

文章编号:1000-5404(2012)20-2047-04

论著

EGFR-TKIs 治疗老年非小细胞肺癌的生存获益及失败情况分析

陈华军,杨衿记,严红虹,王震,汪斌超,黄逸生,吴一龙 (510080 广州,广东省人民医院肿瘤中心肺部肿瘤专科,广东省医学科学院,广东省肺癌研究所)

[摘要] **目的** 探讨表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗老年非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的生存获益及失败情况。**方法** 回顾性分析71例 ≥ 65 岁的NSCLC患者,接受吉非替尼或厄洛替尼治疗后出现失败。直接测序法检测肿瘤组织的EGFR基因突变。分析不同亚组的生存获益及病灶进展部位。**结果** 全组mPFS为10.0个月;mOS为18.0个月,EGFR基因活化突变组、野生型及状态未知的mOS组间差异没有统计学意义($P=0.200$)。EGFR-TKIs一线治疗与二线或以上治疗的mOS没有统计学差异(18.0个月 vs 17.8个月, $P=0.631$)。失败情况包括3种:26.8%为原有病灶进展,42.2%仅出现新病灶导致进展,31.0%为原有病灶进展合并新发病灶。失败情况与EGFR基因状态无相关($r=-0.05$, $P=0.648$)。25.4%患者的进展局限于颅外,仅有8.5%患者进展局限于颅内,其中颅内新发病灶导致进展的有4例;颅内原有病灶导致进展的有2例,占有脑转移病例的11.1%。**结论** EGFR-TKIs治疗中国老年NSCLC可以带来较佳的生存获益;治疗失败后多数合并新发病灶,只有少数病灶进展局限于颅内。

[关键词] 表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;老年非小细胞肺癌

[中图分类号] R181.32;R734.2;R979.1

[文献标志码] A

Survival benefit and failure patterns of EGFR-TKIs in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer

Chen Huajun, Yang Jinji, Yan Honghong, Wang Zhen, Wang Binchao, Huang Yisheng, Wu Yilong (Department of Lung Tumors, Center of Tumors, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, Guangdong Province, 510080, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the survival benefit and failure patterns of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 71 NSCLC patients with age ≥ 65 with acquired resistance to gefitinib or erlotinib in our hospital during June 2002 to August 2011 were enrolled in this study. EGFR gene mutation in tumor tissue was tested by direct sequencing. Survival benefit and failure sites were analyzed. **Results** Median progression-free survival (mPFS) and median overall survival (mOS) in the cohort were 10.0 months and 18.0 months respectively. mOSs in patients with EGFR activating mutations, wild-type or unknown status were 18.0, 21.6 and 14.3 months, respectively ($P=0.200$). EGFR-TKIs in the first-line setting or other settings could produce comparable mOSs (18.0 vs 17.8 months, $P=0.631$). Failure included 3 patterns: 26.8% with pre-existing lesions progression, 42.2% with occurrence of new lesions, and 31.0% with both. Failure patterns were not correlated with EGFR mutational status ($r=-0.05$, $P=0.648$). Patients of 25.4% were with extracranial progression, and 8.5% with intracranial progression. Only cranial failure was found in 11.1% of patients with baseline brain metastasis. **Conclusion** EGFR-TKIs produced rational survival benefit in Chinese elderly NSCLC. New lesions tend to occur on treatment failure, and progressive lesions limited in brain are seldom observed.

[Key words] epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitors; elderly non-small cell lung cancer

