

吉非替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究

曲怡梅¹, 廖国清¹, 刘鹏辉², 李亮亮¹, 李月敏², 刘一达¹

Analysis of the efficacy of gefitinib in advanced non – small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastasis

QU Yimei¹, LIAO Guoqing¹, LIU Penghui², LI Liangliang¹, LI Yuemin², LIU Yida¹

¹ Department of Oncology; ² Department of Radiology, PLA 309 Hospital, Beijing 100091, China.

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy, quality of life and prognosis of gefitinib in NSCLC patients with brain metastases. **Methods:** The clinical characteristics, response to treatment and outcome of survival were retrospectively reviewed in forty NSCLC patients with brain metastasis. All patients were treated with gefitinib of 250mg. after diagnosed as brain metastasis. These patients discontinued administration of gefitinib when disease progression, or intolerable side effects appeared. **Results:** The disease controlled rate of gefitinib for brain lesions was 83%, adenocarcinoma patients had better disease control rate. The overall disease controlled rate was 78%, the overall disease controlled rate was related to histology, patients' PS score, the number of brain metastases and skin rash. 36 patients finished the questionnaires, compared to the mean scores before treatment, the mean scores of five functional scales (physical, role, emotional, cognitive and social) and the mean score of global QOL were improved. There were statistical differences in five functional scales and global QOL ($P < 0.05$). The mean scores of main general symptoms fatigue decreased, compared to which before treatment, and the mean scores of disease – related symptoms (coughing, pain in chest, dyspnoea) decreased after treatment. There were statistical differences in fatigue, dyspnoea and cough ($P < 0.05$). Median time to progression was 6 months, which was related to the patients' PS score ($P = 0.000$) and the occurring of the skin rash ($P = 0.016$). The median overall survival time was 11 months. Which was related to the patients' PS score ($P = 0.000$), the occurring of the skin rash ($P = 0.000$) and the number of brain metastases ($P = 0.016$). **Conclusion:** Gefitinib is active and safe in patients with brain metastasis from NSCLC.

【Key words】 non – small cell lung cancer; brain metastases; gefitinib

Modern Oncology 2012, 20(04): 0735 – 0738

【摘要】 目的: 分析吉非替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效、生活质量、预后及其相关因素。**方法:** 对 40 例资料完整的非小细胞肺癌脑转移患者的临床特点、治疗效果、生活质量及生存时间进行回顾性分析。所有患者发生脑转移后均口服吉非替尼 250 mg/ 天, 直到病变进展或发生不可耐受的不良反应。**结果:** 吉非替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的颅内病灶的疗效疾病控制率为 83%, 颅内病变疾病控制率与病理类型具有相关性。全身病变的疾病控制率为 78%, 全身病变疾病控制率与患者的病理类型、PS 评分、脑转移数目(单发或多发)、服药后出现皮疹与否具有相关性($P < 0.05$)。全组患者中 36 例患者完成生活质量评价问卷, 治疗 8 周后 5 种功能状态(躯体、角色、情感、认知、社会)和整体生活质量评分的均值显著增加, 且差异均有显著性($P < 0.05$); 2 个全身症状(乏力、食欲不振)以及肺癌相关症状(呼吸困难、咳嗽、胸痛)评分的均值降低, 其中乏力、呼吸困难、咳嗽的差异有显著性($P < 0.05$)。本组患者的中位 TTP 6 个月, TTP 与患者的 PS 评分具有相关性($P = 0.000$)与服药后是否有皮疹具有相关性($P = 0.016$)。中位生存期 11 个月, 生存期与 PS 评分、服药后皮疹情况和脑转移数目具有相关性(P 分别为 0.000、0.000 和 0.016)。不良反应可耐受, 主要表现为轻度皮疹和腹泻。**结论:** 吉非替尼治疗肺癌脑转移有效, 可以改善患者预后, 且不良反应轻微。

