

吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察

赵振华, 张 杰, 侯 梅, 李慧艳, 徐 磊, 陈 萍

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 观察吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效与毒副反应。方法 选取 26 例经病理学诊断的老年晚期(Ⅲb 期或Ⅳ期)非小细胞肺癌患者入组, 单药口服吉非替尼 250mg 每日 1 次。评价其疗效及不良反应。结果 26 例患者中 CR1 例, PR8 例, SD10 例, PD7 例; 疾病控制率 73.1%。随访 4~36 个月, 中位随访 17 个月, 中位生存期 14.4 个月(6.5~27.3 个月), 中位无进展生存 11.5 个月(5~16.5 个月)。不良反应以皮疹、腹泻、转氨酶升高、恶心呕吐为主, 多为轻度。结论 吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌有较好的有效性和安全性。

【关键词】 吉非替尼; 非小细胞肺癌; 老年

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2012.01.009

The clinical observation of gefitinib in treating elderly advanced stage nsclc

ZHAO Zhen-hua, HOU Mei, ZHANG Ji, et al

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the curative and side effect of elderly advanced stage non-small cell lung cancer treating by gefitinib. **Methods** Analyzed 26 patients with advanced stage NSCLC(Ⅲb or Ⅳ) who were confirmed by pathology. All of them were orally administrated with gefitinib 250mg/d. observe the curative and side effect. **Results** All the 26 patients could be evaluated. 1 cases CR; 8 cases PR; 10 cases SD and 7 cases PD. DCR73.1%. Life span was followed-up to 4~36 months, the middle followed-up time was 17 months. The middle survival time was 14.4 months(6.5~27.3months). The middle time of no progression life span was 11.5 months(5~16.5months). The most common drug related adverse events were rash, diarrhea, and hepatic dysfunction (GPT increase), nausea and vomit, most of which were endurable. **Conclusion** Treating elderly advanced stage NSCLC with gefitinib seems to be safe and effective.

【Key words】 Gefitinib; NSCLC

吉非替尼是世界上第一个上市的表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs), 它通过竞争性结合于 EGFR 特定区域, 阻断细胞信号传导, 抑制细胞异常增殖, 从而达到抗肿瘤的作用。能显著延长患者的生存期和改善患者的症状^[1~4]。在非小细胞肺癌的二、三线治疗显示了较好的疗效, 我们观察了吉非替尼在老年非小细胞肺癌一、二、三线治疗中的疗效与毒副反应, 现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 26 例经病理学诊断的晚期(Ⅲb 期或Ⅳ期)非小细胞肺癌患者均为不适合或不愿意化疗或化疗失败者, 年龄 65~81 岁。男性 15 例, 女性 11 例; ECOG 评分 0~1 分 9 例, 2 分 10 例, 3 分 6 例, 4 分 1 例; 无吸烟史 16 例, 有吸烟史 10 例; 腺癌 19 例, 鳞癌 7 例; 局部晚期 5 例, 脑转移 3 例, 骨转移 7 例, 肝

转移 5 例, 肺内转移 6 例; 既往化疗者 16 例, 其中曾用 1 个化疗方案 11 例, 2 个化疗方案 5 例。

1.2 治疗方法 吉非替尼 250 mg 每日 1 次。期间允许接受止痛、营养等支持对症治疗。直至出现疾病进展或不可耐受的毒性反应时停止服用吉非替尼。

1.3 疗效及毒性评价标准 治疗前 1 周完成各项基线检查。治疗 1 月后及每 3 月评价一次疗效。近期疗效评价按 1992 年 WHO 标准: 缓解率: (RR) CR + PR; 疾病控制率: (DCR) CR + PR + SD。

1.4 毒副反应 按 1992 年 WHO 标准。

2 结果

2.1 疗效 26 例患者服用吉非替尼 30 天。其中 CR 1 例(3.8%); PR 8 例(30.8%); RR 9 例(34.6%); SD 10 例(38.5%); DCR 19 例(73.1%); PD 7 例(26.9%)。

2.2 生存率及肿瘤进展时间 26 例患者, 8 例死亡, 全组中位生存期 14.4 月(6.5~27.3 个月), 中位进展

时间 11.5 个月(5~16.5 个月)。

2.3 不良反应 皮疹 I°14 例(53.8%), II°4 例(15.4%), III°1 例(3.8%); 腹泻 I°8 例(30.8%), II°2 例(7.7%); 转氨酶升高 I°1 例(3.8%); 恶心呕吐 I°1 例(3.8%)。没有因为毒性反应不能够耐受而终止服用吉非替尼的患者。