Corresponding author: Wu Yilong, Tel:86-20-83877855, E-mail:syylwu@live.cn

[通信作者] 吴一龙,电话:(020)83877855, E-mail:syylwu@live.cn

老年非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的相对发病率高,常合并慢性心肺疾病。文献[1-2]报道 ≥ 65 岁的癌症患者在诊断时伴有1项严重合并疾病的概率为 < 65 岁患者的1.4倍,最常见的合并症为心血管疾病。高龄除了合并疾病的概率增加之外,在器官功能、药物代谢和整体功能状态上也出现生理学上的衰退,譬如骨髓储备减少、药物廓清能力下降等,这些也导致对抗肿瘤治疗(如放疗和化疗)的耐受性差^[3]。近年来,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)是晚期NSCLC治疗的重大进展,多项随机多中心临床试验显示在携带EGFR基因活化突变的患者中EGFR-TKIs(包括吉非替尼和厄洛替尼)的疗效确切,耐受性好于标准化疗^[4-6]。据国内仅有的几篇小样本报道,吉非替尼一线治疗老年NSCLC的有效率在25.0%~38.4%^[7-8],但少见关于EGFR-TKIs治疗失败情况的报道,对携带EGFR基因活化突变的老年患者的生存获益也缺乏数据。为探讨EGFR-TKIs在中国老年NSCLC中的生存获益及治疗失败情况,现报告1项回顾性研究的结果。

1 资料与方法

1.1 临床病例

收集2002年6月至2011年8月在广东省人民医院肿瘤中心住院或门诊就医的病例,纳入标准包括:年龄 ≥ 65 岁;病理学确诊的不适合根治性放疗的Ⅲ期或Ⅳ期NSCLC;至少有1个可测量病灶;接受EGFR-TKIs单药治疗后疾病进展,获得疾病控制时间 ≥ 3 个月^[9]。排除标准:EGFR-TKIs治疗后未进行肿瘤评价;EGFR-TKIs取得肿瘤控制时间 < 3 个月。末次随访日期为2012年2月17日。所有病例的临床信息来自广东省肺癌研究所电子病历系统。所有患者提供知情同意书。该研究通过广东省人民医院医学伦理委员会审批。

1.2 基线EGFR基因突变

EGFR-TKIs治疗前的肿瘤组织标本用直接测序法检测EGFR基因第18~21外显子突变,具体方法参考文献[10-11]。

1.3 治疗方案

吉非替尼片剂250 mg或厄洛替尼片剂150 mg每日清晨空腹状态下口服,连续服用直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。每6~8周进行疗效评价,额外的评价根据临床需要而定。

1.4 疗效与安全性

疗效评价根据RECIST 1.0标准进行,安全性评价根据NCI CTC AE 3.0版。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件处理数据。 χ^2 检验或确切概率法分析计数资料,相关分析用Kendall方法,中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)和中位总生存期(medi-

an overall survival, mOS)采用Kaplan-Meier方法估算。

2 结果

2.1 病例特征

共71例患者入选,中位年龄70(65~85)岁,男性34例(47.9%),女性37例(52.1%);45例(63.4%)为非吸烟者,26例(36.6%)为吸烟者;68例(95.8%)美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG PS) ≤ 2 分,3例(4.2%)ECOG PS评分 > 2 分;MO期3例(4.2%),M1a期16例(22.5%),M1b期52例(73.2%);53例(74.6%)没有脑转移,18例(25.4%)有脑转移;67例(94.4%)为腺癌,4例(5.6%)为其他类型;EGFR-TKIs一线治疗40例(56.3%),二线或以上治疗31例(43.7%);51例(71.8%)接受吉非替尼治疗(一线治疗26例,二线或以上25例),20例(28.2%)接受厄洛替尼治疗(一线治疗14例,二线或以上6例),一线治疗接受吉非替尼或厄洛替尼的比例没有统计学差异($P=0.146$)。全组患者接受EGFR-TKIs治疗的客观有效率(objective response rate, ORR)为77.5%(55/71)。

2.2 基线EGFR基因突变检测

患者中31.0%(22/71)携带EGFR基因19外显子缺失突变,36.6%(26/71)有21外显子点突变,1例携带18及21外显子双突变;14.1%(10/71)患者为EGFR基因野生型,16.9%(12/71)患者EGFR基因状态未明。吸烟患者中EGFR基因突变率为73.1%(19/26),非吸烟者中EGFR基因突变率为66.7%(30/45),两者没有统计学差异($P=0.932$)。

