

厄洛替尼与替莫唑胺联合治疗全脑放疗后复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移的疗效观察

杨乔¹ 刘尧¹ 邱辉² 耿熠¹ 闫晓红¹ 侯杰¹ 崔翠花¹ 董龙科¹

¹陕西省宝鸡市中心医院肿瘤内科 721000; ²山东省新泰市人民医院肿瘤二科 271200

通信作者:刘尧,Email: baojiliuyao@163.com

【摘要】 **目的** 观察厄洛替尼与替莫唑胺联合治疗经全脑放疗后颅内复发进展的表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移患者的临床疗效及安全性。**方法** 收集 2013 年 8 月至 2018 年 6 月陕西省宝鸡市中心医院及山东省新泰市人民医院收治的 68 例经全脑放疗后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者,采用随机数字表法随机分为厄洛替尼组和联合治疗组(厄洛替尼联合替莫唑胺)。厄洛替尼组(34 例)给予厄洛替尼 150 mg/d,口服,直到病情进展或不能耐受不良反应,联合治疗组(34 例)给予厄洛替尼联合替莫唑胺 150 mg/(m²·d),口服,第 1~5 天,28 d 为一周期,替莫唑胺治疗共 6 周期。比较两组患者治疗效果、不良反应发生情况。**结果** 厄洛替尼组和联合治疗组的总有效率分别为 11.8% (4/34)、32.4% (11/34),疾病控制率分别为 35.3% (12/34)、64.7% (22/34),差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.191, P = 0.041, \chi^2 = 5.882, P = 0.015$)。厄洛替尼组和联合治疗组的中位无进展生存期分别为 3.22 个月、5.29 个月,中位总生存期分别为 5.60 个月、7.90 个月,差异均有统计学意义($\chi^2 = 9.269, P = 0.002; \chi^2 = 11.005, P = 0.001$)。联合治疗组恶心呕吐发生率较厄洛替尼组显著增加[67.6% (23/34): 14.7% (5/34)],两组差异有统计学意义($\chi^2 = 19.671, P < 0.001$),其余不良反应发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),两组患者均未出现Ⅲ度以上不良反应。**结论** 厄洛替尼与替莫唑胺两药联合治疗在经全脑放疗后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者中疗效更好,且不良反应轻微,患者耐受性好。

【关键词】 癌,非小细胞肺; 肿瘤转移; 放射疗法; 厄洛替尼; 替莫唑胺

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.05.001

Curative effect observation of erlotinib plus temozolomide for recurrence/progression in patients with EGFR gene mutation in NSCLC with brain metastases after whole brain radiotherapy

Yang Qiao¹, Liu Yao¹, Qiu Hui², Geng Yi¹, Yan Xiaohong¹, Hou Jie¹, Cui Cuihua¹, Dong Longke¹

¹Department of Medical Oncology, Baoji Central Hospital of Shaanxi Province, Baoji 721000, China; ²Second Department of Medical Oncology, Xintai People's Hospital of Shandong Province, Xintai 271200, China

Corresponding author: Liu Yao, Email: baojiliuyao@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of erlotinib plus temozolomide for recurrence/progression patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation in non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases after whole brain radiotherapy. **Methods** A total of 68 EGFR gene mutation NSCLC patients with brain metastases of intracranial recurrence/progression after whole brain radiotherapy were selected from August 2013 to June 2018 in Baoji Central Hospital of Shaanxi Province and Xintai People's Hospital of Shandong Province. All the patients were randomly divided into erlotinib group and combined treatment group (erlotinib combined with temozolomide) using random number table method. The patients in erlotinib group (34 cases) were treated with oral erlotinib 150 mg/d until progression or unacceptable adverse reaction, and the patients in combined treatment group (34 cases) were given erlotinib and oral temozolomide 150 mg/(m²·d) for 1-5 day, every 28 days was a cycle, temozolamide for 6 cycles. Comparison was made on curative effects and occurrence condition of adverse reactions between the two groups. **Results** The overall response rates in the erlotinib group and combined treatment group were 11.8% (4/34)

