

埃克替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的回顾性研究*

310022 杭州 浙江省肿瘤医院化疗中心

张贝贝, 林宝钗, 何春晓, 宋正波, 邵 岚, 余新民, 赵 君, 姜广媛, 张沂平¹

【摘要】 目的 探讨埃克替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 31 例采用埃克替尼治疗的 NSCLC 脑转移患者的临床资料。所有患者均口服埃克替尼 125mg, 每天 3 次, 直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应, 其中 25 例患者接受脑部放疗。**结果** 31 例患者颅内病灶的有效率(RR)和疾病控制率(DCR)分别为 25.8% 和 83.9%, 全身病灶的 RR 和 DCR 分别为 38.7% 和 87.1%。接受埃克替尼联合脑部放疗的患者在 RR 上优于接受埃克替尼单药治疗者, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。RR 和 DCR 与年龄、性别、病理类型、PS 评分、脑转移数目、埃克替尼治疗情况、脑部放疗及表皮生长因子受体(EGFR)突变状况均无关。全组中位无进展生存时间(PFS)为 6.5 个月(95% CI: 4.787 ~ 8.213 个月), 其中 EGFR 突变型为 10.1 个月。PFS 与 EGFR 基因突变状况有关, 而与其他临床病理特征无关。主要不良反应为皮疹、皮肤干燥和腹泻, 以 1 ~ 2 级为主。**结论** 埃克替尼对 NSCLC 脑转移有一定疗效, 且不良反应可耐受, 值得进一步研究。

【关键词】 非小细胞肺癌; 脑转移; 埃克替尼; 表皮生长因子受体

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2013)09-0786-04

A retrospective study of icotinib for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer

ZHANG Beibei, LIN Baochai, HE Chunxiao, SONG Zhengbo, SHAO Lan, YU Xinmin, ZHAO Jun, LOU Guangyuan, ZHANG Yiping. Chemotherapy Center, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Corresponding author: ZHANG Yiping, E-mail: zyp@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and the side effects of icotinib in treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** Thirty-one cases of NSCLC with brain metastases who received icotinib were reviewed. All of them were treated with icotinib(125mg, 3 times a day) until disease progression or unacceptable toxicities, and 25 patients of them received brain radiotherapy. **Results** In terms of intracranial lesions, the response rate(RR) and disease control rate(DCR) were 25.8% and 83.9%. As for systemic disease, RR and DCR were 38.7% and 87.1%. Patients who received brain radiation had better RR than those without brain radiation($P > 0.05$). RR and DCR were not related to age, gender, pathological types, PS score, brain metastases, icotinib administration, brain radiotherapy and epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation. The median progression-free survival(PFS) was 6.5 months(95% CI: 4.787-8.213 months), while it in EGFR mutation patients was 10.1 months. PFS was related to EGFR mutation status, and not to other clinical pathological features. The common side effects of icotinib were rash, dry skin and diarrhea, mainly in grade 1-2. **Conclusion** Icotinib may be effective on brain metastases in NSCLC patients, and the toxicities are tolerable, which worth further study.

【Key Words】 Non-small cell lung cancer(NSCLC); Brain metastases; Icotinib; Epidermal growth factor receptor(EGFR)

目前肺癌在全球的发病率和死亡率均居恶性肿瘤首位, 其中约 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1], 10% ~ 20% NSCLC 发生脑转移, 预后较差, 大部分报道的中位生存时间

不超过 6 个月^[2]。NSCLC 脑转移的治疗包括脑部放疗、单纯化疗、化放疗联合、靶向治疗和放疗联合靶向治疗。小样本回顾性临床研究显示吉非替尼和厄洛替尼治疗 NSCLC 脑转移有一定疗效^[3,4]。埃

* 基金项目: 卫生部医药卫生科技发展研究中心资助项目(W2012FZ134); 浙江省自然科学基金资助项目(LY13H160024); 吴阶平医学基金资助项目(320.6750.11059, 320.6750.11091)

