

以生存率和肿瘤控制率评价吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效

张智琪*,徐风华#,郭荣荣(解放军总医院,北京 100853)

中图分类号 R734.2;R979.1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3226-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.20

摘要 目的:以生存期和肿瘤进展情况评价吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。方法:回顾性分析2005年6月—2008年12月我院NSCLC III~IV期出院患者中服用吉非替尼(吉非替尼组)以及未服用吉非替尼(非吉非替尼组)患者的临床资料。评价33例吉非替尼组患者和38例非吉非替尼组患者的半年生存率、1年生存率、生存期、中位生存期,入组的病例均做了电话随访。调查有肿瘤进展情况评价的44例吉非替尼组患者以及53例非吉非替尼组患者,分别为有疗效评价的吉非替尼组的男性、女性、吸烟、不吸烟、腺癌、非腺癌患者与非吉非替尼组患者进行配对分析。结果:吉非替尼组的半年生存率为78.8%(26/33),1年生存率为36.4%(12/33),生存期为1~22个月;非吉非替尼组的半年生存率为89.5%(34/38),1年生存率为73.7%(28/38),生存期为1~48个月。非吉非替尼组各亚组的中位生存期均高于吉非替尼组,疾病类型亚组差异有统计学意义,性别及吸烟状态两个亚组差异均无统计学意义。性别、吸烟状态和疾病类型各亚组的半年生存率差异均无统计学意义;女性、非腺癌两个亚组的1年生存率差异无统计学意义,其余各亚组的1年生存率差异均有统计学意义。不吸烟亚组的有效控制率差异有统计学意义,其余各亚组的有效控制率差异均无统计学意义。吉非替尼组与非吉非替尼组各亚组的配对分析差异均无统计学意义。结论:NSCLC患者在服用吉非替尼之后半年生存率、1年生存率、中位生存期、有效控制率低于未服用吉非替尼的患者。

关键词 吉非替尼;非小细胞肺癌;生存期;疗效评价

Comparison of Therapy Efficacy of Gefitinib in the Treatment of Advanced NSCLC Using Survival Rate and Tumor Control Rate as Index

ZHANG Zhi-qi, XU Feng-hua, GUO Rong-rong (General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate therapeutic efficacy of gefitinib for advanced NSCLC based on survival rate and tumor progression. **METHODS:** The clinical information of III-IV stage NSCLC discharged patients who were treated with gefitinib and those who were not treated with gefitinib were analyzed retrospectively in our hospital during Jun. 2005—Dec. 2008. Half-year survival rate, one-year survival rate, survival time and median survival time were evaluated in gefitinib group (33 cases) and non-gefitinib group (38 cases). Patients who experienced progressive disease, including 44 gefitinib-treated patients and 53 non-gefitinib-treated patients, were investigated, and patients who were treated with gefitinib were carried out matched pair analysis with the patients without gefitinib treatment in the following sub-groups: male, female, cigarette, non-cigarette, adenocarcinoma and non-adenocarcinoma. **RESULTS:** The half-year survival rate, one-year survival rate and survival time of gefitinib group were 78.8% (26/33), 36.4% (12/33) and 1-22 months, respectively. Those of non-gefitinib group were 89.5% (34/38), 73.7% (28/38) and 1-48 months, respectively. The median survival time of non-gefitinib group were longer than that of gefitinib group. Half-year survival rate of sub-groups had no statistical significance; one-year survival rate of female sub-group and non-adenocarcinoma sub-group had no statistical significance; one-year survival rate of other sub-groups had statistical significance. The rate of tumor control in non-cigarette sub-group had statistical significance, and that of other sub-groups had no statistical significance. Matched pair analysis showed no obvious differences in all sub-groups. **CONCLUSIONS:** The half-year survival rate, one-year survival rate, median survival time and disease control rate of gefitinib-treated NSCLC patients are lower than those of non-gefitinib-treated NSCLC patients.

