

吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察

李苏霞, 杨晓蕾, 陈素秀, 刘洁凡, 全世超

温州医学院附属第一医院, 温州 325000, 浙江

摘要 目的:探讨吉非替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性。方法:对照组 34 例采用放疗进行治疗,观察组 37 例给予口服吉非替尼 250 mg/次,1 次/日,比较两组的治疗总有效率、疾病控制率、不良反应发生率及治疗前后的血清糖蛋白型肺癌标志物(CA125)、粘蛋白型糖抗原(CA242)及癌胚抗原(CEA)水平的变化。结果:观察组治疗总有效率和疾病控制率均高于对照组($\chi^2=3.903, \chi^2=4.214, P<0.05$);治疗后两组患者血清 CA125、CA242 及 CEA 水平均明显下降($P<0.05, P<0.01$),观察组 CA125 和 CEA 低于对照组($P<0.05$);观察组不良反应发生率低于对照组,但两组差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:吉非替尼治疗老年中晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效确切,耐受性好,不良反应少,值得广泛推广。

关键词 吉非替尼;老年;非小细胞肺癌;CA125;不良反应

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2013)12-1410-04

近年来,我国肺癌的发生率和死亡率逐渐上升。肺癌中所占比例最高的是非小细胞肺癌(NSCLC),约占肺癌总数的 80%~85%,而此类患者中又以老年患者最多,约占 70%左右^[1]。老年患者因免疫力低下、恢复能力较差、有其他并发症等多种原因难以接受长期化疗,且老年患者病

情确诊时多已进入中晚期,因此针对老年患者的治疗方案主要以缓解症状和延长生存期为目的^[2-3]。本研究观察了吉非替尼对老年中晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取于 2008 年 6 月至 2011 年 12 月来本院住院检查的老年中晚期非小细胞肺癌患者 71 例,年龄 61~78 岁,全部为经过病理组织学和细胞学证实的中晚期 NSCLC 患者,经胸部 CT 或纤支镜检查明确肺癌临床分期,并有可测量的病灶,能客观判断疗效,美国东部肿瘤协作组评分法(ECOG)评分 ≤ 2 ,预计生存期 >3 个月,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变检测显示碱基未置换或缺失。

1.2 一般资料 使用随机数字表法将所有入选患者随机分为对照组 34 例和观察组 37 例,血常规、肝肾功能及心电图正常。所有病人均无手术指征,均未经过放疗化疗。两组治疗前临床资料比较见表 1,两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方案 对照组患者采用放射治疗,剂量为 1.5~2.5 Gy/次,每周治疗 5 次,总剂量 45~75 Gy。观察组给予口服吉非替尼 250 mg/次,1 次/d,连续服用 8 周。

1.4 观察指标 治疗 8 周后统计两组临床疗效、不良反应发生情况和治疗前后血清肿瘤标志物(血清 CA125、CA242 和 CEA)变化,进行对比分析。临床疗效参照实体瘤的疗效评价标准(RECIST)对实体瘤的疗效评价标准进行评估^[4],包括完全缓解(CR):患者的各项检查项目均示病灶消失;部分缓解(PR):症状体征大幅度缓解,病灶

2013-03-26 收稿 2013-11-05 修回

李苏霞,女,硕士,医师,研究方向:肺癌。

Tel: 13777799062 E-mail: 1124210917@qq.com

缩小幅度在 50% 以上; 稳定(SD): 症状体征有所改善, 病灶缩小幅度在 25%~50%; 进展(PD): 症状体征未改善或者恶化, 病灶缩小幅度<25% 或增大。总有效率=PR+CR, 疾病控制率=PR+CR+SD。

表 1 两组临床资料比较(n, %)

临床资料	对照组 (n=34)	观察组 (n=37)
男	21(61.8)	23(62.2)
女	13(38.2)	14(37.8)
中位年龄(岁)	69	72
临床分期 IIIB	11(32.4)	13(38.2)
IV	23(67.6)	24(64.8)
病理类型 腺癌	20(58.8)	22(59.5)
支气管肺泡癌	5(14.7)	7(18.9)
鳞腺癌	9(26.5)	8(21.6)
吸烟史	22(64.7)	25(67.6)

1.5 统计学处理 数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料以

百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗 8 周后两组患者临床疗效比较 如表 2 所示, 观察组 37 例中总有效率达到 45.9%, 对照组 34 例中总有效率为 23.5%, 观察组总有效率优于对照组($\chi^2 = 3.903, P < 0.05$)。观察组疾病控制率为 81.1%, 对照组疾病控制率为 58.8%, 观察组疾病控制率优于对照组($\chi^2 = 4.214, P < 0.05$)。

2.2 治疗 8 周后两组患者血清标志物的变化情况比较 两组患者治疗前后的血清肿瘤标志物变化情况如表 3 所示。治疗前两组血清 CA125、CEA 及 CA242 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 一个疗程后两组患者的 3 项指标均有明显下降, 与治疗前有统计学差异($P < 0.05, P < 0.01$)。观察组的 CA125 和 CEA 低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 对肿瘤的抑制作用更好。

