

## · 病例报道 ·

## 厄洛替尼一线治疗广泛转移非小细胞肺癌1例

郭万峰 刘晓晴

【中图分类号】R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.12.31

**A Case Report of Erlotinib as First-line Therapy in Extensive Metastatic Patient with Advanced Non-small Cell Lung Cancer**

Wanfeng GUO, Xiaoqing LIU

Department of Lung Cancer, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Corresponding author: Xiaoqing LIU, E-mail: Liuxq@medmail.com.cn

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，严重威胁着人类的健康。我国肺癌的发病率快速上升，已经成为所有恶性肿瘤中最主要的死亡原因。绝大多数肺癌患者初诊时为中晚期，有效的治疗手段为化疗和放射治疗，但是严重的不良反应影响患者的生存质量。对于广泛转移的晚期肺癌患者只能采取姑息治疗或最佳支持治疗。

分子靶向治疗是新世纪肿瘤治疗的一个重要手段，可以使治疗更具靶向性，更好的实现治疗个体化。2004年，我们的肿瘤专家就呼吁加强我国肺癌分子靶向治疗的基础和临床研究<sup>[1]</sup>。分子靶向药物副作用小，可以改善患者的生存质量<sup>[2]</sup>，一线用于较重的非小细胞肺癌患者可取得满意的效果。现将2007年初厄洛替尼（特罗凯）在我国上市时我们成功治疗的1例危重晚期肺腺癌病例报告如下。

**1 临床资料**

患者，男性，63岁，2006年7月出现腰部疼痛，弯腰时加重，在当地医院行腰椎X线检查提示腰椎骨质增生，给予理疗，后症状逐渐加重。2006年12月患者出现头痛、头晕，呈阵发性。2007年1月16日腰部疼痛加剧，活动受限，L5有明显压痛，双膝反射亢进，双下肢肌力II级，肌张力正常，生理反射存在，双侧Babinski征(+)。行腰部MRI检查提示L5骨质明显破坏，考虑为转移瘤（图1A）。胸部CT显示右肺上叶可见不规则软组织肿块影，大小约3.5 cm×2.2 cm，有毛刺，两肺可见散在大小不等的结节影（图1B）。1月24日行CT引导下右肺占位穿刺，病理报告为高-中分化腺癌

（部分为细支气管肺泡癌）（图1C）。1月26日行ECT骨扫描提示T7-T8、L5明显放射浓聚，椎体多发转移（图1D）。头颅MRI检查提示颅内多发异常强化灶，考虑转移（图1E）。应用基因测序方法，EGFR基因和KRAS基因突变检测结果均为阴性（图1F、图1G）。患者肺癌标志物CEA为400 ng/mL。

患者明确诊断为右肺腺癌，双肺转移，骨转移，脑转移。ECOG PS为3分，病情复杂危重，考虑行分子靶向治疗。但是，由于患者为老年男性，吸烟史300年支，EGFR基因突变检测结果为阴性，并非分子靶向治疗的明显优势人群。患者不能耐受常规治疗，别无选择，故采用当时最新的分子靶向药物厄洛替尼作全身治疗。2007年2月1日开始口服厄洛替尼150 mg/d行分子靶向治疗。患者用药后无明显不良反应。为了进一步提高患者的生活质量、缓解患者的疼痛，2月5日开始对骨质破坏严重的腰椎行高剂量姑息止痛放射治疗（Dt 2 400 cGy/4f/2w）。2月8日对骨质有破坏的T6-T9椎体行常规放射治疗（Dt 3 400 cGy/17f/4w），并同时给予双膦酸盐缓解骨痛，减少肿瘤相关骨不良事件的发生。因为患者多发脑转移，2月8日同时行全脑放射治疗（Dt 4 000 cGy/20f/4w）。患者治疗12 d出现中度皮疹，无腹泻。治疗1月后，双下肢肌力IV级，在家人搀扶下可下床活动，同时胸部CT提示肿瘤病灶明显缩小、减少（图2）。肺癌标志物CEA为205.6 ng/mL。治疗2月后，患者双下肢肌力V级，可下地行走，生活自理。后多次复查均病情稳定。患者口服厄洛替尼靶向治疗无进展生存期（progression-free survival, PFS）为23个月，总生存时间（overall survival, OS）为26个月。