【关键词】 非小细胞肺癌; 脑转移; 吉非替尼

【中图分类号】 R734.2; R730.53

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.04.23

【文章编号】 1672-4992-(2012)04-0735-04

【收稿日期】 2011-06-16

【修回日期】 2011-07-18

【作者单位】 解放军 309 医院¹ 肿瘤科; ² 放疗科, 北京 100091

【作者简介】 曲怡梅(1973-), 女, 河南洛阳人, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤内科治疗。E-mail: quymucky@gmail.com

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中80%~85%为非小细胞肺癌(NSCLC),多数患者确诊时已失去手术机会,因此晚期NSCLC预后差,5年生存率不到15%^[1]。脑转移是肿瘤的晚期表现,其中肺癌是脑转移的重要来源,占原发肿瘤的60%以上。有30%的肺癌患者在疾病的过程中发生脑转移,预后很差^[2-3]。由于大多数化疗药物不能通过血脑屏障,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^[4],对于颅内多发病变仍缺乏规范治疗。

吉非替尼是口服型表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,对晚期难治性NSCLC患者有一定的抗肿瘤效应,能明显改善患者的临床症状,提高患者生活质量^[5-6]。近年来有报道吉非替尼对NSCLC脑转移具有较好的疗效^[7-8],但资料仍有所不足。本研究将我院应用吉非替尼治疗NSCLC合并脑转移患者的资料总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2006年5月~2008年12月期间解放军309医院肿瘤科入组NSCLC脑转移患者40例;所有病例经病理或细胞学检查确诊为NSCLC;经CT或MRI检查证实有明确的颅内转移病灶,颅内具有至少一个可测量病灶,颅外至少有一个可测量病灶;血常规及生化检查基本正常;无重要脏器功能衰竭。

1.2 临床特点

40例患者中男性16例,女性24例;中位年龄54岁(36~76岁)。腺癌36例,其他类型4例;吸烟14例,不吸烟26例;PS评分0~1分14例,2分19例,3~4分7例;单发脑转移13例,多发脑转移27例;同步脑转移12例,后发脑转移28例;均接受过脑部放疗(全脑放疗30例,三维立体定向放疗10例);进行过化疗34例,未行化疗6例。

1.3 治疗方法

吉非替尼250 mg,每日1次口服,直到疾病进展、死亡或发生不可耐受的不良反应。

1.4 疗效评价

治疗前对疾病状况进行评估,治疗后4周复查。以后每1个月随访1次。按实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观有效率(ORR)包括CR和PR。疾病控制率(DCR)包括CR、PR和初次服用药物至少6周后的SD患者。评价为CR和PR者需在疗效评价4周后复查,以确认疗效。所有停药患者在出组后电话随访。

1.5 生活质量

生活质量评价:采用欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)简体中文版的生活质量调查核心问卷QLQ-C30和肺癌专用问卷QLQ-LC13对患者进行评价。QLQ-C30包括5个功能子量表、3个症状子量表、1个总体健康状况子量表 and 6个反映症状和经济状况的特异性条目构成。共15个领域。QLQ-LC13包括13个肺癌相关症状。在治疗前对患者进行基线评价,之后每个治疗周期结束时进行评价,连续进行3个治疗周期的评价。采用Stephens等建立的评价体系^[9]对患者的症状和生活质量有效率进行计算。

1.6 生存指标

疾病进展时间(TTP)定义指从首次用药到疾病进展或

因任何原因死亡的时间间隔(以发生在先的事件计算)。在数据截止时尚未进展或死亡的患者,及研究中失访的患者将以其最后一次肿瘤评价的日期计算。总生存期(OS)指首次用药到因任何原因死亡的时间。在数据截止时尚存活的患者或在研究中失访的患者将以最后一次联络的日期作为截尾数值进行分析。所有患者均随访至2010年12月1日。

1.7 统计分析

采用SPSS 13.0统计软件。组间比较采用 χ^2 检验,应用配对 t 检验对患者治疗前和治疗2个周期后的症状和生活质量评分进行比较;Kaplan-Meier统计疾病进展时间(TTP)和中位生存时间(OS),Log-rank进行分层分析。 $P < 0.05$ 差异有显著性。

