

酪氨酸激酶抑制剂抑制非小细胞肺癌脑转移

严 爽¹,王 礼²,吴月兵¹,胡 胜¹

(1.湖北省肿瘤医院,湖北 武汉 430079;2.通城县人民医院,湖北 通城 437400)

摘 要:[目的] 评价酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKI)对控制脑转移的作用。[方法] 83例Ⅳ期(或复发)非小细胞肺癌(NSCLC)患者接受吉非替尼或厄洛替尼治疗,同期67例化疗患者作为对照,随访脑转移出现的时间和生存时间。[结果] 经中位11.4个月的随访,TKI组脑转移发生率低于化疗组(18.29% vs 35.38%, $\chi^2=5.5$, $P=0.019$)。TKI组中发生脑转移的中位时间为7.6个月(6.9~8.3个月),明显长于单纯化疗组4.9个月(4.4~5.4个月)($\chi^2=15.6$, $P=0.001$)。TKI组中位总生存时间为11.4个月(95%CI:10.3~12.6),长于单纯化疗组的7.5个月(95%CI:6.6~8.5)($\chi^2=19.3$, $P<0.001$)。[结论] TKI降低晚期NSCLC患者脑转移的风险,延长患者的生存时间。

关键词:肺癌;脑转移;酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2013)11-0918-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.11.A017

Tyrosine Kinase Inhibitors Suppress Brain Metastases in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

YAN Shuang¹,WANG Li²,WU Yue-bing¹,et al.

(1. Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China;

2. Tongcheng People's Hospital, Tongcheng 437400, China)

Abstract:[Purpose] To investigate the effect of tyrosine kinase inhibitors on brain metastasis in patients with advanced non-small cell lung cancer. [Methods] Eighty-three patients with stage IV NSCLC treated with gefitinib or erlotinib and 67 patients treated with chemotherapy as control group were collected. The survival time and the time to brain metastasis were analyzed.[Results] With a median follow-up of 11.4 months, the rate of brain metastasis in TKI group was lower than that in chemotherapy group (18.29% vs 35.38%, $\chi^2=5.5$, $P=0.019$). The median time to brain metastasis in TKI group was 7.6 months (95%CI:6.9~8.3), which was longer than that in chemotherapy group(4.9months, Log Rank $\chi^2=15.6$, $P<0.001$). The median overall survival time in TKI group was also longer than that in chemotherapy group(11.4 vs 7.5 months, $\chi^2=19.3$, $P<0.001$). [Conclusions] TKI(gefitinib or erlotinib) treatment reduces risk of BM and prolongs survival in patients with advanced NSCLC.

Key words: lung cancer; brain metastasis; tyrosine kinase inhibitors

目前,肺癌仍是男性和女性癌症死亡率的首要原因^[1]。尽管非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗取得明显进展,中枢神经系统转移仍然是一个常见并发症,导致生活质量下降,缩短生存时间。无脑转移(brain metastase, BM)的Ⅲ期 NSCLC 患者有较长中位生存时间,2年存活率为20%~35%^[2]。Ⅲ期 NSCLC 患者脑转移为40%~55%^[3,4]。大多数脑转

移发生于 NSCLC 诊断2年内^[5]。

吉非替尼和厄洛替尼是以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的小分子可逆酪氨酸激酶结构域抑制剂,60%~80%EGFR外显子18和21突变患者会出现吉非替尼或厄洛替尼反应,酪氨酸酶抑制剂治疗晚期和复发的EGFR突变非小细胞肺癌患者中位生存时间约20~30个月^[6]。总体生存期延长可能与TKI抑制肿瘤生长、TKI进入脑内降低脑转移风险有关。

本文研究EGFR突变NSCLC患者采用吉非替

收稿日期:2013-07-09;修回日期:2013-08-04
基金项目:武汉市重点攻关项目(201161038347)
通讯作者:胡胜,E-mail:ehusmn@163.com

