

埃克替尼同步放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的初步结果

Primary Result of Icotinib Combined with Concurrent Radiotherapy in the Treatment for Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastasis//ZHU Wei,YU De-dong,WU Yun

朱巍,于德东,武云
(包头市中心医院,内蒙古 包头 014040)

摘要: [目的]探讨埃克替尼同步全脑放疗治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 脑转移的临床疗效及安全性。 [方法]病理证实的非小细胞肺癌脑转移患者 11 例, 所有患者均全脑放疗 D₃₀₀₀cGy/15f, 并同期口服埃克替尼每次 125mg, 每日 3 次, 放疗结束后继续口服埃克替尼直到疾病进展、死亡或发生不可耐受的不良反应。 [结果] 完全缓解 6 例(54.5%), 部分缓解 4 例(36.4%), 无变化 0 例(0), 进展 1 例(9.1%), 总有效率 90.9%。 主要不良反应为恶心、呕吐(5 例), 皮疹(9 例), 均为轻中度, 未发生治疗相关死亡。 [结论] 埃克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: 肺癌; 脑转移; 埃克替尼; 放射疗法
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2014)01-0075-03
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2014.01.B017

脑转移瘤 (brain metastasis) 是最常见的颅内肿瘤, 而原发于肺部的占 40%。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 脑转移发生率约为 25%~38%^[1-3], 且发生率呈上升趋势^[4]。发生脑转移的 NSCLC 患者在接受全脑放疗和激素等治疗后, 其中位生存时间仅为 4.0~12.0 个月^[5-8]。埃克替尼是参照吉非替尼和厄洛替尼的结构特点, 由中国自主研发的新型口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 对晚期难治性 NSCLC 患者有一定的抗肿瘤效应, 能明显改善患者的临床症状, 提高患者生活质量。近年来有报道吉非替尼对 NSCLC 脑转移具有较好的疗效, 但有关埃克替尼治疗脑转移的相关报道较少, 2010 年 10 月至 2012 年 7 月包头市中心医院应用埃克替尼同步全脑放疗治疗 NSCLC 合并脑转移患者 11 例, 疗效较好, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取本院 2010 年 10 月至 2012 年 7 月期间诊治的资料完整的 NSCLC 脑转移患者 11 例, 均经病理学证实, 且均为二线治疗失败出现脑转移患者, 脑转移根据患者的症状、体征

并经脑 MRI 或 CT 确诊。资料包括年龄、性别、有无吸烟史、PS 评分、病理类型及脑转移灶 (Table 1)。

1.2 治疗方法

所有患者均口服埃克替尼每次 125mg, 每日 3 次, 同步全脑放疗 D₃₀₀₀cGy/15f, 放疗结束后, 继续口服埃克替尼每次 125mg, 每日 3 次, 直到疾病进展、死亡或发生不可耐受的不良反应。

1.3 疗效评价

治疗前 2 周对疾病状况进行评估, 治疗后 4 周复查。以后每 1 个月随访 1 次。按实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 评价近期疗效, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。客观有效率 (ORR) 为 CR+PR。疾病控制率

Table 1 The characteristics of NSCLC patients with brain metastasis

Characteristics	N (%)
Gender	
Male	4(36.4)
Female	7(64.6)
Age(years old)	
≥65	4(36.4)
< 65	7(64.6)
Smoke	
Yes	5(45.5)
No	6(54.5)
PS score	
0~1	3(27.3)
2	4(36.4)
3~4	4(36.4)
Pathological type	
Adenocarcinoma	9(81.8)
Squamous cell carcinoma	2(18.2)
Brain metastasis	
Single	3(27.3)
Multiple	8(72.7)

通讯作者: 朱巍, 主任医师; 内蒙古自治区包头市中心医院肿瘤科, 内蒙古自治区包头市东河区环城路 61 号 (014040); E-mail: zwei16888@sohu.com
收稿日期: 2013-08-07; **修回日期:** 2013-12-18

