

吉非替尼对 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移患者的预后影响

赵 峰, 苗怡然, 曹生亚

(徐州市肿瘤医院, 江苏 徐州 221005)

摘 要: [目的] 了解吉非替尼在 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移患者中的生存情况, 进一步分析临床、影像及药物动力学等因素对预后有无影响。[方法] 37 例初治 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移患者口服吉非替尼 250mg/d, 服用吉非替尼一月后检测血药及脑脊液药物浓度, 病情进展后联合化疗或全脑放疗。[结果] 8 例患者病情稳定, 29 例肿瘤进展; 无进展生存期为 2.1~16 月, 中位无进展生存期 6.2 月; 总生存期为 2.1~21.9 月, 中位生存期 8.7 月。吉非替尼血药浓度、脑脊液浓度及脑脊液通透率与无进展生存期、总生存期均有正相关性, 其中脑脊液浓度的相关性最大。在多种预后因素中, 颅内病灶能否控制对无进展生存期及总生存期的影响具有统计学意义。[结论] 吉非替尼明显改善了 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移患者的无进展生存期及总生存期, 颅内病灶有效控制是改善患者预后的重要因素。

主题词: 非小细胞肺癌; 脑转移; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 药代动力学
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)03-0221-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.03.B009

Effect of Gefitinib on Survival of Patients with Lung Adenocarcinoma of Sensitive EGFR Mutation

ZHAO Feng, MIAO Yi-ran, CAO Sheng-ya

(Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou 221005, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of gefitinib on survival of patients with lung adenocarcinoma of sensitive EGFR mutation. [Methods] Thirty seven patients with lung adenocarcinoma of sensitive EGFR mutation and brain metastasis were treated with gefitinib 250mg/d in the initial treatment. The drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid(CSF) were detected 1 month after medication. For those with disease progression, chemotherapy or whole brain radiotherapy were given. [Results] Eight patients were in stable condition and 29 cases had tumor progression. The progress-free survival(PFS) was 2.1 to 16 months with a median PFS of 6.2 months. The overall survival(OS) was 2.1 to 21.9 months with a median OS of 8.7months. The blood and CSF drug concentration and CSD permeability were positively correlated with PFS and OS of patients; and the control of intracranial lesions was also associated with PFS and OS. [Conclusion] Gefitinib significantly improves PFS and OS of patients with lung adenocarcinoma of EGFR sensitive mutation and brain metastasis. Effective control of intracranial lesions is an important factor to improve the prognosis of patients.

Subject words: non-small cell lung cancer; brain metastases; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; pharmacokinetic

局部进展期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 初诊患者 10%~20%、20%发病后两年内并发脑转移^[1]。近期一项随机研究显示脑部放疗没有明显改善肺癌脑转移患者生存期(overall

survival, OS)^[2]; 肺癌脑转移一线化疗中位 OS 可达 7.2 个月^[3], 但总预后较差。然而表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 对肺腺癌尤其 EGFR 敏感突变患者疗效较好, 因此对于 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移患者一线 EGFR-TKI 治疗似乎

通讯作者: 赵峰, 副主任医师, 学士; 徐州市肿瘤医院肿瘤内科, 江苏省徐州市环城路 131 号 (221005); E-mail: zf700610@aliyun.com
收稿日期: 2017-03-08; **修回日期:** 2017-05-29

是更为合理的选择。我们对 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移采用吉非替尼单药一线治疗, 进展后联合化疗或全脑放疗, 观察随访患者的生存情况, 并对临床、影像学特征及药代动力学特点等因素作预后分析。

1 资料与方法

1.1 入选标准

胸部 CT 示肺占位且经病理诊断腺癌; MR 检查示脑部转移; 有无神经系统症状均可; 肿瘤组织 EGFR 突变基因检测证实存在外显子 18、19、21 突变, 并且不存在外显子 20 突变; 预期生存期 > 3 月; ZPS 评分 0~2; 既往未经手术、化放疗。

1.2 临床资料

2014 年 9 月至 2016 年 8 月间入住我科的肺腺癌脑转移患者, 经气管镜或肺穿刺活检病理获取肿瘤组织, 组织蜡块送往上海宝藤生物医药科技股份有限公司进行 DNA 序列测定, 其中 37 例 EGFR 基因外显子 18、19、21 突变患者入组。入组患者男女性各 23、14 例; 年龄 < 60 岁 20 例、≥ 60 岁 17 例; ZPS 评分 ≤ 1 分 22 例、> 1 分 15 例; 发病时无神经系统症状 9 例、伴有神经系统症状 28 例; MR 检查所示颅内转移灶数目 ≤ 3 个 27 例、> 3 个 10 例; MR 检查所示颅内转移灶大小 ≤ 3cm 22 例、> 3cm 15 例。

