

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2005.04.13

• 临床研究 •

# 表皮生长因子受体抑制剂 gefitinib 对改善晚期非小细胞肺癌患者生活质量的作用

穆新林 李龙芸 张晓彤 王淑兰 王孟昭

**【摘要】** 背景与目的 生活质量是评价非小细胞肺癌治疗方法的重要指标。本研究的目的是观察表皮生长因子受体抑制剂 gefitinib 对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响。方法 对 gefitinib 慈善用药计划中 31 例晚期非小细胞肺癌患者进行研究。患者每日口服 gefitinib 250 mg, 直至病情进展或出现严重的副作用。采用中文版 EORTC QLQ C30 和 QLQ LC13 问卷对治疗前后症状和生活质量的改变进行评价。结果 25 例接受 gefitinib 治疗的患者完成问卷。和治疗前相比, 治疗 8 周后, 患者 4 种功能状态( 体格、角色、情感、社会) 和整体生活质量评分的均值显著增加, 全身症状( 乏力和食欲不振) 以及疾病相关症状( 呼吸困难、咳嗽、胸痛、手臂和肩膀疼痛、身体其他部位疼痛) 评分的均值显著降低。治疗后 5 种功能状态和整体生活质量的有效率均超过 50%。主要的全身症状和疾病相关症状的有效率也达到 44%~84%。症状和生活质量的改善与临床客观疗效相一致。结论 gefitinib 对于常规治疗失败的晚期非小细胞肺癌仍能够改善患者的症状和生活质量。

**【关键词】** 非小细胞肺癌 生活质量 表皮生长因子受体

**【中图分类号】** R730.5; R734.2

**The role of epidermal growth factor receptor inhibitor, gefitinib, in improvement of quality of life of patients with non-small cell lung cancer** MU Xinlin, LI Longyun, ZHANG Xiaotong, WANG Shulan, WANG Mengzhao. Department of Respiratory Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, P. R. China

Corresponding author: MU Xinlin, E-mail: xinlin169@163.com

**【Abstract】 Background and objective** Improvement of quality of life (QoL) is an important endpoint for assessment of treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). This study is to report the changes of QoL before and during the treatment with epidermal growth factor receptor inhibitor, gefitinib, for patients with advanced NSCLC. **Methods** Thirty one eligible patients with NSCLC, who participated in gefitinib compassionate use program, were enrolled in the study. One oral gefitinib tablet (250 mg) was administered every day without interruption unless disease progression or unacceptable toxicity occurred. The impact of treatment on disease related symptoms and QoL was evaluated with the Chinese versions of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires (EORTC QLQ C30 and QLQ LC13). **Results**

After eight weeks of treatment, the mean scores of four functioning scales (physical, role, emotional and social) and global QoL increased significantly. Mean scores of main general symptoms (fatigue and appetite loss) and disease related symptoms (dyspnoea, coughing, pain in chest, pain in arm and shoulder and pain in other parts) decreased significantly. Response rate of five functioning and global QoL were all more than 50% after gefitinib treatment. Response rate of main general symptoms and disease related symptoms varied from 44%~84%. QoL and symptom response correlated with objective tumor response. **Conclusion** Gefitinib treatment can improve the QoL and symptoms of advanced NSCLC patients who failed to conventional treatments.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer Quality of life Epidermal growth factor receptor

gefitinib 是一种选择性表皮生长因子受体抑制

剂,已经在日本、韩国和美国等地用于晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗。和传统的细胞毒性药物不同, gefitinib 对造血系统的毒

作者单位: 100730 中国医学科学院北京协和医科大学北京协和医院呼吸科(通讯作者: 穆新林, E-mail: xinlin169@163.com)

www.lungca.org  
中国肺癌杂志

性作用较小,而以痤疮样皮疹、腹泻等症状为主要副反应, I 期临床试验显示患者对 gefitinib 有很好的耐受性<sup>[1,2]</sup>。在欧美和日本进行的 II 期临床研究表明,对于化疗和放疗无效的晚期 NSCLC 患者, gefitinib 治疗仍可改善患者的生活质量 (quality of life, QoL)<sup>[3,4]</sup>。作为常规治疗失败后的补救性治疗, gefitinib 治疗的主要目标之一是缓解症状,从而提高患者的生活质量。此外,和传统化疗间断给药的方法不同, gefitinib 治疗晚期 NSCLC 推荐的方法是连续给药,由药物引起的副作用可以持续存在,因此生活质量是评价 gefitinib 疗效的重要指标。目前,对放化疗无效或无法进行放化疗的晚期 NSCLC 患者可以接受一项世界范围内的慈善用药计划。本研究对北京协和医院参加此计划接受 gefitinib 治疗的晚期 NSCLC 患者的生活质量进行评价。