KEYWORDS Gefitinib; NSCLC; Survival time; Efficacy evaluation

有文献报道,随着肺癌发病率持续上升,为了能改善患者生活质量和延长生存期,新型抗肿瘤药物的发现和有效的治疗方案探索显得尤为重要。分子靶向药物的抗癌治疗能使患

者获得最大的治疗效果,且对正常细胞毒性很小^[1]。吉非替尼是世界上第1个选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,该酶通常在来源于上皮的实体瘤有较高表达。吉非替尼可以通过与EGFR的三磷酸腺苷(ATP)结合位点上的ATP竞争,阻断酪氨酸激酶活性,进而阻断参与肿瘤生长与转移的EGFR信号传导通路,以达到抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡的作用^[1]。为考察新药吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌

* 药师。研究方向:医院药学。电话:010-66876395。E-mail: 263762898@qq.com

通信作者:研究员。研究方向:医院药学。电话:010-66937817。E-mail: xufh@yahoo.com

(NSCLC)的疗效,笔者随访了2005年6月—2008年12月88例NSCLCⅢ~Ⅳ期、服用吉非替尼的出院患者以及157例NSCLCⅢ~Ⅳ期、未服用吉非替尼的出院患者的临床资料,从生存率和肿瘤控制率两个方面调查吉非替尼对NSCLC的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料来源

调查我院2005年6月—2008年12月经病理学证实为NSCLCⅢ~Ⅳ期的患者病历。从88例NSCLC口服吉非替尼的出院患者病历中调查出有44例患者有疗效评价,电话回访调查到33例患者的生存期。吉非替尼组的所有患者服药持续时间范围是1~21个月,中位服药时间是11个月;既往接受手术治疗4例,接受过放疗13例,接受过化疗21例。157例NSCLC非吉非替尼组的出院患者中有53例患者有疗效评价,电话回访调查到38例患者的生存期。

本次研究分为3个部分,第1部分:调查到生存期的33例吉非替尼组病例与38例非吉非替尼组病例生存期进行对比分析;第2部分为疗效评价:对有明确疗效记录的44例吉非替尼组的病例和53例非吉非替尼组的病例进行疗效比较分析;第3部分:分别对有疗效评价的用吉非替尼的男性、女性、吸烟、不吸烟、腺癌、非腺癌的每位患者与未用吉非替尼的患者进行配对分析。

各组分病例确诊年份见表1。分析2005年6月—2008年12月每年入组病例在这各方面是否均衡,结果见表1。

表1 各年度使用与未使用吉非替尼组的病例数及占各总病例数的百分比

Tab 1 The number and percentage of medication of gefitinib and non-medication case from 2005 to 2008

年份	全部入组数(例数)		生存率(例数)		疾病有效控制率(例数)	
	使用	未使用	使用	未使用	使用	未使用
2005年 6—12月	6.8%(6/88)	12.1%(19/157)	3.0%(1/33)	5.3%(2/38)	6.8%(3/44)	15.1%(8/53)
2006年	21.6%(19/88)	25.5%(40/157)	3.0%(1/33)	21.1%(8/38)	27.3%(12/44)	18.9%(10/53)
2007年	35.2%(31/88)	28.7%(45/157)	48.5%(16/33)	31.6%(12/38)	43.2%(19/44)	24.5%(13/53)
2008年	36.4%(32/88)	33.8%(53/157)	45.5%(15/33)	42.1%(16/38)	25.0%(11/44)	41.5%(22/53)

通过表1分析可知,各组入组病例数基本均衡,对各组病例进行的统计学分析是可信的。

1.2 吉非替尼的治疗方法

88例患者口服吉非替尼,250 mg、qd,服用至疾病进展、出现不可耐受的不良反应或患者拒绝治疗。其中1例病例患者服用250 mg/d,1个月后改用500 mg/d,1个月,后又连续服用250 mg/d,2个月;1例病例患者服用250 mg/d,2 d后由于出现皮疹改用125 mg/d服用1个月,后改服250 mg/d至肿瘤病灶增大停用。有4例患者因病情进展停用吉非替尼。

