

厄洛替尼治疗动脉灌注化疗后进展的肺腺癌脑转移的临床分析

马春华, 郭志

【摘要】目的 观察厄洛替尼治疗动脉灌注化疗后进展的肺腺癌脑转移患者的疗效及安全性。**方法** 2008 年 11 月至 2011 年 1 月, 20 例初治的肺腺癌脑转移患者接受动脉灌注化疗, 化疗药物为替尼泊苷、尼莫司汀、吉西他滨、卡铂等, 每 4 周治疗 1 次, 直至颅内病灶进展, 停止动脉灌注化疗, 行厄洛替尼 150 mg/d 治疗, 直至疾病进展或发生不可耐受性药物不良反应, 评价缓解率、无进展生存时间(PFS)、总生存期(OS)及药物不良反应。**结果** 20 例患者均接受 2 次以上动脉灌注化疗, 中位治疗次数 3 次。20 例患者均可进行厄洛替尼治疗近期疗效评价, 治疗总有效率(ORR)为 75%(15/20), 疾病控制率(DCR)为 90%(18/20)。中位 PFS 为 9 个月[95%可信区间(CI)为 7.65 ~ 10.35 个月], 中位总生存期 15 个月(95% CI 为 11.48 ~ 18.53 个月), 6 个月生存率 90%(18/20), 1 年生存率为 75%(15/20)。厄洛替尼最常见的不良反应是皮疹和腹泻, 发生率分别为 90%(18/20)和 75%(15/20), 不良反应多为 1 ~ 2 级, 3 ~ 4 级不良反应发生率仅为 10%(2/20)。**结论** 厄洛替尼二线治疗肺腺癌脑转移的疗效确切, 患者耐受性良好, 可作为动脉灌注化疗失败后肺腺癌脑转移的治疗选择。

【关键词】 肺腺癌; 脑转移瘤; 动脉灌注化疗; 厄洛替尼

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-08-0641-04

Erlotinib used for the treatment of advanced brain metastases from lung adenocarcinomas after arterial infusion chemotherapy: a clinical analysis MA Chun-hua, GUO Zhi. *Department of Interventional Therapy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China*

Corresponding author: GUO Zhi, E-mail: cjr645guoshi@vip.163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy and the adverse effects of erlotinib, used as a 2nd-line treatment, in treating lung adenocarcinoma complicated by brain metastases after the failure of arterial infusion chemotherapy. **Methods** During the period from November 2008 to January 2011, a total of 20 cases with lung adenocarcinoma complicated by brain metastases received arterial infusion chemotherapy. This procedure was performed once every 4 weeks until the intracranial lesions became worse or intolerable toxicity emerged. Then erlotinib was employed as a 2nd-line treatment in all the patients. The dose of erlotinib was 150 mg/day, and the treatment was kept on till the diseases deteriorated or intolerable adverse effects occurred. The remission rate, progression free survival time, overall survival time and the adverse effects of erlotinib were evaluated. **Results** All the 20 patients received arterial infusion chemotherapy for at least 2 times, the median treatment times was 3 times. For the 20 cases receiving erlotinib treatment, the overall response rate (CR + PR) was 75% (15/20) and the disease control rate (CR + PR + SD) was 90% (18/20). The median progression free survival time was 9 months with the 95% CI being (7.65 - 10.35) months. The Overall median survival time was 15 months and the 95% CI was (11.48 - 18.53) months. The 6-month survival rate and one-year survival rate were 90% and 75% respectively. The most common adverse effects of erlotinib were skin rash (90%, 18/20) and diarrhea (75%, 15/20). Most adverse effects were of grade I -

II, and only 10% (2/20) of patients got adverse effects of ≥ 3 grade. **Conclusion** As a 2nd-line treatment for lung adenocarcinoma with brain metastases, erlotinib is very

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.08.007

作者单位: 300060 天津医科大学附属天津肿瘤医院肿瘤介入治疗科 天津市肿瘤防治重点实验室

通信作者: 郭志 E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

effective and tolerable. Therefore, erlotinib can be employed as a therapeutic option for the patients who has failed to respond to the arterial infusion chemotherapy. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 641-644)

【Key words】 lung adenocarcinoma; brain metastasis; arterial infusion chemotherapy; erlotinib

肺癌是目前我国最常见的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的 80%,其中 25%发生脑转移,患者自然病程中位生存期仅 1~2 个月^[1]。脑转移瘤治疗方法主要有全脑放疗、立体定向放射、外科手术和化疗,但整体疗效仍未获得突破性进展^[2]。动脉灌注化疗是治疗肺癌脑转移的有效方法之一,可使中位生存期延长至 7 个月^[3]。

