment of advanced non - small cell lung cancer patients and the toxicity can be tolerated.

【Key words】 Gefitinib; non - small - cell lung cancer (NSCLC); elderly patients; target therapy

Modern Oncology 2012, 20(08):1623 - 1625

【摘要】 目的: 观察吉非替尼一线或二线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效及毒副反应。**方法:** 61 例晚期非小细胞肺癌患者给予吉非替尼 250mg/d 口服治疗, 持续服用直到疾病进展或不可耐受毒副作用。**结果:** 61 例患者中达 CR 1 例(1.6%)、PR 25 例(41.0%)、SD 31 例(50.8%)、PD 4 例(6.6%), 总有效率(RR) 42.6%, 临床获益率 93.4% (57/61)。女性患者的有效率显著高于男性患者($P < 0.001$)。药物相关的毒副作用依次为: 皮疹 56 例(91.8%)、腹泻 23 例(33.7%)、皮肤干燥 18 例(29.5%)、瘙痒 35 例(57.4%)、恶心呕吐 3 例(5.9%)、肝功能轻度异常 1 例(1.6%)。**结论:** 吉非替尼能有效一线或二线治疗晚期非小细胞肺癌患者且毒副反应可耐受。

【关键词】 吉非替尼; 非小细胞肺癌; 老年患者; 靶向治疗

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.08.28

【文章编号】 1672-4992-(2012)08-1623-03

近年来,我国肺癌的发病率呈明显上升,非小细胞肺癌(Non - small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 80%,早期诊断困难,且多数患者确诊时已经是中晚期。而含铂类药物化疗往往是晚期 NSCLC 的主要手段,但往往仅部分有效,对于 >70 岁或 PS >2 分的老年 NSCLC 患者,常对化疗不能耐受,而且化疗往往会引起严重的毒副反应,使含铂类的联合化疗·

方案在老年患者中的使用受到限制。我科在 2006 年至 2010 年 8 月采用吉非替尼治疗 61 例老年晚期 NSCLC,取得较好疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2006 年 10 月至 2010 年 4 月在广东省农垦中心医院化疗四区共治一线或二线老年 NSCLC 患者 61 例,所有患者均经病理学确诊,其中男性 16 例,女性 45 例,年龄 65 - 86 岁, >70 岁 46 例, <70 岁 15 例,中位年龄 70 岁。腺癌 54 例(其中细支气管肺泡癌 9 例),鳞癌 4 例,腺鳞癌 3 例。按国际抗癌联盟肺癌分期标准(1997 年)Ⅲ_a 期 12 例,Ⅳ期 49 例(其中脑转移 8 例,男 2 例,女 6 例;双肺转移 33 例;骨转移 9 例;肝转移 2 例)。在 61 例病人中,年龄 <70 岁患者经过含铂类药物化疗 2 - 4 周期; >70 岁及 PS <2 分体质尚好的患

【收稿日期】 2011 - 10 - 19

【修回日期】 2011 - 11 - 23

【作者单位】 ¹ 广东省农垦中心医院(湛江肿瘤医院)化疗五区,广东 湛江 524002

² 广东医学院附属医院妇产科,广东 湛江 524002

【作者简介】 蔡永广(1972 -),男,广东廉江人,副主任医师,主要从事胸部肿瘤诊断及化疗、分子靶向治疗的临床工作。E-mail: caiyongguang@126.com

者,用单药多西他赛或长春瑞滨化疗 2 周期进展后再用吉非替尼治疗,而 >70 岁且 PS ≥ 2 分患者则直接用吉非替尼治疗,治疗期间不再用其他的抗肿瘤药物治疗。脑转移患者在治疗 2 月后评价有效后再放疗,骨转移患者用唑来膦酸 4mg 治疗,每月一次,连续半年后再每 3 月一次。治疗前行胸片或胸 CT、血常规、肝、肾功能检查,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 吉非替尼由阿斯利康公司提供,剂量为 250mg,一次/日,于餐后 1h 用温开水送服,持续服用直到疾病进展或出现不可耐受的毒副作用。脑转移的病人在服药后 3h 用甘露醇开放血脑屏障,连续用 2 周。

