

· 临床经验 ·

厄洛替尼治疗表皮生长因子受体阴性老年肺癌长期存活一例并文献复习

于忠和 刘浩

近年的流行病学调查数据显示,肺癌为世界上癌症发病率和死亡率上升最快的肿瘤^[1]。有文献报道,58%的肿瘤患者年龄超过65岁,30%以上的肿瘤患者死亡年龄大于或等于80岁^[2]。目前,一般以70岁以上作为老年肺癌的年龄标准。老年肺癌已成为临床研究工作的热点、难点。本文就老年晚期非小细胞肺癌患者1例进行报告并文献复习。

一、病例摘要

患者男,2001年患者于体检胸部X线片发现右下肺阴影,于北京协和医院行胸部CT、PET-CT检查,诊断为“右下肺陈旧性病灶”。2003年患者于北京友谊医院行PET-CT检查,考虑为右下肺恶性病变。2004年4月4日至5月23日行右下肺病灶高剂量立体定向放疗,完成剂量:6000 cGy·15 f⁻¹·50 d⁻¹;右肺门4800 cGy·15 f⁻¹·50 d⁻¹。治疗期间痰病理2次找到鳞癌细胞(中分化)。放疗期间出现头晕、乏力、恶心、呕吐,经对症治疗后好转。2006年复查胸部CT:与2005年前相比肿物增大。住院治疗给予注射用酒石酸长春瑞滨、顺铂化疗4个周期。2008年复查胸部CT:“右下肺癌化疗后改变”,与2008年3月12日相比有所增大。给予注射用盐酸吉西他滨、顺铂化疗4个周期,化疗期间患者恶心、呕吐,白细胞、血小板明显下降,经对症治疗好转后出院。2009年11月24日头颅MR提示:脑内多发转移性病变,符合转移。2009年12月7日至2010年1月8日行头颅放疗,完成剂量4000 cGy·21 f⁻¹·33 d⁻¹。复查头颅MR:与2009年11月30日相比病变缩小。患者从2010年6月开始口服分子靶向药物厄洛替尼(特罗凯)治疗,服药后全身多处出现皮疹,给予对症处理,患者定期复查胸部CT提示:与2008年相比肿物无明显变化(图1~3);头颅MR提示:脑内转移灶与2009年相比有所缩小(图4)。患者目前病情稳定,一般情况良好,继续服用厄洛替尼控制病情。

本例特点:(1)老年,男性;(2)右下肺癌,鳞癌;(3)病程长,10年;(4)表皮生长因子受体(EGFR)(-),厄洛替尼分子靶向治疗;(5)口服厄洛替尼后皮疹严重,疗效较好,病情控制稳定。

二、讨论

1. 老年肺癌的临床特点:(1)老年肺癌患者的生理特点:老年患者会出现全身各脏器生理功能减退,进行性基础代谢下降,如:心脏储备功能降低、胃黏膜萎缩、胃酸分泌减少、肝脏药物代谢酶活性下降、肾小球滤过率降低等功能的改变,可能会影响药物在体内的分布、代谢以及排泄,导致老年人对放、化疗的耐受性降低,对治疗的毒副反应的危险性增加。(2)老年肺癌患者的流行病学资料:因诊断及治疗技术的提高,目前老年肺癌患者的疾病进展时间平均进展期及中位生存期等已有所提高。日本一项流行病学研究了1999~2009年的2183例老年肺癌患者,其中67%的患者初诊时已为晚期肺癌,这些患者分别接受化疗、放疗,联合放化疗、手术治疗或支持治疗,结果发现这些患者的平均进展期和中位生存期分别为3.3个月和18.0个月^[3]。美国一项关于1986~2001年的回顾性研究发现,在晚期肺癌患者中,存活5年以上者仅为所有患者的6.6%^[4]。说明初诊为晚期的肺癌患者,尤其是老年患者,总体来说其5年生存率仍不太理想。而本例患者初诊时已为晚期,属于高龄人群,但患者目前病程已长达10年,并且目前病情控制良好。

2. 老年肺癌的治疗:(1)手术治疗:对于早期的肺癌患者,手术是首选的治疗措施。Rivera等^[5]的病例对照研究,研究了包括了98个机构的140 000个数据。这项研究收集了从2004年1月至2008年12月的1969个>70岁的I期及II期非小细胞肺癌患者的数据,并与1969个<70岁的患者作对照。结果显示:>70岁的患者行淋巴结清扫术(14%,n=269)多于<70岁的患者(9%,n=170)(P<0.05)。而老年患者和非老年患者相比,肺叶切除的比例之间并没有明显差别。并发症的发生率与严重程度之间也没有明显差别。而老年患者的术后死亡率在下列时间点(30 d、60 d、90 d)时都高于<70岁的患者,不过差别并不明显。因此,老年早期非小细胞肺癌患者行手术治疗,不因其年龄因素而增加风险性。