厄洛替尼是高效的口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),能够明显延长化疗失败的晚期 NSCLC 患者的生存期及提高生活质量,且不良反应轻微。厄洛替尼于 2006 年 4 月在我国通过审批,用于晚期 NSCLC 的治疗^[4]。我院尝试使用厄洛替尼治疗初治动脉灌注化疗后进展的 NSCLC 脑转移患者 20 例,现回顾性分析自 2008 年 11 月—2011 年 1 月天津市环湖医院共收治的初治 NSCLC 脑转移患者 20 例,就其治疗效果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例选择 ①经组织病理学或细胞学确诊的肺腺癌患者;②颅内转移病灶经头颅强化 MRI 诊断,且至少有 1 个可测量的病灶;③既往未接受过抗肿瘤治疗的患者,且拒绝接受手术、放射治疗、静脉化疗者;④东部肿瘤协作组(ECOG)功能状态评分为 0~3 分;⑤预计生存期 ≥ 12 周;⑥重要脏器功能正常或基本正常;⑦能够耐受动脉灌注化疗;⑧签署知情同意书。按照以上入组标准,共有 20 例肺腺癌脑转移患者进入本研究。

1.1.2 临床资料 20 例患者中男 6 例(30%),女 14 例(70%);中位年龄 58 岁(31~78 岁);颅内转移病灶 ≤ 3 处 8 例(40%),颅内转移病灶 > 3 处 12 例(60%);7 例(35%)伴颅外转移,以骨、肺及肝转移多见;ECOG 功能状态评分为 0~1 分 6 例(30%),2~3 分 14 例(70%),其中 3 分 5 例(25%);吸烟者 8 例(40%),不吸烟者 12 例(60%)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本组患者初始治疗采用替尼泊苷(VM-26)、尼莫司汀(ACNU)、吉西他滨(GEM)、

卡铂(CBP)联合经动脉灌注化疗方案。采用 Seldinger 穿刺技术,经一侧股动脉穿刺,用导管分别选择性进入颅内动脉、支气管动脉及颅外转移灶供血血管,行血管造影确认肿瘤供养动脉后,经导管依次灌注 20%甘露醇 20 ml 以及分别经生理盐水或 5%葡萄糖 20 ml 稀释的 VM-26、ACNU、CBP、GEM。每 4 周灌注治疗 1 次,并复查头颅强化 MRI 进行疗效评价,直至颅内肿瘤病情进展,停止动脉灌注化疗,行厄洛替尼 150 mg 治疗,每日 1 次,餐前 1 h 或餐后 2 h 口服,每 8 周复查胸部 CT、头颅强化 MRI,进行疗效评价。如果患者出现不可耐受的不良反应(如皮疹、腹泻等),则可根据患者耐受情况将厄洛替尼的剂量减至 100 mg/d 或 50 mg/d,直至出现疾病进展或不可耐受的不良反应。

1.2.2 疗效评价 治疗前 1 周完成各项基线检查。近期疗效评价根据实体瘤疗效评价(RECIST)标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总有效率(ORR)=CR+PR;疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。无进展生存时间(progression free survival, PFS)是指患者首次治疗至观察出现疾病进展的时间间隔。在末次随访日期(2012 年 1 月 10 日)前尚未出现疾病进展或死亡的患者,以及失访患者将以其最后 1 次进行肿瘤评价的日期计算。总生存期(overall survival, OS)指患者首次治疗至因任何原因死亡的时间间隔。在末次随访日期前尚未死亡的患者或失访的患者将以其最后 1 次随访的日期作为截尾数据。

1.2.3 药物不良反应评价 根据美国国立癌症研究所制定的通用药物毒性反应标准(national cancer institute-common toxicity criteria, NCI-CTC)3.0 版分级标准,对治疗期间或随访期间出现的各种不良事件进行评价。

1.3 统计分析方法

研究数据采用 SPSS17.0 软件进行计算与分析。以 χ^2 检验比较不同因素在有效率及疾病控制率方面的差异;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,Log-rank 检验分析生存差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

本组 20 例患者均接受 2 次以上动脉灌注化疗,中位治疗次数 3 次。20 例患者均可进行厄洛替尼治疗近期疗效评价,其中 CR 1 例(5%);PR 14 例(70%);SD 3 例(15%);PD 2 例(10%)。ORR 75%(15/20),DCR 90%(18/20)。

对 20 例患者进行的临床基线特征的亚组分析结果显示,从不吸烟的患者的总有效率显著高于吸烟的患者($P < 0.05$);女性患者的疾病控制率显著高于男性患者($P < 0.05$);治疗后出现皮疹患者的有效率与疾病控制率差异均显著高于未出现皮疹者(均 $P < 0.05$)。

