

# 厄洛替尼对非小细胞肺癌脑转移 放疗后复发/进展的疗效观察

刘勇<sup>1,2</sup>, 赵荆<sup>2</sup>, 于世英<sup>2</sup>, 席青松<sup>2</sup>

(1. 东南大学医学院附属徐州医院、江苏省徐州市中心医院肿瘤科, 221009; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心, 武汉 430030)

**摘要** **目的** 评价厄洛替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移放疗后复发/进展的疗效和不良反应。**方法** 回顾性分析 37 例 NSCLC 脑转移放疗后复发/进展患者的临床资料。全部患者均接受厄洛替尼 150 mg·d<sup>-1</sup> 口服治疗, 8 周后评价疗效和不良反应。**结果** 携带 EGFR 基因外显子 19/21 突变者 13 例, 状态不详者 24 例。全部患者颅内转移灶的疾病控制率为 56.7%, 其中部分缓解 5 例(13.5%), 稳定 16 例(43.3%); 突变组部分缓解、稳定分别为 3, 8 例, 状态不详组部分缓解、稳定分别为 2, 8 例。全部患者全身病变的疾病控制率为 40.5%, 其中部分缓解 3 例(8.1%), 稳定 12 例(32.4%); 突变组部分缓解、稳定分别为 2, 7 例, 状态不详组部分缓解、稳定分别为 1, 5 例。突变组较状态不详组疗效差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不良反应主要表现为 I 或 II 度的乏力 24 例(64.9%)、皮疹 16 例(43.2%)与腹泻 8 例(21.6%), 突变组较状态不详组皮疹发生率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 厄洛替尼对 NSCLC 脑转移放疗后复发/进展患者有一定的疗效, 对 EGFR 突变患者疗效更佳, 且不良反应较轻, 可以作为 NSCLC 脑转移放疗后复发/进展者的一种治疗选择。

**关键词** 厄洛替尼; 脑转移; 肺癌, 非小细胞; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号 R978.7; R734.2

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)01-0020-04

## Effective Observation of Erlotinib for Recurrence/Progression in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastases After Radiotherapy

LIU Yong<sup>1,2</sup>, ZHAO Jing<sup>2</sup>, YU Shi-ying<sup>2</sup>, XI Qing-song<sup>2</sup> (1. Department of Medical Oncology, Xuzhou Hospital Affiliated with Medical School of Southeast University, the Central Hospital of Xuzhou City, Jiangsu Province, Xuzhou 221009, China; 2. Center of Cancer, Tongji Hospital Affiliated with Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the antitumor efficacy and adverse reaction of erlotinib for recurrence/progression in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases after radiotherapy. **Methods** The clinical data of 37 NSCLC patients with previously irradiated and recurrent/progressive brain metastases was analyzed retrospectively. They were treated orally with erlotinib at 150 mg·d<sup>-1</sup>. The efficacy and adverse reaction were evaluated after 8 weeks' treatment. **Results**

Thirteen patients had EGFR gene exon 19/21 mutations and 24 patients with unknown EGFR mutational status. The overall disease control rate (DCR) for all patients with intracranial brain metastases was 56.7%, including 5 patients (13.5%) with partial response (PR) and 16 patients (43.3%) under stable disease (SD) condition. The PR and SD in the mutational group were 3 and 8 cases, those were 2 and 8 cases in the unspecified mutational group, respectively. As for systemic disease, DCR was 40.5% including PR in 3 patients (8.1%), SD in 12 ones (32.4%); The PR and SD in the mutational group were 2 and 7 cases, and which were 1 case and 5 cases in the unspecified mutational group, respectively. Erlotinib showed significantly more effective in the mutational group than that in the unspecified mutational group ( $P<0.05$ ). The major adverse reactions were grade 1/2 fatigue 64.9%, skin rash and diarrhea with 43.2% and 21.6%, respectively. The incidence of rash was conspicuously higher in mutational group than that in the unspecified mutational group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Erlotinib is effective and safe on treating NSCLC patients with previously irradiated, recurrent/progressive brain metastases, especially for those with EGFR mutations, which should be considered as a new therapeutic option.