尼或厄洛替尼治疗脑转移发生的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准:①组织学或细胞学诊断证实为无法手术切除、局部晚期、复发或转移的ⅢB/Ⅳ期NSCLC(AJCC第6版)复发的晚期患者;②年龄18周岁以上;③ECOG评分体力状态为0~3;④预期寿命至少为12周;⑤骨髓造血及肝、肾功能良好。

排除标准:①任何不稳定的全身性疾病(活动性感染、高血压、不稳定心绞痛、充血性心力衰竭、肝、肾或代谢性疾病等);②治疗之前应用过EGFR抑制剂进行系统的抗肿瘤治疗;③不能口服给药、需要静脉内高营养、之前进行影响吸收的手术或有活动性消化道溃疡的患者。

2006年1月1日至2011年4月1日共83例Ⅳ期或NSCLC患者入组,采用吉非替尼或厄洛替尼治疗,其中18例EGFR外显子21突变,19例EGFR外显子19突变,未突变2例,未行EGFR检测52

例。83例患者中65例行吉非替尼治疗,18例行厄洛替尼治疗。同期单纯化疗的67例Ⅳ期或复发性NSCLC作为对照。两组患者基线资料显示TKI治疗组女性、腺癌和非吸烟者较多(Table 1)。

1.2 脑转移判断

脑转移患者均有脑影像资料,包括脑部增强MRI检查,或头部增强计算机断层扫描(CT)和正电子发射断层扫描(PET)。

1.3 治疗方法

肺癌患者均经过2~4个周期含DDP两药方案化疗,疾病进展后予TKI治疗,直至疾病进展(80例);5例不能耐受化疗的患者初始TKI治疗至疾病进展。用药方法:吉非替尼(Gefitinib)250mg和厄洛替尼150mg,口服,1日1次。化疗组使用GP、NP、DP或TP方案化疗。

发生脑转移后采用单独或者联合立体定向放疗、外科手术或全脑放疗。15例患者中枢神经系统进展后,停止吉非替尼或厄洛替尼治疗进行放疗。4例继续接受吉非替尼治疗。

1.4 随访方法

疗效根据RECIST标准对客观缓解率进行评价,即完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。客观缓解率包括首次评价后,经至少4周确认的CR或PR。疾病控制率包括经确认的肿瘤缓解者及治疗6周后达到SD的患者。无疾病进展生存期(PFS)是指患者从首次用药到疾病进展或因任何原因死亡的时间。在数据记录截止时尚未进展或死亡的患者,以最后一次病情评价的日期计算。总生存期(OS)是指患者首次用药到因任何原因死亡的时间。不良反应按照WHO标准分为0~Ⅳ度。

1.5 统计学处理

统计分析使用SPSS18.0(SPSS Inc, Chicago, IL)。两组患者基线资料比较采用 χ^2 检验,疾病进展时间和总生存率使用Kaplan-Meier方法,并行Log-Rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

Table 1 Comparison of baseline characteristics in two groups

Clinicopathological features	TKI group	Chemotherapy group	χ^2	P value
Gender			66.3	<0.001
Male	14	56		
Female	69	11		
Median age	56	57	0.6*	0.440
ECOG status			5.7	0.017
0~1	69	64		
>2	14	3		
Smoking status			50.5	<0.001
Former	12	48		
Never	71	19		
Pleural effusion	41	16	9.5	0.002
Histology			22.7	<0.001
Adenocarcinoma	66	25		
Squamous	5	36		
NSCLC	7	3		
Others	5	3		
Prior therapy			92.4	<0.001
Non-chemotherapy	5	56		
Chemotherapy	55	5		
Chemotherapy radiation	23	6		

*: t value

2 结果

2.1 脑转移出现时间

150 例患者中 147 例完成研究最后的随访,TKI 组 1 例失访,单纯化疗组 2 例失访。中位随访 11.4 个月(12~25 个月)后 129 例患者疾病进展,其中 38 例发生脑转移,脑转移占有所有疾病进展患者的 29.46%(38/129)。

