

Original Article

Older Age May Associate with Better Therapeutic Effect of Gefitinib in Non-small Cell Lung Cancer

Gee-Chen Chang, Kun-Chieh Chen, Tsung-Ying Yang, Sheng-Hao Lin, Kuo-Hsuan Hsu

Chest Medicine, Taichung Veterans General Hospital

Abstract.

Purpose: More than 50% non-small cell lung cancer (NSCLC) is diagnosed at an advanced stage. Platinum-based doublets chemotherapy is the standard treatment of advanced stage NSCLC patients with good performance status. Side effects of chemotherapy are too toxic and not suitable for some unfit patients, such as poor performance status or elderly. Targeted therapy with EGFR-TKI, such as gefitinib, was tolerable and effective for these patients. We conducted a retrospective analysis of the NSCLC who received gefitinib from 2002 to 2007 in our hospital to study the relationship between age and response to gefitinib.

Materials and Methods: This study was designed as a retrospective observational study (2002/09 - 2007/09) at Taichung Veterans General Hospital. All patients have cytologically or histologically proven NSCLC and received gefitinib 250mg twice day at first day then 250mg once daily at consecutive days until disease progression, death or intolerance to side effects. Chest CT scan was performed every two ~ three months for evaluation. Response to gefitinib was assessed according to the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST).

Results: Between Sep 2002 and Sep 2007, 550 patients were included. With the exclusion of 15 patients who had incomplete evaluation, 535 patients were enrolled for data analysis. 214 patients had response to gefitinib (ORR: 40%). After stepwise logistics model of our study, gefitinib offered better to response to patients with good performance status (≤ 2), female gender, adenocarcinoma, non-smokers, and elderly (≥ 55 y/o). Our data showed a trend of increasing response with increasing age. The odds ratio of age is 1.045 with per year increase. We divided per 10 years with a group for further evaluation. Although p-value had no significantly variations between per 10-years group, response rate still showed an up-trend line with age. In our study, there is a trend of increasing response to gefitinib with increasing age, especially in the first line treatment setting.

Conclusions: In our study, age increase seemed to be increasing effect of gefitinib in non-small cell lung cancer patients. Further studies are needed to confirm the benefit of gefitinib to elderly.

Keywords : Age, Gefitinib, Lung cancer

原著論文

年齡增加在非小細胞肺癌使用 Gefitinib 治療是個預測因子

張基晟 陳焜結 楊宗穎 林聖皓 徐國軒

台中榮民總醫院 胸腔內科

中文摘要

目的：50%以上的非小細胞肺癌在診斷實皆已是在晚級階段。以鉑金類為基礎的化學治療對晚期非小細胞肺癌並且具有良好的行為活動能力的病人來說是目前標準的治療。對於化療的副作用莫過於高的藥物毒性，特別對於年紀大或行為活動能力不佳的患者並不適用。標靶治療的 EGFR-TKI 表皮生長因子抑制劑，如 Gefitinib 來說，對於無法容忍化療藥物副作用的這些病人有其臨床上的效益。我們進行了一項回顧性的研究，主要是從 2002 至 2007 年在我們醫院關於非小細胞肺癌接受 Gefitinib 治療的患者中去做分析。

方法：這項研究是一個在台中榮總從 2002 年 9 月至 2007 年 9 月的回顧觀察性研究。所有的患者都從細胞學或病理證實為非小細胞肺癌，並且在第一天的早晚服用 Gefitinib 250mg 各一顆，以及第二天後 250mg 每日一次，直到疾病進展，死亡或無法容忍的副作用發生才停止。胸部電腦斷層掃描每兩個月進行評估。評估的標準是根據 RECIST 的診斷標準。

結果：從 2002 年 9 月和 2007 年 9 月，總計有 550 例患者。其中有 15 因為沒有完整的評估而排除，所以 535 名患者參與了數據分析。其中總計有 214 位使用 Gefitinib 的病患對藥物有反應(ORR:40%)。經過初步邏輯是回歸的分析，Gefitinib 在良好行為活動能力的患者(ECOG PS \leq 2)、女性、腺癌、非吸煙者和老年人(\geq 55 歲)有較佳的效果。我們的數據顯示隨著年齡增加，藥物的反應也增加，勝算比大概是 1.045。我們把病人分成每 10 年作為一組來進一步分析。雖然 p 值沒有顯著差異，但是仍然有一個反應隨著年齡上升的趨勢。在我們的研究中，在第一線使用 Gefitinib 的病患族群中，隨著年齡增加，反應也有增加的趨勢。年齡可能是一個預測 Gefitinib 治療的不同因素。

