

埃克替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的临床疗效观察

洪乔军¹, 罗晶晶¹, 方瑜¹, 孙成龙², 程先平¹, 周道平¹

[摘要] **目的:** 分析埃克替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的疗效和安全性。**方法:** 对26例NSCLC脑转移病人的临床资料进行回顾性分析。所有病人都服用埃克替尼125 mg, 每天3次, 直至病情进展、死亡或出现不可耐受的不良反应。**结果:** 26例病人颅内病变有效率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为7.7%和84.6%, 全身病变ORR和DCR分别为11.5%和76.9%。总体DCR与病人的年龄、性别、吸烟状况、PS评分、病理类型、表皮生长因子受体(EGFR)突变状态、埃克替尼治疗时机、脑转移灶数目(单发或多发)、脑部放疗及化疗与否等临床特征均未见相关性($P > 0.05$)。全组中位无进展生存时间(PFS)和中位生存时间(OS)分别为4.0个月(95% CI 2.4~5.6个月)和8.3个月(95% CI 4.9~11.7个月)。PFS与病人体力活动状态(PS)评分、EGFR突变状态具有相关性($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), OS与病人的年龄、PS评分、病理类型、EGFR状态、化疗与否具有相关性($P < 0.05$ ~ $P < 0.01$)。不良反应可耐受, 主要表现为轻度皮疹、腹泻等。**结论:** 埃克替尼治疗NSCLC脑转移具有一定疗效, 且安全性好, 可作为脑转移病人个体化治疗策略之一。

[关键词] 非小细胞肺癌; 脑转移; 埃克替尼

[中图分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.09.006

Clinical observation of icotinib in the treatment

of advanced non-small cell lung cancer with brain metastases

HONG Qiao-jun¹, LUO Jing-jing¹, FANG Yu¹, SUN Cheng-long², CHENG Xian-ping¹, ZHOU Dao-ping¹

(1. Department of Oncology, 2. Department of Radiotherapy, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei Anhui 230041, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze of the efficacy and safety of icotinib in the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The clinical data of 26 NSCLC patients with brain metastases treated with icotinib were reviewed retrospectively. All patients were treated with icotinib (125 mg, 3 times a day) until disease progression, death or unacceptable toxicities. **Results:** In terms of intracranial lesions, the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 7.7% and 84.6%. As for systemic disease, ORR and DCR were 11.5% and 76.9%, respectively. Total DCR was not related to age, sex, smoking status, pathological type, PS score, epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation, the timing of icotinib treatment, the number of brain metastases (single or multiple) and brain radiotherapy and chemotherapy or not ($P > 0.05$). The median progression-free survival (PFS) and median overall survival (OS) were 4 months (95% CI 2.4–5.6 months) and 8.3 months (95% CI 4.9–11.7 months), respectively. PFS was related to PS score and the mutation of EGFR in patients ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). OS was related to age, PS score, pathological type, EGFR status, and chemotherapy ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The side effects were tolerable, which were mainly mild rash and diarrhea. **Conclusions:** Icotinib may be effective on brain metastasis in NSCLC patients, and the toxicities are tolerable, which can be used as new treatment option for NSCLC patients with brain metastases.

[Key words] non-small cell lung cancer; brain metastases; icotinib

非小细胞肺癌(NSCLC)是目前脑转移发生率最高的恶性肿瘤之一, 脑转移是NSCLC病人最为主要的致死原因。全脑放疗作为现今NSCLC脑转移的主要治疗手段, 缓解病人神经系统症状及提高生活质量疗效肯定, 但大多数病人生存时间(OS)只能

延长4~6个月^[1]; 化疗药因血脑屏障难以透过而对脑转移灶治疗价值不大。近年来, 随着表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的广泛应用, 靶向药物治疗肺癌脑转移的临床研究不断增多, 且取得较好的疗效^[2-4], 为NSCLC脑转移探索新的治疗模式提供了思路。埃克替尼是我国自主研发生产的一种新型EGFR-TKI, 该药与厄洛替尼和吉非替尼相比疗效相当。本文就埃克替尼治疗NSCLC脑转移病人的疗效及安全性作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年7月至2017年10月

[收稿日期] 2018-03-16 [修回日期] 2018-08-05

[基金项目] 安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2018A0813)