and 32.4% (11/34) respectively, and the disease control rates in the two groups were 35.3% (12/34) and 64.7% (22/34) respectively, with significant differences ($\chi^2 = 4.191, P = 0.041; \chi^2 = 5.882, P = 0.015$). The median progression-free survival in the erlotinib group and combined treatment group were 3.22 months and 5.29 months respectively, and the median overall survival in the two groups were 5.60 months and 7.90 months respectively, with significant differences ($\chi^2 = 9.269, P = 0.002; \chi^2 = 11.005, P = 0.001$). The incidence of nausea and vomiting in combined treatment group was significantly higher than that in erlotinib group [67.6% (23/34) vs. 14.7% (5/34)], with a significant difference ($\chi^2 = 19.671, P < 0.001$), but there were no significant differences in the incidences of other adverse reactions (all $P > 0.05$). The patients in the two groups had no more than grade III of adverse reactions. **Conclusion** The curative effect of erlotinib combined with temozolomide is better in the treatment of recurrence/progression patients with EGFR gene mutation in NSCLC with brain metastases after whole brain radiotherapy, with mild adverse reactions and good patients' tolerance.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Neoplasm metastasis; Radiotherapy; Erlotinib; Temozolomide

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.05.001

肺癌是我国癌症发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,多数患者就诊时已至晚期,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 80%,脑部是其常见的转移部位,约 10%~25% 的患者诊断时已出现脑转移,约 40%~50% 的患者在治疗过程中出现脑转移^[1]。研究表明,存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的 NSCLC 患者在治疗和随访中有更高的脑转移发生风险^[2],多数患者为多发脑转移,其自然中位生存期仅 1~2 个月^[3]。NSCLC 脑转移以往最有效的治疗手段是全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)^[4],WBRT 会导致全脑白质变性,出现认知能力下降,施行 WBRT 的患者生存期仅延长至 3~6 个月^[5],部分寡转移患者可首选立体精准放疗或手术,WBRT 后易短期内出现颅内复发进展,而再次行 WBRT 可使正常脑组织放射性损伤风险显著增加,不作为常规治疗推荐。寻找有效的治疗方案是临床至今关注的重点。近年来研发的抗肿瘤靶向药物厄洛替尼及口服化疗药物替莫唑胺治疗 WBRT 后颅内复发进展的 NSCLC 脑转移成为目前的研究热点之一。本研究分析了 68 例分别接受过厄洛替尼治疗及厄洛替尼联合替莫唑胺治疗的经 WBRT 后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者的疗效及不良反应,以期探索厄洛替尼和替莫唑胺联合治疗的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 8 月至 2018 年 6 月陕西省宝鸡市中心医院及山东省新泰市人民医院收治的 68 例 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移经放疗后颅内复发进展的患者。其中男性 41 例,女性 27 例,年龄 32~75 岁,平均年龄 62 岁。所有患者中合并肝转移

7 例、肾上腺转移 3 例、骨转移 9 例。纳入标准:①年龄 > 18 岁,且 ≤ 75 岁;②原发肿瘤经病理学确诊为 NSCLC,且基因检测为 EGFR 基因突变型,脑转移瘤经颅脑 MRI 平扫+增强扫描证实 > 3 个,且有客观可评价病灶;③美国东部肿瘤协作组(ECOG)功能状态评分 ≤ 2 分,预计生存期 > 3 个月;④评估一般状况能耐化疗,无严重心肺疾病及感染性疾病,血常规、肝肾功能、心电图等无明显异常;⑤入组患者既往 2 年内曾接受 WBRT,头颅 MRI 增强扫描证实颅内病灶复发进展者,且未服用过厄洛替尼、替莫唑胺类药物。排除标准:①距离上次化疗时间未及 3 周;②合并心脑血管、肝肾和造血系统严重原发病或患有精神病;③统计所需资料不完整。本研究经陕西省宝鸡市中心医院、山东省新泰市人民医院伦理委员会批准,参与研究的患者及家属均知情同意。

1.2 治疗方法

采用随机数字表法将 68 例患者随机分为厄洛替尼组(34 例)、联合治疗组(34 例)。厄洛替尼组患者给予厄洛替尼(上海罗氏制药有限公司,每片 150 mg),口服剂量 150 mg/d,至病情进展或不可耐受停药,若出现 III~IV 度不良反应给予减量至 100 mg/d。联合治疗组为厄洛替尼联合替莫唑胺治疗,替莫唑胺(江苏天士力帝益药业有限公司,每片 50 mg),口服剂量 150 mg/(m²·d),第 1~5 天服用,28 d 为一周期,如患者耐受性良好,在以后的化疗疗程中增量至 200 mg/(m²·d),替莫唑胺共治疗 6 个周期。期间配合对症支持治疗,出现骨髓抑制予以升白细胞、升血小板、改善贫血治疗,胃肠道及颅脑反应予以止吐、脱水降颅压治疗,皮疹、腹泻等给予对症治疗。治疗期间监测血常规 1~2 次/周、肝肾功能 1 次/月。所有患者均完成治疗计划。