1.2.2 疗效及毒副反应评价 用药 10 天后复查胸片初次评价肺内及肝内病灶,如病灶缩小再持续服用,以后每隔 4 周使用 CT 评价肺及肝内病灶;每隔 2 月使用 MRI 评价脑内病灶;每隔 6 月使用 ECT 评价骨病灶,用药期间详细记录毒副作用情况。按照实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 进行评价,分为完全缓解 (CR),部分缓解 (PR),稳定 (SD),和疾病进展 (PD),在首次评价 4 周后进行疗效确认,CR + PR 为总有效率 (RR),CR + PR + SD 持续时间 ≥ 24 周为临床获益率,毒副作用按照美国国立癌症研究所通用毒性及分级标准分为 0 - IV 度。

1.3 统计学方法

数据处理和统计分析采用 SPSS 11.5 统计软件包,单变量分析用 χ^2 检验,Fisher 精确检验和秩和检验,多元分析用 Logistic 回归模型,生存分析用 Kaplan - Meier 法,不同组之间比较用 Log rank 检验。

2 结果

2.1 近期疗效

本组 61 例患者中,CR 1 例 (1.6%),PR 25 例 (41.0%),SD 31 例 (50.8%),PD 4 例 (6.6%)。脑转移 CR 1 例 (12.5%),PR 5 例 (62.5%),SD 2 例 (25.0%),有效率 75.0% (6/8),总有效率 (RR) 为 42.6% (26/61),总临床获益率 93.4% (57/61)。疗效评价结果显示:出现症状缓解中位时间为 8 天,缓解最为明显的症状为咳嗽和疼痛,脑转移患者出现肢体肌力恢复,女性患者有效率显著高于男性患者 ($P < 0.001$)。其他因素:分期、既往化疗期数、年龄、病理类型及 PS 评分对疗效无显著影响 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 生存期

平均随访时间 9 个月 (5 - 21 个月),中位用药时间 7 个月 (2 - 23 个月),平均生存期 8.3 个月 (5 - 19 个月),1 年的生存率为 45.9% (28/61)。女性患者有效率显著高于男性患者 ($P < 0.001$),58 例出现疾病进展,50 例死亡,大部分病人在服药 10 个月进展,无进展生存期 (PFS) 为 8 个月 (1 - 23 个月)。

2.3 毒副作用

最常见的毒副作用主要为 I - II 度的皮疹 56 例 (91.8%),腹泻 23 例 (33.7%),皮肤干燥 18 例 (29.5%),瘙痒 35 例 (57.4%),恶心呕吐 3 例 (4.9%),肝功能轻度异常 1 例 (1.6%)。皮疹主要表现为头面部及躯干的上半部的座疮样囊泡性皮疹,少数有瘙痒感,多可自愈,腹泻表现大便次数增加,为黄色稀烂便,不影响食欲,其中 5 例病人要服用易蒙停及大蒜素治疗三周后才好转,少数病人有恶心呕吐及

ALT、AST 轻度升高。见表 2。

2.4 典型病例

女,71 岁,既往无吸烟史,2008 年 6 月底因咳嗽 3 月伴左侧偏瘫 1 周行胸脑 MR 检查发现左上肺及脑多发转移,TBLB 取病理活检证实为腺癌,PS 评分 3 分,于 2008 年 7 月 13 日给予吉非替尼 250mg/d,并在服药后 3h 用甘露醇 125ml Q12h 治疗,5 天后病人左侧肢体肌力明显好转,10 天后复查胸片肺内有所缩小,病人可以扶床行走,1 月后复查脑 CT 达 CR。肺内原发病灶每 2 月 CT 复查一直达 CR。目前患者疾病仍处于控制中。见图 1。

表 1 吉非替尼对 61 例 NSCLC 患者临床疗效的影响
Tab. 1 The clinical effect of Gefitinib in 61 patients with NSCLC

