

厄洛替尼一线治疗老年非小细胞肺癌脑转移 7 例疗效观察

江再茂,丁江华,左新年

(中国人民解放军第 171 医院,江西 九江 332000)

摘要:目的 探讨厄洛替尼一线治疗老年非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的疗效与安全性。方法 对 7 例确诊的老年非小细胞肺癌患者,应用厄洛替尼 $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,直到病情进展。结果 厄洛替尼治疗老年非小细胞肺癌脑转移的 ORR 为 57.1%,DCR 为 85.7%,中位 OS 为 12 月,1 年生存率为 42.9%,2 年生存率为 28.6%。结论 厄洛替尼一线治疗老年 NSCLC 脑转移,具有较好的临床疗效,毒副反应轻,可耐受。

关键词:非小细胞肺癌;脑转移;厄洛替尼一线治疗;老年

Erlotinib as the first-line therapy in elderly patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer

JIANG Zai-mao, DING Jiang-hua, ZUO Xin-nian

(Department of Pharmacy, The 171st Hospital of PLA, Jiujiang, Jiangxi 332000, China)

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of erlotinib as the first-line therapy on brain metastasis in elderly patients with non-small cell lung caners(NSCLC). **Methods** 7 elderly patients with brain metastasis from advanced NSCLC were treated with erlotinib of $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ as the first-line therapy and they would discontinue erlotinib for disease progression. **Results** The overall response rate and disease control rate of erlotinib for brain metastasis from NSCLC were 57.1% and 85.7%. The media overall survival is 12 months. The rates of 1 year and 2 year survival were 42.9% and 28.6% respectively. **Conclusions** Erlotinib as the first-line therapy in the NSCLC patients with brain metastasis have satisfactory curative effects with a better drug tolerance.

Key words: non-small cell lung caner; brain metastasis; erlotinib; first-line therapy; elderly patients

近年来,随着肿瘤治疗方法的改进及新药的不断出现,肺癌的生存期延长,同时肺癌脑转移的发生率亦明显升高。非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌的 85%,有 60%的脑转移癌来自于 NSCLC,而且 30%的 NSCLC 在疾病过程中发生脑转移。一旦发生脑转移,预后极差,中位生存期仅 1~2 月^[1]。由于血脑屏障的存在,全身化疗疗效有限。而全脑放疗尽管应用广泛,但疗效不满意,尤其对于高龄老年 NSCLC 患者,迟发性神经毒性发生率较高,严重影响生活质量。为此,作者应用厄洛替尼治疗 7 例老年 NSCLC 脑转移,取得了良好的近期

疗效。现总结如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 7 例 NSCLC 脑转移患者均系我院 2009 年 6 月~2011 年 1 月住院病人,均具有经纤支镜、淋巴结穿刺或经皮肺穿刺取得的病理学或细胞学依据、颅脑 MRI 等诊断依据。所有病人均具有不同程度的颅内高压(恶心、呕吐伴头痛)、肢体瘫痪等症状。治疗前均查三大常规、肝肾功能、电解质正常,心电图正常,见表 1。

表 1 病例资料

序号	性别	年龄	KPS 评分	诊断	吸烟史	脑转移灶数量	合并疾病	合并其他转移情况	疗效
1	男	68	60	左上肺鳞癌	40 年	2	高血压	肝转移	PR
2	女	69	60	右下肺腺癌	无	3	糖尿病	腰椎转移	SD
3	男	71	70	左肺大细胞癌	45 年	2	高血压慢性支气管炎	无	SD
4	男	65	60	右肺腺癌	32 年	2	慢性支气管炎	颈部淋巴结	PR
5	女	66	50	左上肺腺癌	无	3	糖尿病	无	CR
6	男	68	60	左肺大细胞癌	无	3	高血压	无	PR
7	女	67	70	右肺鳞癌	28 年	2	高血压	肺部转移	PD

1.2 方法 所有患者每天清晨口服厄洛替尼 $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,直到出现不能耐受的毒副作用及疾病进展。同时应用甘露醇、糖皮质激素及利尿剂控制脑水肿,有骨转移者同时应用唑来膦酸治疗。28 d 为一周期,每月复查 1 次评价疗效。