**2 讨论**

作者单位：100071 北京，北京军事医学科学院附属医院肺癌内科（通讯作者：刘晓晴，E-mail: Liuxq@medmail.com.cn）

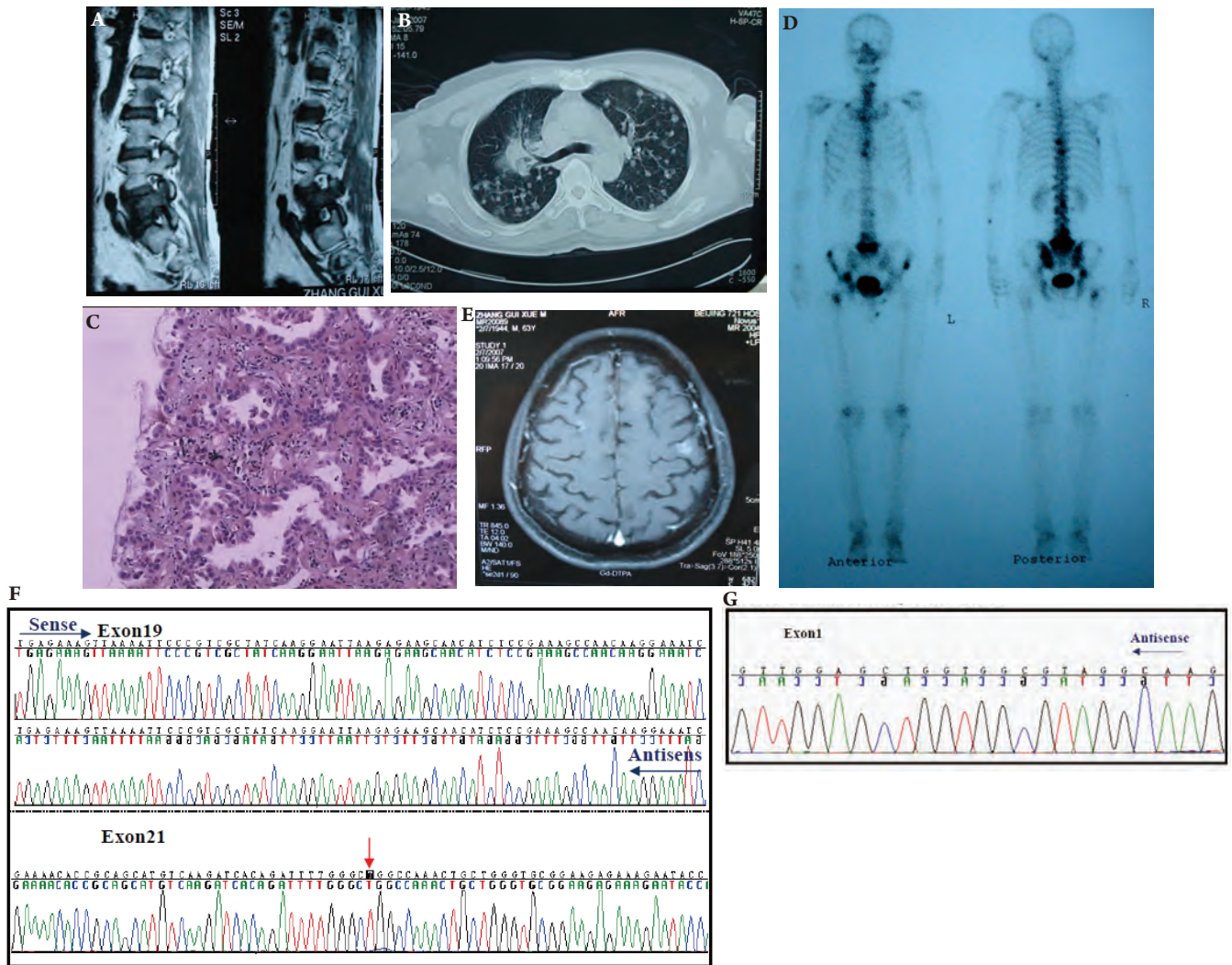


图1 厄洛替尼治疗前影像学、病理和肿瘤分子检测结果

A: 治疗前腰椎MRI提示L5转移; B: 胸部CT提示右肺上叶可见软组织肿块影, 双肺多发结节影; C: HE染色提示高-中分化腺癌(部分为细支气管肺泡癌); D: ECT骨扫描提示多发骨转移; E: 头颅MRI提示脑转移; F: EGFR基因外显子19和21未检测到突变; G: KRAS基因未检测到基因突变。

Fig 1 Results of imaging, pathology and molecular tumor markers of patient before erlotinib therapy

A: MRI scan showing bone metastasis at the L5 level; B: CT scan of the chest showing a soft tissue mass at right upper lobe and multiple nodules of the lung; C: Photomicrograph showing a high-moderately differentiated adenocarcinoma (partly bronchiolo alveolar carcinoma) (Hematoxylin-eosin, ×200); D: ECT scan showing multiple bone metastasis; E: MRI scan of brain showing multiple brain metastasis; F: No gene mutation is detected in the exon 19 and exon 21 of the EGFR gene; G: No gene mutation is detected in the KRAS gene.