結論：在我們的研究中，年齡增加似乎是在對使用 Gefitinib 治療非小細胞肺癌患者的一個預後因子。目前還需作進一步研究來證實對於年紀大的病人接受 Gefitinib 治療的臨床效益。

關鍵字：年齡、艾瑞莎、肺癌

簡介

肺癌在全世界各地是導死亡的高致命性癌症。每年在全世界造成超過 100 萬的死亡人數，其中在東亞肺癌每年死亡數超過 4000,000 人[1]。在台灣近十年中有越來越多患者的肺癌患者，其中在 2007 年總計有 7993 初次診斷肺癌患者，而在 2006 年則有 7479 新診斷肺癌患者。在男性，肺癌是十大致命癌症的第二位，僅次於肝癌。在女性，肺癌則是高居第一位[2]。肺癌在被診斷時通常已經是在

晚期，而其平均中位存治天數大約是 8-10 個月。肺癌的高致死率仍然到現在仍然是一個相當棘手的問題。

在非小細胞肺癌(NSCLC)的發生率有隨著年齡增加的趨勢；60%發生在患者 60 歲和 60 歲以上，而 30%至 40%發生在患者 70 歲及以上[3,4]。在治療老年肺癌病患讓人關心的是有關的化療藥物的副作用。在老年肺癌病患，合併化療藥物使用會增加血液和神經的。此外，老年患者接受鉑金類化療藥物，有大於 90%的人會遭遇到 \geq 3 級以上的毒性[5]。部分研究指出大於 70 歲老年患者的確可從化療中得到臨床的益處[6-8]。有趣的是，Pepe C 等人[9]的研究指出，在老年人與年輕患者有相近的治療效果，儘管在老年人族群中化療劑量強度較弱和較高的藥物毒性，這意味再使用化療治療非小細胞肺癌缺乏一個清楚的關於藥物劑量與其反應的評估

*Corresponding author: Gee-Chen Chang M.D.

*通訊作者：張基晟醫師

Tel: +886-4-23592525 ext.3257

Fax: +886-4-23552590

E-mail: august@vghtc.gov.tw

Table 1. Patient characteristics

| Variable | Overall N=535 | First Line N=203 | Second Line N=153 | Third Line N=179 | p-value |
|---------------------------|------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Gender | | | | | 0.0239 |
| Male | 297 (55.5%) | 124 (61.1%) | 88 (57.5%) | 85 (47.5%) | |
| Female | 238 (44.5%) | 79 (38.9%) | 65 (42.5%) | 94 (52.5%) | |
| Age | | | | | <0.0001 |
| Mean | 63 | 66 | 63 | 61 | |
| Range | 20–91 | 20–91 | 24–91 | 33–83 | |
| Performance Status | | | | | 0.4647 |
| 0 | 33 (6.2%) | 14 (6.9%) | 13 (8.5%) | 6 (3.4%) | |
| 1 | 202 (37.8%) | 69 (34.0%) | 61 (39.9%) | 72 (40.2%) | |
| 2 | 116 (21.7%) | 44 (21.7%) | 33 (21.6%) | 39 (21.8%) | |
| 3 | 117 (21.9%) | 50 (24.6%) | 31 (20.3%) | 36 (20.1%) | |
| 4 | 67 (12.5%) | 26 (12.8%) | 15 (9.8%) | 26 (14.5%) | |
| Cancer Stage | | | | | 0.3825 |
| I, II | 12 (2.2%) | 4 (2.0%) | 6 (3.9%) | 2 (1.1%) | |
| III a | 14 (2.6%) | 6 (3.0%) | 2 (1.3%) | 6 (3.4%) | |
| III b | 55 (10.3%) | 18 (8.9%) | 20 (13.1%) | 17 (9.5%) | |
| IV | 454 (84.9%) | 175 (86.2%) | 125 (81.7%) | 154 (86.0%) | |
| Histology | | | | | 0.0026 |
| Non-Adeno | 102 (19.1%) | 52 (25.6%) | 29 (19.0%) | 21 (11.7%) | |
| Adeno | 433 (80.9%) | 151 (74.4%) | 124 (81.0%) | 158 (88.3%) | |
| Smoking history | | | | | 0.1109 |
| Smoker | 230 (43.0%) | 96 (47.3%) | 68 (44.4%) | 66 (36.9%) | |
| Non-Smoker | 305 (57.0%) | 107 (52.7%) | 85 (55.6%) | 113 (63.1%) | |