¹ 通讯作者, E-mail: zyp@medmail.com.cn

克替尼是国内自主研发的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI), 关于埃克替尼治疗 NSCLC 脑转移的报道尚少。本研究通过回顾性分析 31 例接受埃克替尼治疗 NSCLC 脑转移患者的临床资料, 以期为临床工作提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2011 年 8 月 1 日至 2012 年 11 月 25 日就诊于浙江省肿瘤医院具有完整随访资料的 NSCLC 脑转移患者, 共 31 例采用埃克替尼治疗。其中女性 15 例, 男性 16 例; 中位年龄为 55 岁 (42 ~ 75 岁)。见表 1。

表 1 31 例 NSCLC 脑转移患者的一般特征

临床病理参数	<i>n</i>	百分比 (%)
性别		
女	15	48.4
男	16	51.6
年龄 (岁)		
>65	5	16.1
≤65	26	83.9
病理类型		
腺癌	24	77.4
其他	7	22.6
PS 评分		
1	15	48.4
2	16	51.6
脑转移灶数目		
单发	9	29.0
多发	22	71.0
神经系统症状		
有	15	48.4
无	16	51.6
EGFR 突变状况		
阳性	10	32.2
阴性	3	9.7
未知	18	58.1
埃克替尼治疗		
一线	3	9.7
二线	20	64.5
三线	8	25.8
脑部放疗		
是	25	80.6
否	6	19.4

1.2 治疗方法 埃克替尼 125mg, 口服, 每天 3 次, 直至病情进展或出现不可耐受的不良反应。

1.3 疗效及不良反应评价 口服埃克替尼第 1 个月后行 CT 等影像学检查以评估疗效, 对于稳定或有效的患者, 每 2 个月复查 1 次 CT 等影像学检查。根据 RECIST1.1 标准评价近期疗效, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。以 CR + PR 计算有效率 (RR); 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率 (DCR)。不良反应按 NCI CTC3.0 标准分为 0 ~ 4 级。

1.4 随访 采用门诊、电话或书信方式随访, 末次随访时间为 2012 年 11 月 25 日。无进展生存时间 (PFS) 定义为埃克替尼治疗开始至疾病进展或死亡的时间。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 版软件处理数据。计数资料用卡方检验, 生存分析用 Kaplan-Meier 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效及相关因素分析 颅内病灶的疗效为 PR 8 例, SD 18 例, PD 5 例; RR 为 25.8%, DCR 为 83.9%。全身病变的疗效为 PR 12 例, SD 15 例, PD 4 例; RR 为 38.7%, DCR 为 87.1%。疗效与病理类型、年龄、性别、PS 评分、脑转移灶数目、埃克替尼治疗情况、脑部放疗及 EGFR 突变状况均无关 ($P > 0.05$)。亚组分析: 6 例未放疗患者颅内病灶均评价为 SD。18 例患者放疗后 1 个月开始口服埃克替尼, 颅内病灶获 PR 5 例、SD 9 例、PD 4 例。7 例患者放疗同期联合埃克替尼治疗, 颅内病灶获 PR 3 例、SD 3 例、PD 1 例。接受埃克替尼联合脑部放疗的患者在 RR 上优于接受埃克替尼单药治疗者, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 PFS 及相关因素分析 至随访截止日期, 31 例患者中有 17 例疾病进展, 全组中位 PFS 为 6.5 个月 (95% CI: 4.787 ~ 8.213 个月)。PFS 与年龄、性别、病理类型、PS 评分、脑转移灶数目、埃克替尼治疗情况及脑部放疗无关 ($P > 0.05$), 而与 EGFR 基因突变状况有关。突变型中位 PFS 为 10.1 个月 (95% CI: 3.163 ~ 17.037 个月), 野生型中位 PFS 为 4.5 个月 (95% CI: 2.994 ~ 6.006 个月), 差异有统计学意义 ($P = 0.004$); EGFR 基因突变状况未知型的中位 PFS 为 6.0 个月 (95% CI: 2.314 ~ 9.686 个月), 与突变型相比, 差异无统计学意义 ($P = 0.071$)。见表 2、图 1。

2.3 不良反应 主要不良反应包括皮疹、皮肤干燥和腹泻, 以 1 ~ 2 级为主。1 例发生肝功能损害, 保肝

表 2 31 例 NSCLC 脑转移患者的预后(月)