**KEY WORDS** Erlotinib; Brain metastases; Lung cancer, non-small cell; Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在全球范围内是最常见的导致死亡的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。尽管很多化疗药物具有治疗活性, 但 NSCLC 病情多呈现出持续进展, 而进展期患者的中位生存时间很差。脑转移是 NSCLC 最常见和最主要的

死亡原因之一。大多数化疗药物对于 NSCLC 脑转移无效, 而全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)是最主要的治疗方法, 尤其对于多发脑转移。尽管接受 WBRT 后的总有效率约高达 60%, 但往往很快就出现复发和进展, 患者的中位生存时间也仅为 3~4 个

月<sup>[2]</sup>。对于脑转移放疗后再次出现复发/进展,目前尚没有标准的推荐治疗方案。近年的研究显示<sup>[1,3]</sup>,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)厄洛替尼(erlotinib)对脑转移放疗后复发/进展患者具有一定的疗效,但相关的研究仍较少。笔者总结 2007~2010 年间应用厄洛替尼治疗 37 例 NSCLC 脑转移放疗后复发/进展患者的疗效和不良反应情况,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 在华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心治疗的 NSCLC 脑转移放疗后复发/进展患者共 37 例。全部患者原发疾病均经病理组织学或细胞学确诊,脑转移病灶均为 MRI 或 CT 证实的可测量病灶;体能状态评分:美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 0~2 分 30 例,3~4 分 7 例;年龄 40~75 岁(中位年龄 55 岁);男 23 例,女 14 例;吸烟患者 25 例,非吸烟患者 12 例;腺癌 32 例,其他类型 5 例;携带 EGFR 外显子 19/21 突变 13 例,未行检测 24 例;单发转移 11 例,多发转移 26 例。所有患者既往均接受过化疗与全脑放疗。

**1.2 治疗方法** 厄洛替尼(Schwarz Pharma Manufacturing Inc., 批准文号:国药准字 J20090116)150 mg, po, qd, 直至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。

**1.3 疗效及不良反应评价标准** 治疗前进行基线检查,治疗 8 周后复查评价疗效。近期疗效按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD),以 CR+PR 计算有效率(RR),CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。不良反应按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物不良反应评价标准(0~IV 度)进行评估。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS13.0 统计软件包对数据进行分析处理,描述性分析用于人口统计学及临床特征资料的分析。采用  $\chi^2$  检验比较不同组间的有效率、疾病控制率以及不良反应发生率。以  $P<0.05$  为差异

有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

**2.1.1 脑转移灶疗效** 37 例患者中,PR5 例(13.5%),SD、PD 各 16 例(各 43.2%),RR 为 13.5%,DCR 为 56.8%。其中突变组 PR3 例,SD8 例,PD2 例,有效 3 例,疾病控制 1 例;状态不详组 PR2 例,SD8 例,PD14 例,有效 2 例,疾病控制 1 例。突变组与状态不详组有效率与疾病控制率比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。

**2.1.2 全身病变疗效** 37 例患者中,PR3 例(8.1%),SD12 例(32.4%),PD22 例(59.5%),RR 为 8.1%,DCR 为 40.5%。其中突变组 PR2 例,SD7 例,PD4 例,有效 2 例,疾病控制 9 例;状态不详组 PR1 例,SD5 例,PD18 例,有效 1 例,疾病控制 6 例。突变组与状态不详组有效率与疾病控制率比较差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。

**2.2 不良反应** 主要的不良反应为乏力 25 例(67.6%)、皮疹 18 例(48.6%)、腹泻 8 例(21.6%)、口腔溃疡 4 例(10.8%)、皮肤干燥 3 例(8.1%),转氨酶升高、粒细胞减少各 1 例(各 2.7%),只有突变组出现 III 或 IV 度皮疹及乏力,分别为 2 例及 1 例,其他不良反应全部是 I 或 II 度。突变组 I 或 II 度不良反应中,乏力 9 例,皮疹 7 例,腹泻 3 例,口腔溃疡 2 例,皮肤干燥、转氨酶升高各 1 例,状态不详组乏力 15 例,皮疹 9 例,腹泻 5 例,口腔溃疡、皮肤干燥各 2 例,粒细胞减少 1 例。