方法。另一項研究 (Timothy R et al.[10]) 表明, 年齡並不是影響治療的預後因素。其他較差的預後因素包括較差的行為能力狀況, 男性, 鹼性磷酸鹽增加和貧血。

根據晚期肺癌的標準治療, 一開始是以鉑金類為基礎的化療藥物。然而, 有一些患者因為較差的行為能力狀況, 年紀過大, 以及無法容忍化療的副作用而沒辦法接受治療。這個時候標靶治療

EGFR-TKI 被認為是另一個選擇。除此之外, 接受第一線或第二線的化療失敗的患者, 標靶治療 EGFR-TKI 也可以當作第二線治療, 甚至第三線治療肺癌的藥物。在 2002 年, Gefitinib 在日本批准可用於治療不能手術或復發的非小細胞肺癌, 另外美國 FDA 也在 2003 年批准使用。至今全世界有許多人已經接受或正在使用 Gefitinib。我們都知道, Gefitinib 對亞洲人的治療效果比其他國家種族為

Table 2. Association between response and age-overall

| Age Group | Response Rate | Odds Ratio | 95% C.I. | p-value |
|------------------------|---------------|------------|---------------|---------|
| <40 (N=20) | 20.0% | 1 | | |
| 40~50 (N=71) | 28.2% | 1.569 | (0.467~5.269) | 0.4664 |
| 50~60 (N=110) | 32.7% | 1.946 | (0.607~6.234) | 0.2630 |
| 60~70 (N=141) | 35.5% | 2.198 | (0.697~6.932) | 0.1791 |
| 70~80 (N=143) | 35.7% | 2.217 | (0.704~6.988) | 0.1739 |
| 80 or order (N=50) | 34.0% | 2.061 | (0.595~7.136) | 0.2539 |
| 55 or younger (N=159) | 27.0% | 1 | | |
| Higher than 55 (N=376) | 36.0% | 1.511 | (1.004~2.273) | 0.0476 |

佳。除此之外，我們也知道，Gefitinib 在某些特定族群特別有效，尤其是腺癌、女性、以及非吸煙者。Alex Chang 等人[11]的研究指出，65 歲以上和 65 歲以下的病患在整體存活率中似乎沒有顯著差異。到現在為止年齡似乎並不是個預測因子。

我們做了一個回朔性的調查及研究(GELAC study)，時間是從 2002-2007 年，主要是關於非小細胞肺癌患者接受 Gefitinib 治療及評估其效果。

實驗方法

病人族群

這項研究主要是一個回朔性的觀察研究，時間是從 2002 年 9 月至 2007 年 9 月在台中榮民總醫院接受治療的病患。該項研究“ Geneteic 流行病學研究肺癌在台灣及臨床應用(GELAC) ”獲得國家衛生研究院研究倫理委員會會議批准。所有確診肺癌的患者皆有病理醫師關於細胞學或組織學上的確診。

符合研究的標準是：組織或細胞學證實是非小細胞肺癌；晚期或末期肺癌(Stage IIIB or IV)；不適合接受外科手術或放射治療；復發或難治性的肺癌並且至少一個月前有接受過一種以上的化療；一開始診斷肺癌即表現出不佳的行為活動能力(ECOG PS \geq 3)；疾病進展中；病人拒絕接受化療或其他治療並且選擇 Gefitinib 作為第一線治療。藥物使用後的反應選擇了 RECIST 作為評估的標準。病患因為疾病持續進展或是藥物副作用而被迫結束 Gefitinib 使用。基本的身體評估包括了詳細的病人病史詢