Factors	n (%)	Effectiveness	Ineffectiveness	P
Gender				<0.001
Male	16 (26.2)	3 (18.8)	13 (81.2)	
Female	45 (73.8)	23 (51.1)	22 (48.9)	
Age (years)				>0.05
>70	46 (75.4)	21 (45.7)	25 (54.3)	
≤70	15 (24.6)	5 (33.3)	10 (66.7)	
Pathologic type				>0.05
Adenocarcinoma	54 (88.5)	25 (46.3)	29 (53.7)	
Squamous cell carcinoma	4 (6.6)	1 (25.0)	3 (75.0)	
Adenosquamous carcinoma	3 (4.9)	0 (0)	3 (100)	
TNM stage				>0.05
III _b	12 (19.7)	3 (25.0)	9 (75.0)	
IV	49 (80.3)	23 (46.9)	26 (53.1)	
ECOG score				>0.05
0 - 2	21 (34.4)	12 (57.1)	9 (42.9)	
3 - 4	40 (65.6)	24 (60.0)	16 (40.0)	
Old cycles of chemotherapy				>0.05
2	48 (78.7)	17 (35.4)	31 (64.6)	
3 - 4	13 (21.3)	9 (69.2)	4 (30.8)	
Metastasis of brain				>0.05
Male	2 (3.3)	1 (50.0)	1 (50.0)	
Female	6 (9.8)	5 (83.3)	1 (16.7)	

表 2 61 例可评价患者的毒副作用 n (%)
Tab. 2 Side effects of 61 evaluable patients with NSCLC n (%)

Slide effects	I	II	III	IV
Erythra	48 (78.7)	8 (13.1)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	33 (54.1)	2 (3.3)	0 (0)	0 (0)
Diarrhea	23 (37.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Xerosis cutis	17 (27.9)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Nausea and vomiting	3 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Liver, Renal dysfunction	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

3 讨论

NSCLC 是临床最常见的肿瘤之一,大多数患者在临床诊断时已属于局部晚期或发生远处转移,不适合进行手术治疗^[1],含铂类药物两药化疗是晚期 NSCLC 的主要方法,但在化疗失败后,则缺乏有效的治疗方法。而在许多新药的临床试验中,常将年龄 >70 岁作为剔除标准,因此从循证医学的角度出发,这些药物临床试验结果也很难推广到老年人。多个 III 期实验结果均显示,化疗对晚期 NSCLC 的有效率 20% - 40%,一年生存率为 35% - 45%,中位生存期也仅为 8 - 10 月^[2],以铂类为基础的第 3 代新药联合方案成为当今标准的一线治疗方案,这些方案疗效相近,中位生存期为 8 - 10 月,1 年生存率为 35%,本科室 2009 年单药治疗病人一年生存率 35.8%,总有效率 35.0%,中位无进展期 4.2 月,中位生存期 6.1 月,与 ELVIS 试验数据相似^[3]。

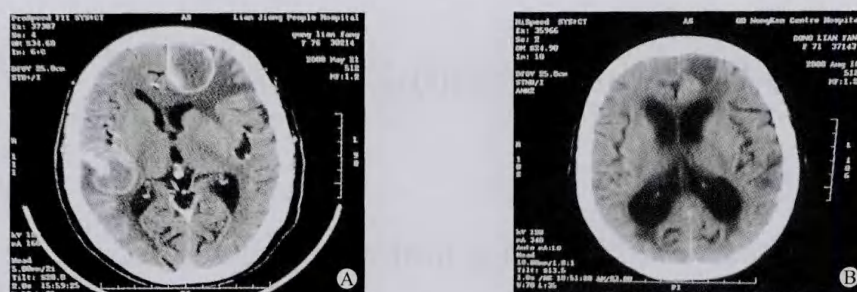


图1 吉非替尼治疗脑转移前及治疗1月后的CT表现

右颞叶及左前额叶病灶治疗一月后消失,A:吉非替尼治疗前;B:吉非替尼治疗后

Fig. 1 The CT expression before /after 1 month of Gefitinib treating the patients with Metastasis of brain in NSCLC

The lesions of the right temporal lobe and the left prefrontal lobe disappeared though treating after one month, A: Before the treatment of Gefitinib; B: After the treatment of Gefitinib

