

厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床观察

王小磊 刘德泽 王民 栾天燕

【摘要】 目的 探讨表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的临床疗效及不良反应,评价其有效性和安全性。**方法** 选取病理证实的脑转移的 NSCLC 患者 63 例,采用随机数字表法分为厄洛替尼联合全脑放疗组(33 例)和单纯全脑放疗组(30 例),所有患者均接受全脑放疗,肿瘤吸收剂量(3 000 ~ 3 600) cGy/(10 ~ 12) F,厄洛替尼联合全脑放疗组患者自放疗开始应用厄洛替尼 150 mg,口服,1 次/d,直至放疗完成后至少 2 个月。全组病例于放疗结束 2 个月时进行疗效评估。**结果** 厄洛替尼联合全脑放疗组和单纯全脑放疗组转移灶客观有效率和疾病控制率分别为 54.6%、13.3% ($\chi^2 = 11.744, P = 0.001$) 和 91.0%、60.0% ($\chi^2 = 8.276, P = 0.004$),差异有统计学意义。两组总体客观有效率和疾病控制率分别为 39.3%、10.0% ($\chi^2 = 7.166, P = 0.007$) 和 84.8%、40.0% ($\chi^2 = 7.759, P = 0.005$)。分层分析显示,厄洛替尼联合全脑放疗组中,EGFR 突变阳性和阴性亚组的客观缓解率和疾病控制率分别为 76.5%、33.3% ($\chi^2 = 6.248, P = 0.012$) 和 100%、77.7% ($\chi^2 = 4.093, P = 0.043$)。厄洛替尼联合全脑放疗组 1 年生存率和无进展生存率分别为 57.6%、42.4%,明显高于单纯全脑放疗组的 30.0%、16.7%,差异均具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.840, P = 0.028; \chi^2 = 4.950, P = 0.026$)。厄洛替尼联合全脑放疗组主要不良反应为皮疹、腹泻,均为轻中度,未发生治疗相关性死亡。**结论** 厄洛替尼联合全脑放疗对 NSCLC 脑转移具有一定的疗效,且不良反应轻微,可以作为 NSCLC 脑转移的一种治疗选择。

【关键词】 癌,非小细胞肺;肿瘤转移;厄洛替尼

Clinical observation of erlotinib combined with whole brain radiation therapy for non-small cell lung cancer patients with brain metastases Wang Xiaolei, Liu Deze, Wang Min, Luan Tianyan. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

Corresponding author: Wang Min, Email: 17497564@qq.com

【Abstract】 Objective To study clinical efficacy and toxicity of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor erlotinib combined with whole brain radiotherapy in the non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases and to evaluate its effectiveness and safety. **Methods** In accordance with the random digital number method, Sixty-three NSCLC patients with brain metastases were divided into erlotinib combined with whole brain radiation therapy group (33 cases) and whole brain radiotherapy alone group (30 cases), each patient received the whole brain radiotherapy, DT (3 000-3 600) cGy/(10-12) F. Erlotinib combined with whole brain radiotherapy group received oral erlotinib, at a dose of 150 mg per day from the beginning of the whole brain radiotherapy, at least two months until after the completion of radiation therapy. All patients were evaluated in the efficacy of radiotherapy at the end of two months. **Results** The metastases objective response rate and disease control rate of erlotinib combined with whole brain radiation therapy group and whole brain radiotherapy alone group were respectively 54.6%, 13.3% ($\chi^2 = 11.744, P = 0.001$) and 91.0%, 60.0% ($\chi^2 = 8.276, P = 0.004$). The objective response rate and disease control rate in the two groups were respectively 39.3%, 10.0% ($\chi^2 = 7.166, P = 0.007$) and 84.8%, 40.0% ($\chi^2 = 7.759, P = 0.005$). Stratified analysis showed that in erlotinib combined with whole brain radiotherapy group, the objective response rate and disease control rate of EGFR mutation positive and negative subgroup were respectively