問，身體理學檢查，以及行為活動能力的表現。胸部電腦斷層掃描，全身核醫骨骼掃描，腦部電腦斷層掃描，腹部超音波，完整的血液胞計數，尿液分析，血清生化檢測(例如，肝，腎功能，電解質等)，心電圖，胸部 X ray 會在初步診斷肺癌時全部檢測。所有患者在第一天服用藥物會接受 Gefitinib 250mg 1 顆早晚服用，然後第二天開始則服用 250 mg 每日 1 次。如果疾病進展或無法容忍的副作用，則 Gefitinib 會暫停使用。藥物使用後的評估大約是每 2-3 個月一次。所有的患者在服用藥物兩個月後接受胸部電腦掃描追蹤。所有的胸部電腦斷層掃描結果，皆由一位胸腔科專科醫師和另一位放射科專科醫師共同檢視。評估的標準是使用 RECIST 的診斷標準。

統計方法

在使用 Wad chi-square test 的基礎上，我們針對了使用 Gefitinib 的病人關於其藥物的反應進行了分析。在無並存活率和總生存率部分，我們同樣依照 Cox 比例風險模型在使用 Gefitinib 治療的病人中進行了分析。一個循序漸進的程序是用來選擇可預測的變數。如果統計的效度小於 0.4，或者統計的顯著差異小於 0.3 則此變數可逐漸進入此模型中接受進一步的分析。變量 p 值小於 0.05 被認為是在統計學有顯著的意義。所有的統計計算用的 SAS 版本 9.2。

Table 3. Distribution of response by age and therapy line

| Age Group | First Line | Second Line | Third Line |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) |
| <40 | 1/8 (12.5 %) | 1/9 (11.1 %) | 2/3 (66.7 %) |
| 40~50 | 6/20 (30.0 %) | 5/19 (26.3 %) | 9/32 (28.1 %) |
| 50~60 | 9/27 (33.3 %) | 15/33 (45.5 %) | 15/50 (24.0 %) |
| 60~70 | 26/52 (50.0 %) | 14/42 (33.3%) | 10/47 (21.3%) |
| 70~80 | 28/64 (43.8 %) | 10/37 (27.0 %) | 13/42 (31.0 %) |
| 80 or order | 12/32 (37.5 %) | 3/13 (23.1 %) | 2/5 (40.0 %) |
| 55 or younger | 12/45 (26.7 %) | 14/47 (29.8 %) | 17/67 (25.4 %) |
| Higher than 55 | 70/158 (44.3 %) | 34/106 (32.1 %) | 31/112 (27.7 %) |
| Odds Ratio | 2.187 | 1.113 | 1.126 |
| 95% C.I. | (1.053~4.546) | (0.528~2.348) | (0.565~2.241) |
| p-value | 0.00360 | 0.7784 | 0.7362 |

結果

病人

全部共有 550 名患者從 2002 年 9 月至 2007 年 9 月接受 Gefitinib 的治療。其中有 15 位因無法完成完整的評估被排除在外，所以共有 535 名病人在我們醫院接受資料的分析。平均年齡是 63.4 歲，範圍從 20-91 歲。其中 297 例為男性(55.5%)而 238 例(44.5%)是女性。所有患者皆是台灣人，並沒有任何外國人(表一)。

有 203 例(37.9%)使用 Gefitinib 作為第一線治療，153 例(28.6%)使用 Gefitinib 作為第二線治療，179 例(33.5%)則使用它作為第三線治療。其中有 235 例的一開始行為活動能力是 ≤ 1 分，行為活動力是 2 分的則有 116 例患者，行為活動能力是 3 分的有 117 例，而 4 分的則有 67 例(表一)。

只有 12 例，在初步診斷肺癌時是屬於第一和第二階段(stage I or II)。有 14 例在診斷肺癌時則為 stage IIIa。而有 55 例患者初步診斷肺癌時為 stage IIIb。大多數患者(454 / 84.8%) 在診斷肺癌時已經是第四期 stage IV(表一)。

有 433 例(80.9%)經由病理或細胞學檢查被診斷是肺腺癌。其他 102 例(19.1%)被診斷為鱗狀細胞癌或分化不佳的肺癌等(表一)。在這些病人中有 305

