

· 临床经验 ·

厄洛替尼联合全脑放疗治疗 非小细胞肺癌脑转移的临床观察

赵荆 付强 张莉红

【摘要】背景与目的 非小细胞肺癌脑转移灶的治疗包括手术及放化疗,但脑转移灶的控制率均不佳,患者中位生存期4-6个月。小分子酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼容易进入血脑屏障,单药使用时可控制脑转移灶的生长。本次临床观察的目的是评价厄洛替尼联合全脑放疗对非小细胞肺癌脑转移患者的疗效及毒副反应。方法 回顾性研究肿瘤科2006年-2009年间12例非小细胞肺癌脑转移患者。均采用厄洛替尼口服联合全脑放疗,其中厄洛替尼剂量为150 mg/d;全脑放疗的剂量为(3 000-3 600) cGy/(10-12) F。放疗完成后2月内评价近期疗效。结果 脑转移灶控制率为91.7%,其中PR 66.7%,SD 25%。副反应主要是皮疹(75%)和乏力(91.7%)。结论 厄洛替尼联合全脑放疗对非小细胞肺癌脑转移灶的疗效高于单纯全脑放疗,且毒副反应可以耐受。

【关键词】厄洛替尼;全脑放疗;肺肿瘤;临床观察

【中图分类号】 R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.12.13

A Clinical Observation of Concomitant Therapy of Erlotinib and Whole Brain Radiotherapy in Patients of NSCLC Combined with Brain Metastases

Jing ZHAO, Qiang FU, Lihong ZHANG

Tongji Hospital Cancer Centre, Tongji Medical College Affiliated, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Qiang FU, E-mail: yunr777@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Background and objective** Treatments to brain metastases in patients of NSCLC include operation, chemotherapy and radiotherapy, while the disease control rate of brain lesions is not so good, the media survival time is 4-6 months. Tyrosine kinase inhibitor erlotinib can get into blood-brain barrier as reported, and it is used as a effective method to control brain metastases. The aim of this clinical observation was to evaluate the efficacy and adverse reactions after concomitant therapy of erlotinib and whole brain radiotherapy (WBRT) in patients of NSCLC with brain metastasis. **Methods** This was a retrospective study. From 2006 to 2009, There were 12 cases of NSCLC with brain metastases. They were accepted the concomitant therapy of erlotinib and WBRT. The dose of erlotinib was 150 mg/d and the radiotherapy dose was (3 000-3 600) cGy/(10-12) F. After 2 months of radiotherapy the early efficacy was evaluated. **Results** The control rate of brain metastases was 91.7% with PR 66.7%, SD 25%. The major adverse reactions were skin rash (75%) and fatigue (91.7%). **Conclusion** The effect of the concomitant of erlotinib and WBRT in patients of NSCLC with brain metastases is better than WBRT alone, and the concomitant therapy is well tolerated.

【Key words】 Erlotinib; Whole brain radiotherapy; Lung neoplasms; Clinical observation

非小细胞肺癌脑转移是肿瘤科临床的常见疾病之一,对脑部病灶而言,治疗过程中常常需要进行全脑放疗。近年来,随着小分子酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼的广泛应用,学者们也开始探讨放疗中加入这类药物的临床反应。我们回顾分析了肿瘤科2006年-2009年间12例非小细胞肺癌脑转移患者的治疗情况,主要观察这种治疗方法的近期疗效和毒副反应。现将结果报告如下。

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科(通讯作者: 付强, E-mail: yunr777@yahoo.com.cn)

1 资料与方法

1.1 患者一般情况 研究对象为2006年-2009年在肿瘤科治疗的患者。年龄为42岁-75岁。原发疾病为临床上有细胞学或病理学诊断的非小细胞肺癌,既往接受过至少一周期化疗,且治疗失败。脑转移病灶均为MRI或CT证实的可测量的病灶。ECOG评分0-3分,预计生存期>4周。治疗前血液学检查满足:ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, PLT $\geq 100 \times 10^9/L$, Hb $\geq 90 g/L$, ALT、AST ≤ 2.5 倍正常值上限(无肝转移病例)或 ≤ 5 倍正常值上限(肝转移病例),肌酐 ≤ 1.5 倍

正常值上限、总胆红素在正常范围。

1.2 治疗方法 每例患者均接受了全脑放疗，Dt (3 000-3 600) cGy/ (10-12) F。患者从放疗开始时口服厄洛替尼片150 mg，Qd，直至放疗完成后至少2个月。