76.5% , 33.3% ($\chi^2 = 6.248, P = 0.012$) and 100% , 77.7% ($\chi^2 = 4.093, P = 0.043$) . The 1-year survival and progression-free survival rates of the two groups were 57.6% , 30.0% and 42.4% , 16.7% , the differences were statistically significant ($\chi^2 = 4.840, P = 0.028$; $\chi^2 = 4.950, P = 0.026$) . The main adverse events of erlotinib combined with whole brain radiotherapy group were mild to moderate rash, diarrhea, and no treatment-related deaths occurred. **Conclusion** Erlotinib combined with whole brain radiotherapy for the NSCLC patients with brain metastases has some effect, and the adverse reactions are mild, which can be used as a treatment option for NSCLC brain metastases.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Neoplasm metastasis; Erlotinib

在欧洲肺癌正超过乳腺癌成为女性死亡的头号杀手^[1]。大约 20% ~ 50% 的肺癌会发生脑转移,其中以 NSCLC 最为常见^[2]。脑转移瘤患者生存期短、预后差,如不治疗中位生存期仅 1 ~ 3 个月^[3]。全脑放疗是 NSCLC 脑转移治疗的主要手段,特别适用于颅内多发转移者,但中位生存期也仅提高到 3 ~ 6 个月^[4-5]。近年来,厄洛替尼已较多用于晚期 NSCLC 患者的治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取河北大学附属医院 2010 年 9 月至 2013 年 9 月期间资料完整的经病理学或细胞学确诊的 NSCLC 患者 63 例,且均为二线治疗失败出现脑转移。脑转移病灶根据患者的症状、体征判断并经头颅 MRI 或 CT 证实。采用随机数字表法进行分组,其中厄洛替尼联合全脑放疗组 33 例,包括腺癌 24 例,其他 9 例;男性 12 例,女性 21 例;中位年龄 59 (38 ~ 74) 岁,EGFR 突变阳性 17 例,阴性 9 例,突变状态不明 7 例。单纯全脑放疗组 30 例,其中腺癌 20 例,其他 10 例;男性 14 例,女性 16 例;中位年龄 62 (41 ~ 75) 岁,EGFR 突变阳性 15 例,阴性 10 例,突变状态不明 5 例。TNM 分期均为 IV 期;功能状态评分为 0 ~ 3 分;生存期 > 3 个月;无明显的心功能及呼吸功能不全。

1.2 治疗方法

厄洛替尼联合全脑放疗组患者均接受了全脑放疗,肿瘤吸收剂量 (3 000 ~ 3 600) cGy/(10 ~ 12) F,并从放疗开始应用厄洛替尼,口服,150 mg,1 次/d,直至放疗完成后至少 2 个月。单纯全脑放疗组 30 例患者均接受全脑放疗,肿瘤吸收剂量 (3 000 ~

3 600) cGy/(10 ~ 12) F。

1.3 随访

末次随访时间 2014 年 9 月,中位随访时间为 20 (1 ~ 24) 个月;随访内容包括血常规、血生化、肿瘤标志物、胸部 CT、头颅 CT 或 MRI、浅表淋巴结超声、腹部超声、药物不良反应。

1.4 观察指标

客观疗效:放疗后 2 个月评价疗效。按实体瘤疗效评定标准 (RECIST) v1.0,对脑转移灶的变化进行评效,分为 CR、PR、SD、PD。客观有效率 (ORR) 为 CR 率 + PR 率;疾病控制率 (DCR) 为 CR 率 + PR 率 + SD 率。生存分析指标包括中位无进展生存期 (mPFS)、中位总生存时间 (mOS)。不良反应根据美国国立癌症研究所制定的毒性反应标准。

1.5 统计学方法

用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行分析,计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,SPSS 17.0 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。

2 结果

2.1 客观缓解情况

33 例厄洛替尼联合全脑放疗组与 30 例单纯全脑放疗组颅内病灶与总体 (原发灶 + 颅内转移灶) 客观缓解情况见表 1。两组相比,厄洛替尼联合全脑放疗组颅内病灶有更高的 ORR (54.6% : 13.3% , $\chi^2 = 11.744, P = 0.001$) 和 DCR (91.0% : 60.0% , $\chi^2 = 8.276, P = 0.004$)。厄洛替尼联合全脑放疗组总体有更高的 ORR (39.3% : 10.0% , $\chi^2 = 7.166, P = 0.007$) 和 DCR (84.8% : 40.0% , $\chi^2 = 7.759, P = 0.005$)。