## 3 讨论

肺癌在我国的发病率及病死率均呈现逐年上升的趋势,目前已排在恶性肿瘤发病率及病死率的首位。肺癌中 80%~85% 为 NSCLC,而在新诊断的 NSCLC 中 25%~30% 并发有脑转移,还有部分患者在病情发展的各个阶段会出现脑转移<sup>[4]</sup>。脑转移后自然生存期很差,中位时间仅约 1 个月<sup>[5]</sup>。除极少数脑转移预后分级(recursive partitioning analysis, RPA)为 1 级的患者可以考虑手术切除或立体定向放疗外,绝大部分患者的治疗为姑息性 WBRT。尽管 WBRT 的近期有效率高达 60%<sup>[2]</sup>,但往往很快出现复发或进展。由于 NSCLC 对化疗药物仅为轻到中度敏感,且药物也难以透过血脑屏障,因此化疗对于脑转移放疗后复发/进展患者难以发挥疗效<sup>[6]</sup>。目前对于脑转移放疗后复发/进展者,临床上缺乏有效的治疗手段。

厄洛替尼是一种口服的选择性 EGFR-TKI 制剂,通过与胞质内的 ATP 分子竞争性结合 EGFR 从而抑

收稿日期 2010-05-06 修回日期 2010-06-19

**作者简介** 刘勇(1970-),男,山东枣庄人,主治医师,博士,主要从事临床肿瘤学工作,关注癌症康复与姑息治疗研究工作。电话:(0)18012018131,E-mail:LYLY.7011@163.com。

**通讯作者** 席青松(1978-),男,湖北房县人,主治医师,硕士,主要从事肿瘤放疗研究。电话:(0)18986213133,E-mail:xiqingsong@gmail.com。

制酪氨酸激酶活性及下游信号传导,产生抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移作用,并降低肿瘤细胞的黏附性<sup>[7]</sup>。此外,还具有促进肿瘤细胞凋亡的作用。一项在晚期 NSCLC 患者中开展的大型临床试验<sup>[8]</sup>结果显示了厄洛替尼在二线治疗中具有较好的疗效和较轻的不良反应。此后开展的一系列研究奠定了厄洛替尼在 NSCLC 一线<sup>[9]</sup>及维持<sup>[10]</sup>治疗中的重要地位。目前美国国立综合癌症网络指南已将厄洛替尼列入 NSCLC 的一线突变患者及二三线治疗用药。基于厄洛替尼在晚期 NSCLC 治疗中的良好疗效,近年来已有临床医生尝试将其用于脑转移放疗后复发/进展患者的治疗。尽管研究例数很少,但已初步显示出具有一定的疗效<sup>[11-12]</sup>。脑转移灶的反应率优于全身病变。可能的原因为恶性肿瘤不同转移灶亚克隆的异质性所致<sup>[11]</sup>,这也反映了 NSCLC 的寡克隆本质。厄洛替尼作为小分子化合物本身即可部分透过血脑屏障,再加上脑转移及先前的放疗原因导致血脑屏障破坏,血管通透性增高进而提高厄洛替尼的局部浓度可能也是原因之一。此外,研究显示厄洛替尼的主要代谢产物 OSI-420 与其有相似的药动学特性,也可阻断 EGFR 的激活和相关的下调信号传导,而 OSI-420 与厄洛替尼相比更易透过血脑屏障<sup>[13]</sup>。值得注意的是,本组资料中,突变患者脑转移灶与全身病变的 RR 和 DCR 均显著高于突变状态不详患者。最近的一项研究显示,对于携带 19/21 外显子突变的 NSCLC 脑转移患者,厄洛替尼的 RR 高达 82.4%,中位至疾病进展时间长达 11.7 个月<sup>[14]</sup>。研究已证实 EGFR 突变可以引起构型改变,增强其与 TKI 的结合,从而提高活性和对 TKI 的敏感性<sup>[15]</sup>。虽然美国国立综合癌症网络(NCCN)指南在厄洛替尼用于二三线治疗时不要求进行突变状态检测,但本研究结果提示,在使用厄洛替尼时应尽可能检测突变状态,以获得较好的治疗效果。与大多数文献报道的相似,本研究患者的最常见不良反应为乏力、皮疹和腹泻,且主要表现为 I 或 II 度,耐受性较好。由于均为晚期患者,疾病本身及前期的抗肿瘤治疗也会导致或加重乏力症状,因此难以准确评估厄洛替尼引起的乏力发生率。本研究还显示,突变组的皮疹发生率显著高于状态不详组,预示着其可作为评价疗效的预测指标。目前,皮疹的疗效预测价值已被临床所公认。

