

# 厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌 脑转移临床观察

莫凯岚<sup>1</sup> 黄晓波<sup>2</sup> 刘宜敏<sup>3</sup> 杨曙<sup>1</sup> 丁颖<sup>1</sup>

(1 广东药学院附属第一医院放疗科 广东 广州 510080;

2 中山大学肿瘤防治中心放疗科 广东 广州 510060;

3 中山大学附属第二医院放疗科 广东 广州 510030)

**【摘要】 目的** 观察厄洛替尼联合全脑放疗(WBRT)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的有效性和安全性。**方法** 16例均为不能耐受化疗或化疗失败的NSCLC脑转移患者,接受WBRT(40 Gy/20次,4周)并同期口服厄洛替尼150 mg,每日1次,共计30 d。在放疗结束后3个月复查脑MRI,观察肿瘤大小,每3个月一次进行临床疗效评价直至疾病进展,并统计1年生存情况。**结果** 厄洛替尼联合WBRT对NSCLC脑转移的总有效[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)]率为87.5%,临床获益率[CR+PR+疾病稳定(SD)]为100%(2例CR,12例PR,2例SD);临床症状缓解率100%;中位疾病进展时间8.3个月,中位总生存时间10个月。13例(81.3%)出现1-2级皮疹,6例(37.5%)发生轻度腹泻。**结论** 厄洛替尼联合WBRT治疗NSCLC脑转移具有较好疗效,毒副作用轻,可耐受,生存期延长,值得临床进一步推广应用。

**【关键词】** 非小细胞肺癌 脑转移 厄洛替尼 全脑放疗

**Clinical observation of erlotinib combined with whole brain radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with multiple brain metastases.** MO Kai-lan<sup>1</sup>, HUANG Xiao-bo<sup>2</sup>, LIU Yi-min<sup>3</sup>, et al. 1 Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou Guangdong 510080, China; 2 Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong 510060, China; 3 Department of Radiotherapy, The Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong 510030, China.

**【Abstract】 Objective** The prognosis of patient with brain metastases from lung cancer is poor. This study aims to determine the efficacy and tolerability of erlotinib combined with whole brain radiotherapy (WBRT) for non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with brain metastasis. **Methods** Sixteen NSCLC patients with brain metastases received conventional WBRT of 40 Gy concurrently with erlotinib 150 mg/day for 30 days. MRI was evaluated 3 months after radiation. **Results** In NSCLC patients with brain metastasis, the overall response rate and clinical benefit rate of erlotinib combined with WBRT were 87.50% and 100% respectively (complete response [CR] in 2 patient, partial response [PR] in 12 patients, and stable disease [SD] in 2 patients). Overall median survival was 10 months. Median time to progression was 8.3 months. Thirteen patients (81.3%) presented a grade 1-2 rash and six patients (37.5%) experienced grade 1 diarrhea. **Conclusion** Erlotinib combined with radiotherapy was effective for non-small cell lung cancer patients with multiple brain metastases, and the side-effect was mild and tolerant.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer; Brain metastasis; Erlotinib; Whole brain radiotherapy

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,其患病率正呈逐年上升的趋势,已经成为目前人类癌症死亡的主要原因之一。脑转移是肺癌常见的转移部位之一,严重危及患者的生命,据报道非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)发生脑转移的比率达24%,且发生率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。发生脑转移的NSCLC患者预后极差,自然中位生存期仅1~2个月<sup>[2]</sup>。虽然新药含铂化疗能够改善晚期NSCLC的生存时间,但由于大多数化疗药物不能通过血-脑脊液屏障,因此全身化疗对脑转移的治疗效果不确切。除了孤立性脑转移可以选择手术或立体定向放疗外,全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)是多发脑转移瘤的标准治疗方式,可使平均生存时间延长至3~6个月<sup>[3-5]</sup>。

厄洛替尼(Erlotinib)是一种小分子物质,为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。通过在细胞内与三磷酸腺苷竞争结合酪氨酸激酶的胞内区催化部分,抑制磷酸化反应,从而阻止向下游传达增殖信