肺癌是我国发病率最高的癌症, 70%的患者在诊断时已发展至晚期, 此时治疗往往以放化疗为主。对于危重的晚期肺癌患者, 我们只能采取姑息治疗或最佳支持治疗。

随着肿瘤分子生物学技术的提高和从分子水平对肿瘤发病机制的认识, 20世纪末开展了针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗。目前在治疗晚期非小细胞肺癌临床上应用较为广泛的分子靶向药物主要包括

针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和肿瘤血管生成成为靶点的两大类药物。厄洛替尼是一种口服的EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)。BR-21研究<sup>[3]</sup>确立了厄洛替尼作为二、三线治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的地位, 与安慰剂相比1年生存率提高(31% vs 22%), PFS(2.2个月 vs 1.8个月)及OS(6.7个月 vs 4.7个月)延长, 于2004年11月在美国通过审



图2 厄洛替尼治疗后胸部CT提示肿瘤明显缩小、减少

Fig 2 CT scan of the chest showing tumor shrink and metastases reduction after erlotinib therapy

批，用于化疗失败的NSCLC的二、三线治疗。2007年2月正式在中国上市，用于晚期NSCLC的二、三线治疗。2008年美国临床肿瘤学年会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）上报告了TRUST的研究，数据显示厄洛替尼治疗的广大非小细胞肺癌患者均可获得临床益处，包括生存期的延长、生活质量的改善、疾病症状的控制和癌症进展控制。

2004年Lynch等<sup>[4]</sup>认为EGFR基因突变与病人对EGFR-TKI的临床反应有关，在肺癌中对这些突变进行筛选或许可以确认吉非替尼治疗对哪些病人有效。今年，廖美琳教授<sup>[5]</sup>总结了影响NSCLC靶向药物疗效的预测因子，认为具有特异性临床特征的NSCLC患者能够从EGFR-TKI治疗中获益，其缓解率和生存期明显改善。EGFR基因突变、扩增和表达水平与EGFR-TKI的疗效具有相关性，而KRAS突变和EGFR突变几乎是互相排斥的，对于KRAS突变的患者EGFR-TKI治疗没有效果<sup>[6]</sup>。

该患者虽然没有检测到EGFR基因突变，但是KRAS也没有突变。EGFR外显子19和21的突变占总突变的90%，可能其它的突变发挥了作用，使患者的PFS和OS明显延长。今年ASCO会议上，日本学者<sup>[7]</sup>报道了对于没有检测到EGFR基因突变的非小细胞肺癌患者，厄洛替尼依然有效。

对于老年患者或危重的非小细胞患者，无论EGFR基因状态和吸烟状况如何，人们正尝试着分子靶向治疗作为一线治疗<sup>[8-10]</sup>，从而使患者的一般状况得到改善，提高生存质量和延长生存期。

参 考 文 献

- 1 Zhou QH, Sun Y. More attention should be devoted to molecular target therapy of lung cancer in our country. *Chin J Lung Cancer*, 2004, 7(4): 267-269. [周清华, 孙燕. 加强我国肺癌分子靶向治疗基础和临床研究. *中国肺癌杂志*, 2004, 7(4): 267-269.]
- 2 Han BH. Quality of life for non-small cell lung cancer with target therapy. *Chin J Lung Cancer*, 2009, 12(6): 615-616. [韩宝惠. 从靶向治疗看非小细胞肺癌患者的生活质量. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(6): 615-616.]
- 3 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- 4 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- 5 Liao ML. The predictors of impact on response to target agents in non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2009, 12(6): 604-607. [廖美琳. 影响非小细胞肺癌靶向药物疗效的预测因子. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(6): 604-607.]
- 6 Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(2): 201-205.
- 7 Yoshioka H, Hayashi H, Kiura K, et al. A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not possess active EGFR mutations. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009(suppl; abstr 8067).
- 8 Wu YL. First-line treatment of advanced NSCLC. *Chin J Lung Cancer*, 2009, 12(6): 608-610. [吴一龙. 晚期NSCLC一线治疗. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(6): 608-610.]
- 9 Copeman M. Prolonged response to first-line erlotinib for advanced lung adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27: 59.
- 10 Lin CC, Yang CH. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. *Target Oncol*, 2009, 4(1): 37-44.

(收稿: 2009-07-30 修回: 2009-08-21)

( 本文编辑 孙丹)