总之,本研究显示厄洛替尼对于 NSCLC 脑转移放疗后复发/进展患者具有一定的疗效,尤其对于携带 EGFR 基因突变者疗效更好,且不良反应较轻。厄洛替尼可以作为脑转移放疗后复发/进展时的一种治疗选择。其疗效及对生存期的影响值得进一步研究证

实。

#### 参考文献

- [1] SANJAY P, SARAH H, PANOS P, et al. Recurrent responses to non-small cell lung cancer brain metastases with erlotinib[J]. Lung Cancer, 2007, 56(1): 135-137.
- [2] LANGER C J, MEHTA M P. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 6207-6219.
- [3] LAI C S L, BOSHOF C, FALZON M, et al. Complete response to erlotinib treatment in brain metastases from recurrent NSCLC[J]. Thorax, 2006, 61(1): 91.
- [4] INAN O, BERNADINE R D, JAMES S B, et al. Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation (WBRT) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis[J]. Lung Cancer, 2010, 70(2): 174-179.
- [5] SAJAMA C, LORENZONI J, TAGLE P. Diagnosis and treatment of brain metastasis [J]. Rev Med Chil, 2008, 136(10): 1321-1326.
- [6] SCHUETTE W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2004, 45 (Suppl 2): 253-257.
- [7] 周兴芹, 季斌. 肺癌脑转移的治疗进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(10): 1110-1122.
- [8] SHEPHERD F A, RODRIGUES P J, CIULEANU T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [9] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958-967.
- [10] NEAL J W. The SATURN trial: the value of maintenance erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer [J]. Future Oncol, 2010, 6(12): 1827-1832.
- [11] GIUSEPPE A, CARMELA A, MARIA C S, et al. Erlotinib therapy in a patient with non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. J Neurooncol, 2008, 90(1): 31-33.
- [12] MAIROVITZ A, STAUB E, LE F H, et al. Erlotinib and non-small cell lung cancer with brain metastases: a case study with a complete and prolonged response over 17 months [J]. Rev Pneumol Clin, 2009, 65(5): 318-321.
- [13] YOSUKE T, KATSUHIRO M, MASAHIRO F, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(7): 950-955.
- [14] PORTA R, MASSUTI, PAZ A L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of

EGFR mutation[J]. Eur Respir J, 2011, 37(3): 624-634.  
[15] SHINJI S, TETSUYA M, TAKAYUKI K. EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: association

with the efficacy of gefitinib[J]. Neuro Oncol, 2006, 8(2): 137-144.

DOI 10.3870/yydb.2012.01.007

## 艾迪注射液联合注射用重组人白细胞介素-2 治疗肺腺癌胸腔积液 30 例

钱俊峰, 徐芳

(温州医学院附属第六医院、浙江省丽水市人民医院呼吸内科, 323000)

**摘要** 目的 观察艾迪注射液联合注射用重组人白细胞介素-2 胸腔内注射治疗肺腺癌胸腔积液的疗效。方法 将 60 例肺腺癌恶性胸腔积液患者随机分为治疗组和对照组各 30 例, 治疗组将艾迪注射液 60 mL、注射用重组人白细胞介素-2 100 万 U 注入胸腔后, 再用 2% 利多卡因 5 mL 注入胸腔, 每周 1 次, 如胸腔积液再聚集, 则重复上述治疗, 最多 4 次。对照组将顺铂 60~100 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 50 mL 中注入胸腔, 再用 2% 利多卡因 5 mL 注入胸腔, 每周 1 次, 如胸腔积液再聚集, 则重复上述治疗, 最多 4 次。观察疗效及不良反应。结果 治疗组总有效率(83.3%)显著高于对照组(56.7%,  $\chi^2=5.08, P<0.05$ )。治疗组出现胸痛、恶心呕吐、发热分别为 4, 2, 2 例, 对照组分别为 5, 5, 6 例, 治疗组与对照组不良反应发生率(分别为 26.7% 和 53.3%)比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.59, P<0.05$ )。结论 艾迪联合注射用重组人白细胞介素-2 治疗肺腺癌恶性胸腔积液疗效好, 不良反应轻, 患者易于接受。