2.2 生存分析

至随访截止,20 例患者中,17 例(85%)出现疾病进展或死亡,患者中位 PFS 为 9 个月[95%可信区间(CI)为 7.65 ~ 10.35 个月],14 例(70%)患者死亡,患者的中位 OS 15 个月(95% CI 为 11.48 ~ 18.53 个月),6 个月生存率 90%(18/20),1 年总生存率 75%(15/20)。

对 20 例患者进行的临床基线特征的亚组分析显示,女性、从不吸烟患者的 PFS 和 OS 均显著长于男性、吸烟的患者(均 $P < 0.05$,图 1、2);治疗后出现皮疹患者的 PFS 和 OS 均明显高于未出现皮疹者(均 $P < 0.05$,表 1)。

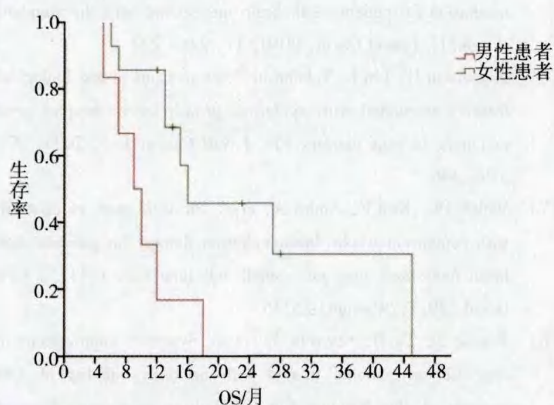


图 1 性别对 OS 的影响曲线

2.3 药物不良反应及并发症

本组 20 例患者经股动脉穿刺成功率达 100%,手术过程中未发生皮下血肿、假性动脉瘤、渗血和下肢动-静脉血栓形成等局部并发症。本组患者与化疗药物相关的不良反应轻微,主要为 1 ~ 2 级胃

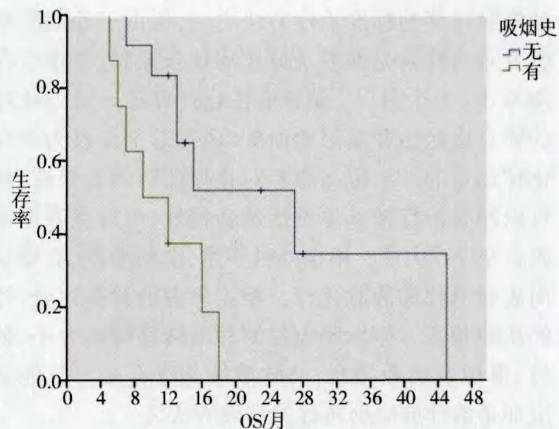


图 2 吸烟史对 OS 的影响曲线

表 1 20 例患者临床基线特征与预后的关系

参数	例数	PFS/月	P 值	OS/月	P 值
性别					
男	6	6.0	0.033	9.0	0.008
女	14	9.0		16.0	
年龄(岁)					
< 65	14	9.0	0.394	16.0	0.147
≥ 65	6	8.0		12.0	
转移数目					
≤ 3 个	8	8.0	0.850	15.0	0.716
> 3 个	12	9.0		13.0	
PS 评分					
0 - 1	6	7.0	0.355	12.0	0.321
2 - 3	14	9.0		16.0	
颅外转移					
有	7	9.0	0.792	13.0	0.972
无	13	8.0		15.0	
吸烟状态					
不吸烟	12	9.0	0.038	27.0	0.022
吸烟	8	6.0		9.0	
皮疹情况					
出现皮疹	18	9.0	< 0.001	16.0	< 0.001
无皮疹	2	1.0		5.0	

肠道反应[30.0%(6/20)]及血液毒性[55.0%(11/20)],本组未发生 3 级以上化疗药物不良反应。

厄洛替尼最常见的不良反应是皮疹和腹泻,其发生率分别为 90%(18/20)、75%(15/20),多为 1 ~ 2 级,3 级以上不良反应有 2 例(10%),均为皮疹,经对症支持治疗或药物减量后缓解。全组患者在治疗期间均未出现致死性间质性肺病。

3 讨论

肺癌脑转移是肺癌患者生存率低的主要原因之一。脑转移瘤以多发为主,肿瘤浸润性生长和机械性压迫正常脑组织可产生脑水肿及脑积水,患者颅内压增高而出现临床症状甚至脑疝形成,危及患者生命,其自然生存时间仅 1 ~ 2 个月。全脑放疗是