(DCR)为 CR+PR+SD。不良反应根据 WHO 抗癌药物不良反应评价标准评价。全组病例均随访至 2012 年 7 月。

2 结 果

2.1 总体近期疗效

治疗 4 周后原发病灶疗效评价,全组 11 例患者中无 CR 病例,PR 4 例(36.4%),SD 4 例(36.4%),PD 3 例(27.2%),ORR 为 36.4%,DCR 为 72.7%。治疗 4 周后颅内病灶的疗效评价为 CR 6 例 (54.5%),PR 4 例 (36.4%), 无 SD 病例,PD 1 例 (9.1%),ORR 为 90.9%,DCR 为 90.9%。

2.2 不良反应

本组患者出现不良反应者 9 例,最常见的有皮疹、腹泻、恶心、ALT 和(或)AST 升高等,多为 1、2 级(Table 2)。

2.3 患者临床特征与埃克替尼联合全脑放疗疗效的相关性

本组埃克替尼联合全脑放疗的疗效与性别、年龄、PS 评分、

吸烟史、病理类型、脑转移病灶数均无显著相关性(Table 3)。

3 讨 论

脑转移瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,约 24%~54%的 NSCLC 患者发生脑转移,是此类患者死亡的主要原因。NSCLC 脑转移常见的治疗方法有脑部放疗(包括全脑放疗和三维立体定向放疗)、化疗、手术切除等^[9-11],但未能显著改善患者预后。全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)为脑转移的一线治疗方法,但也仅能将中位生存时间延至 4~6 个月。全身化疗虽然取得一些进展,但对患者长期生存率的作用仍需进一步研究确定,且其不良反应也常成为晚期患者治疗的瓶颈。

近年来针对细胞受体、基因、调控分子等信号传导为目标的靶向药物治疗逐渐受到重视。埃克替尼是参照吉非替尼和厄洛替尼的结构特点,由中国自主研发的新型口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,通过影响细胞传导信号来抑制肿瘤细胞生长分化和增殖,能竞争性地结合 ATP、抑制 EGFR 细胞内的酪氨酸激酶区域的自磷酸化,阻断下游信号的传递,从而抑制肿瘤新生血管生成、细胞增殖、侵袭及转移,临床研究已证实埃克替尼是治疗 NSCLC 有效低毒的靶向药物^[12]。本组结果显示原发灶 ORR 为 36.4%,DCR 为 72.7%,与目前其他研究结果相当^[12]。国外的作者认为吉非替尼联合全脑放疗可明显提高生存期,不良反应也可耐受,埃克替尼作为小分子酪氨酸激酶抑制剂,同步放疗治疗脑转移,可引起血脑屏障通透性增加及机体内部微环境改变,增加颅内病灶对埃克替尼的敏感性,从而起到协同抗肿瘤作用。本资料显示埃克替尼同步全脑放疗对颅内病灶 ORR 为 90.9%,高于单纯全脑放疗的治疗总有效率,表明埃克替尼同步放疗治疗对 NSCLC 脑转移有较好的局部疗效。本研究中埃克替尼联合全脑放疗的疗效与 PS 评分、吸烟史、性别、年龄、病理类型及脑转移病灶数均无显著相关性,考虑可能与样本量太小有关,目前正进一步收集病例;今后也需要更多的大样本前瞻性多中心临床研究。

本研究最常见的不良反应有皮疹、腹泻、恶心等,多为 1、2 级且患者均可耐受,与李曦等^[13]观察结果相似。于鲁清等^[14]观察埃克替尼治疗 30 例晚期 NSCLC 的近期疗效及安全性,发现皮疹发生率为 60.0%,本研究显示皮疹发生率为 81.8%,高于目前其他临床研究,且皮疹发生部位主要位于头部照射野内,提示埃克替尼与放射治疗之间存在皮肤损害叠加情况,但程度较轻,患者可耐受,全组无一例因无法耐受毒副反应而停止治疗。

综上所述,埃克替尼同步放疗对 NSCLC 脑转移有较好的局部疗效,并显示出良好的安全性和耐受性,为晚期难治性 NSCLC 提供了一种可行的治疗方法^[15],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存质量来进一步验证临床应用可行性。