1.3 疗效判断 主要疗效指标为生存期(OS),次要疗效指标为客观有效率(OR)。参照 RECIST 标准评价客观疗效:所有病灶全部消失为完全缓解(CR);最大长径缩小 30% 以上为部分缓解(PR),增加 30% 以上(多个靶病变最大径之和增

加 20% 以上)为疾病进展(PD)。介于 PR 和 PD 之间为疾病稳定(SD)。

1.4 毒副反应观察 记录所有不良事件,包括皮疹、腹泻、转氨酶升高、食欲下降、恶心呕吐等。根据美国 NCI 制定的毒性评价标准(CTC,第 3 版)评价毒性反应。

1.5 统计 采用 SPSS13.0 统计软件,中位生存期采用 Kaplan-Meier 方法分析。

2 结果

2.1 客观疗效评价和 OS 所有患者均口服厄洛替尼至少 28 d, 随访时间至 2011 年 6 月, 中位随访时间 13 个月(1~24 个月)。评价疗效: 7 例患者中, CR1 例, PR3 例, SD2 例, PD1 例。DCR 为 85.7%, ORR 为 57.1%, 中位 OS 为 12 月, 1 年生存率为 42.9%, 2 年生存率为 28.6%。

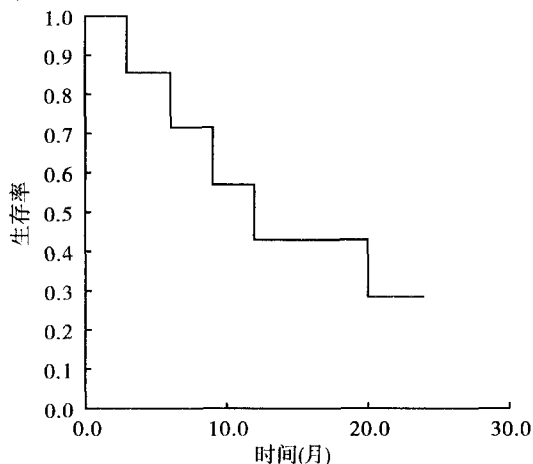


图1 厄洛替尼一线治疗老年 NSCLC 脑转移的 OS 曲线

2.2 毒副反应 毒副反应最常见为皮疹、腹泻, 食欲下降、转氨酶升高, 未观察到 4 度毒性反应。其中有 1 例出现 3 级皮疹, 1 例出现 2 级腹泻, 予对症处理后, 症状缓解, 不影响继续治疗。

3 讨论

全脑放疗是目前治疗 NSCLC 脑转移的标准治疗手段, 近期有效率为 80% 左右, 1 年生存率为 10%~20%^[2]。但全脑放疗最主要的毒副作用为迟发性神经病变, 尤其是老年患者发生率高达 80% 以上, 临床表现为痴呆、步态异常和尿失禁, 成为影响生活质量最主要的原因^[3]。老年 NSCLC 患者, 由于骨髓储备能力低下及合并有心、肺、肾或糖尿病等基础病, 一定程度上难以耐受化疗药物的毒副作用^[4]。因此, 有学者应用分子靶向药物治疗 NSCLC 脑转移。

吉非替尼是最早治疗 NSCLC 的分子靶向药物^[5]。Ceresoli 等^[6]对 41 例 NSCLC 脑转移病人, 合用吉非替尼, 发现 4 例 PR, 7 例 SD, 总有效率 27%, 中位无进展生存期 (PFS) 为 3 月, 表明吉非替尼对 NSCLC 脑转移有一定疗效。王燕等^[7]应用吉非替尼治疗 18 例 NSCLC 脑转移病人, 总有效率为 27.8%, 疾病控制率为 88.9% (1 例 CR, 4 例 PR, 11 例 SD)。其中吉非替尼 + 放疗组 (12 例) 与吉非替尼组 (6 例) 两组患者生存期无统计学差异 ($P=0.192$)。提示单用吉非替尼对 NSCLC 脑转移的疗效并不差于吉非替尼加全脑放疗联合治疗。厄洛替尼作为新型的表皮细胞生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 目前被 NCCN 指南推荐为进展期 NSCLC 的一线、二线标准用药, 而且是目前唯一推荐的三线用药。研究发现^[8], 厄洛替尼作为小分子可以透过部分血脑屏障 (BBB)。Bai 等^[9]应用厄洛替尼治疗 30 例 NSCLC 脑转移病人, 其中 2 例 PR, 17 例 SD, DCR 为 63.4%, 中位 ST 为 7.7 月, 1 年生存率为 38.4%, 2 年生存率为 15.2%。Wu 等^[10]应用厄洛替尼治疗一线治疗失败的 NSCLC 脑转移 48 例, 可评估疗效有 47 例。CR2 例, 25 例 PR, ORR 为 56.3%, 1 年生存率 74%。Kunimasa 等^[11]对 2 例吉非替尼治疗失败的