表 1 两组非小细胞肺癌脑转移患者颅内病灶与总体客观缓解情况对比 [例 (%)]

组别	颅内病灶				原发灶 + 颅内转移灶			
	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD
厄洛替尼联合全脑放疗组 (n = 33)	5 (15.2)	13 (39.4)	12 (36.4)	3 (9.1)	3 (9.0)	10 (30.3)	15 (45.5)	5 (15.2)
单纯全脑放疗组 (n = 30)	1 (3.3)	3 (10.0)	14 (46.7)	12 (40.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	9 (30.0)	18 (60.0)

注:CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;SD 为病情稳定;PD 为疾病进展

分层分析显示,厄洛替尼联合全脑放疗组 EGFR 突变阳性患者与 EGFR 突变阴性患者客观缓解情况见表 2。两组 ORR 分别为 76.5%、33.3%,DCR 分别为 100.0%、77.7%,差异均有统计学意义($\chi^2 = 6.248, P = 0.012; \chi^2 = 4.093, P = 0.043$)。

表 2 26 例厄洛替尼联合全脑放疗组非小细胞肺癌脑转移患者 EGFR 突变因素所致客观缓解情况[例(%)]

EGFR 突变	CR	PR	SD	PD
阳性(n=17)	4(23.5)	9(52.9)	4(23.5)	0(0.0)
阴性(n=9)	0(0.0)	3(33.3)	4(44.4)	2(22.2)

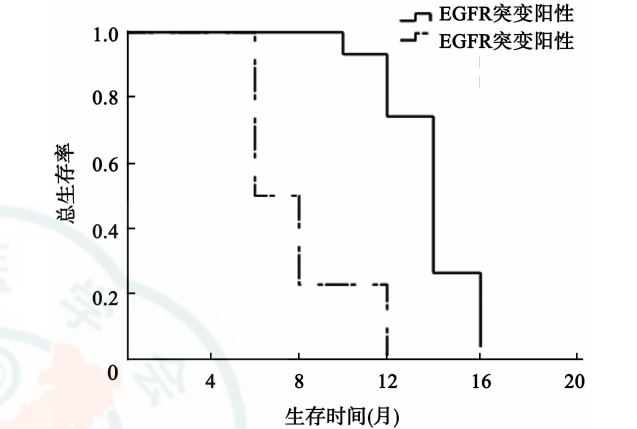
注:EGFR 为表皮生长因子受体

2.2 生存情况

全组患者随访过程中无主动退出,截至末次随访日,厄洛替尼联合全脑放疗组 mOS 12.9 个月,mPFS 为 8.2 个月。单纯全脑放疗组 mOS 5.4 个月,mPFS 4.7 个月。生存曲线见图 1、图 2。

厄洛替尼联合全脑放疗组 33 例患者中有 19 例生存达 1 年,其中 14 例为无进展生存;而单纯全脑放

疗组 30 例患者中仅有 9 例生存达 1 年,其中无进展生存为 5 例。厄洛替尼联合全脑放疗组 1 年生存率和无进展生存率分别为 57.6% (19/33)、42.4% (14/33),明显高于单纯全脑放疗组的 30.0% (9/30)、16.7% (5/30),差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.840, P = 0.028; \chi^2 = 4.950, P = 0.026$)。厄洛替尼联合全脑放疗组 EGRT 突变阳性的 mOS 为 13.1 个月,突变阴性的 mOS 为 6.1 个月。见图 3。