例(57%)為非吸煙者；230 例(43%)則是吸煙者。在吸煙者中，有 156 例(67.8%)是目前仍在吸煙，而有 74 例(32.2%)則是曾抽煙過但目前已戒菸(表一)。

反應率

我們計算關於 Gefitinib 的反應率，其中依據 RECIST 的標準包括有完全反應和部分反應。其中共有 214 例，腫瘤對於 Gefitinib 的治療是有反應的。分析結果雖然勝算比是 1.045 (每年增加)，它還是表現出一個隨著年紀上升，藥物反應也增加的趨勢(圖一)。我們把每十年分成一組做進一步的分析(表二)。雖然在每十年的分析中，p 值沒有顯著差異，還是存在著一個隨著年齡上升則藥物反應率也增加的趨勢。有趣的是，在 55 歲是一個明顯對年齡與藥物反應的分界點，其 $p < 0.05$ 。除了這一點，我們分析了第一、二、三線使用 Gefitinib 來治療肺癌的各個組別來分析治療的反應率。然而在第二、三線的組別中，其 p 值並無顯著性的差異。不過有 203 名病人的是使用 Gefitinib 當作第一線治療。在這一組中，小於或等於 55 歲患者有 45 例，只有 12 例(26.7%)的腫瘤對 Gefitinib 有反應(CR+PR)。年齡高於 55 歲有 158 例其中有 70 例(44.3%)的腫瘤對 Gefitinib 治療有反應(CR+PR)(P 值=0.0360)(表三)。在我們的多變量回歸分析中，行

Table 4. Multi-logistics model on best overall response-overall

| Variable | Odds Ratio | 95% C.I. | p-value |
|---------------------------------------------|------------|---------------|---------|
| Performance status ((0,1)/(2,3,4)) | 2.231 | (1.520~3.276) | <0.0001 |
| Smoking (Non-smoker/Smoker) | 2.096 | (1.385~3.171) | 0.0005 |
| Treatment stage | | | |
| (First / Third) | 2.260 | (1.419~3.600) | 0.0006 |
| (Second / Third) | 1.308 | (0.794~2.156) | 0.2922 |
| Histology (Adeno/Non- Adeno) | 2.530 | (1.409~4.546) | 0.0019 |
| Age (higher than 55 / 55 or younger) | 1.706 | (1.101~2.644) | 0.0167 |

為活動能力(≤ 2)，第一線使用 Gefitinib 治療，非吸煙，腺癌，年齡高於 55 歲的病患，這些因子皆有較高的勝算比。(P<0.05)，但是第二次和第三線治療則除外。在多變量回歸分析中，我們只聚焦在使用 Gefitinib 作為第一線治療肺癌的病患。其中年齡高於 55 歲，行為活動能力(≤ 2)，女性，非吸煙者，還有肺腺癌這些因子有比較好的勝算比(P<0.05)。在所有使用 Gefitinib 的病患與第一線治療使用 Gefitinib 治療的病患中，我們可以發現，年齡的增加在第一線治療的組別中其勝算比是增加的。因此在這個組別中，年齡像是一個預測因子。但是，在所有治療的肺癌與第一線使用 Gefitinib 治療的組別中，性別和吸煙是有差異的。在我們的數據中，我們有 297 例男性。他們大部分的人約有 223 名是吸煙者(75.08%)。而女性共有 238 名。可是她他們大多數則為非吸煙者約有 231 名(97.06%)。女性患者幾乎都不吸煙者(表六)。雖然性別在所有使用 Gefitinib 治療的組別分析中，並不是個預測因子，可是根據我們的數據非吸煙者可以等同於女性患者。在第一線使用 Gefitinib 的組別中，這些患者之前皆無接受過任何化療。所以腫瘤對 Gefitinib 的反應並不會受到之前化療，放療或手術的交互作用所影響。年紀看起來似乎針對 Gefitinib 的使用是個預測因子。

討論

在 Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer (ISEL)的臨床試驗中，總共有對他們最後一次的化

