

- [J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2004, 31(3): 241-244.
- [5] Noppens RR, Christ M, Brambrink AM, et al. An early bolus of hypertonic saline hydroxyethyl starch improves long-term outcome after global cerebral ischemia [J]. Crit Care Med, 2006, 34(8): 2194-2200.
- [6] Elliott MB, Jallo JJ, Gaughan JP, et al. Effects of crystalloid-colloid solutions on traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2007, 24(1): 195-202.
- [7] 齐波, 苏殿三, 王祥瑞. 高渗盐溶液治疗颅内高压的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(13): 2015-2016.

(收稿日期: 2010-06-17)

厄洛替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌 60 例临床分析

汤传昊, 高红军*, 王伟霞, 李晓燕, 王 红, 刘晓晴

(军事医学科学院附属医院, 北京 100071)

摘要:目的 观察厄洛替尼单药治疗老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和毒副反应。方法 60 例老年晚期 NSCLC 患者给予厄洛替尼 150 mg 口服治疗, 1 次/d, 服用至疾病进展或出现不可耐受的毒副反应。结果 客观有效率 30.0%, 疾病控制率 66.7%, 中位无进展生存时间 5.0 个月, 中位生存时间 12.0 个月, 1 a 总生存率 46.7%。多因素生存分析显示, 好的体力状态、腺癌和治疗后出现皮疹的患者具有显著的生存优势; 而吸烟显著增加了死亡风险。最常见的毒副反应是皮疹和腹泻, 多为 I ~ II 度。结论 厄洛替尼治疗老年晚期 NSCLC 疗效确切且患者耐受性良好, 可作为化疗失败、不适合或拒绝接受化疗的老年晚期 NSCLC 患者的治疗选择。

关键词:厄洛替尼; 癌, 非小细胞肺; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 文献标志码: B 文章编号: 1002-266X(2011)08-0102-02

厄洛替尼是一种口服的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI), 单药治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)能够显著延长患者的生存时间并提高生活质量, 且不良反应轻微, 在临床上得到越来越广泛的应用^[1-3]。2006 年 12 月 ~ 2010 年 1 月, 本研究总结了我校收治的 60 例老年晚期 NSCLC 患者接受厄洛替尼治疗的情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 60 例患者中, 男 46 例、女 14 例, 年龄 65 ~ 84 岁、中位年龄 71 岁。病理类型腺癌 38 例, 鳞癌 17 例, 其他类型 5 例。TNM 分期 IIIb 期 18 例, IV 期 42 例。功能状态评分(PS) 1 分 18 例, 2 分 32 例, 3 分 10 例。吸烟 36 例, 从不吸烟 24 例。厄洛替尼作为一线治疗的 35 例, 二线治疗的 14 例, 三线及以上治疗 11 例。有 8 例患者行组织学标本 EGFR 基因突变检测, 其中 19 外显子缺失 5 例, 21 点突变 1 例, 野生型 2 例。入组标准: ①经病理证实的 IIIb ~ IV 期 NSCLC 患者; ②年龄 ≥ 65 岁; ③不能耐受或拒绝接受化疗; ④体能状况评分为 0 ~ 3 分;

⑤至少有 1 个可测量的病灶; ⑥无严重脏器功能障碍; ⑦签署知情同意书。

1.2 治疗方法 厄洛替尼(美国罗氏公司), 150 mg, 1 次/d, 餐前 1 h 或餐后 2 h 口服, 直至出现疾病进展或不可耐受的毒副反应。按照实体瘤的疗效评价(RECIST)标准评价近期疗效, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。毒副反应评价按照美国国家癌症研究所(NCI)常见毒性分级标准(第 3 版)来评价。

1.3 生存期的计算 无进展生存期(PFS)是指从患者首次用药至观察到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔。总生存期(OS)是指从患者首次用药到因任何原因死亡的时间间隔。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理, 以 χ^2 检验比较不同因素在有效率及疾病控制率方面的差异。以 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 建立 Cox 回归分析以探讨患者预后的相关因素。以 $P \leq 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 近期疗效 60 例患者均可进行疗效评价, 其中 CR 0 例, PR 18 例, SD 22 例, PD 20 例; 客观有效

* 通讯作者, E-mail: gaohj6708@hotmail.com

率(CR + PR)为 30.0%,疾病控制率(CR + PR + SD)为 66.7%。亚组分析结果显示,女性(71.4%、92.9%)、腺癌(42.1%、76.3%)、从不吸烟(58.3%、87.5%)、治疗后出现皮疹(42.9%、78.6%)、EGFR 基因突变(83.3%、100%)的患者的客观有效率和疾病控制率均显著高于男性(17.4%、58.7%)、非腺癌(9.1%、50.0%)、吸烟(11.1%、52.8%)、治疗后未出现皮疹(0、38.9%)、EGFR 基因野生型患者(0、0), P 均 <0.05 。