1.3 治疗方法

口服吉非替尼(阿斯利康制药)250mg/d, 直至毒性不能耐受或因其他原因退出临床试验时停药, 必要时脱水降颅压治疗, 服用吉非替尼一月^[4]后抽取(每天晨起空腹时)患者血液及脑脊液各 2ml 进行药物浓度检测, 采用高效液相色谱法结合串联质谱分析进行测定, 一月内病情进展患者出组。每三个月全面复查判断疗效。病情进展分为单纯颅内或颅外进展与颅内、外同时进展三种, 单纯颅外进展患者二线治疗采用吉非替尼联合培美曲塞为主的方案化疗; 单纯颅内进展及颅内、外同时进展的患者如果无中枢神经症状二线治疗采用吉非替尼联合培美曲塞为主的方案化疗, 如果出现中枢神经症状二线治疗采用吉非替尼联合全脑放疗。二线治疗再次进展后采用支持及对症处理。

1.4 生存及毒性评价方法

患者行胸部 CT、腹部彩超、脑 MRI 及骨 ECT 复

查进行疗效评价, 按 RECIST1.0 标准进行评估, 如患者症状加重及时行相关检查确认是否进展。

无进展生存期(progress free survival, PFS)指从入组开始到首次肿瘤进展或死亡时间。OS 指从入组开始到患者死亡或最后一次随访时间。毒性反应按 WHO 抗癌药物毒性评定标准评价。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 其中吉非替尼血药浓度、脑脊液药物浓度及脑脊液通透率对 PFS 及 OS 有无影响采用 Spearman 秩相关分析; 另外 ZPS 评分、发病时有无神经症状、颅内病灶局部控制因素对 PFS 及 OS 的影响采用 Wilcoxon 秩和检验; 颅内转移灶数目对 PFS、OS 的影响分别采用 Wilcoxon 秩和检验、t 检验; 颅内转移灶大小对 PFS、OS 的影响采用校正 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

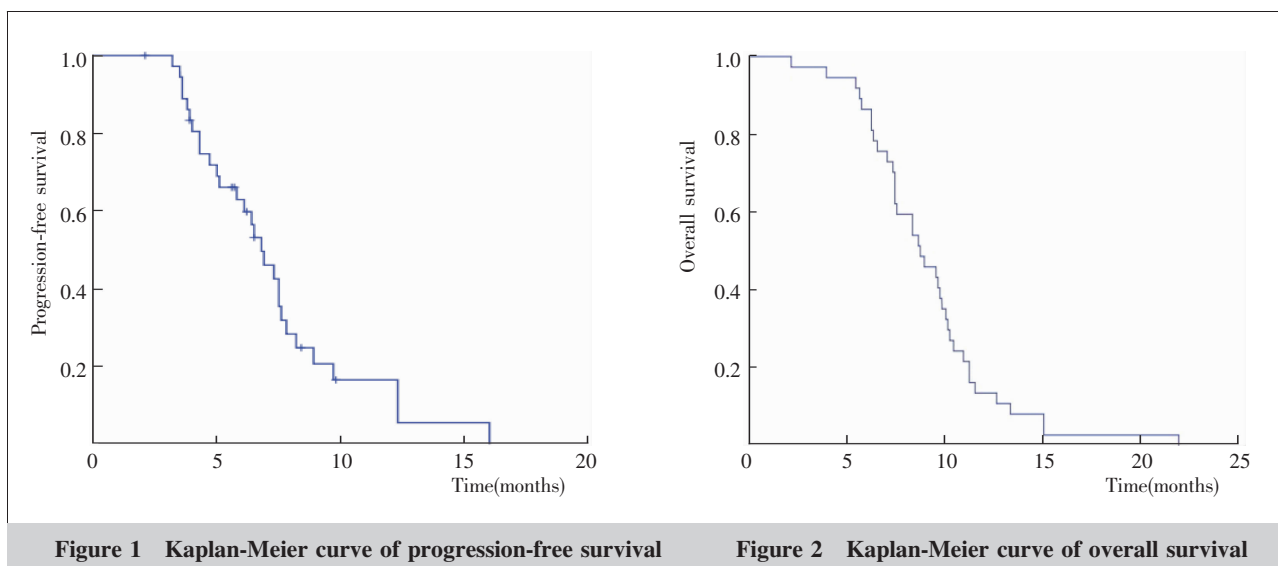
37 例肺腺癌脑转移患者中无一例一月内病情进展及死亡出组。随诊时间 3~22 月, 中位随访时间 9 月, 3 例病情进展后放弃二线治疗, 37 例全部完成随访统计。随访截止时间 2017 年 1 月 10 日。