另一项研究发现^[6],>70岁的老年患者肺癌术后病死率及死亡率分别为19.7%和6.4%。3年和5年存活率分别为68%和42%,并和疾病本身的严重程度有关。在I期和II期患者中,推荐使用肺亚叶切除术,而肺叶切除术也可被选择。本例患者因发现时已为晚期,所以综合考虑不适合行手术治疗。

(2)放疗:是肺癌的一种有效局部的治疗手段。放疗可以改善患者的临床症状,并具有损伤小、耐受性好的优点,较适合于老年肺癌患者的治疗。Wisnivesky等^[7]使用流行病学手段研究了6065例确诊为I期、II期肺癌的70岁以上患者,这些患者均未经手术治疗。其中有59%的患者接受过放射治疗,这些患者的总生存率大于未接受放射治疗的患者(P<0.05)。放射

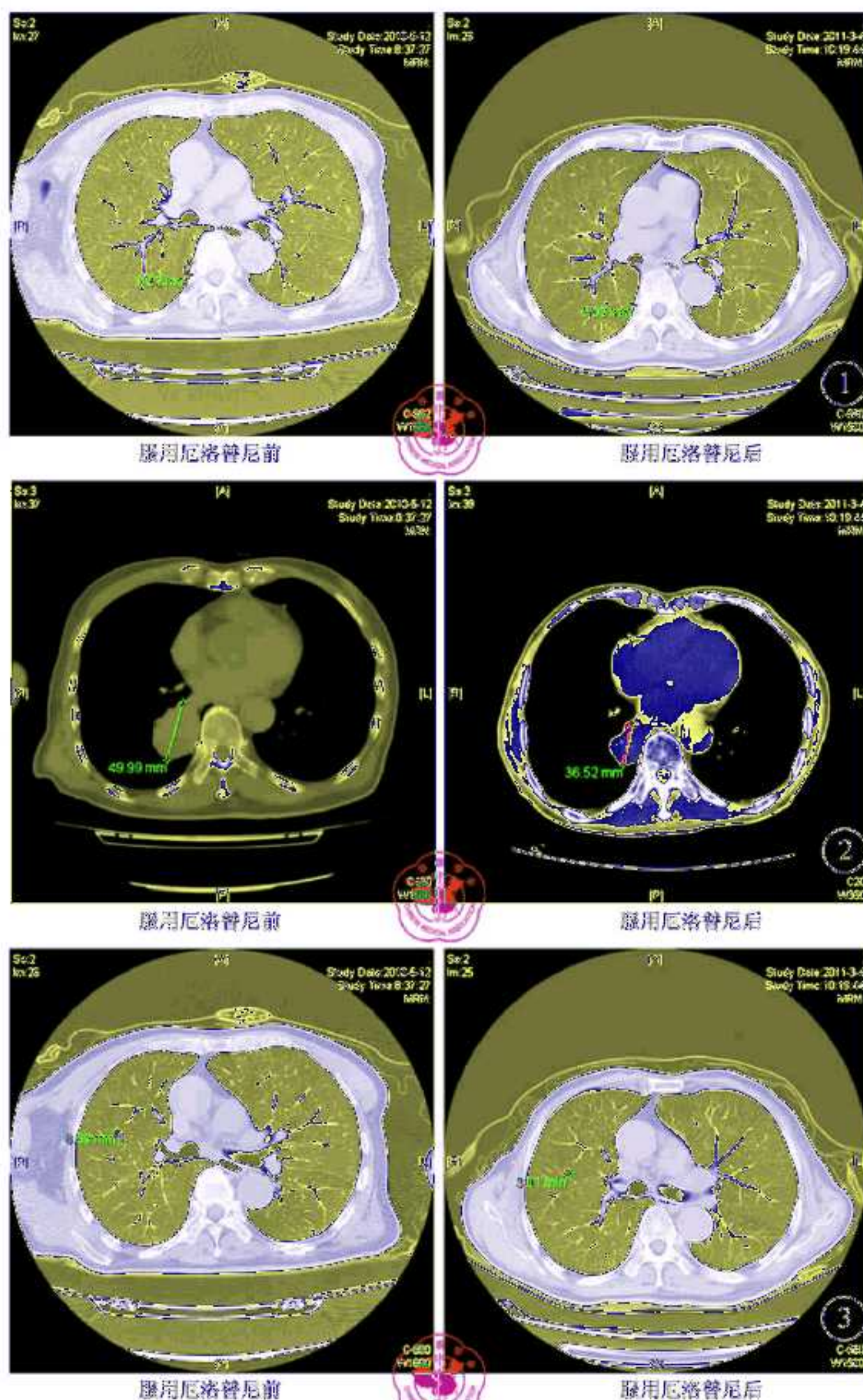


图1 右肺近胸膜部病灶变化 图2 右肺门部病灶变化 图3 右肺上叶病灶变化

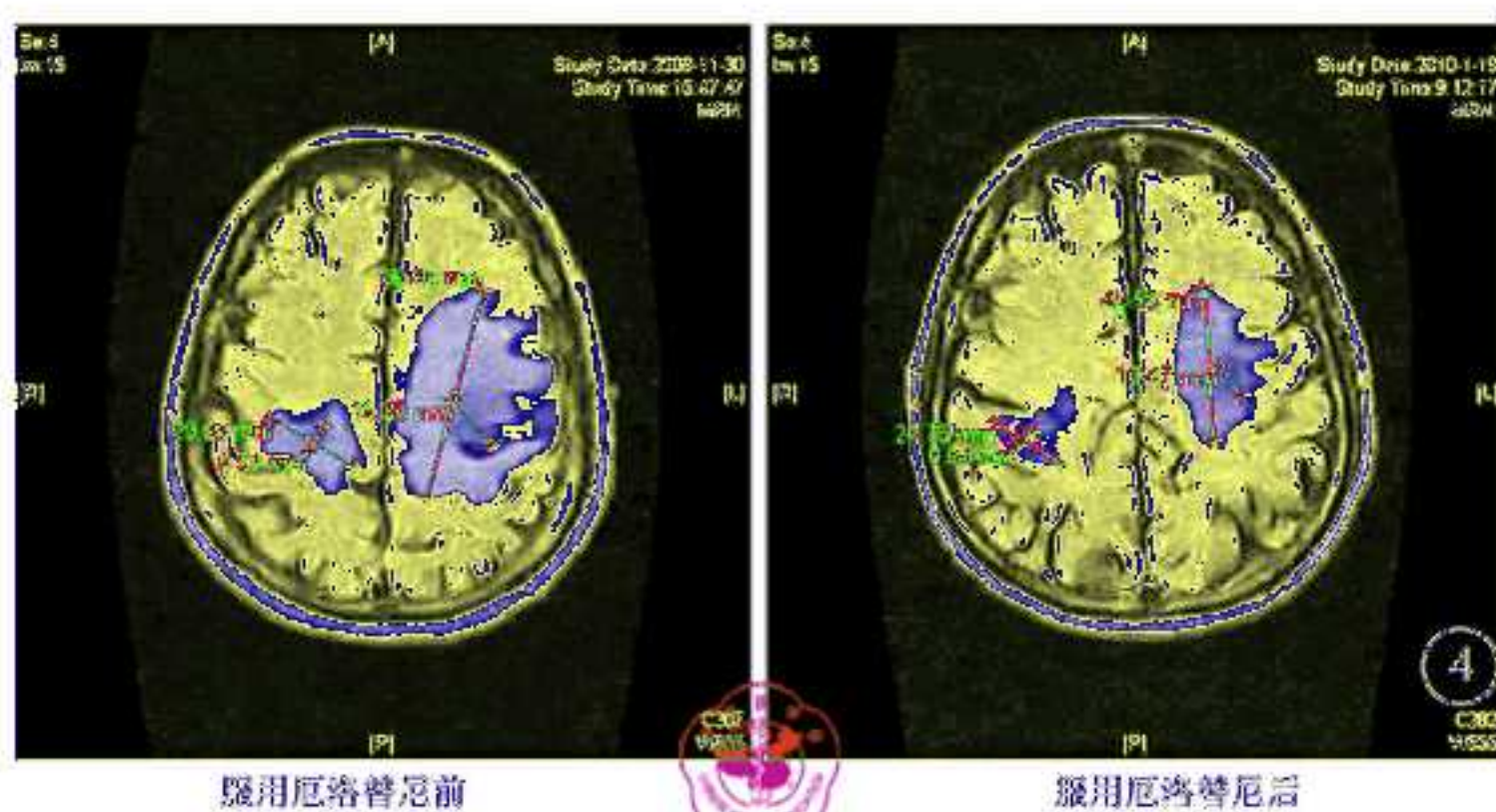


图4 脑转移瘤病灶变化

治疗与6个月的中位生存期的提高有关。因此,放疗可以提高老年患者的生存率。

另一项关于局部进展的非小细胞肺癌在老年患者及基础状况差的患者的研究发现^[4],放疗联合化疗可以有效降低肺癌的局部复发率,减少不良反应,并提高患者的生存期。因此联合放化疗在老年晚期肺癌患者上的应用具有较高的有效性和安全性。

本例患者在确诊为右下肺鳞癌后,曾多次接受放疗,其局部病灶的控制较为理想,未出现明显进展及明显不良反应,证明放疗对于老年肺癌患者安全有效。而本例患者使用的立体定向放疗,也是一种损失较小,较为安全的治疗方法。