1.3 疗效及不良反应评定 放疗后2月评价疗效。按实体瘤疗效评定标准 (RECIST)，对脑转移灶的变化分为完全缓解 (complete response, CR)，部分缓解 (partial response, PR)，稳定 (stable disease, SD)，进展 (progressive disease, PD)。不良反应按WHO化疗药物急性及亚急性毒性分级标准评定，分为0-IV度。

2 结果

2.1 入选病例的一般资料 进入本次临床观察的患者共12例，均为既往化疗后失败的患者。患者年龄分布为42岁-75岁，中位年龄51岁。男性和女性患者各6例。从病理类型来看，腺癌患者8例，鳞癌患者3例，1例未获病理。患者ECOG状况是，0-1分8例，2-3分4例。从脑转移病灶数目上看，本次临床观察开始时，单发者3例，多发者9例。

2.2 疗效分析 放疗完成后2月进行疗效分析。对于脑部病灶而言，疾病缓解率 (response rate, RR) 为66.7%，疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为91.7%。从病理类型上看，腺癌患者获益更高。从性别上看，女性患者的疾病控制率更好 (表1)。

同时评价上述获疾病控制 (PR+SD) 的11例患者发

表1 治疗后脑部病灶疗效评价

Tab 1 Efficacy data evaluation of brain metastases after therapy

Characteristics		CR	PR	SD	PD
Histology	Adenocarcinoma	0	7	1	0
	Squamous carcinoma	0	0	2	1
Gender	Other	0	1	0	0
	Male	0	3	2	1
	Female	0	5	1	0

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

现，原发病灶及其他转移灶均获得了疾病控制，未出现PD的病例。

2.3 毒副反应 本次临床观察发现，全脑放疗过程中及放疗后2月内，全体患者出现的毒副反应包括粒细胞减少 (1例)、腹泻 (1例)、皮疹 (9例) 和乏力 (11例)，发生率分别是8.3%、8.3%、75%、91.7%，这些不良反应均为1-2度。

9例发生皮疹的患者中包括了1度反应8例，2度反应1例。值得注意的是，脑部病灶获PR的8例患者全部都发生了皮疹，其中1度反应7例，2度反应1例。11例发生乏力的患者中包括了1度反应9例，2度反应2例。整个临床观察中，没有间质性肺炎的发生。

3 讨论

全脑放疗是非小细胞肺癌多发脑转移的标准治疗。对于单发的脑转移灶，虽然近年有报道行手术切除或立体定向放疗后再行全脑放疗可提高疗效^[1-5]，但对于部分患者来说，因一般状况不良，并且存在其他器官的转移，所以仅行全脑放疗也是相对适当的选择。

小分子酪氨酸激酶抑制剂如厄洛替尼和吉非替尼用于二、三线非小细胞肺癌的治疗已写入NCCN指南。此外，它们用于非小细胞肺癌胸部放疗增敏作用的报道也不少。Zhou等^[6]的体外试验已经证明，该类物质能增强放疗对肺癌细胞的抑制和杀灭作用。Edelman等^[7]将其联合用于肺癌患者的胸部放疗显示，缓解率高于单纯放疗的患者 (83.3% vs 55.5%)。对脑转移灶放疗的增敏治疗方面，虽然替莫唑胺、尼莫司汀等在脑脊液中浓度较高^[8-10]，都明显提高了的临床获益率，但毕竟对脑外的病灶控制能力弱。

小分子酪氨酸激酶抑制剂比一般化疗药物更容易进入血脑屏障^[11-13]，这一点已经成为多位学者的共识。von Pawel等^[14]报道了2例非小细胞肺癌脑转移的患者，使用厄洛替尼后脑转移灶缩小，同时肺部病灶也缩小，总生存期延长。Lind的一项I期试验^[15]观察了13例用全脑放疗联合厄洛替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的患者，结果显示150 mg/d同步全脑放疗 (Dt 30 Gy/10 F) 后患者耐受性良好，生存期可达141天。Ma等^[16]进行的II期试验中，21例NSCLC脑转移患者均接受吉非替尼联合全脑放疗，结果脑部局部DCR为95.2%，优于传统的单纯全脑放射治疗 (61% vs 91%)。这提示我们，小分子酪氨酸激酶抑制剂除了作用于肺部病灶外，可以像替莫唑胺、尼莫司汀一样，对脑部病灶起到放疗增敏作用，提高临床获益率。