## 1 资料与方法

**1.1 患者** 所有患者签署知情同意书。入选标准包括: (1) 年龄  $\geq 18$  岁; (2) 组织学或细胞学确诊的 NSCLC; (3) 接受治疗前进行过正规的化疗或放疗但无效,或不适合放化疗; (4) 骨髓造血功能、肝功能、肾功能正常; (5)  $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg。

**1.2 给药方案** 患者每日口服 gefitinib 250 mg,直至病情进展或出现严重的副反应。以每 4 周为一个治疗周期进行评价。

**1.3 生活质量评价** 采用欧洲癌症研究和治疗组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 简体中文版的生活质量调查核心问卷 QLQ-C30 和肺癌专用问卷 QLQ-LC13 对患者进行评价。在治疗前对患者进行评价,之后每个治疗周期结束时进行评价,连续进行 3 个治疗周期的评价。

生活质量核心问卷 QLQ-C30 包含 30 个问题,其中由多个问题归结起来对 5 种功能状态(体格、角色、认知、情感和社会)、3 种症状(疲倦、疼痛、恶心和呕吐)以及整体健康状态/生活质量进行评分,此外还包括一些单独的问题对其他的症状和经济状况(呼吸困难、食欲不振、睡眠障碍、便秘、腹泻和经济困难)进行评分。

肺癌专用问卷 QLQ-LC13 是 QLQ-C30 的补充问卷,适用于对接受化疗和/或放疗的肺癌患者的生活质量评价。QLQ-LC13 包含 13 个问题,用于评价肺癌相关的症状(咳嗽、咯血、呼吸困难和特殊部位的疼痛)、治疗相关的副反应(口腔和/或舌头疼痛、吞咽困难、周围神经病变和脱发)和疼痛的处理。

EORTC 的推荐,将评分转化为线性,范围从 0~100。对于功能和整体生活质量,较高的评分表示较好的状态;对于症状,分数越高,症状越重<sup>[5]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用两种方法对患者的症状和生活质量的变化进行评价。首先用配对 *t* 检验比较治疗前和治疗两周期后症状和生活质量评分的变化。此外,采用 Stephens 等<sup>[6]</sup>建立的评价体系对患者的症状和生活质量有效率进行计算。评价结果用“有效”(包括改善、控制和预防)、“无效”和“不能评价”表示。治疗有客观疗效[包括完全有效 (complete response, CR) 和部分有效 (partial response, PR)] 的患者和治疗无客观疗效患者间的症状和生活质量有效率用  $\chi^2$  检验比较。

## 2 结果

**2.1 患者的一般情况** 2002 年 10 月至 2003 年 10 月,31 例经细胞学或组织学确诊的 NSCLC 患者接受了 gefitinib 治疗,其中包括 18 例男性和 13 例女性;中位年龄 74 岁(28~85 岁);鳞状细胞癌 10 例,腺癌 21 例;ECOG PS 评分: 0 分 3 例,1 分 16 例,2 分 8 例,3 分 4 例; IIIA 期患者仅 1 例, IIIB 期 4 例, IV 期 26 例。

**2.2 治疗前后患者的生活质量评分** 治疗前,25 例患者(81%, 25/31)完成了问卷调查。第一个治疗周期结束时所有的 25 例患者完成并返回问卷,第二个治疗周期结束时 23 例患者(92%, 23/25)完成问卷,第三个治疗周期结束时 18 例患者(75%, 18/24, 其中 1 例患者死亡)完成问卷。对治疗后完成两次以上问卷的病例作为有效病例进行评价。

治疗前患者最常见的全身症状是乏力(100%)和食欲不振(68%),呼吸困难(100%)和咳嗽(84%)是最常见的呼吸系统症状。治疗前后症状、功能状态和整体生活质量评分的均值的改变见表 1。治疗 8 周后 4 种功能状态(体格、角色、情感、社会)和整体生活质量评分的均值显著增加,认知功能也有增加的趋势( $P=0.08$ )。两个全身症状(乏力和食欲不振)以及疾病相关症状(呼吸困难、咳嗽、胸痛、手臂和肩膀疼痛、身体其他部位疼痛)评分的均值显著降低。