Table 2 Toxicities of icotinib combined with concurrent radiotherapy in the treatment of NSCLC with brain metastasis

Toxicities	Grade				
	0	1	2	3	4
Agranulocytosis	8	3	0	0	0
Nausea and vomiting	6	3	2	0	0
Diarrhea	10	1	0	0	0
Astriction	10	1	0	0	0
Erythra	2	5	4	0	0
Abdominal pain	10	1	0	0	0
Fever	10	1	0	0	0
ALT/AST increase	9	2	0	0	0

Table 3 The correlation between clinical characteristics and therapeutic effect

Variable	N	ORR(%)	DCR(%)
Gender			
Male	4	4(100.0)	4(100.0)
Female	7	6(85.7)	6(85.7)
Age(years)			
<65	7	7(100.0)	6(85.7)
≥65	4	3(75.0)	4(100.0)
PS Score			
0~1	3	3(100.0)	3(100.0)
2	4	4(100.0)	4(100.0)
3~4	4	3(75.0)	3(75.0)
Pathological type			
Adenocarcinoma	9	8(88.9)	8(88.9)
Squamous cell carcinoma	2	2(100.0)	2(100.0)
Smoke			
No	6	6(100.0)	6(100.0)
Yes	5	4(80.0)	4(80.0)
Brain metastasis			
Single	3	3(100.0)	3(100.0)
Multiple	8	7(87.5)	7(87.5)

参考文献:

- [1] Barnholts-sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14):2865-2872.
- [2] Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma[J]. Lung Cancer, 2004, 45(3):317-323.
- [3] 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.
- [4] Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis[J]. Cancer, 2002, 95(3):605-612.
- [5] Neol G, Medioni J, Valery CA, et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer[J]. Lung Cancer, 2003, 41(3):333-343.
- [6] Kepka L, Cieslak E, Bujko K, et al. Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: the RTOG RPA intra-classes analysis[J]. Acta Oncol, 2005, 44(4):389-398.
- [7] Kong DS, Lee JI, Nam DH, et al. Prognosis of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases treated with gamma knife radiosurgery[J]. J Korean Med Sci, 2006, 21(3):527-532.
- [8] Hu S, Yang L, Tan WY, et al. An analysis on time distribution and survival of brain metastases in patients with lung cancer [J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2007, 16(12):1027-1030. [胡胜, 杨玲, 谭文勇, 等. 肺癌脑转移的时间分布和生存分析[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(12):1027-1030.]
- [9] Schwer AL, Gaspar LE. Update in the treatment of brain metastases from lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2006, 8(3):180-186.
- [10] Soffietti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments[J]. Curr Opin Oncol, 2008, 20(6):676-684.
- [11] Ranjan T, Abrey LE. Current management of metastatic brain disease[J]. Neurotherapeutics, 2009, 6(3):598-603.
- [12] Chen JH, Luo YZ, Wang W, et al. The phase III clinical trial of icotinib hydrochloride in advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncology Pharmacy, 2011, 10(1):441-443. [陈建华, 罗永忠, 王伟, 等. 盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌 III 期临床试验[J]. 肿瘤药学, 2011, 10(1):441-443.]
- [13] Li X, Yang XJ, Sun YF, et al. Clinical observation of icotinib hydrochloride for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Tuberculosis and Thoracic Tumor, 2012, 2:108-112. [李曦, 杨新杰, 孙怡芬, 等. 盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 结核病与胸部肿瘤, 2012, 2:108-112.]
- [14] Yu LQ, Li L, Li J. Clinical efficacy and safety of icotinib in the treatment for 30 patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Drugs and Clinical, 2012, 9(30): 24-27. [于鲁清, 李丽, 李佳. 埃克替尼治疗 30 例晚期非小细胞肺癌的近期疗效及安全性分析[J]. 药物与临床, 2012, 9(30):24-27.]
- [15] Chen P, Li K, Wang CL, et al. Short-term response and toxicity of Icotinib hydrochloride in the treatment for advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(12):947-951. [陈鹏, 李凯, 王长利, 等. 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效及不良反应评价[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(12):947-951.]