療已經無效或是無法接受的 1692 位病患，依據隨機分配分成兩組，一組是接受 Gefitinib 治療(1129 例)，另一組則是安慰劑(n=563)[12]。所有病人的中位平均存活是天數是 7.2 個月，可是在這兩組的中位存昨天數並無差異(5.6 和 5.1 月)，即使在肺腺癌的族群中也只是區分成 6.3 與 5.4 月。然而存活率只有在從不吸煙者與吸煙者(8.9 比 6.1 個月)中，和東亞種族患者與非東亞種族患者(9.5 比 5.5 個月)有統計學上顯著的差異(HR 0.66；P 值=0.010)。在另一個次族群 342 位東亞病人的分析中，Chang 等人 [11]表明，不僅是只有使用 Gefitinib 治療的存活率有顯著改善，病情惡化的天數也有明顯延長(4.4 與 2.2 個月；HR0.69；P 值=0.0084)和勝算比(12%比 2%)也明顯優於安慰劑的組別[11]。在 BR21 的研究中，在臨床上治療有利益的明顯是從未吸煙者勝於吸煙者，女性勝於男性，與腺癌患者勝於非腺癌患者，以及那些行為活動能力在 2 或 3 分勝於行為活動能力在 0 或 1 分[13]。另一項研究顯示，女性，非吸煙狀況和肺腺癌在多變量分析中都是預測疾病對藥物反應的獨立因子[14]。

隨著表皮生長因子受體抑制劑 EGFR-TKIs 越來越用在標準的肺癌治療藥物選擇中[15,16]，對於那些一開始預後不佳並且符合使用標準的病患來說，Gefitinib 更適合當作是第一線治療肺癌藥物 [17]。有一個回顧性研究，有 196 來自台灣之前無使用任何化療的病患，對於 Gefitinib 治療肺癌有很高反應率(42%，全部人數)，和使用 Gefitinib 作為第一線治療則有 61%的反應率。腫瘤反應率甚至可以高達 52%，在那些有好的行為活動能力的病患，

Table 5. Multi-logistics model on best overall response –first line

| Variable | Odds Ratio | 95% C.I. | p-Value |
|--------------------------------------|------------|-----------------|---------|
| Age (higher than 55 / 55 or younger) | 3.143 | (1.418~6.964) | 0.0048 |
| Performance status ((0,1)/(2,3,4)) | 2.304 | (1.224~4.335) | 0.0097 |
| Histology (Adeno/Non- adeno) | 2.284 | (1.052~4.959) | 0.0367 |
| Sex (Female/male) | 2.450 | (1.012~5.930) | 0.0470 |
| Smoking (Non-smoker/Smoker) | 1.289 | (0.548~3.033) | 0.5610 |

另外也觀察到和 1 年生存率有 47.5%[18]。另外一個第二階段藥物試驗的研究，對於 75 歲以上無接受過任何化療的使用 Gefitinib 來治療，也顯示了有效的成果和反應[19]。

在 Alex Chang 的研究中，針對存活率和反應率的部分做次族群的分析顯示，整體族群中年紀較輕(<65 歲)有較佳的整體存活率。然而，在年紀較大的族群卻較年紀較輕的族群有較佳的反應率(9% VS 7.4%)[20]。David R Spigel 等人的研究中有提到，在 erlotinib 的使用中可以看到在年紀大於 65 歲，女性患者，腺癌，以及患者吸煙少於 20 年的族群中，在整體存活率以及反應率中有上升的趨勢存在[21]。不過，這項研究沒有解釋這種情況的原因。雖然沒有其他先前的研究中提到的有關於年齡和藥物的效果之間的關係。在我們的數據中，對於那些先前無使用過化療並且在第一線使用 Gefitinib 治療的病人中，年齡似乎是個預測因子。

我們如何解釋說，年齡的確對於使用 Gefitinib 治療肺癌是一個預測因子呢？我們有一些假設。有一項研究(Lichtman SM, Villani G et al.)提到肝藥物代謝酶的活性，特別是微粒體細胞色素 P450 系統，在老年人中比年輕人約低了 30%的活動力，而在超過 40 歲之後和腎小球濾過率平均每年會下降約一毫升/分鐘[22]。我們推測老年患者在身體排除 Gefitinib 的效果較差，是否代表在體內就有較多的治療效果。其次，我們都知道，表皮生長因子受體抑制劑的使用隨著 EGFR 突變的增加有更顯著的效果[23]。我們推測是否非小細胞肺癌的老年患者有較高 EGFR 突變發生率。但是根據 Yoshio 等人的研究發現 EGFR 突變在幾個族群中有明顯增加，女性(47%)比男性(12%)高，在非吸煙者(47%)比吸煙者(13%)高，在分化良好的腫瘤(39%)高於中度和