1.3 评价标准

本组患者的疗效评估内容有症状改善、影像学及生存时间 3 项。其中影像学评估中将治疗前 1 周内的颅脑平扫 + 增强 MRI 检查作为基线图像,每 2 周期治疗后复查颅脑平扫 + 增强 MRI 评价近期疗效,1 个月后再进行一次评价以确定结果,6 周期治疗后每 2 个月复查颅脑平扫 + 增强 MRI 评价疗效。疗效评价参照实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.1 版:完全缓解 (complete remission, CR):全部病灶消失,至少维持 4 周;部分缓解 (partial remission, PR):肿瘤最大径总和缩小至少 30%,至少维持 4 周;疾病进展 (progressive disease, PD):肿瘤最大径总和增加超过 20%,或出现新病灶;病情稳定 (stable disease, SD):介于 PR 和 PD 之间。总有效率 (overall response rate, ORR) 为 CR 率 + PR 率,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 CR 率 + PR 率 + SD 率。以 ORR、DCR 评价肿瘤的近期治疗效果。远期疗效以无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS) 为评价指标。按照世界卫生组织 (WHO) 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分级标准评价不良反应。

1.4 随访

采用电话和门诊复查的方式进行随访,随访内容包括患者的血常规、肝肾功能、CT、MRI 等,随访截止日期为 2018 年 9 月 30 日,无失访病例。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并进行 log-rank 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 近期疗效比较

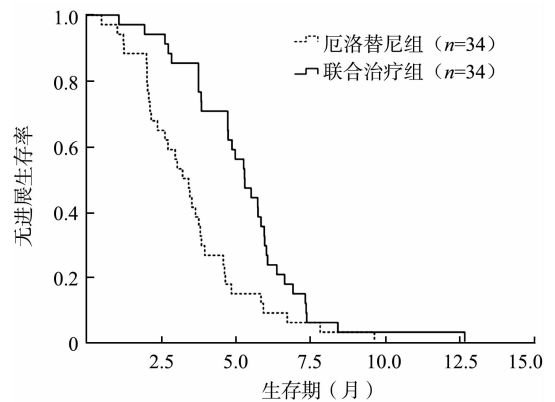
厄洛替尼组 CR 0 例,PR 4 例,SD 8 例,PD 22 例,ORR 为 11.8% (4/34),DCR 为 35.3% (12/34);联合治疗组 CR 1 例,PR 10 例,SD 11 例,PD 12 例,ORR 为 32.4% (11/34),DCR 为 64.7% (22/34)。两组 ORR ($\chi^2 = 4.191, P = 0.041$) 和 DCR ($\chi^2 = 5.882, P = 0.015$) 比较差异均有统计学意义。

2.2 远期疗效比较

68 例患者最长随访 58 个月,厄洛替尼组中位 PFS 为 3.22 个月,联合治疗组为 5.29 个月,两组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.269, P = 0.002$),联合治疗组患者中位 PFS 优于厄洛替尼组。两组患者无进展生存曲线比较见图 1。

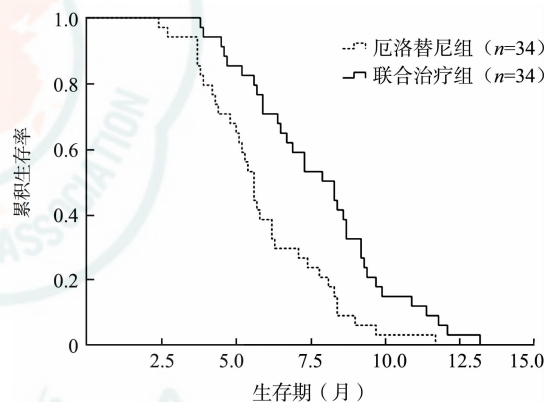
厄洛替尼组中位 OS 为 5.60 个月、联合治疗组为 7.90 个月,两组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 =$