2.2 疗效及生存情况

8 例病情稳定, 颅内病灶有效控制, 死于非肿瘤相关性死亡; 29 例病情进展, 其中 1 例颅内病灶有效控制但颅外进展、17 例颅内外同时进展、11 例颅内进展, 病情进展患者中 24 例死于肿瘤相关性死亡, 5 例死于非肿瘤相关性死亡。PFS 为 2.1~16.0 月, 中位 PFS 6.2 月; OS 为 2.1~21.9 月, 中位 OS 8.7 月(Figure 1, 2)。

2.3 预后因素分析

37 例患者吉非替尼血药浓度与脑脊液浓度呈正相关性, 相关系数 $r = 0.775$, $P < 0.001$ (Figure 3)。吉非替尼血药、脑脊液浓度及脑脊液通透率与 PFS 相关系数(r)分别为 0.599、0.689、0.630(均 $P < 0.01$); 三者与 OS 相关系数(r)分别为 0.507、0.619、0.617(均 $P < 0.001$); 其中脑脊液药物浓度与 PFS、OS 相关性最大。ZPS 评分、发病时有无神经症状、颅内转移灶数目、大小及颅内病灶是否进展对 PFS 的影响, P 值



分别为 0.829、0.947、0.057、0.055、0.016；上述五种因素对 OS 的影响， P 值分别为 0.665、0.934、0.051、0.118、0.002，其中颅内病灶是否进展对 PFS 及 OS 的影响具有统计学意义。

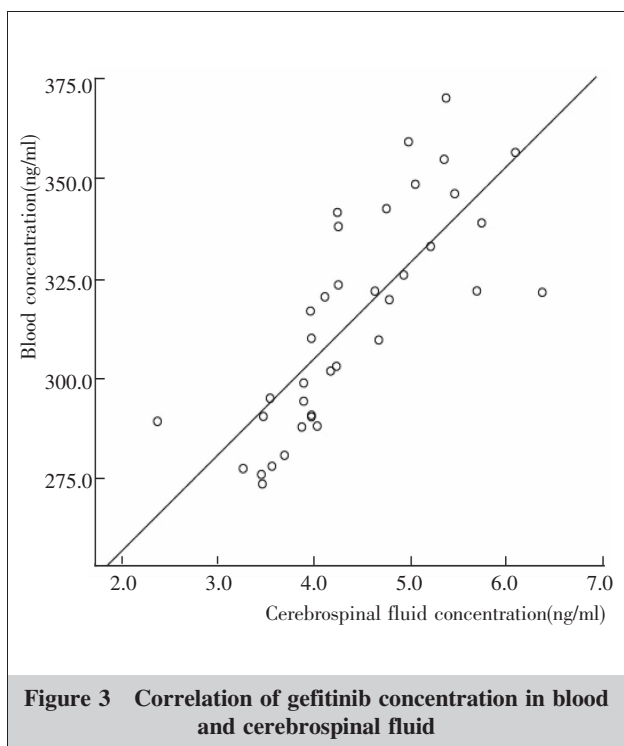


Table 1 Adverse events				
Adverse events	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade4 (%)
Leukopenia	9(24.30)	5(13.50)	3(0.08)	—
Anemia	7(18.90)	3(0.08)	4(0.11)	—
Thrombocytopenia	4(0.11)	3(0.08)	—	—
Nausea/vomit	5(13.50)	4(0.11)	—	—
Diarrhea	3(0.08)	3(0.08)	—	—
Decreased appetite	1(0.03)	1(0.03)	—	—
Hepatic injury	4(0.11)	—	—	—
Fatigue	3(0.08)	—	—	—
Rash	12(32.40)	7(18.90)	3(0.08)	—
Pruritus	7(18.90)	4(0.11)	—	—
Alopecia	2(0.05)	—	—	—