厄洛替尼是一种喹唑啉类衍生物。口服后60%吸收，93%以蛋白结合形式存在，通过细胞P450系统代谢，半衰期36 h，通过粪便排出体外。2004年FDA批准上市以来，对于非小细胞肺癌的治疗在临床上得到了广泛验证。与吉非替尼相比，它与表皮生长因子受体酪氨酸激酶区ATP结合的亲和力更高、特异性更强，具有更卓越的药代动力学特性。推荐剂量下特罗凯的峰值浓度

(Cmax)和曲线下面积(AUC)均为于推荐剂量下吉非替尼的药代动力学参数的7倍^[17,18],另外从目前临床上常用的剂量上看,厄洛替尼使用了其最大耐受剂量(MTD),而吉非替尼使用了其MTD的1/3。这也许就能解释为什么BR.21试验中厄洛替尼具有生存优势(中位生存时间6.7月 vs 4.7月, $P < 0.001$),而同样用于二线治疗,吉非替尼的ISEL试验的结果为阴性。

以上结果使我们考虑到,厄洛替尼联合全脑放疗有可能取得更好的疗效。从本次临床观察的结果来看,高达91.7%的患者的脑部病灶获得了疾病控制,同时他们脑部以外的其他病灶也未出现进展。实际上,全球至少有4项与此相关的大规模临床试验正在进行中,试验设计多为厄洛替尼联合全脑放疗对比单纯全脑放疗,目的是观察联合治疗的疗效和耐受性。

众所周知,对于亚裔、不吸烟、女性和腺癌的患者来说,小分子酪氨酸激酶抑制剂的疗效更好。我们此次观察的结果与此一致。近年来发现EGFR突变(包括外显子19缺失和外显子21点突变)患者和KRAS野生型患者对这类药物具有更高的反应性^[19-21],这使得分子靶向药物的治疗日趋个体化。在分子预测指标中,EGFR基因突变是最主要的指标,最常见的是外显子19缺失和外显子21点突变,这种突变与治疗疗效相关^[22-29]。在TRIBUTE研究中,EGFR基因突变率为13%,经厄洛替尼联合化疗的RR(53%),高于野生型(18%, $P < 0.01$),并且延长了生存期^[30]。本次观察中没能进行相关指标的检测。

关于厄洛替尼的副反应,文献报道最常见的是皮疹和腹泻,且大都为轻中度,患者可以耐受。在本次观察中,治疗后获疾病控制的11例患者中9例均出现了皮疹,均为1-2度。厄洛替尼所致的皮疹对疗效的预测已经成为大多数专家的共识:皮疹出现的越早,程度越大,反应出疗效越好。本次观察中发现患者乏力的发生率较高,可能与患者脑转移及放疗中形成的脑水肿有关。

4 结论

本次临床观察的数据提示,厄洛替尼联合全脑放疗的疗效较好,由于这种小分子酪氨酸激酶抑制剂的使用,在进行局部放疗的同时,对脑部之外的其他病灶也产生了同步控制作用,且总体毒副反应发生率不高,患者耐受性较好。我们更期待大样本临床试验的结果。

