

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 mg · 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 mg · 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%的脑转移瘤来自于 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 mg · 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%。

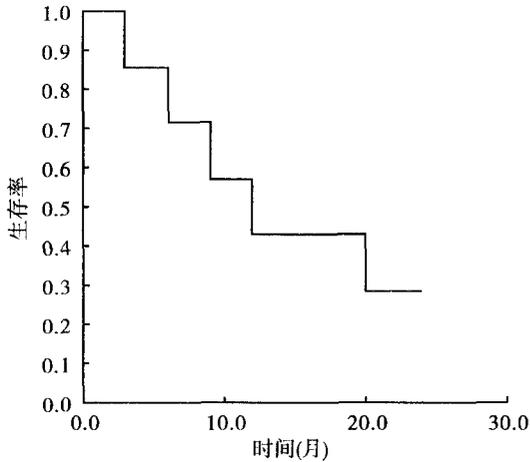


图1 厄洛替尼一线治疗老年 NSCLC 脑转移的 OS 曲线

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-base chemotherapy [J]. *Annals of Oncology*, 2011, 22(4): 979-84.
- [4] 赵 璐. 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)