2.2 生存分析 60 例患者均可纳入 PFS 和 OS 统计分析,随访时间 2~28 个月、中位随访时间 16 个月,中位 PFS 为 5.0 个月(95% CI 为 4.0~8.0),1 a 无进展生存率为 21.7%,中位 OS 为 12.0 个月(95% CI 为 10.0~15.0),1 a 总生存率为 46.7%。Cox 多因素生存分析结果显示,PS 0~1(HR 0.61, $P=0.005$),腺癌(HR 0.43, $P=0.003$)、治疗后出现皮疹(HR 0.47, $P=0.005$)可显著降低患者的死亡风险,吸烟则显著增加患者的死亡风险(HR 2.12, $P<0.001$)。

2.3 毒副反应 最常见的毒副反应是皮疹和腹泻,其发生率分别为 70.0%(42/60)和 41.7%(25/60),多为 I~II 度。皮疹大多为炎性的脓疱疹,常分布于颜面部、颈部、躯干和四肢,本研究中有 2 例男性患者发生于阴囊。III 度以上的毒副反应仅有 3 例(5.0%),均为皮疹,给予药物减量处理后缓解。全组患者在治疗期间均未出现肺间质性改变。

3 讨论

厄洛替尼是首个证实可使患者得到生存获益的 EGFR-TKI,本研究 60 例年龄 ≥ 65 岁的老年 NSCLC 患者接受厄洛替尼单药治疗,客观有效率 30%,疾病控制率 66.7%,中位 PFS 5.0 个月,中位 OS 12.0 个月,均与既往文献报道相似^[1,2]。

依据 ELVIS 和 MILES 两个 III 期临床实验结果,对于 PS 评分好的老年 NSCLC 患者,长春瑞滨、吉西他滨等第三代药物单药化疗被认为是一线治疗的首选^[3,4]。而在临床实际应用中,由于老年患者特殊的生理特点,PS 评分普遍较差,大部分老年患者无法耐受化疗或抗拒化疗而只能接受对症支持治疗。一项厄洛替尼一线治疗年龄 ≥ 70 岁晚期 NSCLC 的多中心开放 II 期临床研究中,入组 80 例患者,客观有效率 10%,疾病控制率 51%,中位 TTP 3.5 个月,中位 OS 10.9 个月,其中 EGFR 基因敏感型突变的患者疾病控制、TTP 和 OS 明显升高或延长^[5]。另

一项厄洛替尼单药与长春瑞滨单药治疗老年晚期 NSCLC 的 II 期临床研究结果显示,厄洛替尼组有效率为 21.6%,疾病控制率为 70.3%,PFS 为 4.4 个月,显著优于长春瑞滨组^[6]。尽管目前尚无证据提示,厄洛替尼单药可以取代化疗在一线治疗中的地位,但对于特定人群(EGFR 基因突变者或 PS 评分差的),厄洛替尼单药可以作为老年晚期 NSCLC 患者的合理选择。皮疹是预测厄洛替尼疗效的积极因素,但同时也是主要的毒副反应。分析原因可能与体内参与厄洛替尼代谢的 P450 酶随着年龄增长而活性降低有关^[2]。在本研究中 III~IV 级毒副反应发生率仅为 5%,均为皮疹,给予药物减量或暂时停药后均可缓解。有 1 例出现上消化道出血者既往有上消化道溃疡病史,需引起关注。

总之,厄洛替尼治疗老年晚期 NSCLC 疗效确切,毒副反应轻微。可作为化疗失败、不适合或拒绝接受化疗老年晚期 NSCLC 患者的治疗选择。相信随着 EGFR 基因及其他相关基因检测在临床的逐步推广,以及治疗时机选择的研究不断深入,厄洛替尼在老年 NSCLC 患者中的应用将更趋合理。

参考文献:

- [1] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005,353(2):123-132.
- [2] Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(14):2350-2357.
- [3] 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]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(1):66-72.
- [4] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003,95(5):362-372.
- [5] Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients ≥ 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(7):760-766.
- [6] Chou KT, Chen YM, Shih JF, et al. Phase II randomized study of weekly docetaxel alone or plus UFUR treatment in non-small cell lung cancer patients who failed previous chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2008,59(1):64-68.

(收稿日期:2010-07-24)