2.3 疗效与生存获益

EGFR-TKIs一线治疗的ORR为85.0%(34/40),二线或以上治疗的ORR为67.7%(21/31),两者差异没有统计学意义($P=0.084$)。全组mPFS为10.0个月(95%CI,7.8~12.2个月);活化突变组、野生型及EGFR基因状态未知的mPFS分别为10.5、10.0、9.4个月,组间差异没有统计学意义($P=0.963$)。全组mOS为18.0个月(95%CI,15.7~20.3个月);活化突变组、野生型及EGFR基因状态未知的mOS分别为18.0、21.6、14.3个月,组间差异没有统计学意义($P=0.200$)。EGFR-TKIs一线治疗与二线或以上治疗的mOS没有统计学差异(18.0个月 vs 17.8个月, $P=0.631$)。

2.4 失败情况

全组71例的失败情况分为3种:原有病灶进展的有19例(26.8%),仅出现新病灶导致进展的有30例(42.2%),原有病灶进展同时出现新发病灶有22例(31.0%)。EGFR基因状态与全组的失败情况无相关($r=-0.05, P=0.648$)。吉非替尼治疗组中,EGFR基因与失败情况无相关($r=0.035, P=0.787$);类似结果出现于厄洛替尼治疗组($r=-0.348, P=0.108$)。共18例(25.4%)患者的进展部位局限于颅外,仅有6例(8.5%)患者进展病灶局限于颅内,其中颅内新发病灶导致进展的有4例,颅内原有病灶导致进展的有2例,占有脑转移病例的11.1%(2/18)。

2.5 不良反应

吉非替尼治疗的51例患者中,I~II度皮疹12例(23.5%);I~II度腹泻4例(7.8%);I~II度皮疹+腹泻7

例(13.7%);其他副作用5例(9.8%),包括I~III度肝功能损害2例,I度口腔溃疡2例,1例患者出现I度睫毛改变。厄洛替尼治疗的20例患者中,I~II度皮疹7例(35.0%);I~II度腹泻2例(10.0%);I~II度皮疹+腹泻3例(15.0%);其他副作用2例(10.0%),包括I度肝功能损害1例,I度口腔溃疡1例。未发现药物毒性导致停药。两种药物之间的毒副作用差异没有统计学意义($P=0.748$)。

3 讨论

随着中国进入老龄化社会,老年NSCLC的治疗是临床肿瘤学研究者需要高度关注的问题。EGFR-TKIs通过选择性阻断酪氨酸激酶活化,进而抑制表皮生长因子受体激活,达到抑制细胞增殖、血管生成和加速细胞凋亡的抗肿瘤作用,是老年NSCLC的一种治疗选择。现有研究表明,吉非替尼一线治疗中国老年NSCLC的mPFS为5.5个月,mOS为11.2个月^[8]。本研究发现,71例老年NSCLC患者的mPFS为10.0个月,mOS为18.0个月,生存获益优于国内已有的报道。原因可能包括:①本组人群的ECOG PS评分较好(95.8%的患者评分 ≤ 2);②腺癌比例较高(94.4%),有数据显示腺癌与EGFR-TKIs的生存获益相关^[7];③高达69.0%的患者携带EGFR基因活化突变。本组数据与多中心随机临床试验^[4-5]的结果相近,显示EGFR-TKIs治疗中国老年NSCLC可以获得较好的生存获益。TORCH研究发现,在没有经过EGFR基因突变筛选的人群中,一线厄洛替尼治疗后二线化疗的总体生存差于一线化疗后二线行厄洛替尼治疗^[12]。NEJ002研究中,EGFR突变NSCLC一线化疗失败后接受吉非替尼治疗,对比一线吉非替尼治疗失败后交替至化疗组,两组治疗的mOS没有统计学差异^[13]。从现有的证据看,对于不同EGFR基因状态如何合理安排EGFR-TKIs与标准化疗的顺序仍然是临床医生面临的挑战,尚需更多设计严格的前瞻性临床试验。本研究显示,EGFR-TKIs在老年NSCLC中一线治疗与二线或以上治疗取得的总体生存是相当的。