NSCLC 中枢神经系统 (CNS) 转移病人, 给予厄洛替尼治疗后颅脑病灶显著改善。

本组患者均为老年 NSCLC 脑转移病人, 同时合并有高血压、糖尿病及慢性支气管炎等基础病, 一般情况较差, 对化疗及全脑放疗的耐受性较差。因此选择厄洛替尼作为一线治疗, 发现疾病控制率为 85.71%, ORR 为 57.1%, 其中 1 例 PD, 中位 OS 为 12 月, 与 Bai^[9]和 Wu^[10]结果相似, 但 1 年生存率 (42.9%) 低于 Wu 等^[10]结果 (74%), 分析与病例数少有关。值得关注的是, 厄洛替尼治疗 NSCLC 脑转移毒副反应小, 未观察到 4 度毒副反应。本研究的 ORR 明显高于 Ceresoli 等^[5]和王燕等^[7]应用吉非替尼治疗 NSCLC 脑转移的 ORR 结果。作者认为, 在推荐剂量时厄洛替尼的血药浓度明显高于吉非替尼。据此可以推测, 厄洛替尼在脑脊液中浓度应高于吉非替尼, 这可能是厄洛替尼在治疗脑转移的优势, 可部分解释厄洛替尼在治疗吉非替尼失败的 NSCLC 脑转移病人时仍然有效。总之, 厄洛替尼一线治疗老年 NSCLC 脑转移, 具有较好的临床疗效, 毒副反应轻, 可耐受。本组资料例数偏少, 有待于扩大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM, et al. Lung cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1367-80.
- [2] 许亚萍, 马胜林. 非小细胞肺癌脑转移治疗现状 [J]. 中国肺癌杂志, 2007, 10(3): 259-62.
- [3] Khimani NB, Ng AK, Chen YH, et al. Salvage radiotherapy in patients with recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma after methotrexate-based chemotherapy [J]. Annals of Oncology, 2011, 22(4): 979-84.
- [4] 赵 珺. 培美曲塞联合卡铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国基层医药, 2011, 18(8): 1045-7.
- [5] 靳凤香. 吉非替尼治疗 58 例晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 安徽医药, 2011, 15(10): 1300-1.
- [6] Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial [J]. Ann Oncol, 2004, 15(7): 1042.
- [7] 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): 447-51.
- [8] Broniscer A, Panetta JC, Shaughnessy MO, et al. Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of Erlotinib and Its Active Metabolite OSI-420 [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(8): 1511-5.
- [9] Bai H, Han B. The Analysis of Erlotinib on Brain Metastases in Patients with Non-small-cell Lung Cancer [J]. Zhong Guo Fei Ai Za Zhi, 2009, 12(12): 1271-5.
- [10] Wu YL, Zhou C, Cheng Y, et al. A phase II study (CTONG0803) of erlotinib as second-line treatment in advanced non-small cell lung-cancer (NSCLC) patients (pts) with asymptomatic brain metastases (BM) after first-line chemotherapy (CT) [J]. Journal of Clinical Oncology, 2011, 29(15): 7605.
- [11] Kunimasa K, Yoshioka H, Iwasaku M, et al. Two cases of non-small cell lung cancer which developed central nervous system metastases during gefitinib treatment, improving after changing to erlotinib treatment [J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2010, 48(2): 166-71.

(收稿日期: 2011-09-28)