11.005, $P = 0.001$),联合治疗组患者中位 OS 优于厄洛替尼组。两组患者总生存曲线比较见图 2。



注:EGFR 为表皮生长因子受体;NSCLC 为非小细胞肺癌;厄洛替尼组为给予厄洛替尼治疗;联合治疗组为给予厄洛替尼联合替莫唑胺治疗

图 1 两组经全脑放疗后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者无进展生存曲线比较



注:EGFR 为表皮生长因子受体;NSCLC 为非小细胞肺癌;厄洛替尼组为给予厄洛替尼治疗;联合治疗组为给予厄洛替尼联合替莫唑胺治疗

图 2 两组经全脑放疗后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者总生存曲线比较

2.3 不良反应发生情况比较

两组患者高发的不良反应集中在皮疹、骨髓抑制及胃肠道不良反应上。厄洛替尼组患者的主要不良反应为皮疹 (76.5%)、腹泻 (44.1%),且均为 I ~ II 度,无因不良反应减量、停药者。与厄洛替尼组相比,联合治疗组患者恶心呕吐的发生率显著增加 ($P < 0.001$),而其余不良反应发生率两组差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。其中骨髓抑制多在替莫唑胺治疗 1 ~ 2 周期后出现,联合治疗组有 1 例患者因骨髓抑制而使化疗延迟 1 周。两组患者均未出现 III 度以上不良反应,不良反应经对症支持治疗均可恢复,见表 1。

表 1 两组经全脑放疗后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者不良反应比较

不良反应	厄洛替尼组(例, n = 34)					联合治疗组(例, n = 34)					总发生率比较(%)		
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV	厄洛替尼组/ 联合治疗组	χ^2 值	P 值
白细胞下降	27	7	0	0	0	24	9	1	0	0	20.6/29.4	0.706	0.401
贫血	30	4	0	0	0	28	6	0	0	0	11.8/17.6	0.469	0.493
血小板下降	32	2	0	0	0	30	3	1	0	0	5.9/11.8	0.731	0.393
恶心呕吐	29	4	1	0	0	11	12	11	0	0	14.7/67.6	19.671	<0.001
腹泻	19	8	7	0	0	20	8	6	0	0	44.1/41.2	0.060	0.806
头痛	16	10	8	0	0	14	11	9	0	0	52.9/58.8	0.239	0.625
皮疹	8	15	11	0	0	10	14	10	0	0	76.5/70.6	0.302	0.582

注:EGFR 为表皮生长因子受体;NSCLC 为非小细胞肺癌;厄洛替尼组为给予厄罗替尼治疗;联合治疗组为给予厄罗替尼联合替莫唑胺治疗

3 讨论

肺癌具有嗜神经特征,脑部是其常见转移部位,究其原因是因为在解剖结构上肺血管与椎静脉之间有吻合支,肺癌细胞栓子可不经肺部毛细血管直接进入,而其他部位脱落的肿瘤细胞必须先经过肺部毛细血管的滤过才能进入体循环到达脑部,所以肺癌脑转移发生率较高^[6]。然而,此类患者自然生存期往往不超过 3 个月^[3]。由于肺癌脑转移常常表现为颅内多发病灶,患者很少有手术机会,WBRT 已成为目前推荐的有效治疗手段,近期有效率高,但 70% 的患者在放疗 6 个月后出现颅内病灶复发进展^[7],对于这类患者的最佳治疗方案目前尚无定论。近年来,有关的药代动力学研究表明,肺癌脑转移后血脑屏障的完整性在肿瘤区域被破坏。Costa 等^[8] 研究显示,WBRT 可使血脑屏障通透性由原来的 22.1% 提高到 74.7%。血脑屏障的开放有助于小分子靶向药物及某些化疗药物通过,目前这一观点已被广泛接受。随着人们对肿瘤治疗的不断探索,生物靶向治疗提供了一种新的治疗思路,已广泛应用于临床,在 NSCLC 脑转移中也取得了较为肯定的疗效,然而其与肿瘤传统治疗化疗联合应用于 NSCLC 脑转移相关的研究甚少。本研究旨在探讨靶向治疗与化疗联合治疗对于 WBRT 后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者的疗效和安全性。

厄洛替尼是较早治疗 EGFR 基因突变 NSCLC 的小分子靶向药物,它能与 ATP 竞争结合 EGFR 酪氨酸激酶的细胞内催化区,抑制磷酸化,阻断和抑制系统传送核内信息,从而达到阻止肿瘤生长,控制细胞增殖、凋亡、新生血管形成和肿瘤转移的目的。美国国立综合癌症网络指南已将厄洛替尼列入 NSCLC 伴 EGFR 基因突变患者的一线用药,而作为二三线用药并未要求必须检测 EGFR 突变状态。Wu 等^[9] 进行

了一项厄洛替尼二线治疗晚期 NSCLC 无症状脑转移的 II 期前瞻性研究,结果显示患者 ORR 为 56.3%,中位 PFS 为 10.1 个月,6 个月及 1 年生存率分别为 87% 和 74%,表明厄洛替尼二线治疗 NSCLC 脑转移疗效显著。