国内外研究均显示,EGFR-TKIs是治疗NSCLC脑转移的有效方法^[14-16]。韩国有1项回顾性研究发现,232例NSCLC病例在EGFR-TKIs失败后仅局限于中枢神经系统(central nervous system,CNS)病灶进展的占13%(16例),CNS病灶进展同时有颅外进展的占26%(33例)^[9]。国内至目前为止少见相关报道。我们的数据表明,EGFR-TKIs治疗中国老年NSCLC失败后多数会出现新发病灶(73.2%),只有26.8%的病例属于原有病灶进展,仅有8.5%的患者进展病灶局限于颅内,其中颅内新发病灶导致进展的有4例;颅内原

有病灶导致进展的有2例,占有脑转移病例的11.1%(2/18)。本研究结果基本与文献^[9]报道一致:只有少部分患者的失败部位局限于颅内。我们还发现,合并脑转移的病例中,只有11.1%的病例EGFR-TKIs失败部位局限于颅内,多数会合并颅外的病灶进展。文献^[17-18]报道由于血脑屏障的存在,可能导致颅外化疗药物难以进入颅内,容易导致颅内病灶复发。但在病态情况下,血脑屏障的完整性受损,EGFR-TKIs作为小分子可以部分通过而进入颅内发挥作用^[19]。但具体的分子机制没有完全阐明,目前缺乏大样本前瞻性研究证实。本研究提示,EGFR-TKIs是中国老年NSCLC合并脑转移的一种有效治疗手段。

本组病例中,不良反应谱与国内外报道相近^[4-8],没有患者因为不可耐受的毒副作用而导致停药。分子靶向药物作为口服给药,保证良好耐受性的同时让老年患者回归家庭与社会。本研究存在不足包括:作为1项回顾性小样本研究,EGFR基因检测没有采用敏感性更高的蝎形探针扩增阻滞突变系统(ARMS)方法,需要在前瞻性研究中进一步探讨靶向治疗在老年NSCLC中的价值。

综上所述,EGFR-TKIs治疗中国老年NSCLC患者可以带来较佳的生存获益,治疗失败后多数合并新发病灶,只有少数病灶进展局限于颅内。

参考文献:

- [1] 张淳,徐培县,高庆香,等.老年非小细胞肺癌治疗问题的探讨[J].中国老年学杂志,2009,29(8):1038-1040.
- [2] Janssen-Heijnen M L, Houterman S, Lemmens V E, et al. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 55(3): 231-240.
- [3] Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung cancer in the elderly[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(14): 1898-1907.
- [4] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [5] Zhou C, Wu Y L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- [6] Kim E S, 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.
- [7] 李传贵.吉非替尼一线治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].中国当代医药,2010,17(30):47-48.
- [8] 姜宏宁,史崑,余敏.吉非替尼一线治疗老年非小细胞肺癌的临

- 床观察[J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(4): 402-405.
- [9] Lee Y J, Choi H J, Kim S K, *et al.* Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with nonsmall-cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2010, 116(5): 1336-1343.
- [10] Lynch T J, Bell D W, 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.
- [11] Zhou Q, Zhang X C, Chen Z H, *et al.* Relative abundance of EGFR mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24): 3316-3321.
- [12] Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, *et al.* First-Line Erlotinib Followed by Second-Line Cisplatin-Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 3002-3011.
- [13] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [14] 王燕, 王颖, 王彬, 等. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的初步结果[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(5): 447-451.
- [15] Park S J, Kim H T, Lee D H, *et al.* Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 556-560.
- [16] Fekrazad M H, Ravindranathan M, Jones D V Jr. Response of intracranial metastases to erlotinib therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(31): 5024-5026.
- [17] Freilich R J, Seidman A D, DeAngelis L M. Central nervous system progression of metastatic breast cancer in patients treated with paclitaxel[J]. *Cancer*, 1995, 76(2): 232-236.
- [18] Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, *et al.* High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(3): 353-356.
- [19] Gridelli C, Bareschino M A, Schettino C, *et al.* Erlotinib in non-small cell lung cancer treatment: current status and future development[J]. *Oncologist*, 2007, 12(7): 840-849.
- (收稿:2012-07-05;修回:2012-07-25)
(编辑 王红)

(上接 2038 页)