号,达到抑制癌细胞增殖的作用。目前已经被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南列入二线或三线治疗放疗失败的NSCLC患者的标准治疗之一。而且越来越多的临床前以及临床研究显示厄洛替尼联合放疗可以通过阻断EGFR信号传递,阻断细胞周期,降低S期细胞比率,促进细胞凋亡等多方面增强放疗作用,逆转放射耐受性<sup>[6]</sup>。我科自2006年1月至2008年12月期间采用厄洛替尼联合全脑放疗同步治疗16例非小细胞肺癌脑转移,取得较好疗效,且毒副作用较轻,现总结并报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2006年1月至2008年12月在我院肿瘤科收治经病理组织学或细胞学确诊肺癌经增强脑CT或MRI证实脑转移的病例16例,其中鳞癌2例,腺癌14例。其中男性7例,女性9例。年龄32~76岁,中位年龄53.5岁。所有病例均为不能耐受化疗或化疗失败,均为2个病灶以上脑转移,病灶分布于顶叶、额叶、

颞叶为多。其中因脑转移症状(恶心、呕吐,活动不灵,头痛乏力)就诊者14例,常规检查发现无症状脑转移2例。所有入组病例符合下列条件:有可测量的病灶;KPS评分70分以上;患者预期生存3个月以上;血常规、肝、肾功能及心电图正常。

**1.2 治疗方法** 采用瑞典医科达直线加速器8MV-X线全脑放疗。患者采用仰卧位,定位和照射均使用热塑面膜固定头部,在模拟定位机下定位,照射野为两侧平行对穿野包括全脑,水平照射方式行放射治疗,全脑照射野上界在头顶,下界沿眉弓上缘至眼眶后连线下拐至外眦水平,由外眦经外耳孔水平连线至后颅凹底部。定位时将两侧激光灯“+”字标记和射野中心标记在头罩上作记号,留作校野和摆位时使用。分割方式为2 Gy/次,5次/周,总剂量40 Gy,4周完成。放疗同时给予厄洛替尼150 mg口服,1次/d,服药时间至少30 d或直到病变进展或不能耐受副作用,或由于经济原因停药。放疗期间给予甘露醇或甘油果糖、地塞米松等减轻颅内水肿。4例患者放疗后,继续服用厄洛替尼最短达3个月,最长达1年以上;其余患者于放疗后停止口服厄洛替尼。

**1.3 疗效评价标准** 近期疗效评价按RECIST实体瘤疗效评价标准(可测量病灶最大径总和变化),完全缓解(CR):全部病灶消失,维持4周以上;部分缓解(PR):病灶缩小至少30%,维持4周以上;疾病稳定(SD):介于PR和PD之间;疾病进展(PD):病灶增加超过20%,或出现新病灶。有效率(RR) = CR + PR;疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD。生存时间定义为从开始放疗并服用厄洛替尼到死亡或末次随访日期,至疾病进展时间(TTP)定义为从开始放疗并服用厄洛替尼到疾病进展。所有患者在放疗后定期接受随访。

**1.4 毒副作用** 根据美国国立癌症研究所制定的通用药物毒性反应标准(national cancer institute - common toxicity criteria, NCI - CTC)对各种不良事件进行评价。毒副作用按NCI - CTC3.0分级标准评价。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 本组16例患者均能够耐受治疗,在治疗期间无死亡病例,所有病例在治疗期间无颅内、外病灶进展病例。14例伴有神经症状者症状均得到不同程度缓解。治疗后,90%的患者保持基本正常生活。放疗结束后3个月单纯颅内病灶评价:以头部MRI影像学为标准,其中CR 2例,PR 12例,SD 2例,PD 0例。所有患者颅内病灶治疗有效(CR + PR)率为87.5% (14/16),疾病控制(CR + PR + SD)率为100% (16/16)。