表 2 治疗 8 周后两组患者临床疗效比较(n, %)

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率	疾病控制率
对照组	34	1(2.9)	7(20.6)	12(35.3)	14(38.2)	23.5	58.8
观察组	37	4(2.94)	13(35.1)	13(35.1)	7(18.9)	45.9	81.1

表 3 治疗 8 周后两组患者血清标志物的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CA125(U/mL)	CA242(U/mL)	CEA(mg/mL)
对照组	34	治疗前	95.5±7.3	56.3±6.2	62.6±6.4
		一疗程后	49.5±4.2 ^f	37.5±4.7	22.3±3.6 ^f
观察组	37	治疗前	95.2±7.1	55.8±6.1	63.1±6.7
		一疗程后	31.7±3.8 ^{bf}	29.4±3.2 ^e	12.7±1.9 ^{bf}

与对照组治疗后比较^b $P < 0.05$; 与本组治疗前比较^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$

2.3 两组患者的不良反应发生情况比较 结果显示观察组主要毒副反应为皮疹 13 例(35.1%), 口腔溃疡 2 例(5.4%), 腹泻 11 例(29.7%), 恶心呕吐 6 例(16.2%), 四肢关节痛 6 例(16.2%), 观

察组不良反应的情况少于对照组, 但无统计学差异($P > 0.05$)。皮疹多发于面部, 在背部颈部和前胸也有分布, 服用阿莫西林后症状减轻。详细情况见表 4。

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较(n, %)

组别	n	皮疹	腹泻	恶心	口腔溃疡	关节痛
对照组	34	16(47.1)	13(38.2)	10(29.4)	4(11.8)	9(26.5)
观察组	37	13(35.1)	11(29.7)	6(16.2)	2(5.4)	6(16.2)
χ^2		1.043	0.573	1.461	0.926	0.326
P		0.307	0.449	0.227	0.336	0.568

3 讨论

中晚期非小细胞肺癌患者的治疗以含铂类药物联合化疗,或配合局部放疗为主^[5-6]。但老年患者体质较弱,且往往合并多种慢性疾病,因此难以耐受传统化疗药物的细胞毒性,导致患者生活质量严重下降,甚至加速死亡。

近年来,新型靶向治疗药物在恶性肿瘤的治疗中取得了显著疗效,吉非替尼便是近年来靶向治疗非小细胞肺癌的代表性药物之一。吉非替尼是一种小分子苯胺喹那唑啉化合物^[7]。它是表皮生长因子受体(EGFR)的酪氨酸激酶抑制剂,通过与ATP竞争EGFR的特异结合位点,抑制细胞内酪氨酸激酶活性,阻滞细胞增殖信号的传导,从而抑制肿瘤生长^[8-10]。临床实验结果显示,吉非替尼治疗实体瘤病人耐受性良好,是非细胞毒药物,毒性多表现为腹泻、恶心、食欲下降、皮疹等,但多为轻度,且无药物累积性^[11-12]。

CA125 一种相对分子质量约为 200000 的糖蛋白,是在卵巢癌中发现的肿瘤标志物,后来发现其在肺癌中,特别是非小细胞肺癌具有较高表达,现在被临床用作非小细胞肺癌协助诊断的较好的肿瘤标志物;CEA 是一种相对分子质量为 150000~300000 的糖蛋白,广泛存在于多种肿瘤组织中,在肺癌患者中含量显著升高,目前被临床用作包括非小细胞肺癌在内的多种肿瘤临床疗效判断、病情发展、监测和预后估计的肿瘤标志物^[13]。Chiu CH 对吉非替尼治疗前后的 89 例非小细胞肺癌患者血清 CA125、CEA 与生存时间之间的关系研究表明,CA125 和 CEA 可预测非小细胞肺癌患者的存活时间,其含量与肿瘤的进展密切相关,可作为评价吉非替尼治疗效果的有效肿瘤标志物^[14]。CA242 是一种唾液酸化的黏蛋白型糖类抗原,与肿瘤局部的宿主免疫反应有关,若机体免疫抑制越明显,其血清水平越高。非小细胞肺癌患者血清 CA242 水平较正常人显著升高,术后较术前显著下降^[15]。临床研究认为^[16],手术前后动态观察 CA242 含量的变化可以判断手术的效果及肺癌复发的可能性。化疗后病情缓解的非小细胞肺癌患者其血清 CA242 含量也明显下降,而病情进展者则升高,表明对无法测量病

灶的非小细胞肺癌患者,血清 CA242 含量可以作为评价化疗疗效的指标^[16]。非小细胞肺癌患者的血清肿瘤标志物可呈现异常升高,其中血清 CA125、CA242 和 CEA 含量升高较明显,因此其水平的波动对于了解癌症患者病情的发展变化有一定的意义^[17-18]。