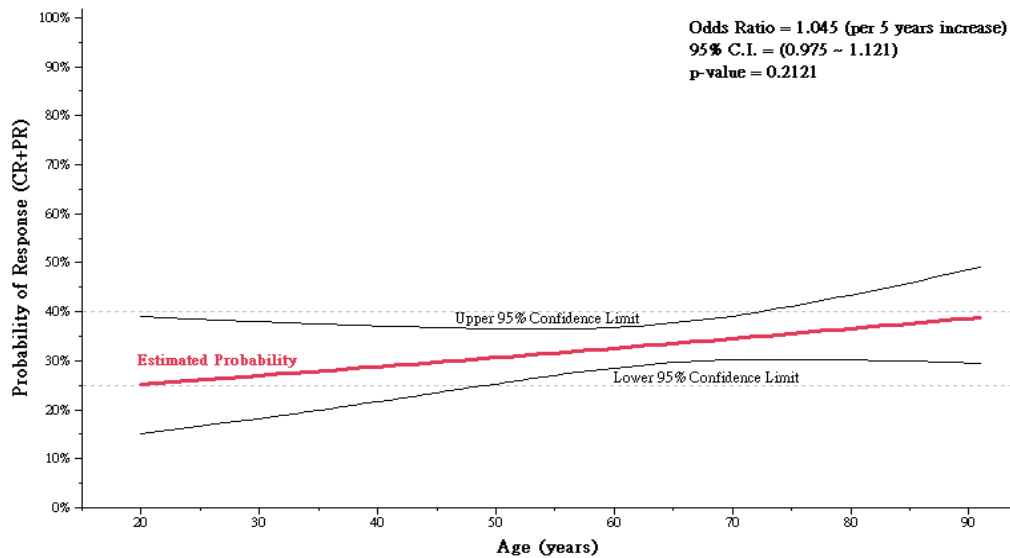
低分化腫瘤(7%)，並且在年輕患者(38%)也比老年患者(10%)高[24]。不過這項研究僅有 120 位病人。所有男性患者有 77 位而女性患者有 43 位。吸煙者佔了 71 位而非吸煙者只有 43 位。由於男性、吸煙者比女性、非吸煙者的人數要多，這個研究的人口分布並不同於我們的研究。另一個研究 SG 吳等人表明，EGFR 突變率在惡性腫瘤患者的肋膜積水是與性別，吸煙史，年齡或癌症的階段並無顯著的差異[25]。因此，年齡與 EGFR 突變的關係至今仍然沒有十分明確。第三，我們認為，老年和年輕病人有不同的致癌機轉。有一項研究指出關於環境和年齡在致癌機轉上應該存在著某種關聯[26]。我們認為，目前仍然存在有其他我們不知道的因素。

在兩個研究[27,28]中，高於 70 歲的老年患者明顯對於鉑金類的化療藥物有較低的耐受性，甚至在許多情況下，可能會導致器官受損或其他併發症產生。在一系列的研究中[29-33]已經指出在晚期或末期的非小細胞肺癌治療中，使用 Gefitinib 的確有較低的副作用，並且有臨床的好處存在。在我們的研究顯示，在高於 55 歲並且之前並無使用過化療的病人中，年齡的確對於使用 Gefitinib 是個預測因子。也因此，Gefitinib 更有潛在的可能性在某些特定的族群中，例如，腺癌、女性、非抽煙者，與年紀大於 55 歲病人，作為第一線治療肺癌的藥物。

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase, No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
2. 衛生署統計資料