临床病理参数	<i>n</i>	中位 PFS(95% CI)	<i>P</i>
性别			0.861
女	15	6.0(4.6~8.6)	
男	16	7.1(4.8~9.3)	
年龄(岁)			0.855
>65	5	6.5(5.1~8.4)	
≤65	26	6.0(3.3~7.1)	
病理类型			0.313
腺癌	24	6.5(4.5~8.3)	
其他	7	6.5(5.2~7.8)	
PS 评分			0.690
1	15	7.1(6.7~11.1)	
2	16	6.5(3.5~6.6)	
脑转移灶数目			0.326
单发	9	6.8(5.6~10.0)	
多发	22	6.0(4.5~8.0)	
神经系统症状			0.879
有	15	5.1(4.5~8.4)	
无	16	6.5(4.6~8.9)	
EGFR 是否突变			0.071
是	10	10.1(3.2~17.0)	
未知	18	6.0(2.3~9.7)	
EGFR 突变状况			0.004
突变型	10	10.1(3.2~17.0)	
野生型	3	4.5(3.0~6.0)	
埃克替尼治疗			0.229
一线	3	NA(7.4~13.2)	
二、三线	28	6.5(4.8~8.0)	
脑部放疗			0.343
是	25	7.1(5.4~10.5)	
否	6	6.0(5.0~8.5)	

治疗后好转。不良反应主要在治疗 3 周内出现,无需特殊处理,大部分患者能够耐受。见表 3。

表 3 埃克替尼治疗 NSCLC 脑转移的不良反应

不良反应	毒性分级			
	1	2	3	4
皮疹	5	1	1	0
皮肤干燥	4	2	0	0
腹泻	3	1	0	0
肝功能损害	1	0	0	0

3 讨 论

NSCLC 脑转移患者的预后较差。目前关于吉

非替尼及厄洛替尼治疗 NSCLC 脑转移的报道多为小样本的回顾性研究,RR 范围在 10%~70%,DCR 在 27%~100%^[5-11]。埃克替尼在中国临床上市后的数据显示,对于 EGFR 突变未知的 NSCLC 患者,RR 为 34.5%,DCR 为 79.4%;EGFR 基因突变者的 RR 为 54.1%,DCR 为 93.5%^[12]。本研究结果显示,颅内病灶的 RR 为 25.8%,DCR 为 83.9%;全身病变的 RR 为 38.7%,DCR 为 87.1%。Zeng 等^[13]研究发现吉非替尼联合脑部放疗的 DCR 高于吉非替尼单药治疗,可能与脑部放疗能够打开血脑屏障,有利于靶向药物透过血脑屏障,增强疗效有关。本研究发现,既往放疗和放疗同时联合埃克替尼在 RR 上有优于单药埃克替尼,但差异无统计学意义,中位 PFS 亦无显著差异,可能与本研究纳入的样本量较少有一定关系。

Parka 等^[14]报道采用厄洛替尼治疗 28 例 EGFR 突变型的 NSCLC 脑转移患者,DCR 为 93%,中位 PFS 为 6.6 个月(95% CI:3.8~9.3 个月)。Porta 等^[5]报道厄洛替尼治疗 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者的中位 PFS 为 11.7 个月(95% CI:7.9~15.5 个月),未知型的中位 PFS 为 5.8 个月(95% CI:5.2~6.4 个月)。本研究显示,全组中位 PFS 为 6.5 个月,其中 EGFR 突变型为 10.1 月,野生型为 4.5 个月,与 Parka 和 Porta 等的报道结果相近。