**2.2 生存率和进展时间** 中位随访时间10个月(1~24个月),接受治疗患者的中位无进展生存时间为8.3个月,中位总生存时间为10个月,1年及2年生存率分别为37.5% (6/16)及12.5% (2/16)。至今尚有6例生

存,死亡10例。死于脑部病灶复发2例,死于颅外肿瘤病变6例,其它非肿瘤原因2例。

**2.3 不良反应** 厄洛替尼的常见不良反应轻微,多为I、II度皮肤改变(81.3%)及腹泻(37.5%),本组未发生III度以上毒副作用。

## 3 讨论

肺癌脑转移以多发转移为主,常伴有颅内压迫症状,危及患者生命,严重影响生存质量,脑转移瘤的自然生存时间约为1个月,全脑放疗联合激素等对症治疗成为脑转移瘤有效的主要治疗方法<sup>[7]</sup>,它能够减轻颅内压症状,并延长脑转移癌患者的生存期,但由于肺癌脑转移患者为晚期或大多原发灶未控制,却未能显著改善患者预后,平均生存期是3~6个月,故单纯脑部放疗的作用仍然有限。放疗联合化疗有一定的作用,但是大多数国外临床文献报道结果有效率极低,目前,全身化疗在NSCLC脑转移治疗中的作用仍存有争议。

厄洛替尼是分子靶向药物,其非细胞毒性以及治疗机制全然不同于既往化疗药物。有关厄洛替尼治疗NSCLC脑转移方面的文献极少,厄洛替尼是一种小分子物质,为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR - TKI)。通过在细胞内与三磷酸腺苷竞争结合酪氨酸激酶的胞内区催化部分,抑制磷酸化反应,从而阻止向下游传达增殖信号,达到抑制癌细胞增殖的作用<sup>[8]</sup>。2008年,美国临床肿瘤学年会(ASCO)上报告的两项有关非小细胞肺癌治疗研究的最新数据,进一步证实肿瘤靶向治疗药物厄洛替尼可以使晚期非小细胞肺癌患者生存期延长、生活质量改善和疾病控制率提高。III期随机试验报道了厄洛替尼与安慰剂对比治疗非小细胞肺癌患者的疗效,结果表明厄洛替尼能显著延长患者生存期。厄洛替尼与安慰剂相比,无进展生存期和总生存期分别为2.2个月 vs 1.8个月(HR = 0.61,  $P < 0.001$ )和6.7个月 vs 4.7个月(HR = 0.70,  $P < 0.001$ )<sup>[9]</sup>。厄洛替尼能有效避免恶心、呕吐、脱发及神经病变等一系列化疗相关不良反应。最常见的不良反应为轻至中度皮疹及轻至中度腹泻,严重的肺不良反应发生率<sup>[9,10]</sup>。厄洛替尼本身具有较好的抗肿瘤作用,配合放疗可以增加疗效,但更重要的是耐受性良好并能提高生活质量。对患者来说,每日服用1次药远较去医院接受输液更为便利。本组厄洛替尼联合全脑放疗治疗16例非小细胞肺癌脑转移,近期有效(CR + PR)率达87.5%,疾病控制(CR + PR + SD)率达100%,中位无进展生存时间为8.3个月,中位总生存时间为10个月,1年生存率为37.5%,高于Wronsi等<sup>[11]</sup>报告的单纯放疗中位生存期6个月。本组死于脑部病灶复发2例,占死亡病例的20%,而明显低于Patchell等<sup>[5]</sup>报告的单纯全脑放疗野内复发而死亡的50%,说明厄洛替尼联合全脑放疗可以提高脑转移灶的控制率。

(下转第409页)

的实验手段,可以直观地判断药物抗弓形虫的作用。弓形虫主要在细胞质内繁殖,也能侵入细胞核。在胞质或核内进行二分裂和内芽生殖。当宿主细胞破裂后,速殖子又侵入新的宿主细胞,继续不断地发育和繁殖。本研究中当 JMME 浓度为  $3.125 \mu\text{g/ml}$ ,作用时间为 24 h 光镜下观察,虫体即出现活力减弱甚至死亡的现象,MTT 实验结果表明,JMME 可以产生较明显的抑制弓形虫增殖的作用,并具有剂量和时间依赖性。