[作者单位] 安徽省第二人民医院 1. 肿瘤科, 2. 放疗科, 安徽 合肥 230041

[作者简介] 洪乔军(1983-), 男, 主治医师。

我院收治的 26 例肺癌脑转移确诊病例,所有病人均接受过埃克替尼靶向治疗,脑转移灶由 CT 或 MRI 证实。其中男 11 例,女 15 例;年龄 36 ~ 79 岁;7 例有长期吸烟史;体力活动状态(PS) 1 ~ 2 分 20 例,3 ~ 4 分 6 例;腺癌 14 例,鳞癌 5 例,腺鳞癌 3 例,其他类型 4 例;表皮生长因子受体(EGFR)检测 7 例突变型,3 例野生型,16 例突变状态未知。埃克替尼作为一线治疗 12 例,二线治疗 6 例,三线及以上治疗 8 例;单发脑转移 5 例,多发脑转移 21 例;接受过全脑放疗或伽马刀治疗 18 例,联合化疗 17 例。每例病人临床资料完整,并至少具有一个可评价病灶。

1.2 治疗方法 埃克替尼 125 mg,每天 3 次口服,持续服药至病情进展、出现不可耐受的不良反应或死亡。若仅有颅内病灶进展,择机联合全脑放疗或伽马刀治疗并继续埃克替尼靶向治疗。

1.3 评价标准 服用埃克替尼 1 个月后进行 CT 或 MRI 等影像学检查评估疗效,以后每个月复查。通过 RECIST 1.1 实体瘤标准行近期疗效评价,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。以 CR + PR 计算客观缓解率(ORR),以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。不良反应每月评价,按照 NCI-CTC 3.0 毒性分级标准分为 0 ~ 4 级。无进展生存时间(PFS)指自病人启动埃克替尼治疗至疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔;总生存时间(OS)指启动埃克替尼治疗到因任何原因死亡或末次随访的时间间隔,末次随访时间为 2017 年 12 月。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验、Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验。

2 结果

颅内病灶的疗效:无 CR,PR 2 例,SD 20 例,PD 4 例,ORR 7.7%,DCR 84.6%。全身病变的总体疗效:无 CR,PR 3 例,SD 17 例,PD 6 例,ORR 11.5%,DCR 76.9%。中位 PFS 为 4.0 个月(95% CI 2.4 ~ 5.6 个月)(见图 1A);中位 OS 为 8.3 个月(95% CI 4.9 ~ 11.7 个月)(见图 1B)。

总体 DCR、PFS 与病人的年龄、性别、吸烟状况、PS 评分、病理类型、EGFR 突变状态、埃克替尼治疗时机、脑转移灶数目(单发或多发)、脑部放疗及化疗与否等临床特征均未见相关性($P > 0.05$)。而与 PS 评分、EGFR 突变状态具有相关性($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)(见表 1)。OS 与性别、吸烟状况、埃克替尼治疗时机、脑转移灶数目、脑部放疗与否等临床特

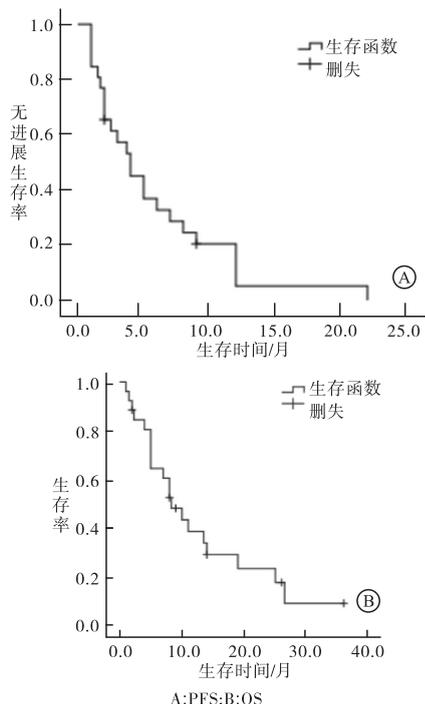


图1 26例NSCLC脑转移病人的生存曲线

征均未见相关性($P > 0.05$),而与病人的年龄、PS 评分、病理类型、EGFR 状态、化疗与否具有相关性($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 1)。

全组 26 例病人共有 10 例(38.5%)出现药物相关不良反应,主要包括皮疹、皮肤干燥、腹泻等,以 1 ~ 2 级为主,给予对症处理后好转。无一例因药物不良反应无法耐受而停药。

3 讨论

NSCLC 脑转移病人治疗效果不佳,生存时间短,目前标准治疗方法仍为全脑放疗^[5-6]。随着 EGFR-TKI 在 NSCLC 中广泛应用,其在伴有 EGFR 突变的 NSCLC 中有效率 60% ~ 80%^[7-8]。EGFR-TKI 分子量较小,可通过血脑屏障,理论上可对脑转移灶起效。尽管目前尚无分子靶向药物单独获批上市治疗 NSCLC 脑转移,但从近些年诸多临床研究看出,NSCLC 脑转移治疗中分子靶向药物已占据一席之地。