肺癌脑转移的标准治疗方法之一,但由于晚期肿瘤患者对治疗耐受性差及原发病灶未控制,中位生存期为 3~6 个月^[5]。动脉灌注化疗可经导管将化疗药物直接送达肿瘤滋养血管,药物总剂量仅为全身化疗剂量的 1/3,提高患者对化疗药物的耐受性,且可以同时治疗肺部原发灶及转移灶,中位生存期可延长至 7 个月^[3]。相比外科手术、全脑放疗、立体定向放射治疗和静脉化疗,根据患者的状态评分、神经功能状态、原发肿瘤控制和脑转移瘤的大小、数目、部位及病理类型,动脉灌注化疗有更广泛的适应证是治疗肺癌脑转移的有效方法之一。

厄洛替尼是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),能穿过细胞膜并与表皮生长因子受体(EGFR)分子的酪氨酸结构域特异性结合,抑制酪氨酸激酶的活性,阻断下游的信号传导,从而起到抑制肿瘤血管新生,细胞增殖、侵袭、转移,促进细胞凋亡的作用。厄洛替尼治疗 EGFR 基因突变肺癌患者的疗效明显优于野生型 EGFR 基因患者。亚洲 NSCLC 患者中,EGFR 基因突变率约为 30%^[6],且脑转移患者 EGFR 基因突变率高达 50%^[7],提示 NSCLC 脑转移患者接受厄洛替尼治疗可能有效。2011 年,美国临床肿瘤学年会(ASCO)上公布一项厄洛替尼联合全脑放疗(WBRT)治疗伴脑转移 NSCLC 的 II 期研究结果显示,厄洛替尼联合 WBRT 可明显延长中位 PFS 至 10.9 个月^[7]。同年,世界肺癌大会(WCLC)上公布一项厄洛替尼二线治疗晚期无症状脑转移 NSCLC 患者的 II 期研究(CTONG0803)结果显示,厄洛替尼治疗率 ORR 达 56.3%,中位 PFS 为 10.1 个月,6 个月生存率 87%,1 年生存率 74%。本研究结果显示,20 例患者均完成 2 次或以上动脉灌注化疗,厄洛替尼二线治疗动脉灌注化疗后进展的肺腺癌脑转移患者疗效良好,优于 2011 年 ASCO 上公布的厄洛替尼联合 WBRT 治疗 NSCLC 脑转移的 II 期研究结果,可能与本研究入组病例数过少及病例选择有关。本研究结果与 CTONG0803 的研究结果相似,但本研究入组病例均未作 EGFR 基因突变检测,且入组病例中 ECOG 评分为 3 分的患者占 25%(5/20),提示动脉灌注化疗相对静脉化疗患者耐受性更高。女性、不吸烟及治疗后出现皮疹的患者能得到更好的疾病控制和生存受益,均达到统计学差异($P < 0.05$),与既往研究结果相一致^[8-9]。而年龄、脑转移瘤数目、PS 评分及是否伴颅外转移对患者疾病控制和生存受益的影响均未达到统计学意义($P > 0.05$),考虑可能与

本研究样本量小有关。患者的免疫反应与年龄、ECOG 评分是否相关,EGFR 基因突变与发生脑转移及脑转移瘤数目是否相关,均需要大样本临床试验结果提供更具说服力的循证医学证据。

本组 20 例患者药物相关不良反应轻微,多为 1~2 级胃肠道反应及血液毒性,本组患者均未发生 3 级以上不良反应。厄洛替尼治疗的主要不良反应是皮疹(90%)和腹泻(75%),多为 1~2 级,无需停药或减量处理。2 例(10%)发生 3 级皮疹,将厄洛替尼药物减量至 100 mg/d 后症状缓解。全组患者在治疗期间均未出现致死性间质性肺病。

综上所述,厄洛替尼治疗初治灌注化疗后进展的肺腺癌脑转移的疗效确切,患者耐受性良好,不良反应轻微,显著改善患者临床症状,延长生存期,可作为动脉灌注化疗后进展的肺腺癌脑转移的治疗选择。

[参考文献]

- [1] Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis[J]. Rev Med Chil, 2008, 136: 1321 - 1326.
- [2] 杜兴龙,江 浩. 肺癌脑转移瘤的治疗进展[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2010, 8: 135 - 141.
- [3] 马春华,郭 志. 颅内动脉灌注化疗治疗肺癌脑转移临床观察[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 692 - 695.
- [4] 吴一龙,廖美琳,秦叔逵,等. 厄洛替尼治疗中国晚期非小细胞肺癌患者的疗效和安全性 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32: 148 - 151.
- [5] 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: 221 - 222.
- [6] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 339 - 346.
- [7] Welsh JW, Kim E, 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, 2011, 29(suppl): S136.
- [8] Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung Cancer patients treated with erlotinib: quality of Life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 3831 - 3837.
- [9] Groen H, Arrieta OG, Riska H, et al. The global TRUST study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(suppl): abstr 19000.

(收稿日期:2012-04-02)

(本文编辑:俞瑞纲)