All Therapy Lines



圖一：Gefitinib 的反應率,藥物反應隨著年紀上升增加趨勢

- Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. **J Natl Cancer Inst** **95**: 1276-1299, 2003.
- Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in the elderly. **Eur J Cancer** **33**: 2313-2314, 1997.
- Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. **J Natl Cancer Inst** **94**: 173-181, 2002.
- 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 Natl Cancer Inst** **91**: 66-72, 1999.
- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. **J Natl Cancer Inst** **95**: 362-372, 2003.
- Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. **J Natl Cancer Inst** **94**: 173-181, 2002.
- Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR10. **J Clin Oncol** **25**: 1553-1561, 2007.
- Asmis TR, Ding K, Seymour L, et al. Age and comorbidity As independent prognostic factors in the treatment of Non-Small-Cell Lung cancer : A review of national cancer institute of Canada clinical trials group trials. **J Clin Oncol** **26**: 54-59, 2008.
- Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis

- from ISEL study. **J Thorac Oncol** **8**: 847-855, 2006.
12. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). **Lancet** **366(9496)**: 1527-37, 2005.
 13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med** **353(2)**:123-32, 2005.
 14. Yang CH, Shih JY, Chen KC, et al. Survival outcome and predictors of gefitinib antitumor activity in east asian chemo-naive patients with advanced non-small cell lung cancer. **Cancer** **107(8)**: 1873-82, 2006.
 15. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. **J Clin Oncol** **21(12)**: 2237-46, 2003.
 16. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. **JAMA** **290(16)**: 2149-58, 2003.
 17. Yang CH. EGFR tyrosine kinase inhibitors for the treatment of NSCLC in East Asia: present and future. **Lung cancer** **60 (Suppl 2)**: S 23-30, 2008.
 18. Yang CH, Shih JY, Chen KC, et al. Survival outcome and predictors of gefitinib antitumor activity in East Asian chemo-naive patients with advanced non-small cell lung cancer. **Cancer** **107(8)**: 1873-82, 2006.
 19. Ebi N, Semba H, Tokunaga SJ, et al. A phase II trial of gefitinib monotherapy in chemotherapy-naive patients of 75 years or older with advanced non-small lung cancer. **J Thorac Oncol** **3 (10)**: 166-171, 2008.
 20. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer : results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). **Lancet** **366**: 1527-37, 2005.
 21. Spigel DR, Lin M, O'Neill V, et al. Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Cancer** **112**: 2749-55, 2008.
 22. Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. **Cancer control** **7**: 548-556, 2000.
 23. Gregorc V, Hidalgo M, Spreafico A, et al. Germline Polymorphism in EGFR and survival in patients with lung cancer receiving gefitinib. **Clin Pharmacol Ther** **83(3)**: 477-84, 2008.
 24. Tomizawa Y, Iijima H, Sunaga N, et al. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. **Clin Cancer Res** **11(19)**: 6816-22, 2005.
 25. Wu SG, Gow CH, Yu CJ, et al. Frequent epidermal growth factor receptor gene mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. **Eur Respir J** **32**: 924-930, 2008.
 26. Richard D. Thomas Age-specific Carcinogenesis: Environmental Exposure and Susceptibility. **Environ Health Perspect** **103(Suppl 6)**: 45-48, 1995.
 27. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hemopoietic reserve in the older cancer patient: clinical and economic considerations. **Cancer Control** **7**: 539-547, 2000.
 28. Balducci L. Geriatric oncology: challenge for the new century. **Eur J Cancer** **36**: 1741-1754, 2000.
 29. Copin M, Kommareddy A, Behnken D, et al. Gefitinib in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Proc Am Soc Clin Oncol** **22**: 758(abstr 3048), 2003.

30. Gridelli C, Maione P, Castaldo V, et al. Gefitinib in elderly and unfit patients affected by advanced non-small cell lung cancer. **Br J Cancer 89**: 1827-1829, 2003.
31. Soto Parra H, Cavina R, Zucali P, et al. Gefitinib in elderly patients with progressive, pretreated, non small cell lung cancer: Results from the Istituto Clinico Humanitas. **Br J Cancer 89 (suppl 2)**: S25-S35, 2003.
32. Stahel R, Rossi A, Petruzelka L, et al. Lessons from the "Iressa" Expanded Access Programme: Gefitinib in special non-small-cell lung cancer patient populations. **Br J Cancer 89 (suppl 2)**: S19-S23, 2003.
33. Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli GL, et al. Efficacy and tolerability of gefitinib in pretreated elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Br J Cancer 90**: 82-86, 2004.