**2.3 治疗后症状和生活质量有效率** 治疗后,患者的功能状态和整体生活质量的有效率见表 2。治疗后 5 种功能状态和整体生活质量的有效率均超过 50%,其中情感功能的有效率高达 88%。对 2 种最常见的全身症状(乏力和食欲不振)和 3 种常见的疾病相关症状(呼吸困难、咳嗽和咯血)的评价见表 3。咯血的有效率最高(84%) 其症状改善率(62% 5/8) 仅次于食欲

不振。咳嗽和呼吸困难的有效率分别为 68% 和 56%。乏力和食欲不振的有效率分别为 44% 和 80%。

**2.4 症状和生活质量有效率与客观疗效的关系** gefitinib 治疗后的 11 例患者获得了客观疗效, 其中 CR 1 例, PR 10 例, 11 例患者均完成了问卷调查; 未获得客观疗效的患者 20 例, 其中 14 例患者的问卷调查有效。在获得客观疗效的患者和未获得客观疗效的患者

之间, 前者的 3 种功能状态( 体格、角色和社会) 和整体生活质量的有效率显著高于后者; 情感功能和认知功能的有效率也以获得客观疗效的患者为高, 但无统计学意义。获得客观疗效患者的 4 种症状( 呼吸困难、咳嗽、乏力和食欲不振) 的有效率也显著高于无客观疗效的患者( 表 4)。

表 1 生活质量和症状评分平均值的改变

Tab 1 Changes in mean score for QoL and symptoms

Item	Baseline ( $\bar{x} \pm s$ )	After 2 cycles ( $\bar{x} \pm s$ )	P value
Global QoL	36.0 ± 24.7	55.4 ± 16.2	0.01
Physical functioning	47.47 ± 24.74	65.22 ± 20.59	0.01
Role functioning	42.67 ± 35.05	56.52 ± 25.99	0.03
Emotional functioning	67.67 ± 28.39	84.78 ± 19.57	< 0.01
Cognitive functioning	66.00 ± 28.66	76.09 ± 18.69	0.08
Social functioning	42.67 ± 32.30	60.87 ± 26.88	0.01
Symptom			
Fatigue	64.89 ± 25.99	45.89 ± 22.30	< 0.01
Appetite loss	41.33 ± 36.36	20.29 ± 24.08	0.01
Dyspnoea	60.44 ± 28.16	39.61 ± 23.88	< 0.01
Coughing	58.67 ± 36.36	28.99 ± 30.66	< 0.01
Haemoptysis	12.00 ± 18.95	7.25 ± 17.28	0.21
Pain in chest	36.00 ± 33.22	17.39 ± 19.77	0.04
Pain in arm or shoulder	24.00 ± 28.09	13.04 ± 19.43	0.03
Pain in other parts	25.33 ± 27.69	14.49 ± 22.08	0.02

表 2 治疗后生活质量的有效率(n= 25)

Tab 2 Patient response for QoL (n= 25)

Evaluation	Global QoL	PF	RF	EF	CF	SF
Response*	14(56%)	17(68%)	15(60%)	22(88%)	18(72%)	16(64%)
No response	9(36%)	6(24%)	8(32%)	1(4%)	5(20%)	7(28%)
Not evaluable	2(8%)	2(8%)	2(8%)	2(8%)	2(8%)	2(8%)

\* : Response includes improvement, control and prevention

PF: Physical functioning; RF: Role functioning; EF: Emotional functioning; CF: Cognitive functioning;

SF: Social functioning

表 3 患者主要症状的有效率(n= 25)

Tab 3 Patient response for main symptoms (n= 25)

Evaluation	Dyspnoea	Coughing	Haemoptysis	Appetite loss	Fatigue
Response*	14(56%)	17(68%)	21(84%)	20(80%)	11(44%)
No response	9(36%)	6(24%)	2(8%)	3(12%)	12(48%)
Not evaluable	2(8%)	2(8%)	2(8%)	2(8%)	2(8%)

\* : Response includes improvement, control and prevention

### 3 讨论

生活质量是评价 gefitinib 治疗晚期 NSCLC 疗效的重要指标, 其原因包括以下几点: ①多数晚期

NSCLC 患者因有严重的症状如乏力、食欲不振、咳嗽和呼吸困难而影响正常的生活; ②目前尚无治愈晚期 NSCLC 的方法; ③作为靶向性药物, 和传统的细胞毒性药物相比, gefitinib 的副作用较轻, 但需要连续给药。