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居我国城市居民恶性肿瘤之首,在农村居民中肺癌的发病率和死亡率也位居前列。非小细胞肺癌占肺癌的 80%以上,其中 80%左右的患者在确诊时已是中晚期。随着我国肺癌发病率的迅速上升及社会逐渐步入老龄化,老年肺癌患者越来越多,对这一特殊群体的治疗显得尤为重要。由于老年患者内科合并症较多,重要脏器功能多有不同程度的下降,心理和生理功能相对脆弱,且多不能接受手术,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。对于老年人晚期非小细胞肺癌的治疗目前尚无一个规范的、达成共识的模式,但治疗的目标基本一致,主要目标是最大程度的提高患者的生活质量,次要目标是提高肿瘤客观缓解率。

吉非替尼(Iressa, ZD1839)是一种口服的生长因子受体(epidermal growth factoreceptor, EGFR)酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)的选择性抑制剂,是一种新的靶向治疗药物,它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,阻断酪氨酸激酶的自身磷酸化,从而切断异常的酪氨酸激酶的信号传导,抑制肿瘤生长、转移和血管生成,使瘤细胞凋亡,达到抗肿瘤目的^[5]。吉非替尼是唯一拥有充分一致亚洲证据的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂^[3],是中国晚期非小细胞肺癌二线标准治疗方案^[4]。虽然吉非替尼在二线治疗进展期 NSCLC 中已证实有效,但在一线治疗中的作用尚无大样本临床研究的报道, Suzuki 等^[7]报道,吉非替尼一线治疗 34 例 IV 期 NSCLC II 期临床研究显示,客观有效率为 26.5%,毒副反应轻微,主要包括皮疹、肝功能损伤,未发现肺毒性。国际多中心临床研究结果,1692 例肺癌总体分析,吉非替尼对总体生存的改善效果与最佳支持治疗相比无统计学差异,中位生存期是 5.6 和 5.1 个月,HR 0.89, $P=0.11$,但分层分析发现:342 例东方患者经时序检验生存期明显改善。中位生存期分别为 9.5 及 5.5 个月 $P=0.01$,中位存活期延长了 4 个月,几乎是其他受试者的两倍。对吸烟状态分析发现非吸烟者生存期明显改善,中位生存期为 8.9 及 6.1 个月 $P=0.01$ 。从该研究结果来看对于

东方患者,特别是不吸烟患者吉非替尼优于最佳支持治疗。在我们的数据中 CR 1 例, PR 8 例, SD 10 例, PD 7 例; RR 9 例(34.6%) DCR 19 例(73.1%)。说明吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌可能获得与常规一二线化疗相比较好的疗效。

由于吉非替尼与传统的细胞毒药物作用靶点不同,故其不良反应轻,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%^[8],上述特点对老年晚期肺癌的治疗无疑是一个优势选择。文献报道最严重的不良反应是 ILD,确切机制尚不明确,可能与抑制上皮细胞分化、抑制肺血管形成、刺激纤维细胞增殖等有关。Ando 等^[9]报道,回顾分析 84 个中心的 1 976 例患者,间质性肺病的患病率和死亡率分别为 3.5% 和 1.6%。Takano 等^[10]发现 ILD 与肺部基础疾病、既往肺纤维化、放疗史相关,伴肺纤维化者发生率达 33%。在我们的观察中,吉非替尼的主要不良反应仍为皮疹及腹泻,一二度居多,三度皮疹发生率仅为 3.8%;转氨酶升高及恶心呕吐各有 1 例,且均为一度,未观察到有肺纤维化患者。所以在常规的 250 mg 每日 1 次治疗中,我们观察到其副作用是可预测、可控制的。

4 结论

吉非替尼可使老年晚期 NSCLC 患者生存受益,其疗效超过老年晚期肺癌患者姑息治疗的有效率水平。可显著改善症状、提高生活质量,且毒副反应轻,患者耐受性好,不需住院治疗,有望成为老年晚期 NSCLC 患者的一线治疗药物。

【参考文献】

- [1] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib (iressa) in Patients of Asian Origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset Analysis from the ISEL Study [J]. Thorac Onco, 2006, 1: 847-855.
- [2] 张莉,于世英. 吉非替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(7): 539-541.
- [3] 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.
- [4] NCCN. 非小细胞肺癌临床实践指南 [M]. (中国版) 2006; NSCL-14.
- [5] Hirata A, Ogawa S, Kometani T, *et al.* ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase [J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2554-2560.
- [6] Suzuki R, Hasegawa Y, Baba K, *et al.* A phase II study of single-agent gefitinib as first-line therapy in patients with stage IV non-small-lung cancer [J]. Br J Cancer, 2006, 94(11): 1599-1603.