吉非替尼(Gefitinib, Iressa, ZD1839)是一个可口服的 EGFR 酪氨酸激酶小分子抑制剂,是一种新型的靶向性药物,能竞争性结合表皮生长因子受体酪氨酸激酶催化区的 Mg-ATP 结合位点,抑制酪氨酸激酶活性,阻断激酶的自身磷酸化及底物的磷酸化,阻断 EGFR 的信号传导,从而达到抗肿瘤的目的,抑制肿瘤生长、转移和血管生成,使肿瘤凋亡^[4-6],是中国晚期 NSCLC 二线标准治疗方案,是唯一拥有充分一致亚洲证据的 EGFR 酪氨酸激酶小分子抑制剂^[7-8]。

IPASS 研究结果显示,吉非替尼较卡铂/泰素 PFS 有优势^[9]。INTEREST 研究结果显示,二线治疗晚期 NSCLC 中,吉非替尼与多西他赛相比,风险比(HR)1.012,达到预先定义的非劣效性标准^[10]。

我国中山大学肿瘤防治中心的潘振奎等^[11]的研究显示,中国 NSCLC 患者 EGFR 的突变情况与日本患者情况相似,中国 NSCLC 患者 EGFR 的突变率明显高于高加索人种,而且腺癌、腺鳞癌和支气管肺泡癌的突变率高于鳞癌的突变率,非吸烟者的突变率高于吸烟者的突变率,女性患者突变率高于男性患者突变率。近年来研究发现,吉非替尼在所谓的优势人群中具有较高的有效率^[12-13],而韩国^[14]和日本^[15]学者的研究也得出类似的结果。

基于优势人群:东方人种、女性患者、非吸烟患者、腺癌类型以及弥漫性病变者。我科入选的病人也以女性,腺癌病人居多,因而总有效率(RR)42.6% 临床获益率 93.4%,获得较高的疗效,特别是脑转移的病人,能够获得一个较长的缓解率。虽然小分子药物吉非替尼能够通过血脑屏障,但我们服用吉非替尼前用甘露醇开放血脑屏障后,或许更能够在血脑屏障中增加药物的浓度,从而能够获得一个较长的缓解率,因为病例数太少,亦没有仪器监测脑内的血药浓度,希望以后有更多的临床数据能够提供给广大学者。

目前随着分子生物学的深入研究,NSCLC 的肿瘤细胞存在着 EGFR 基因第 12-21 外显子突变,突变者的有效率显著高于无突变者,但在未明确其突变状态情况下,如果病人 PS<2,无其他多发老年并发症,年纪即使>70 岁,还是按照标准化方案给予化疗。

【参考文献】

[1] Kosmidis P. Chemotherapy in NSCLC: nistocial review[J]. Lung Cancer, 2002, 38(suppl 3): S19-S22.
[2] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four

chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 46(2): 92-98.

- [3] 蔡永广, 劳逸, 李明, 等. 多西他赛单药治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(7): 625-627.
[4] Han SW, Hwang PG, Chung DH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) downstream molecules as response predictive markers for gefitinib in chemotherapy-resistant non-small cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2005, 113(1): 109-115.
[5] Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy clone and in combination with erlotinib [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(4): 5900-5909.
[6] 周苏娜, 张明鑫, 王健生, 等. 吉非替尼对 A549 细胞增殖及细胞周期凋亡的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5): 841-844.
[7] Park K, Goto K. A Review of the benefit-risk profile of gefitinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Current Medical Research and Opinion, 2006, 22(3): 561-573.
[8] 蒋敏, 钱晓萍, 刘宝瑞. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(10): 2016-2029.
[9] Tony Smok, Yilong WU, FACS, et al. Gefitinib or Carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Medicine, 2009, 361(10): 947-957.
[10] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial [J]. Lancet, 2008, 372(9652): 1809-1818.
[11] 潘振奎, 张力, 张心, 等. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变的研究[J]. 癌症, 2005, 24(8): 919-923.
[12] Comis RL. The current situation erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa) in non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2005, 10(7): 467-578.
[13] 王童非, 李晓惠, 张菊, 等. 晚期 NSCLC 患者外周血中 EGFR 突变预测 EGFR TRIs 一线治疗的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(5): 903-905.
[14] Kim KS, Jeong JY, Kim YC, et al. Predictors of the response to gefitinib in refractory non-small cell lung cancer [J]. Clin Cell Res, 2005, 11(6): 2244-2251.
[15] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.

(编校:张西敏)