1.3 疗效评价

调查88例NSCLCⅢ~Ⅳ期吉非替尼组出院患者的临床资料,电话随访调查到33例患者现状,评价该33例吉非替尼组的NSCLC患者的半年生存率、1年生存率;调查同期157例NSCLCⅢ~Ⅳ期非吉非替尼组的出院患者的临床资料,电话随访到38例患者现状,评价该38例非吉非替尼组的NSCLC患者的半年生存率、1年生存率。

在使用吉非替尼的患者中,由于对一线用常规化疗药物

不敏感而改用吉非替尼治疗的患者有14例,一线直接用靶向药物吉非替尼的患者19例,其中由于患者家属拒绝使用常规化疗的有4例,由于患者身体状况不佳而直接使用吉非替尼的有12例,医师直接建议使用吉非替尼的有1例。分析一线用吉非替尼的患者和二线用吉非替尼的患者的生存率差别。

调查44例吉非替尼组的患者以及53例非吉非替尼组的患者病历中医师对患者肿瘤进展情况的评价。实体瘤疗效评定标准是按照世界卫生组织(WHO)标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);疾病有效控制率以CR+PR+SD计算。

以生存期和肿瘤进展情况为评价指标,分别进行吉非替尼疗效评价。对有疗效评价的服用吉非替尼的男性、女性、吸烟、不吸烟、腺癌、非腺癌的每位患者与未服用吉非替尼的患者进行配对分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS系统处理,以 χ^2 检验比较服用吉非替尼的患者的生存率和疾病有效控制率的不同因素在半年生存率、1年生存率方面有无差异。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果与分析

本次研究所有病例均为Ⅲ~Ⅳ期的NSCLC患者,其中第1部分为生存率评价组,入组病例均做了电话随访。第2部分为疗效评价组,入组病例均有医师对患者的肿瘤进展情况作的疗效评价。

2.1 生存率评价

调查吉非替尼组和非吉非替尼组的NSCLCⅢb~Ⅳ期患者的生存期,对比吉非替尼组和非吉非替尼组的中位生存期,对比结果见表2。

表2 两组NSCLCⅢb~Ⅳ期病例中位生存期比较

Tab 2 Comparison of median survival time of Ⅲb-Ⅳ stage NSCLC cases between 2 groups

项目	吉非替尼组		P	非吉非替尼组	
	例数	中位生存期,个月		例数	中位生存期,个月
Ⅲb~Ⅳ期病例	33	10		38	17
性别	男	13	0.13	32	18
	女	20		6	14
吸烟状态	吸烟	12	0.66	25	17
	不吸烟	21		13	19
疾病类型	腺癌	30	0.00	20	18
	非腺癌	3		18	17

从表2可以看出,非吉非替尼组各亚组的中位生存期均高于吉非替尼组,疾病类型亚组差异有统计学意义,性别及吸烟状态两个亚组差异均无统计学意义。

调查吉非替尼组和非吉非替尼组的NSCLCⅢb~Ⅳ期患者的生存期,对吉非替尼组和非吉非替尼组的性别、吸烟状态、疾病类型各亚组的半年生存率进行分析,并将两组的半年生存率进行对比分析,结果见表3、图1。

从表3、图1可以看出,吉非替尼组只有女性患者的半年生存率高于非吉非替尼组,差异无统计学意义;其余各亚组非吉非替尼组的半年生存率均高于吉非替尼组,差异均无统计学意义。

调查吉非替尼组和非吉非替尼组的NSCLCⅢb~Ⅳ患者

表3 两组NSCLC IIIb~IV期病例半年生存率比较

Tab 3 Comparison of half-year survival rate of III b-IV stage NSCLC cases between 2 groups