38 例发生脑转移中,脑实质转移 36 例,脑膜转移 2 例。7 例无症状经 MRI 或 PET 检查确诊。82 例 TKI 治疗组 15 例发生脑转移,脑转移发生率为 18.29%(15/82),而化疗组发生脑转移 23 例,脑转移发生率为 35.38%(23/65),TKI 组脑转移发生率低于化疗组(18.29% vs 35.38%, $\chi^2=5.5$, $P=0.019$)。诊断时有胸水患者脑转移发生率更高[40.5%(23/57) vs 16.6%(15/90), $\chi^2=9.1$, $P=0.003$]。

2.2 脑转移发生时间

吉非替尼或厄洛替尼治疗 TKI 组中发生脑转移的中位时间为 7.6 个月(6.9~8.3 个月),明显长于单纯化疗组 4.9 个月(4.4~5.4 个月)($\chi^2=15.6$, $P=0.001$)(Figure 1)。吉非替尼或厄洛替尼治疗中,3、6、9 和 12 个月中枢神经系统进展的风险分别为 4.2%、7.3%、15.4%和 16.6%。单因素分析患者年龄小于 60 岁组脑转移的 12 个月风险达 28.7%(95% CI:15.5~51.3),60 岁以上患者的风险为 14.9%($\chi^2=3.7$, $P=0.024$)。

2.3 两组患者生存时间比较

吉非替尼或厄洛替尼治疗 TKI 组中位总生存时间为 11.4 个月(95%CI:10.3~12.6),长于单纯化疗组的 7.5 个月(95%CI:6.6~8.5)($\chi^2=19.3$, $P<0.001$)。两组诊断脑转移进展之后的中位生存时间分别为 3.8 个月和 2.6 个月($\chi^2=3.8$, $P=0.04$)(Figure 2)。

3 讨论

研究发现吉非替尼和厄洛替尼可能延迟脑转移的发生,但临床发现,EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗患者中出现中枢神经系统进展率较高,中位随访 27 个月后,脑转移发生率仍达 43%^[7]。原因可能是 TKI 对颅外病灶的控制率更高,使脑转移的风险累积。

在我们的研究中,晚期或复发 NSCLC 82 例 TKI 治疗组 15 例发生脑转移发生率为 18.29%(15/82),而化疗组脑转移发生率为 35.38%(23/65),TKI 组脑转移发生率低于化疗组(18.29% vs 35.38%, $\chi^2=5.5$, $P=0.019$)。而且,吉非替尼或厄洛替尼治疗后,中枢神经系统转移发生的中位时间为 7.6 个月,晚于化疗发生时间(4.9 个月);提示 TKI 治疗可抑制中枢神经系统转移。TKI 治疗与全身化疗相比,中枢神经系统的进展风险较低,可能因为部分 TKI 进入中枢神经系统。当吉非替尼剂量增加到 1000mg 可以提高脑脊液浓度,达到治疗转移的目的^[8,9]。不过,并