参考文献

- Schueller P, Schroeder J, Micke O, *et al*. 9 years tumor free survival after resection, intraoperative radiotherapy (IORT) and whole brain radiotherapy of a solitary brain metastasis of non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 2006, 45(2): 224-225.
- Rades D, Raabe A, Bajrovic A, *et al*. Treatment of solitary brain metastasis. Resection followed by whole brain radiation therapy (WBRT) and a radiation boost to the metastatic site. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180(3): 144-147.
- Rodrigus P, Brouwer PD, Raaymaker E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer*, 2001, 32(2): 129-136.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, *et al*. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- Xu YP, Ma SL. The current therapy in patients of non-small cell lung cancer with brain metastases. *Chin J Lung Cancer*, 2007, 10(3): 259-262. [许亚萍, 马胜林. 非小细胞肺癌脑转移治疗现状. *中国肺癌杂志*, 2007, 10(3): 259-262.]
- Zhou X, Xu YP, Ma SL, *et al*. The radiation-sensitizing effect of gefitinib on non-small cell lung cancer A549 cell line. *Chin Clin Oncol*, 2007, 12(11): 814-821.
- Martinez E, Martinez M, Viñolas N, *et al*. Feasibility and tolerability of the addition of erlotinib to 3D thoracic radiotherapy (RT) in patients (p) with unresectable NSCLC: A prospective randomized phase II study. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15s): 7563.
- Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, *et al*. *In vitro* evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs*, 1997, 8(1): 92-97.
- Verger E, Gil M, Yaya R, *et al*. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(1): 185-191.
- Saijo N, Niitani H. Experimental and clinical effect of ACNU in Japan, with emphasis on small-cell carcinoma of the lung. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1980, 4(3): 165-171.
- Heimberger AB, Learn CA, Archer GE, *et al*. Brain tumors in mice are susceptible to blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) with the oral, specific, EGFR-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (iressa). *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11): 3496-3502.
- Hotta K, Kiura K, Ueoka H, *et al*. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2004, 46(2): 255-261.
- Ishida A, Kanoh K, Nishisaka T, *et al*. Gefitinib as a first line of therapy in non-small cell lung cancer with brain metastases. *Intern Med*, 2004, 43(8): 718-720.
- von Pawel J, Wagner H, Duell T, *et al*. Erlotinib in patients with previously irradiated, recurrent brain metastases from non-small cell lung cancer: two case reports. *Onkologie*, 2008, 31(3): 123-126.
- Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, *et al*. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(5): 1391-1396.

16 Ma SL, Xu YP, Deng QH, *et al.* Concomitant treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population. *Lung Cancer*. 2009, 65(2): 198-203.

17 Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, *et al.* Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3267-3279.

18 Ranson M, Hammond LA, Ferry D, *et al.* ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2240-2250.

19 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.

20 Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500.

21 Pao W, Miller V, Zakowski M, *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(36): 13306-13311.

22 Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, *et al.* Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(5): 339-346.

23 Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, *et al.* Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: Biological and clinical implications. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8919-8923.

24 Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, *et al.* The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1167-1173.

25 Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, *et al.* Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 133-144.

26 Tomizawa Y, Iijima H, Sunaga N, *et al.* Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(19): 6816-6822.

27 Yang SH, Mechanic LE, Yang P, *et al.* Mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 2106-2110.

28 Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, *et al.* EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(5): 633-639.

29 Riely GJ, Pao W, Pham D, *et al.* Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 839-844.

30 Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, *et al.* Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5900-5909.

(收稿: 2009-10-12 修回: 2009-11-16)

(本文编辑 李博)

• 消息 •

第六届中国肿瘤学术大会会讯

第六届中国肿瘤学术大会暨第九届海峡两岸肿瘤学术会议将于2010年5月在上海举行。

中国肿瘤学术大会是中国抗癌协会、中华医学会肿瘤学分会共同主办，由国内具有一定实力和影响的医学院校、医疗机构承办的肿瘤学术盛会。每两年举办一届，它代表了我国肿瘤学最新发展前沿和最新进展，是我国肿瘤学界最高水平的学术论坛。

第六届中国肿瘤学术大会暨第九届海峡两岸肿瘤学术会议由复旦大学附属肿瘤医院承办，将于2010年5月21日-23日在2010年世博会主办城市——上海召开。本届大会主题为“科学抗癌，让生活更美好”，预计参会者达4 000多人。本届大会将邀请来自国内外多名医学界两院院士和众多著名肿瘤学专家、学术精英作精彩的学术报告；会议的协办方国际抗癌联盟（UICC）以及复旦大学附属肿瘤医院的姐妹医院美国M.D. Anderson肿瘤中心等国际知名癌症机构高级官员及专家、学者也将与会作精彩的专题报告。

相信2010年中国肿瘤学术大会是一次极具国际影响力的高水平、高层次的学术大会，必将为人类攻克肿瘤起到积极的推动作用。

会议注册方式

- 1、网上报名：登录大会专用网站<http://www.cco2010.org.cn>进行注册。
- 2、来函报名：为安排好食宿，请填写第六届中国肿瘤学术大会注册表，于2010年4月30日前寄回大会会务组。
- 3、现场注册。

更多详细内容敬请登陆大会专用网址www.cco2010.org.cn

联系地址：上海市东安路270号 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤大会组委会；邮政编码：200032

联系电话：021-64188274/64043766；传 真：021-64043766

网址：<http://www.cco2010.org.cn>；E-mail：cco@cco2010.org.cn