EGFR-TKI 通过阻断细胞内受体的 ATP 结合位点,阻止下游信号的转导而产生抑制肿瘤的作用^[9],其代表性药物有厄洛替尼和吉非替尼。厄洛替尼二线治疗无症状 NSCLC 脑转移的中位颅内 PFS 为 10.13 个月,中位 OS 为 18.9 个月^[10]。吉非替尼单药治疗肺腺癌 EGFR 敏感突变合并脑转移病人的 ORR 为 87.8%,中位颅内 PFS 及 OS 分别达 14.5 个月和 21.9 个月,中位至挽救性放疗时间为

表1 临床特征与中位 PFS 和中位 OS 的分析(月)

临床特征	n	中位 PFS (95% CI)	P	中位 OS (95% CI)	P
性别					
男	11	2.5(1.3~3.7)	>0.05	5.0(2.1~13.4)	>0.05
女	15	5.0(3.9~6.1)		10.0(6.4~13.6)	
年龄/岁					
<60	15	5.0(3.2~6.8)	>0.05	11.0(0~22.0)	<0.05
≥60	11	2.5(1.1~3.9)		5.0(4.0~6.0)	
吸烟史					
有	7	2.0(0.7~3.3)	>0.05	5.0(3.8~6.2)	>0.05
无	19	5.0(2.3~7.7)		11.0(5.5~16.5)	
PS 评分					
1~2	20	5.0(2.2~7.8)	<0.01	13.5(4.0~23.0)	<0.01
3~4	6	1.5(0.3~2.7)		2.3(0.0~4.7)	
病理类型					
腺癌	14	5.0(0.8~9.2)	>0.05	19.0(3.4~34.6)	<0.01
非腺癌	12	2.5(0.5~4.5)		5.0(4.0~6.0)	
EGFR 突变状态					
阳性	7	8.0(1.3~14.7)	<0.05	25.0(1.9~48.1)	<0.05
阴性	3	2.0(1.5~2.5)		5.0(0.2~9.8)	
未知	16	3.0(0~6.3)		8.0(2.0~14.0)	
埃克替尼治疗					
一线	12	3.7(1.2~6.2)	>0.05	8.0(1.5~16.1)	>0.05
二线及以上	14	4.0(0.6~7.4)		8.3(4.8~11.8)	
脑转移灶数目					
单发	5	3.7(0.0~8.4)	>0.05	5.0(2.9~7.1)	>0.05
多发	21	5.0(2.2~7.8)		8.3(4.5~12.1)	
脑部放疗					
有	18	4.0(2.1~5.9)	>0.05	8.3(4.5~12.1)	>0.05
无	8	3.0(0.0~7.2)		8.0(2.3~18.7)	
化疗					
有	17	5.0(3.1~6.9)	>0.05	10.0(4.7~15.3)	<0.05
无	9	2.0(0.5~3.5)		5.0(3.6~6.4)	

17.9 个月,表明吉非替尼治疗可使脑转移放疗时间显著延迟,而且 EGFR 19 号外显子缺失突变的病人预后优于 EGFR 21 号外显子 L858R 突变的病人^[11]。

埃克替尼是继吉非替尼和厄洛替尼之后我国自主研发的一种新型 EGFR-TKI,Ⅲ期临床研究^[12]显示其疗效在晚期 NSCLC 中与吉非替尼相仿,但不良反应明显下降。埃克替尼治疗肺癌脑转移的临床研究也显示出良好的生存优势。本研究结果显示,颅内病灶 DCR(84.6%)、总的 DCR(76.9%),不劣于有关研究^[13]埃克替尼单药组,但中位 PFS(4.0 个

月)、中位 OS(8.3 个月)同之相比明显要差,可能与仅纳入 7 例(26.9%)EGFR 突变型病例相关,本研究单因素分析显示 EGFR 突变状态与病人 PFS 和 OS 均有相关性。

埃克替尼单药在颅内无进展生存和客观缓解率方面均表现出优越性^[13],EGFR-TKI 联合全脑放疗是否可获益、毒性能否耐受仍在争议。本研究中共有 18 例(69.2%)联合头颅放疗,PFS 和 OS 呈延长趋势,不良反应轻微。FAN 等^[14]报道 EGFR-TKI 联合全脑放疗可能存在协同作用。本研究单因素分析显示 PS 评分与埃克替尼治疗肺癌脑转移病人的 PFS 和 OS 具有相关性,提示 PS 评分较好的病人生存时间更长,PS 评分是肺癌脑转移独立的预后因子^[1],表明脑转移病人的机体功能状况对预后具有重要的影响。