表 4 客观疗效与生活质量和症状有效率间的相关性

Tab 4 QoL and symptom response rate between objective tumor responders and nonresponders

Item	Responder (n= 11)	Non responder (n= 14)	P value
QoL			
Global QoL	10(91%)	4(29%)	0.004
PF	10(91%)	7(50%)	0.042
RF	10(91%)	5(36%)	0.012
EF	11(100%)	11(79%)	0.23
CF	10(91%)	8(57%)	0.09
SF	10(91%)	6(43%)	0.033
Symptom			
Dyspnoea	9(82%)	5(36%)	0.021
Coughing	10(91%)	7(50%)	0.042
Hæmoptysis	11(100%)	10(71%)	0.105
Appetite loss	11(100%)	9(64%)	0.046
Fatigue	8(73%)	3(21%)	0.01

PF: Physical functioning; RF: Role functioning; EF: Emotional functioning; CF: Cognitive functioning; SF: Social functioning

因此一些 I 期临床试验和 2 个 II 期临床试验 (IDEAL 1 和 2) 将生活质量作为评价 gefitinib 疗效的重要指标。在这些试验中用“肺癌治疗功能评价”(Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT) 调查问卷对 gefitinib 的疗效进行评价。在 IDEAL 1 和 IDEAL 2 中每日口服 gefitinib 250 mg 能够改善症状 (分别为 40.3% 和 43.1%) 和生活质量 (分别为 23.9% 和 34.3%), 并且患者症状和生活质量的改善与肿瘤对治疗的反应一致<sup>[3,4]</sup>。

本研究使用 EORTC 癌症患者生活质量核心问卷 QLQ-C30 和肺癌专用问卷 QLQ-LC13 对接受 gefitinib 治疗的患者的生活质量进行评价。这两种问卷已经被证明是最好的肺癌治疗评价问卷之一, 并被翻译成二十多种文字, 中文版问卷的有效性业已被证实<sup>[7,8]</sup>。

对本院中参与 gefitinib 慈善用药的 31 例 NSCLC 患者的研究显示, 治疗两个周期后, 患者 4 种功能评分的均值(体格、角色、情感和社会)以及整体生活质量评分的均值显著增加, 并伴有 56%~88% 的有效率。认知功能评分的均值从治疗前的 66% 增加到 76%, 虽然无统计学意义, 但有效率高达 72%。治疗后全身症状和疾病相关症状的有效率也达到 44%~84%。值得注意的是症状和生活质量的改善与临床的客观疗效一

致, 即有客观疗效患者的症状和生活质量的有效率显著高于无客观疗效的患者。虽然本研究中未设安慰剂组, 但以上结果显然不能完全用安慰剂效应进行解释。本研究中使用的评价方法与 IDEAL 1 和 2 中所用的方法不同, 两者之间无法进行比较, 但同样显示出 gefitinib 对改善晚期 NSCLC 患者的症状和生活质量的作用。

本研究中的患者均接受过化疗和/或放疗, 因无效而进行 gefitinib 治疗, 研究结果表明 gefitinib 对于常规治疗失败的晚期 NSCLC 仍能够改善患者的症状和生活质量。但长期服用 gefitinib 对患者生活质量的影响仍需进一步研究。

### 参 考 文 献

- 1 Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2240-2250.
- 2 Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well tolerated and has activity in non-small cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*, 2002, 20(18): 3815-3825.
- 3 Herbst RS. Dose comparative monotherapy trials of ZD1839 in previously treated non-small cell lung cancer patients. *Semin Oncol*, 2003, 30(1 Suppl 1): 30-38.
- 4 Cella D. Impact of ZD1839 on non-small cell lung cancer related symptoms as measured by the functional assessment of cancer therapy lung scale. *Semin Oncol*, 2003, 30(1 Suppl 1): 39-48.
- 5 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 365-376.
- 6 Stephens RJ, Hopwood P, Girdling DJ. Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise. *Br J Cancer*, 1999, 79(3-4): 538-544.
- 7 Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995. *Chest*, 1998, 113(2): 467-481.
- 8 Zhao H, Kanda K. Translation and validation of the standard Chinese version of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res*, 2000, 9(2): 129-137.

(收稿: 2004-10-26 修回: 2005-01-04)

(本文编辑 李蓓兰)