注:EGFR 为表皮生长因子受体
图 3 26 例厄洛替尼联合全脑放疗组 EGFR 突变阳性与阴性患者中位生存时间曲线

2.3 不良反应

厄洛替尼联合全脑放疗组主要的不良反应为皮疹和腹泻,单纯全脑放疗组主要的不良反应为恶心、呕吐、头痛,无皮疹及腹泻发生。两组均未出现肾毒性、神经毒性,无治疗相关死亡。出现白细胞降低给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗 1~3 d 后可恢复正常;无粒细胞减少性发热;无血小板减少所致出血。恶心、呕吐、头痛、腹泻经对症治疗后缓解。厄洛替尼联合全脑放疗组腹泻及皮疹发生率较高,与单纯全脑放疗组相比差异有统计学意义。两组患者均可耐受不良反应。见表 3。

表 3 两组非小细胞肺癌脑转移患者不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	厄洛替尼联合全脑放疗组 (n=33)	单纯全脑放疗组 (n=30)	χ^2 值	P 值
皮疹	12(36.4)	0(0.0)	13.476	0.000
腹泻	13(39.4)	0(0.0)	14.891	0.000
恶心、呕吐、头痛	11(33.3)	11(36.6)	0.077	0.782
食欲减退	3(9.1)	5(16.6)	0.814	0.367
白细胞减少	3(9.1)	2(6.6)	0.126	0.722

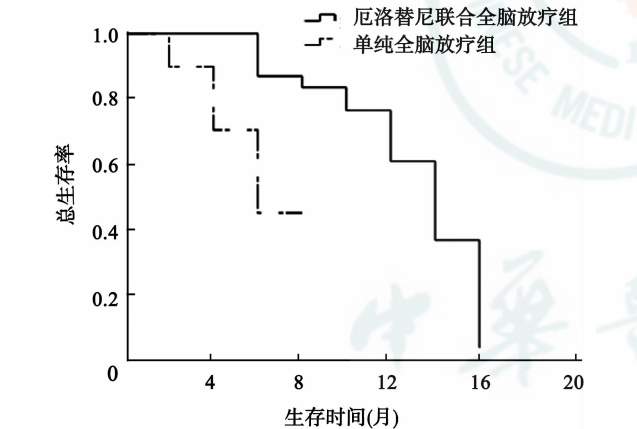


图 1 63 例非小细胞肺癌脑转移患者中位生存时间曲线

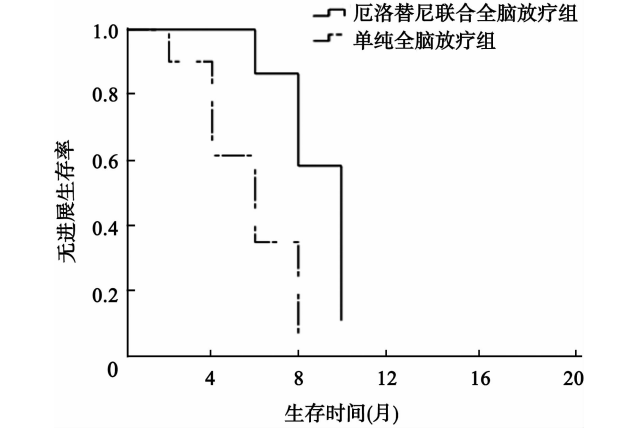


图 2 63 例非小细胞肺癌脑转移患者中位无进展生存时间曲线

3 讨论

全脑放疗作为 NSCLC 脑转移的重要治疗手段,可使患者中位生存期延长 3~6 个月,但仍不尽如人意。厄洛替尼作为小分子的靶向治疗药物,对于 NSCLC 的原发灶、脑转移灶、其他转移灶都有治疗作用。研究^[6]证实,厄洛替尼透过血脑屏障的比例约为 4.5%~7.0%,其代谢产物 OSI-420 透过率更达 7.0%~9.0%。越来越多的研究显示厄洛替尼有放疗增敏作用,可能的机制如下:①能够促进肿瘤细胞凋亡;②导致肿瘤细胞周期再分布;③降低辐射抗性;④可以抑制肿瘤血管生成;⑤抑制放射损伤的再修复;⑥抑制肿瘤细胞再增殖;⑦调节肿瘤细胞蛋白表达功能。这为厄洛替尼联合全脑放疗提供了可能。