项目	吉非替尼组半年生存率(例数)	P	非吉非替尼组半年生存率(例数)
IIIb~IV期病例	78.8%(26/33)		89.5%(34/38)
性别			
男	76.9%(10/13)	0.12	93.7%(30/32)
女	80.0%(16/20)	0.32	66.7%(4/6)
吸烟状态			
吸烟	75.0%(9/12)	0.15	92.0%(23/25)
不吸烟	81.0%(17/21)	0.35	84.6%(11/13)
疾病类型			
腺癌	80.0%(24/30)	0.12	95.0%(19/20)
非腺癌	66.7%(2/3)	0.41	83.3%(15/18)

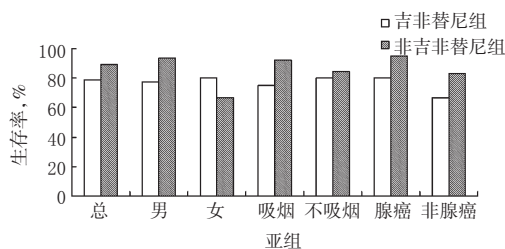


图1 两组NSCLC IIIb~IV期病例半年生存率柱形图

Fig 1 The column diagram of half-year survival rate of III b-IV stage NSCLC cases between 2 groups

的生存期,按照性别、吸烟状态、疾病类型各因素对其1年生存率进行分析,采用 χ^2 检验分析用药病例的各因素在1年生存率方面差异有无统计学意义,并将吉非替尼组和非吉非替尼组的1年生存率进行对比分析,结果见表4、图2。

表4 两组NSCLC IIIb~IV期病例1年生存率比较

Tab 4 Comparison of one-year survival rate of III b-IV stage NSCLC cases between 2 groups

项目	吉非替尼组1年生存率(例数)	P	非吉非替尼组1年生存率(例数)
IIIb~IV期病例	36.4%(12/33)		73.7%(28/38)
性别			
男	23.1%(3/13)	0.00	75.0%(24/32)
女	45.0%(9/20)	0.24	66.7%(4/6)
吸烟状态			
吸烟	25.0%(3/12)	0.01	72.0%(18/25)
不吸烟	42.9%(9/21)	0.05	76.9%(10/13)
疾病类型			
腺癌	33.3%(10/30)	0.00	85.0%(17/20)
非腺癌	66.7%(2/3)	0.47	61.1%(11/18)

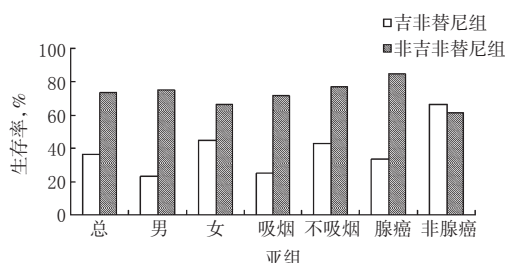


图2 两组NSCLC IIIb~IV期病例1年生存率柱形图

Fig 2 The column diagram of one-year survival rate of III b-IV stage NSCLC cases between 2 groups

从表4、图2可以看出,非腺癌患者吉非替尼组的1年生存率高于非吉非替尼组,差异无统计学意义;其余各亚组非吉非替尼组1年生存率均显著高于吉非替尼组,其中女性亚组差异无统计学意义,其余各亚组差异均有统计学意义。

调查吉非替尼组的NSCLC患者的吉非替尼治疗方案,分析比较吉非替尼用于一线治疗和用于二线治疗的生存期,结

果见表5。

表5 吉非替尼对NSCLC患者用于一线治疗和二线治疗的生存率比较

Tab 5 Comparison of survival rate of NSCLC patients treated with gefitinib as first-line treatment or second-line treatment

项目	一线治疗	P	二线治疗
半年生存率(例数)	73.7%(14/19)	0.25	85.7%(12/14)
1年生存率(例数)	26.3%(5/19)	0.11	50.0%(7/14)

从表4可以看出,一线用吉非替尼的NSCLC患者的半年生存率和1年生存率均低于二线用吉非替尼的NSCLC患者,差异均无统计学意义。

2.2 疗效评价组

调查吉非替尼组和非吉非替尼组的NSCLC IIIb~IV期患者并有医师对患者肿瘤进展情况的疗效评价的病例,按照性别、吸烟状态、疾病类型各因素对其疾病治疗有效率进行分析,将吉非替尼组和非吉非替尼组的疾病治疗有效率进行对比分析,分析情况见表6、图3。