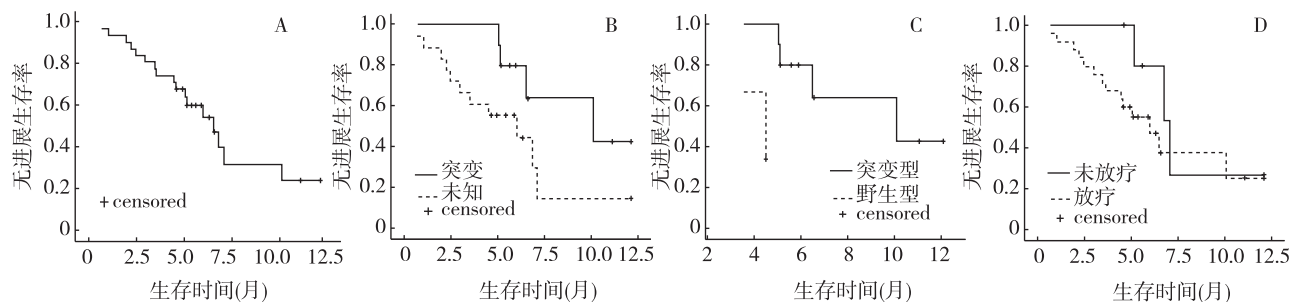
Chou^[15]和 Shukuya^[16]等研究发现,EGFR 突变型 NSCLC 患者显示出较好的疗效,是靶向药物的最佳获益人群。对于 NSCLC 脑转移患者,Gow^[17]和 Shimato^[18]等研究报道 EGFR 突变能够延长肺癌患者的 PFS。本研究显示,EGFR 突变是 PFS 的影响因素,突变型患者的 PFS 长于野生型(10.1 个月 *vs.* 4.5 个月, *P* = 0.004),且较未知型有延长的趋势(10.1 个月 *vs.* 6.0 个月, *P* = 0.071)。这些结果表明 EGFR 突变状态为 PFS 延长的获益因素。

本研究中埃克替尼治疗 NSCLC 脑转移最常见的不良反应包括皮疹、皮肤干燥和腹泻,多为 1~2 级且可耐受,与有关文献报道类似^[19]。

综上所述,埃克替尼治疗 NSCLC 脑转移的疗效与既往吉非替尼和厄洛替尼治疗的报道相近,不良反应较轻。由于本研究样本例数较少,且为单臂的回顾性研究,仍需大样本的前瞻性研究验证。

参考文献

[1] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemi-



A:全组;B:EGFR 突变与未知;C:EGFR 突变型与野生型;D:放疗与未放疗

图 1 埃克替尼治疗 NSCLC 脑转移患者的 PFS 曲线

ology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (28): 4539 - 4544.

[2] Soffietti R, Ruda R, Trevisan E, et al. Brain metastases: current management and new developments[J]. Curr Opin Oncol, 2008, 20(6): 676 - 684.

[3] Zeng YD, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(3): 909 - 914.

[4] 白皓, 韩宝惠. 厄洛替尼治疗非小细胞肺癌脑转移初步分析[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(12): 1271 - 1275.

[5] Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation[J]. Eur Respir J, 2011, 37(3): 624 - 631.

[6] Katayama T, Shimizu J, Suda K, et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(11): 1415 - 1419.

[7] Ruppert AM, Beau-Faller M, Neuville A, et al. EGFR-TKI and lung adenocarcinoma with CNS relapse: interest of molecular follow-up[J]. Eur Respir J, 2009, 33(2): 436 - 440.

[8] Gounant V, Wislez M, Poulot V, et al. Subsequent brain metastasis responses to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a patient with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 58(3): 425 - 428.

[9] Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(11): 1193 - 1199.

[10] Bai H, Han B. The Effectiveness of erlotinib against brain metastases in non-small-cell lung cancer patients[J]. Am J Clin Oncol, 2012, 36(2): 110 - 115.

[11] 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.

[12] 石远凯. 盐酸埃克替尼(凯美纳)中国临床使用经验专家共识[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(6): 578 - 578.

[13] Zeng YD, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(3): 909 - 914.

[14] Parka SJ, Kimb HT, Leea DH. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation[J]. Lung Cancer, 2012, 77(3): 556 - 560.

[15] Chou TY, Chiu CH, Li LH, et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(10): 3750 - 3757.

[16] Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports[J]. Cancer Sci, 2011, 102(5): 1032 - 1037.

[17] Gow CH, Chien CR, Chang YL, et al. Radiotherapy in lung adenocarcinoma with brain metastases: effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(1): 162 - 168.

[18] Shimato S, Mitsudomi T, Kosaka T, et al. EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: association with the efficacy of gefitinib[J]. Neuro Oncol, 2006, 8(2): 137 - 144.

[19] Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGN) [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (Suppl): a7522.

收稿日期: 2013 - 03 - 17; 修回日期: 2013 - 06 - 03