(3) 化疗:因老年患者基础代谢状况,器官功能水平等因素,化疗应更多地考虑其安全性及有效性。目前,铂类药物联合第三代化疗药物的治疗方案在临床上应用广泛,为一线治疗方案。一项研究^[5]调查了134例ⅢB期及Ⅳ期的非小细胞肺癌患者,其中>65岁的患者对化疗的反应率为28.8%,而<65岁的患者对化疗的反应率为30.3%。而其中位生存期在非老年患者及老年患者间分别为(13.6±1.4)个月、(11.8±2.0)个月。而1年、2年和5年生存率在非老年患者为37%、9%、4%,老年患者为29%、7%、4%。两组间比较无明显差异。除贫血及中性粒细胞减少外,其余不良反应的发生率及严重程度无明显差异。

一项比较单药疗法与含铂类药物联合疗法的研究^[6],调查了2005年1月至2008年7月76例大于75岁的非小细胞肺癌患者。其中,接受单药治疗方案的患者与接受联合化疗的患者相比,无病生存期分别为107 d和85 d,总生存期分别为270 d和262 d。在疗效和安全性方面,两者之间无明显差别。

但是,也有研究发现,化疗对老年肺癌患者造成不良反应,可能使患者无法耐受从而无法完成化疗周期。一项回顾性分析^[7],调查了1997~2004年的>75岁的368例早期肺癌患者和577例晚期肺癌患者,结果发现,其中有48%的患者未接受任何化疗,其中主要原因为患者本人及其家属的拒绝,患者自身基础状况差,预期生存时间短,高龄等因素。在接受化疗的患者中,60%~75%的患者曾出现不良反应,有2/3的患者无法完成整个化疗周期。本例患者在化疗期间,曾出现恶心、呕吐,白细胞、血小板明显下降等不良反应,经对症治疗后症状好转。患者接受含铂类联合化疗方案治疗,对药物反应性较好,病情控制较为稳定。但患者后来出现颅脑转移,提示可能对化疗药物已不敏感,因此,在综合考虑的情况下,开始给予患者口服厄洛替尼治疗。