表6 两组NSCLC IIIb~IV期病例肿瘤治疗有效率比较

Tab 6 Comparison of disease control rate of III b-IV stage NSCLC cases between 2 groups

项目	吉非替尼组有效率(例数)	P	非吉非替尼组有效率(例数)
IIIb~IV期病例	52.3%(23/44)		62.3%(33/53)
性别			
男	59.1%(13/22)	0.21	60.5%(26/43)
女	45.5%(10/22)	0.14	70.0%(7/10)
吸烟状态			
吸烟	62.5%(10/16)	0.22	56.4%(22/39)
不吸烟	46.4%(13/28)	0.04	78.6%(11/14)
疾病类型			
腺癌	54.3%(19/35)	0.10	71.4%(15/21)
非腺癌	44.4%(4/9)	0.24	56.2%(18/32)

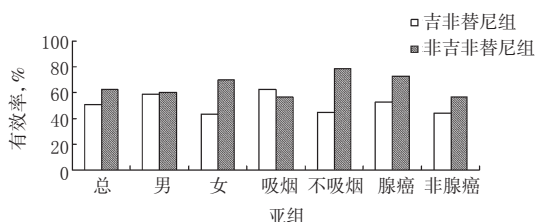


图3 两组NSCLC IIIb~IV期病例肿瘤治疗有效率柱形图

Fig 3 The column diagram of disease control rate of III b-IV stage NSCLC cases between 2 groups

从表6、图3可以看出,只有吉非替尼组吸烟患者的治疗有效率高于非吉非替尼组,差异无统计学意义;其余各亚组非吉非替尼组治疗有效率均高于吉非替尼组,其中不吸烟亚组差异有统计学意义,其余各亚组差异均无统计学意义。

以患者的性别、年龄、吸烟状态、疾病类型、肿瘤的分期、入院时间为配对因素,为吉非替尼组的患者从性别、吸烟状态、疾病类型各组病例中挑选非吉非替尼组的患者进行配对分析,共成功配对19对病例;其中,男性13对,女性6对;有吸烟史病例11对,不吸烟者8对;腺癌15对,非腺癌4对;吉非替尼一线用药4对,二线用药15对。根据病例记录的疗效对比结果见表7、图4。

从表7、图4可以看出,男性、吸烟、腺癌、二线用吉非替尼各亚组,非吉非替尼组患者比吉非替尼组患者疗效的有效率

更高;女性、不吸烟、非腺癌、一线用吉非替尼各亚组,吉非替尼组与非吉非替尼组患者的疗效一致。各亚组的配对分析差异均无统计学意义。

表7 吉非替尼组患者的性别、吸烟状态、疾病类型、化疗方案各亚组与非吉非替尼组患者进行配对的结果

Tab 7 Pair-analysis of gender, cigarette state, disease type and chemotherapy plan sub-groups between gefitinib group and non-gefitinib group

项目	吉非替尼组 有效率(例数)	P	非吉非替尼组 有效率(例数)
性别	男	0.24	30.8%(4/13)
	女	0.55	16.7%(1/6)
吸烟状态	吸烟	0.25	27.3%(3/11)
	不吸烟	0.43	25.0%(2/8)
疾病类型	腺癌	0.24	26.7%(4/15)
	非腺癌	0.57	25.0%(1/4)
化疗方案	一线用吉非替尼	0.57	25.0%(1/4)
	二线用吉非替尼	0.24	26.7%(4/15)