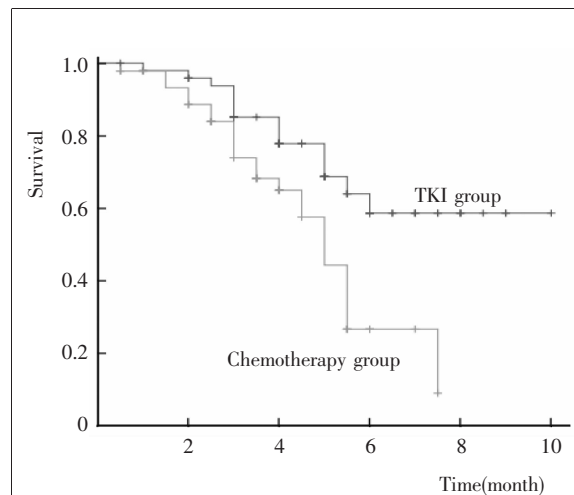


Figure 1 The survival curve of time to brain metastases in two groups

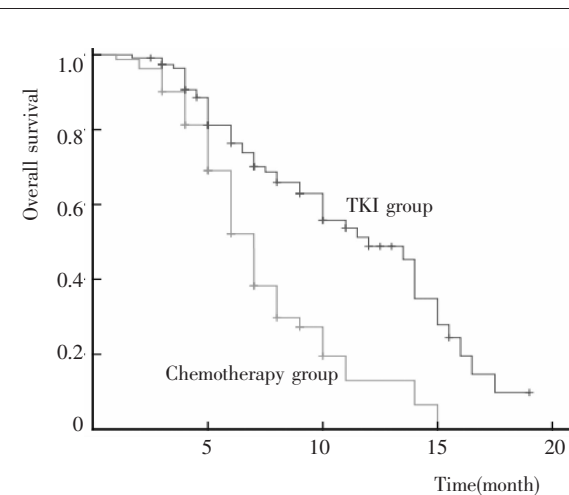


Figure 2 Kaplan-Meier curve for overall survival in two groups

未发现吉非替尼和厄洛替尼两种 TKI 之间中枢神经系统进展的风险差异,可能由于治疗患者样本数目小。虽然每天吉非替尼 250mg 稳态血药浓度达到 0.16mg/ml~0.24mg/ml,而厄洛替尼 150mg 为 0.33mg/ml~2.64mg/ml。但是不能排除作为 EGFR 突变本身可能代表了更惰性的肿瘤生物学行为^[10]。

年龄小于 60 岁患者脑转移的风险明显上升,其差异原因仍然不清楚;可能原因是年轻患者的疾病侵袭性更强。本研究发展中发展为脑转移的患者中有 42.1%在诊断时即发现胸水。患者发生胸膜转移是后续发生脑转移的高危因素,对此,合理的解释是胸膜转移提示肺癌细胞具有外侵的生物学特征^[8]。不管作用机制如何,诊断时发现胸膜转移预示着患者具有发生脑转移的可能性,因此需要密切观察患者脑转移的发生。脑转移的患者中约 1/3 无神经系统症状,提示对于这类患者适度频繁的脑扫描是很有必要的^[7]。

大多数 EGFR 突变患者最初吉非替尼或厄洛替尼治疗会取得明显的临床受益,但逐渐出现耐药,其分子机制包括获得性外显子 20 的 T790M 突变和 *met* 原癌基因的扩增^[11]。本研究中约 53.3%(8/15)的 TKI 治疗脑转移患者并无其他部位的进展,提示中枢神经系统的进展不一定与 TKI 耐药克隆出现有关。

综上,酪氨酸激酶抑制剂治疗不伴有脑转移的肺癌患者可以减少脑转移发生率,提高生存率。但本研究中的患者是以临床病理学标准为依据选取,并非随机进入治疗,容易出现选择性偏倚。后期研究需要随机对照研究验证此结论,以确定酪氨酸激酶抑制剂治疗过程中出现脑转移的作用机制。

参考文献:

- [1] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21):3543-3551.
- [2] Chen AM, Jahan TM, Jablons DM, et al. Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced non-small cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain[J]. *Cancer*, 2007, 109(8):1668-1675.
- [3] 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.
- [4] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380-2388.
- [5] Wu C, Li YL, Wang ZM, et al. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain [J]. *Lung Cancer*, 2007, 57(3):359-364.
- [6] Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(3):351-354.
- [7] Berger LA, Riesenberger H, Bokemeyer C, et al. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives[J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(3):242-248.
- [8] Heon S, Yeap BY, Britt GJ, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(23):5873-5882.
- [9] Kim ST, Lee J, Kim JH, et al. Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy[J]. *Cancer*, 2010, 116(12):3025-3033.
- [10] Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13):2955-2961.
- [11] Eichler AF, Chung E, Kodack DP, et al. The biology of brain metastases-translation to new therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(6):344-356.