20 世纪 80 年代以来,单药化疗就被陆续应用于肺癌脑转移的治疗中,其有效率为 20% ~ 58%^[10]。作为颅内肿瘤常用化疗药物之一,新型咪唑四嗪类口服化疗药替莫唑胺以其生物利用度高、极易通过血脑屏障为优势,在脑组织中能迅速达到有效浓度,美国食品和药物管理局已批准其用于治疗复发性恶性脑胶质瘤,临床中关于替莫唑胺在肺癌脑转移尤其是复发脑转移中的研究也逐渐增多。Mehta 等^[11] 报道应用替莫唑胺治疗多线治疗后复发的脑转移瘤患者获得了 37% 的症状控制率。Stupp 等^[12] 报道替莫唑胺治疗过程中只有 <5% 的脑转移瘤患者出现骨髓抑制,认为其毒性蓄积对骨髓抑制影响较小。

迄今为止,靶向治疗与化疗联合治疗经 WBRT 后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者的相关研究甚少。本研究试图观察厄洛替尼与替莫唑胺联合治疗在这类患者中的疗效及安全性。本研究结果显示,联合治疗组患者的 ORR 和 DCR 均优于厄洛替尼组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中联合治疗组有 32.4% 的患者治疗后达 CR 或 PR,64.7% 的患者治疗后疾病得到控制,表明该方案对 WBRT 后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者有一定的疗效。两组患者腹泻、头痛及皮疹的发生率相当,联合治疗组患者恶心呕吐发生率高于厄洛替尼组,差异有统计学意义(67.6% : 14.7%, $\chi^2 = 19.671, P < 0.001$),其余不良反应发生率两组差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),且不良反应经对症治疗后均能缓解,两组均未发生

Ⅲ度以上不良反应,治疗风险可控。

综上,厄洛替尼联合替莫唑胺治疗经 WBRT 后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者近期疗效满意,骨髓抑制及胃肠道反应等治疗风险可控,可作为经 WBRT 后颅内复发进展的 EGFR 基因突变的 NSCLC 脑转移患者的治疗选择。但是,本研究观察例数较少,随访时间较短,治疗后的长期疗效和晚期并发症需进一步观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 姜榕, 马春华, 朱子龙, 等. 脑脊液循环肿瘤细胞检测在非小细胞肺癌脑膜转移诊断中的应用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(8): 704-707. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.011.

[2] 葛蒙晰, 周鑫莉, 詹琼, 等. 伴脑转移的非小细胞肺癌 EGFR 突变率较高[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(3): 387-391. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.016.

[3] Warth A, Muley T, Meister M, et al. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(13): 1438-1446. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2185.

[4] Wilhelm I, Molnár J, Fazakas C, et al. Role of the blood brain barrier in the formation of brain metastases[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(1): 1383-1411. DOI: 10.3390/ijms14011383.

[5] Rudat V, El-Sweilmeen H, Brune-Erber I, et al. Identification of breast cancer patients with a high risk of developing brain metastases a

single institutional retrospective analysis[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 289-295. DOI: 10.1186/1471-2407-14-289.

[6] 王英禹, 周勇安, 李小飞, 等. 吉非替尼联合化疗治疗肺癌脑转移的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(3): 64-66. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.03.020.

[7] 蒋娅莉, 陈海林, 沈纲. 全脑放疗联合替莫唑胺化疗治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效观察[J]. 现代医学, 2015, 43(3): 285-288. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2015.03.006.

[8] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): e443-e445. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1313.

[9] Wu YL, Zhou C, Cheng Y, et al. A phase II study (CTONG0803) of erlotinib as second-line treatment in advanced non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases after first-line chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2011, 29 Suppl 15: 7605. DOI: 10.1093/annonc/mdr431.

[10] 邢鲁旗, 章秀梅, 张秀春, 等. 序贯化放疗治疗 45 例肺癌脑转移[J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(6): 554-556.

[11] Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases a systematic review and evidence based clinical practice guideline[J]. J Neurooncol, 2010, 96(1): 71-83. DOI: 10.1007/s11060-009-0062-7.

[12] Stupp R, Gander M, Leyvraz S, et al. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(9): 552-560. DOI: 10.1016/S1470-2045(01)00489-2.

(收稿日期:2018-10-15 修回日期:2019-01-20)

(本文编辑:孙娜)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关键词的有关要求

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。

应特别注意首标关键词的选用,该词应反映全文最主要的内容;切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词),必要时可作为关键词使用,但排序应在最后。

本刊编辑部