3 讨论

肺腺癌脑转移的主要治疗有三种方式：全身化疗、分子靶向药物、颅内转移灶的局部处理，如何利用现有的治疗手段使患者获得更大的生存获益是目前肺腺癌脑转移患者一大难题。随着肺腺癌患者肿瘤组织 EGFR、ALK、ROS1、C-MET 等一系列关键突变基因相应靶向药物的应用，进展期肺腺癌的生存期延长 20 个月左右。其中 EGFR-TKIs 在进展期肺腺癌患者一线治疗，尤其是 EGFR 敏感突变患者中位 OS 达 24.5~30.8 月^[5,6]，较传统化疗药物的联合治疗生存期上有明显改善^[3]。本研究中我们将 EGFR-TKIs 的代表性药物吉非替尼应用于 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移患者的一线治疗，以期使这部

2.4 安全性方面

10 例较严重的毒性反应，包括 3 例一线吉非替尼治疗中Ⅲ°皮疹及 7 例二线联合治疗Ⅲ°骨髓毒性反应，经对症支持处理后耐受性良好(Table1)。

分患者能获得较好的生存,同时把化疗效果较好的培美曲塞、顺铂等药物治疗及脑部放射治疗用于二线治疗。

我们采用该治疗流程基于以下三个方面的认知:(1)一线 EGFR-TKIs 联合培美曲塞多数研究^[7,8]认为较单用 EGFR-TKIs 或化疗在有效率及中位 PFS 上有明显的优势,有效率达 84.2%、中位 PFS 约 20 个月;但相应的严重毒性反应为 36.8%,一定程度上影响了患者生活质量,并且有效率及中位 PFS 的优势在能否转化为生存的优势,多数研究尚未达成一致结论。(2)一项多中心随机临床研究提示对于肺腺癌脑转移患者单纯使用全脑放疗并未有效改善 OS 以及生活质量^[2],如果采用 EGFR-TKIs 联合脑部放射治疗作为一线治疗,能否加强颅内病灶的有效控制,进而改善生存?理论上脑部放射治疗可破坏血脑屏障从而提高药物在脑脊液中的浓度,而国内周麟教授的 ICOMe 研究^[9]认为对于脑部转移患者血脑屏障已经破坏,全脑放疗并没有进一步改善埃克替尼在放疗前后多个时间点中位脑脊液的通透率(4.1% vs 2.8%, $P=0.16$);而且目前 EGFR-TKIs 联合脑部放疗对于 EGFR 敏感突变肺腺癌脑转移的一线治疗目前仍处于 II 期临床阶段^[10,11],研究病例数较少,脑部放射治疗后远期正常脑组织损伤所致的神经认知障碍已越来越受到关注,故在 EGFR-TKIs 治疗有效的前提下推迟放射治疗介入时间是一种合理的治疗方式。(3)在我们的治疗体系中吉非替尼的使用贯穿整个治疗的始终,一代 EGFR-TKIs 使用约 9~13 月的时间后多数文献报道^[12,13]会产生耐药问题,为什么选择继续使用而没有停止使用?有以下三个原因:(1)一代 EGFR-TKIs 获得性耐药机制复杂,其中 EGFR-T790M 二次突变约占 50%以上,三代 EGFR-TKIs 可克服一代 EGFR-TKIs 在一线治疗进展的 T790M 突变耐药,但目前国内使用三代 EGFR-TKIs 尚不现实。(2)一代 EGFR-TKIs 耐药后如果二线联合化疗药物可能一定程度上延缓或逆转获得性耐药程度,IMPRESS 研究^[14]初步结果显示一代 EGFR-TKIs 治疗失败后 T790M 阴性者亚组可与化疗药物联合中进一步改善生存,同样与脑部放射治疗联合可能会起到类似的作用,但尚没有相关研究。(3)EGFR-TKIs 自身毒性较小且缓慢进展的患者继续使用 EGFR-TKIs 仍可观察到一定的生存获

益^[15]。本研究中患者严格按照治疗流程处理,中位 PFS 达 6.2 月、中位 OS 8.7 月,患者生存状况有了较好的改善,生活质量较好,除外 3 例在后续的二三线的治疗中放弃进一步治疗、10 例患者出现 III°骨髓毒性反应外,经对症支持处理后毒性耐受良好,说明该治疗方案是可行的。