本研究结果表明,观察组口服吉非替尼的总有效率和疾病控制率分别为 45.9% 和 81.1%,对照组的总有效率和疾病控制率分别为 23.5% 和 58.8%,观察组均显著优于对照组($\chi^2 = 3.903, \chi^2 = 4.214, P < 0.05$);治疗后两组患者血清中 CA125、CEA 及 CA242 水平明显下降($P < 0.05, P < 0.01$),其中观察组 CA125 和 CEA 下降更明显($P < 0.05$),提示口服吉非替尼的抗肿瘤作用更好;与对照组相比,观察组不良反应较少,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示口服吉非替尼耐受性较好,治疗期间可减少不良反应的发生,从而改善患者的生活质量。

综上所述,吉非替尼作为靶向抗肿瘤药物,应用于老年中晚期非小细胞肺癌患者的治疗,临床疗效确切,耐受性好,毒副反应小,可提高患者生活质量,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 孟玲楠,韩波. 吉非替尼在非小细胞肺癌放疗中增敏作用的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2011, 25(5): 482-485.
- [2] 陈东升,郁小凤. 吉非替尼治疗 62 例中晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 中华全科医学, 2010, 8(4): 433-433.
- [3] 孙燕,吴一龙,李龙芸,等. 吉非替尼或多西他赛治疗一线化疗失败的非小细胞肺癌的临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(5): 377-380.
- [4] Hardy D, Cormier JN, Xing Y, et al. Chemotherapy-associated toxicity in a large cohort of elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(1): 90-98.
- [5] 顾亮,赵恬,钦光跃. 吉非替尼对比培美曲塞二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 6(5): 569-573.
- [6] 顾爱琴,高志强,王慧敏,等. 吉非替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌老年患者的临床分析[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2011, 31(3): 305-308.
- [7] 邓洁,庄亮,陈元. 吉非替尼对肺癌细胞株 H358 放

- 疗敏感性的影响及其机制[J]. 中国肺癌杂志, 2011,14(11):841-847.
- [8] 王笑良,高春玲,叶性景,等. 放疗联合吉西他滨或长春瑞滨治疗Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌的近期疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2012,3(11):2299-2302.
- [9] 黄小珍. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌不良反应的观察及处理[J]. 现代中西医结合杂志,2013,8(1):96-97.
- [10] Wu CH,Fan WC,Chen YM,et al. Second-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy is as effective as for younger patients[J]. J Thorac Oncol, 2010,5(3):376-379.
- [11] 何志高,严俊,陈国涵,等. 长春瑞滨(NP)或吉西他滨(GP)联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的成本效用研究[J]. 药学实践杂志,2012,11(6):462-463.
- [12] Han K,Cao W,Che J,et al. First line chemotherapy with weekly docetaxel and cisplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer; a multicenter phase II study[J]. J Thorac Oncol, 2009,4(4):512-517.
- [13] 王海燕,朱正学,肖燕,等. 非小细胞肺癌血清中CA125、CEA的浓度及意义[J]. 中国肺癌杂志,2008,11(1):97-100.
- [14] Chiu CH,Shih YN,Tsai CM,et al. Serum tumor markers as predictors for survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Lung Cancer,2007,57(2):213-221.
- [15] 刘天舟,张琳,王庆芳. 非小细胞肺癌患者血清CA153、CA242及CYFRA21-1水平测定[J]. 郑州大学学报:医学版,2012,47(1):113-115.
- [16] 赵建强,康文菲,窦岩,等. 非小细胞肺癌患者血清CA242的含量变化及意义[J]. 山东医药,1999,39(15):36.
- [17] Zhou C,Wu YL,Chen G,et al. Erlotinib versus chemotherapy as firstline treatment for patients with advanced EGFR mutation positive non small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802); a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study[J]. Lancet Oncol,2011,12(8):735-742.
- [18] Chen G,Feng J,Zhou C,et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL(CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Ann Oncol, 2013, 24(6):1615-1622.

Efficacy and safety of gefitinib treated elded-patients with advanced non-small cell lung cancer

LI Su-xia, YANG Xiao-lei, CHEN Su-xiu, LIU Jie-fan, QUAN Shi-chao

The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

ABSTRACT **AIM:** To investigate the effect and safety of gefitinib in elderly patients with non small cell lung cancer. **METHODS:** 34 elderly patients with non-small cell lung cancer treated with radiotherapy were selected as control group, and 37 patients treated with gefitinib 250mg per day were selected as observation group, then the total effective rate, disease control rates, incidence of adverse reactions and CA125, CEA, CA242 in serum of two groups were analysed and compared. **RESULTS:** The total effective rate and disease control rates of observation group were higher than that of control group, while the incidence of adverse reactions of

two groups had no significant differences ($P > 0.05$) but observation group was lower. CA125, CEA, CA242 in serum were all lower than before of two groups significant differences after the treatment ($P < 0.05$), and observation group was lower but had no significant difference ($P > 0.05$). **CONCLUSION:** The effect and safety of gefitinib in elderly patients with non-small cell lung cancer was better, and incidence of adverse reaction was lower, that can obviously improve the quality of life for elderly patients.

KEY WORDS Gefitinib; Elded; Non-small cell cancer; CA125; Adverse reactions

本文编辑:储冀汝