厄洛替尼的相对分子质量为 429 900,当发生脑转移或出现脑膜转移后,肿瘤新生血管的不完整性、肿瘤水肿等因素可能导致血脑屏障的破坏,有助于厄洛替尼的通过及增加脑脊液中厄洛替尼的浓度。Lind 等^[7]报告 12 例 NSCLC 脑转移患者,应用厄洛替尼联合全脑放疗治疗,脑转移灶 DCR 为 91.7%,其中 PR 率为 66.7%,SD 率为 25.0%。本研究中厄洛替尼联合全脑放疗脑转移灶 DCR 为 91.0%,与 Lind 等的研究结果相似。美国临床肿瘤学年会(ASCO)公布一项厄洛替尼联合全脑放疗治疗伴脑转移 NSCLC 的 II 期研究,结果显示厄洛替尼联合全脑放疗可明显延长 mPFS 至 10.9 个月。Welsh 等^[8]报道的厄洛替尼联合全脑放疗治疗 40 例 NSCLC 脑转移(mOS 11.8 个月, mPFS 8 个月)以及莫凯岚等^[9]回顾性分析 16 例全脑放疗同步厄洛替尼治疗 NSCLC 脑转移(mPFS 8.3 个月, mOS 10 个月)与本研究 mPFS 的结果相近,进一步支持了厄洛替尼联合全脑放疗可以提高脑转移灶的控制率,延长患者的生存期。

近年来发现 EGFR 突变(包括外显子 19 缺失和外显子 21 点突变)患者和 K-ras 野生型患者对该药物具有更高的反应性,分子靶向药物的治疗也因此趋向个体化。EGFR 基因突变是最主要的分子学预测指标,最常见的疗效相关突变是外显子 19 缺失和外显子 21 点突变。本研究中,分层分析显示,厄洛替尼联合全脑放疗组 EGFR 突变阳性亚组有更高的 ORR 和 DCR,与来自 Asan 医学中心的一项研究^[10]报道相似,该研究应用厄洛替尼治疗 EGFR 突变的 NSCLC 脑转移患者 28 例,结果 23 例患者获得 PR,3 例患者获得 SD,DCR 为 93.0%,mPFS 为 6.6 个月,mOS 为 15.9 个月。上述研究结果表明,厄洛替尼治疗 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者具有较好的前景。

关于厄洛替尼联合全脑放疗的不良反应,文献报

道最常见的是皮疹和腹泻,本研究中未出现难以耐受的不良反应,无进展生存的 14 例患者中 12 例出现皮疹和腹泻,多为 1、2 级且患者均可耐受。与文献^[11]报道相似。

综上所述,厄洛替尼同步全脑放疗对 NSCLC 脑转移有较好的局部疗效,并显示出良好的耐受性和安全性,为晚期难治性 NSCLC 提供了一种可行的治疗方法。但限于样本例数较少,本方案有待于扩大病例数,采用多中心研究观察长期疗效和患者的生命质量,进一步验证临床应用可行性。

参 考 文 献

- [1] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2013[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3): 792-800.
- [2] Olmez I, Donahue BR, Butler JS, 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.
- [3] 陈龙. 非小细胞肺癌脑转移的放疗和靶向治疗进展[J]. *广西医学*, 2014, 36(7): 945-949.
- [4] Mahmood U, Kwok Y, Regine WF, et al. Whole-brain irradiation for patients with brain metastases: still the standard of care[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3): 221-222.
- [5] Topkan E, Yildirim BA, Selek U, et al. Cranial prophylactic irradiation in locally advanced non-small cell lung carcinoma: current status and future perspective[J]. *Oncology*, 2009, 76(3): 220-228.
- [6] Masuda T, Hattori N, Hamada A, et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patient with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(6): 1465-1469.
- [7] Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, et al. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(5): 1391-1396.
- [8] Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II study of erlotinib with concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 895-902.
- [9] 莫凯岚, 黄晓波, 刘宜敏, 等. 厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移临床观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(6): 404-405.
- [10] Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 556-560.
- [11] 万欣, 王军, 吴凤鹏, 等. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中国肿瘤防治杂志*, 2014, 21(19): 1538-1543.