综上所述,埃克替尼治疗 NSCLC 脑转移具有一定的疗效,不良反应较轻。由于本研究样本例数较少,且为回顾性研究,仍需大样本的前瞻性研究进一步验证其疗效。

[参 考 文 献]

- [1] LOGANADANE G, HENDRIKS L, LE PÉCHOUX C, *et al.* The current role of whole brain radiation therapy in non-small cell lung cancer patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(10):1467.
- [2] KONG LL, WANG LL, XING LG, *et al.* Current progress and outcomes of clinical trials on using epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2017, 3(4):221.
- [3] 李莎, 吴静, 胡亚辉, 等. IV 期肺腺癌初诊时转移特征和生存分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(4):443.
- [4] 杨晓娇, 高俊珍. 肺癌患者循环肿瘤 DNA 中 EGFR-T790M 突变检测 TKI 获得性耐药[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 19(4):297.
- [5] 杨燕, 周争光, 李玉梅, 等. 肺癌中血清乳酸脱氢酶和超氧化物歧化酶联合检测的意义[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(6):716.
- [6] 石雁, 葛路路, 王静, 等. FOXC1 在非小细胞肺癌组织中的表达及与预后的关系[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(2):209.
- [7] SHEPHERD FA, RODRIGUES PJ, CIULEANU T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2):123.
- [8] MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 361(10):947.
- [9] TAN F, SHEN X, WANG D, *et al.* Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(2):177.

存在缺少随机对照、随访时间较短等不足,有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 谢仕津,梁灼萍,黎万荣. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症的病因与诊治研究现状[J]. 西南军医,2011,13(3):505.
- [2] 彭易坤,胡德峰,吴欣华. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病人双侧鼻腔扩容术前后鼻腔通气程度主客观的变化[J]. 武汉大学学报(医学版),2015,36(6):952.
- [3] 叶京英,李五一. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南解读[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(2):91.
- [4] 韩德民. 鼻腔扩容技术的临床意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(2):89.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(2):95.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9.
- [7] 李刚. 鼻腔扩容术对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病人影响的相关研究[J]. 中国眼耳鼻咽喉科杂志,2015,15(4):285.
- [8] 彭易坤. 鼻腔扩容术在 OSAHS 治疗中的应用及临床疗效评估[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2017,31(1):13.
- [9] JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. Sleep,1991,14(6):540.
- [10] 王俊力,夏进,王菊芬. 女性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的危险因素及治疗现状分析[J]. 四川大学学报(医学版),2011,42(4):535.
- [11] 龚为群,阎萍,杨世权. Epworth 嗜睡量表联合匹兹堡睡眠质量指数在不同程度鼻源性 OSAHS 病人中的观察[J]. 重庆医学,2016,11(45):4549.
- [12] 孙晋渊,郭雪君,刘松. 中、重度 OSAHS 病人白天嗜睡、睡眠质量及心理抑郁情况的量表分析[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(23):1800.
- [13] SHIN SH, YEMKA, KIM CG. Modified uvuipaiatopharyngoplasty for the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; resection of the musculus uvulae[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2009,140(6):924.
- [14] GUIMARÃES C, MARTINS MV, VAZ RODRIGUES L, et al. Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea syndrome-an underestimated subjective scale[J]. Rev Port Pneumol,2012,18(6):267.
- [15] 曹鄂洪,朱美英,施毅. 单纯鼻部手术对伴有鼻阻的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病人睡眠的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2013,27(1):12.

(本文编辑 卢玉清)

(上接第 1142 页)

- [10] WU YL, ZHOU C, CHENG Y, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803) [J]. Ann Oncol,2013,24(4):993.
- [11] IUCHI T, SHINGYOJI M, SAKAIDA T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma [J]. Lung Cancer,2013,82(2):282.
- [12] SHI Y, ZHANG L, LIU X et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol,2013,14(10):953.
- [13] YANG JJ, ZHOU C, HUANG Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN); a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial [J]. Lancet Respir Med,2017,5(9):707.
- [14] FAN Y, HUANG Z, FANG L, et al. A phase II study of icotinib and whole-brain radiotherapy in Chinese patients with brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol,2015,76(3):517.
- [15] 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-class analysis [J]. Acta Oncol, 2005,44(4):389.

(本文编辑 姚仁斌)