查体:体温 39.7℃, 双侧颌下、颈部、枕后、双侧腋窝、双侧腹股沟可扪及数个花生米到鸽蛋大小的淋巴结, 质软, 表面光滑, 无粘连, 深压痛, 四肢及躯干散在分布红色团块状皮疹, 上覆鳞屑, 刮开后可见刮蜡样皮肤及点状出血。心肺阴性, 脾脏于左肋下 2 指扪及肿大, 质稍硬, 无压痛, 双腕及双手近端指间关节压痛, 无明显红肿。血常规:白细胞 21.99 × 10⁹/L, 分类中性粒细胞 0.927, C 反应蛋白(CRP) 112.50 mg/L, 血沉(ESR) 48 mm/h, 类风湿因子(RF)、肝炎标志物及结核抗体阴性, 胸片正常, 腹部 CT 示脾大、左侧腹膜后增大淋巴结影。入院后持续发热, 最高时体温可达 40.9℃, 查血培养无异常, 颈部淋巴结活检病理呈反应性增生, 骨髓穿刺示骨髓粒系增生。诊断为 PsA, 予以甲基强的松龙 40 mg/d、来氟米特、甲氨蝶呤治疗, 体温恢复正常, 关节疼痛缓解, 皮疹减轻, 甲基强的松龙逐渐降至 30 mg/d 后, 改口服强的松 30 mg/d, 1 个月后四肢及躯干红色团块状皮疹好转, 呈脱屑样, 刮开后可见正常皮肤, 全身浅表淋巴结肿大消失, 脾脏无肿大, 血常规、ESR、CRP 正常。出院后逐渐减停强的松, 口服甲氨蝶呤、来氟米特, 半年后停用来氟米特, 口服甲氨蝶呤维持, 随访 3 年, 已停用甲氨蝶呤, 现病情稳定。

2 讨论

PsA 是一种与银屑病相关的关节炎或脊柱关节病, 美国风湿病学会在 1964 年已把 PsA 作为一种独立的风湿免疫病^[2]。一般认为在 PsA 中皮疹先于关节炎的约为 70%, 皮疹和关节炎同时发病(1 年内)的约为 15%, 而关节炎先于皮疹 1 年以上的约为 15%, RF 多为阴性, 实验室检查中也没有确诊 PsA 的指标, 关节炎在皮疹之前出现使诊断十分困难。因此对于 RF 阴

性, 而 ESR、CRP 提示炎症存在的关节炎患者, 应警惕 PsA 的可能, 采集病史和查体中应注意寻找相关特征性的症状及体征。该患者出现关节炎 3 年后才出现皮疹是其被误诊的主要原因, 后期因不规范治疗, 自行停药后出现高热、全身淋巴结肿大较为特殊, 结合淋巴结活检病理呈反应性增生, 考虑可能与患者体内过强的自身免疫反应导致免疫反应过度有关。PsA 是一种慢性进行性疾病, 病程中缓解与加重交替, 治疗上要规范并注意防止复发, 目前关于 PsA 的治疗仍缺乏全面的循证医学证据, 目标就是要达到 PsA 最小疾病活动度^[3]。对于周围关节类型 PsA 治疗方法、疗效评估基本参照类风湿关节炎的“目标治疗”策略, 轻度患者建议使用非甾体抗炎药或关节腔内注射糖皮质激素; 上述治疗无效或中重度患者建议早期积极使用传统的 DMARDs 或 TNF-α 抑制剂; 不同于治疗类风湿关节炎的是不建议使用金制剂、氯喹、羟氯喹及全身使用糖皮质激素^[4]。

参考文献:

- [1] Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(3): 304-310.
- [2] Blumberg B S, Bunim J J, Calkins E, *et al.* ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative)[J]. *Arthritis Rheum*, 1964, 7: 93-97.
- [3] Coates L C, Fransen J, Helliwell P S. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1): 48-53.
- [4] 赵岩, 金丽霞. 应规范银屑病关节炎的诊断和治疗[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(6): 361-364.

(收稿:2012-06-05;修回:2012-08-01)

(编辑 吴培红)