(4) 分子靶向治疗:分子靶向治疗被推荐用于中晚期肺癌患者,尤其适用于对其他化疗方案无法耐受或产生耐药性的患者选择。目前已上市的吉非替尼(Gefitinib, Iressa)和厄洛替尼是选择性的EGFR酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制EGFR的磷酸化及下游信号传导、侵袭、转移,促进其凋亡,延长肿瘤患者的生存期。研究证实,女性、腺癌、非吸烟、亚洲人群对厄洛替尼的反应性较好。有研究发现^[8],在中位年龄75岁(65~85岁)的ⅢB期及Ⅳ期非小细胞肺癌患者中,对厄洛替尼的反应率为16%,10%的患者出现皮疹,中位生存期为9个月(1~30个月),而无病进展期为3个月(1~24个月)。加拿大国立癌症研究院的BR.21.临床研究^[9],是关于进展期老年非小细胞肺癌患者使用厄洛替尼的研究。在一线或二线治疗方案失败后,患者使用厄洛替尼作为标准治疗方案。共研究了163例老年患者及568例非老年患者,结果发现,不同年龄组之间的总生存期及无病进展期并无明显差别,对药物的反应性在不同年龄组之间也较为相似。老年患者药物不良反应的发生率较年轻组为高($P<0.001$)。本例患者为老年男性,有吸烟史,且EGFR检测为阴性,并非分子靶向药物的敏感人群。但患者使用分子靶向治疗后,效果较好,全身多部位出现皮疹,对厄洛替尼的敏感性较高,使用厄洛替尼病情控制较为稳定。研究表明,EGFR表达阳性的脑转移肺癌患者口服厄洛替尼后其中位生存期显著高于EGFR表达阴性的患者^[12]。使用厄洛替尼后出现皮疹的患者,其无进展生存期及总生存率有显著提高^[13]。