**关键词** 艾迪注射液; 注射用重组人白细胞介素-2; 顺铂; 肺腺癌; 胸腔积液

**中图分类号** R286; R977.6; R734.2 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)01-0023-02

近年来, 根据世界卫生组织(WHO)及我国肺癌专业会议等报告, 肺癌的发病率呈逐年上升趋势。大部分患者发现肺癌时已是晚期, 常累及胸膜, 导致恶性胸腔积液, 给患者带来极大的痛苦, 影响心肺功能甚至危及生命。积极有效的控制恶性胸腔积液, 能减轻患者痛苦, 改善生活质量, 延长生命。2007 年 2 月~2009 年 10 月, 我院收治肺腺癌胸腔积液患者 60 例, 应用艾迪注射液联合注射用重组人白细胞介素-2 胸腔内注射, 取得较好疗效。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 肺腺癌胸腔积液患者 60 例, 均为住院患者, 随机分成两组。治疗组 30 例, 其中男 20 例, 女 10 例, 平均 63.2 岁。对照组 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 平均 61.4 岁。两组肿瘤淋巴结转移(tumour node metastase, TNM)分期及体力状况评分(performance status, PS)评分比较, 差异均无统计学意义。所有患者 X 线或 B 超检查均提示中-大量胸腔积液, 经胸腔积液脱落细胞学检查均诊断为肺腺癌胸腔积液。所有患者均有不同程度胸闷、气促、呼吸困难、咳嗽、咯痰、胸痛、乏力、消瘦等。根据肺癌临床分期标准均属于 IV

期, 失去手术机会。本组病例除对症支持治疗外, 未作全身化疗及放疗。原因: 高龄、功能状态评分>2 分、患者本人拒绝等。

**1.2 治疗方法** 抽胸液前经胸腔 B 超和体检定位, 在无菌条件下行胸腔 ARROW 管引流, 置管深度为 8~10 cm, 下接闭式引流瓶, 调节胸液引流速度, 缓慢尽可能排净胸液。治疗组将艾迪注射液(贵州益佰制药有限公司, 批准文号: 国药准字 Z52020236)60 mL、注射用重组人白细胞介素-2(商品名: 辛洛尔, 上海华新生物技术有限公司生产, 批准文号: 国药准字 S10970041)100 万 U 注入胸腔后, 再用 2% 利多卡因 5 mL 注入胸腔, 每周 1 次, 如胸腔积液再积聚, 则重复上述治疗, 最多 4 次。对照组将顺铂 60~100 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 50 mL 中注入胸腔, 再用 2% 利多卡因 5 mL 注入胸腔, 每周 1 次, 如胸腔积液再积聚, 则重复上述治疗, 最多 4 次。注药后嘱患者变换体位, 使药物充分与胸膜接触。给药当天均给予甲氧氯普胺等药物, 以减轻不良反应。每次注药前均签署知情同意书。

**1.3 疗效判定标准** 治疗期间每周复查血常规、肝功能、肾功能、胸部 X 线片或 B 超、心电图。详细记录消化道反应、胸痛、血常规及胸腔积液等变化情况。据胸部 X 线片、B 超等影像学指标, 胸腔积液疗效按 WHO 规定的标准<sup>[1]</sup>, 完全缓解: 胸腔积液完全吸收, 并维持>4 周; 部分缓解: 胸腔内积液减少>1/2, 并维持>4

**收稿日期** 2011-01-10 **修回日期** 2011-03-03

**作者简介** 钱俊峰(1979-), 男, 浙江丽水人, 主治医师, 在读硕士, 从事呼吸内科临床工作。电话: (0)18957091321, E-mail: qianjunfeng2008@126.com。