在体外实验中,由于提取物直接加入反应体系,不可避免地受到药物酸碱度、渗透压、鞣质和无机盐等非特异性理化因素的干扰,使得结果的可靠性和科学性受到很大限制。血清药理学实验,就是指在动物经口服给药一段时间后采血分离血清,由此含药血清进行体外药理实验的一种实验方法。这种研究方法不仅可排除由于中药粗制剂直接加入体外实验系统对实验造成的干扰,而且含药血清能较接近地反映药物在体内的状态。本实验中 3 个不同剂量和不同浓度的含药血清,均出现明显的虫体增殖抑制作用。比较 3 种不同浓度含药血清作用结果,发现 5% 的血清浓度组即有作用明显的趋势,因此,将 5% 的血清浓度作为本实验的适宜血清浓度。

本实验选择 JMME 作用虫体 24 h 作为观察其超微结构的时间,此时的虫体破坏较严重。说明 JMME 对弓

形虫速殖子有直接杀伤的作用,这一结果进一步佐证了本实验中 JMME 能够抑制虫体增殖的观点。

## 参考文献

- [1] 崔君兆. 弓形虫病研究九十年[J]. 实用寄生虫病杂志, 2000, 8(2):75-78.
- [2] Ferreira MS, Borges AS. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2002, 97(4):443-457.
- [3] Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis[J]. Am Fam Physician, 2003, 67(10):2131-2138.
- [4] Makni F, Cheikrouhou F, Ayadi A. Parasitoses and immunodepression[J]. Arch Inst Pasteur Tunis, 2000, 77(1-4):51-54.
- [5] Zaremba ML. The essence of infection by opportunistic microorganisms[J]. Przegl Epidemiol, 2001, 55 Suppl 3:91-99.
- [6] Luft BJ, Hafner R. Toxoplasmic encephalitis[J]. AIDS, 1990, 4(6):593-595.
- [7] 谭涛, 秦宗会, 谭蓉. 青蒿素类药物的药理作用研究进展[J]. 中国药业, 2009, 18(3):63-64.
- [8] 郭建华, 崔黎明, 李淑红, 等. 胡桃楸提取物对 S180 肉瘤的抑制作用及机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2007, 33(2):286-289.
- [9] 文秋嘉, 李淑红, 崔黎明, 等. 胡桃楸提取物对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬弓形虫功能的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2008, 3(8):591-592, 597.
- [10] 方艳秋, 谭岩, 杨贵贞. IL-2 在体内抗弓形虫作用机制[J]. 免疫学杂志, 1999, 15(1):32-34.

(收稿日期:2009-12-16)

(上接第 405 页)

本研究结果提示:厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移能较好的改善患者颅内压迫症状和精神症状,提高生活质量,中位无进展生存时间为 8.3 个月,明显延长生存期。可见该方案是一个很好的尝试,但由于本方案入选病例数较少,缺乏随机对照临床研究,可能影响结果的意义,有待进一步扩大病例数加以论证。

## 参考文献

- [1] Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, et al. Brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer after multimodality treatment: risk factors analysis[J]. Cancer, 2002, 95(3):605-612.
- [2] Patchell RA. Brain metastases and carcinomatous meningitis[M]. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al ed. Clinical Oncology. Volume 1. Second edition. Beijing: Science Press, 2002:820-835.
- [3] Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43(4):795-803.
- [4] Coia L R. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23(1):229-238.
- [5] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain[J]. N Engl J Med,

1990, 332(8):494-500.

- [6] Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by Erlotinib (Tarceva)[J]. Cancer Res, 2005, 65(8):3328-3335.
- [7] Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25):6207-6219.
- [8] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Eur J Cancer, 2001, 37:S3-S8.
- [9] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2):123-132.
- [10] Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(16):3238-3247.
- [11] Wronski M, Burt M, Arbit E, et al. Survival after surgical treatment of brain metastasis from lung cancer. A follow-up study of 231 patients treated between 1976-1991[J]. J Neurosurg, 1995, 83(4):605-616.

(收稿日期:2009-11-20)