全脑放疗可以提高肺腺癌脑转移患者颅内病灶的有效控制,但是否可以改善生存期目前尚没有统一论^[2]。本研究原本将颅内病灶是否有效控制、颅内转移灶影像学指标及吉非替尼脑脊液通透率等药代动力学多个指标进行多因素预后分析,将药代动力学指标分出作预后相关性分析。本研究分析认为颅内病灶有效控制是改善患者预后的重要因素;另外吉非替尼血药浓度与脑脊液浓度呈剂量依赖性,并且脑脊液药物浓度与 OS 呈正相关性,相关系数为 0.619, $P<0.001$;并且裸鼠肺癌脑转移模型药代动力学实验^[16]脑组织内药物浓度与脑脊液浓度亦呈剂量依赖性,以上结论提示临床工作中常规吉非替尼剂量可能并非脑转移患者颅内病灶控制的最佳剂量,将吉非替尼剂量加量至 500mg/d,可能会对颅内病灶带来更好的控制,另有报道^[17]EGFR-TKIs 高剂量脉冲给药的方式可以控制常规剂量无效的肺癌颅内转移灶。

对于 EGFR 突变肺腺癌脑转移患者的预后因素,除外 EGFR-TKIs 脑脊液浓度、颅内病灶能否有效控制等为常见预后指标外,EGFR 突变不同分子表型的认识是近几年肺腺癌脑转移预后的热点问题,在 EGFR 敏感突变基因的众多外显子中以 18、19、21 三个位点突变预后较好,其中 19 外显子突变的患者预后最好^[18,19],而 20 外显子突变为耐药突变,还有一些少见突变甚至罕见突变的预后价值逐渐被认识。在本研究中 EGFR 突变位点限定疗效相近的敏感突变 18、19、21 三个位点以减少样本自身的不均衡,由于样本量受限做自身对照分析较为困难,后续研究可以进一步增加样本量进行包括 EGFR 突变位点在内的多因素预后分析,以期更加全面考察肺腺癌脑转移患者预后的影响因素。

参考文献:

- [1] D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic

- strategies[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(3):101–114.
- [2] Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial[J]. *The Lancet*, 2016, 388(10055): 2004–2014.
 - [3] Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro CJ, et al. Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: analysis from the European FRAME study [J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(3): 427–432.
 - [4] Zhao J, Chen M, Zhong W. Cerebrospinal fluid concentrations of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(2): 188–193.
 - [5] Paz-Ares L, Tan EH, O’Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 270–277.
 - [6] Inoue A, Yoshida K, Morita S, et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(5): 462–467.
 - [7] Jin B, Zhang YW, Han BH, et al. Randomized controlled trial of chemotherapy plus gefitinib as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma [J]. *China Oncol*, 2015, 25(10): 761–767. [金波, 张岩巍, 韩宝惠, 等. EGFR 敏感突变晚期肺腺癌的一线化疗与吉非替尼联合治疗的随机对照研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(10): 761–767.]
 - [8] Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 777–786.
 - [9] Zhou L, He J, Xiong W, et al. Impact of whole brain radiation therapy on CSF penetration ability of icotinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: results of phase I dose-escalation study [J]. *Lung Cancer*, 2016, 96: 93–100.
 - [10] Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus 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.
 - [11] Zheng MH, Sun HT, Xu JG, et al. Combining whole-brain radiotherapy with gefitinib/erlotinib for brain metastases from non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5807346.
 - [12] Tan CS, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): e447–e459.
 - [13] Steuer CE, Khuri FR, Ramalingam SS. The next generation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer [J]. *Cancer*, 2015, 121(8): E1–E6.
 - [14] Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer after progression on first line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 990–998.
 - [15] Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION study[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(3): 305–312.
 - [16] Chen Y, Wang M, Zhong W, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of gefitinib in a mouse model of non-small cell lung carcinoma with brain metastasis [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 313–318.
 - [17] Kuiper JL, Smit EF. High-dose, pulsatile erlotinib in two NSCLC patients with leptomeningeal metastases—one with a remarkable thoracic response as well[J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(1): 102–105.
 - [18] Rossi S, D’Argento E, Basso M, et al. Different EGFR gene mutations in exon 18, 19 and 21 as prognostic and predictive markers in NSCLC: a single institution analysis [J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20(1): 55–63.
 - [19] Li H, Zhang X, Cao J, et al. Exon 19 deletion of epidermal growth factor receptor is associated with prolonged survival in brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9251–9258.