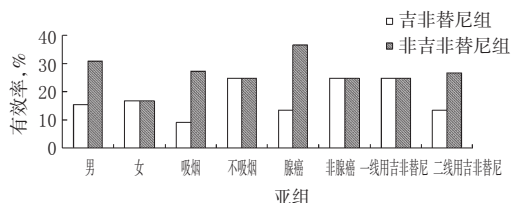


图4 吉非替尼组患者的性别、吸烟状态、疾病类型、化疗方案各亚组与非吉非替尼组患者进行配对的柱形图

Fig 4 The column diagram of pair-analysis of gender, cigarette state, disease type and chemotherapy plan sub-groups between gefitinib group and non-gefitinib group

3 讨论

吉非替尼是一种高特异性的EGFR酪氨酸激酶抑制剂,能阻断肿瘤信号传导,从而抑制肿瘤细胞的增值与转移,促进凋亡^[2-3]。有文献资料显示,吉非替尼用于晚期NSCLC治疗的临床价值^[4-5],不同病理类型、不同性别患者间疗效差异显著^[6-8]。女性、非吸烟患者、腺癌、亚洲人群是吉非替尼治疗敏感患者^[9]。我国中山大学肿瘤防治中心的潘振奎等^[10]的研究显示,腺癌、腺鳞癌和支气管肺泡癌的突变率高于鳞癌的突变率,非吸烟患者的突变率高于吸烟患者的突变率,女性患者的突变率高于男性患者的突变率。

通过本次研究,单从吉非替尼组生存率分析,各因素的半年生存率、1年生存率以及疾病有效控制率的 χ^2 检验差异均无统计学意义。女性患者的半年生存率、1年生存率高于男性患者;不吸烟患者的半年生存率、1年生存率高于吸烟患者;腺癌患者的半年生存率高于非腺癌患者;一线治疗生存率低于二线治疗。

从吉非替尼组和非吉非替尼组各因素的生存率和疾病有效控制率的对比分析看,吉非替尼组患者各因素的疗效大部分低于非吉非替尼组患者。

通过本次研究可以看出,从生存率分析吉非替尼对于NSCLC的女性、不吸烟患者有更易获益的趋势。但NSCLC患

者在服用吉非替尼药物之后半年生存率、1年生存率、有效控制率基本低于未服用吉非替尼的患者,也有资料显示吉非替尼的Ⅲ期临床研究未获得预期满意的结果^[11]。吉非替尼治疗NSCLC的疗效仍需作进一步的调查,需大量样本临床试验的统计学分析结果来证实。

本组病例所反映的情况尚不能得出可靠结论,可能有以下这些原因:(1)本次研究入组病例数较少,代表性不够;(2)在生存率研究方面,电话随访患者家属配合程度不高。

综上所述,吉非替尼对于治疗NSCLC的临床应用未取得十分显著的治疗效果,仍需要作进一步的临床应用和观察研究。

参考文献

- [1] 徐朝江,王卓,姚远兵.吉非替尼治疗肺癌的研究进展[J].医药导报,2007,26(3):254.
- [2] Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types[J].*J Clin Oncol*, 2002, 20(21):4 292.
- [3] Johnson DH, Arteaga CL. Gefitinib in recurrent non-small-cell lung cancer: an IDEAL trial?[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12):2 227.
- [4] Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6):1 103.
- [5] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J].*Science*, 2004(5 676):1 497.
- [6] Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGFR gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with Sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(36): 13 306.
- [7] 简红,廖美琳.IRESSA(ZD1839)治疗晚期复治NSCLC 40例[J].*中国肿瘤*, 2004, 13(10):15.
- [8] Mu XL, Li LY, Zhang XT, et al. Evaluation of safety and efficacy of gefitinib ('iressa', zd1839) as monotherapy in a series of Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer: experience from a compassionate-use programme [J].*BMC Cancer*, 2004, 4(1):51.
- [9] 唐勇,曲彦丽,单利.吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J].*首都医药*, 2008, 15(12):40.
- [10] 潘振奎,张力,张星,等.中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变的研究[J].*癌症*, 2005, 24(8):919.
- [11] Burton A. What went wrong with Iressa?[J].*Lancet Oncol*, 2002, 3(12):708.

(收稿日期:2013-09-22 修回日期:2014-07-08)