(下转第 27 页)

乙型流感病毒的快速检测。

1.2 流感病毒的快速检测 采用胶体金免疫层析法,所用流感病毒快速检测试剂盒(胶体金法)均购自北京阿司可来生物工程有限公司,Flu A 型(国药准字 S20063095),Flu B 型(国药准字 S20063135),有效期内依据说明书使用。Flu A 型产品为甲型流感病毒通用检测试剂(不能分出亚型),能够检测目前已知的所有甲型流感病毒亚型(包括 2009 新型甲型 H1N1 流感病毒)。

1.3 统计学分析 应用 SPSS17.0 软件建立数据库,对于计数指标应用 χ^2 检验进行分析,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

860 例呼吸科收治的不发热呼吸道疾病患者中检测出 Flu A 阳性 82 例,检出率为 9.5%;Flu B 阳性 38 例,检出率为 4.4%;发热门诊送检发热患者 407 例中检测出 Flu A 阳性 134 例,检出率为 32.9%;Flu B 阳性 21 例,检出率为 5.2%,见表 1。

表 1 不发热与发热患者 Flu A 和 Flu B 检出率的比较 [$n(\times 10^{-2})$]
Table 1 Detection rate of flu A and B with and without fever

	<i>n</i>	Flu A 阳性	Flu B 阳性
不发热患者组	860	82(9.50) ^①	38(4.40)
发热患者组	407	134(32.90)	21(5.20)

注:与发热组比较^① $P<0.01$

3 讨论

流行性感冒病毒(influenza virus),简称流感病毒,分为甲(A)、乙(B)、丙(C)三型,是流行性感冒(流感)的病原体。其中甲型流感病毒抗原性易发生变异,多次引起世界性大流行。乙型流感病毒对人类致病性较低,可引发局部流行;丙型流感病毒只引起人类不明显的或轻微的上呼吸道感染,很少造成流行。

我们应用流感胶体金快速检测试剂对不发热和发热的成人呼吸道疾病患者进行流感病毒的检测,不发热病人中 Flu A 检出率 9.5%;Flu B 检出率

4.4%;发热病人中 Flu A 检出率 32.9%,Flu B 检出率 5.2%。其中发热门诊的流感检测结果与同期北京地区的流感监测数据相仿^[1,2],但不同的筛查方法可能会对检出阳性率有所影响。发热病人的 Flu A 检出率明显高于不发热病人的 Flu A 检出率($P<0.01$),说明发热是 Flu A 感染的主要症状之一,只有少数流感病人仅表现为轻微上呼吸道症状,无发热^[3]。本研究采集样本的时间为 2009 年 8 月~2010 年 5 月,正是新甲型 H1N1 流感在我国出现、大流行的时间。有报道称 2009~2010 年国内甲型 H1N1 流感与季节性甲型流感在同一时期流行^[4]。也有文献报道称往年季节性 Flu A 和 Flu B 是交替出现和流行的^[5],而根据我们的研究结果和相关文献发现 2009 年仍然是这一流行趋势,其并未受到新甲型 H1N1 流感病毒流行的影响^[2]。

4 结论

Flu A 和 Flu B 仍然是呼吸道感染的重要病原体,发热是流感感染的主要症状之一。新型甲型 H1N1 流感病毒毒株与季节性 Flu A 和 Flu B 共同流行,应用流感快速筛查法能够为临床提供一定的早期诊断依据,并对流感大流行的预测和防范有一定意义。

【参考文献】

[1] 张 磊,何 翠,吾鲁木汗·那孜尔别克,等. 2009~2010 年北京地区甲型流感监测分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2011,(02): 30-33.
[2] 何 翠,张 磊,恩特马克·布拉提白,等. 北京地区 2009~2010 年乙型流感病毒的流行特征及 HA1 基因片段特性分析[J]. 中国预防医学杂志, 2010,11(10): 995-999.
[3] 梅 霞. 209 例发热伴流感样症状病例临床分析[J]. 中国校医, 2010, 24(11): 821-822.
[4] 郑丹文,李际强,罗 翌,等. 72 例冬季甲型流感的病原学及临床特征分析[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(17):160-161.
[5] 彭晓旻,王晓梅,梁慧杰,等. 北京地区 2005~2006 年流感病原监测结果与乙型流感病毒 HA1 序列分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(3): 431-432.

(收稿日期: 2011-08-12; 编辑: 陈舟贵)

(上接第 25 页)

[7] 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]. J Clin Oncol,2003, 21: 2237-2246.
[8] Ando M,Okamoto I,Yamamoto N, *et al.* Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. J Clin Oncol, 2006,24(16): 2549-2556.

[9] Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, *et al.* Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib [J]. Lung Cancer,2004,45(1):93-104.
[10] Morris PJ, Packianathan CI, Van Blerk CJ, *et al.* Moderate exercise and fibrinolytic potential in obese sedentary men with metabolic syndrome[J]. Obes Res,2003, 11: 1333-1338.

(收稿日期: 2010-01-05; 编辑: 陈舟贵)