有研究^[14]调查了台湾的907例使用吉非替尼治疗的晚期非小细胞肺癌患者,其中有51.4%的患者曾行EGFR基因检测,其余患者未行相关检测。在行基因检测的患者中,58.4%的患者有EGFR基因突变。并且,有文献报道,吉非替尼对晚期NSCLC疗效亚洲男性可与欧美女性相当^[15-16]。因此,可以认为,吉非替尼对于亚裔男性及老年患者的也可取得较好的有效性和安全性。

目前从患者发现肺癌至今,病史已长达10年。患者曾采用过的治疗手段有放疗、化疗及分子靶向治疗。目前患者病情控制稳定,一般状况良好。综上所述,老年患者采用放疗、化疗及分子靶向治疗,可有较高的有效性及安全性。尤其是分子靶向药物对老年人不仅有服用方便、提高生活质量和延长无疾病进展时间的特点,给老年肺癌患者的治疗开启了新的篇章。

参 考 文 献

- [1] Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung cancer in the elderly. J Clin Oncol, 2007, 25: 1898-1907.
- [2] Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C, et al. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. Cancer Control, 2007, 14: 44-56.
- [3] Kanematsu T, Hanibuchi M, Tomimoto H, et al. Epidemiological and clinical features of lung cancer patients from 1999 to 2009 in Tokushima Prefecture of Japan. J Med Invest, 2010, 57: 326-333.
- [4] Wang T, Nelson RA, Bogardus A, et al. Five-year lung cancer survival: which advanced stage non-small cell lung cancer patients attain long-term survival? Cancer, 2010, 116: 1518-1525.
- [5] Rivera C, Falcoz PE, Bernard A, et al. Surgical management and outcomes of elderly patients with early stage of non-small cell lung cancer: a

nested case-control study. Chest, 2011.

- [6] Parshin VD, Grigor'eva SP, Mirzoian OS, et al. Surgery for lung cancer in elderly. Khirurgiia (Mosk), 2010;11-16.
- [7] Wisnivesky JP, Halm E, Bonomi M, et al. Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with unresected stage I and II non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med, 2010;181:264-269.
- [8] Jatoi A, Schild SE, Foster N, et al. A phase II study of cetuximab and radiation in elderly and/or poor performance status patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (N0422). Ann Oncol, 2010;21:2040-2044.
- [9] Ozkaya S, Findik S, Atici AG, et al. Cisplatin-based chemotherapy in elderly patients with advanced stage (IIIB and IV) non-small cell lung cancer patients. Neoplasma, 2011;58:348-351.
- [10] Tamiya A, Naito T, Takahashi T, et al. Comparison between single-agent and platinum-doublet chemotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho, 2010;37:1897-1901.
- [11] Janssen-Heijnen ML, Maas HA, van de Schans SA, et al. Chemotherapy in elderly small-cell lung cancer patients: yes we can, but should we do it? Ann Oncol, 2011;22:821-826.
- [12] Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. Eur Respir J, 2011;37:624-631.
- [13] Faehling M, Eckert R, Kuom S, et al. Benefit of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer is related to smoking status, gender, skin rash and radiological response but not to histology and treatment line. Oncology, 2010;78:249-258.
- [14] Wu JY, Shih JY, Chen KY, et al. Gefitinib therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with or without testing for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. Medicine (Baltimore), 2011;90:159-167.
- [15] Dassonville O, Bozec A, Fischel JL, et al. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and differences. Crit Rev Oncol Hematol, 2007;62:53-61.
- [16] Chang GC, Tsai CM, Chen KC, et al. Predictive factors of gefitinib antitumor activity in East Asian advanced non-small cell lung cancer patients. J Thorac Oncol, 2006;1:520-525.

(收稿日期:2010-05-11)

(本文编辑:戚红丹)

于忠和,刘浩.厄洛替尼治疗表皮生长因子受体阴性老年肺癌长期存活一例并文献复习 [J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5 (13): 3952-3955.