2 结果

2.1 疗效评价及相关因素分析

研究表明颅内病灶的疗效为PR 4例(10%),SD 29例(73%),PD 7例(17%),ORR为4例(10%),DCR为33例(83%)。颅内病变疾病控制率与病理类型具有相关性,腺癌患者与非腺癌患者相比疾病控制率更高,其差异具有统计学差异($P < 0.05$),与性别、吸烟状况、PS评分、脑转移数目(单发或多发)、脑转移时间(同步或后发)、放疗方式、服药后是否出现皮疹等临床特点无相关性(P 均 > 0.05)。全身病变的总体疗效为PR 5例(13%),SD 26例(65%),PD 9例(22%),ORR为13%,DCR为78%。全身病变疾病控制率与患者的病理类型、PS评分、脑转移数目(单发或多发)、服药后出现皮疹与否具有相关性($P < 0.05$),与性别、吸烟状况、脑转移时间(同步或后发)、放疗方式等临床特点无相关性(P 均 > 0.05 ,见表1)。

2.2 生活质量情况

全组患者中36例患者完成生活质量评价问卷,治疗8周后5种功能状态(躯体、角色、情感、认知、社会)和整体生活质量评分的均值显著增加,且差异均有显著性($P < 0.05$);2个全身症状(乏力、食欲不振)以及肺癌相关症状(呼吸困难、咳嗽、胸痛)评分的均值降低,其中乏力、呼吸困难、咳嗽的差异有显著性($P < 0.05$)。治疗前后症状、功能状态和整体生活质量评分的均值改变见表2,治疗后患者整体生活质量有效率为68%;肺癌全身症状和相关症状的有效率达48%~77%。

2.3 疾病进展时间及相关因素分析

本组患者的TTP为5~17.3个月(中位TTP 6个月)(图1)。TTP与患者的PS评分具有相关性($\chi^2 = 16.266, P = 0.000$)与服药后是否有皮疹具有相关性($\chi^2 = 5.794, P = 0.016$),而与性别、病理类型、脑转移数目、脑转移时间、化疗与否、放疗方式等临床特点无相关性($P > 0.05$)。

2.4 生存期

本组患者的生存期为6.6~24.6个月(中位生存期11个月),1、2年生存率分别为44%和2.5%(图2)。单因素分析显示生存期与患者的PS评分、服药后皮疹情况和脑转移数目具有相关性(P 分别为0.000、0.000和0.016),而与性别、病理类型、脑转移时间、化疗与否、放疗方式等临床特点未有相关性($P > 0.05$)。

2.5 不良反应

与药物相关的不良反应依次为:皮疹28例(75.0%),腹泻18例(45.0%),恶心呕吐6例(15.0%),转氨酶升高4例

(10.0%)及口腔溃疡 2 例(5.5%),未发现间质性肺炎患者。大部分为 1-2 度不良反应,经对症处理后好转,2 例 3 度皮疹患者在吉非替尼减量后症状改善。

表 1 NSCLC 患者的颅内病变和全身病变疾病控制率的分层分析 n(%)

Tab. 1 Analysis of DCR in NSCLC patients n(%)					
Characteristic	n	Brain lesions DCR	P	Overall DCR	P
Gender			0.407		0.072
Female	24	21(87.5)		21(87.5)	
Male	16	12(75.0)		10(62.5)	
Pathologic type			0.013		0.030
Adenocarcinoma	36	32(88.9)		30(83.3)	
Non-adenocarcinoma	4	1(25.0)		1(25.0)	
Smoking history			0.729		0.142
Having smoking history	14	10(71.4)		9(64.3)	
No smoking history	26	23(88.5)		22(84.6)	
PS score			0.123		0.002
0-1	14	13(92.9)		13(92.9)	
2	19	16(84.2)		16(84.2)	
3-4	7	4(57.1)		2(28.6)	
Number of brain metastases			0.254		0.17
Single brain metastases	13	12(92.3)		13(100)	
Multiple brain metastases	27	21(77.8)		18(66.7)	
Occurrence time of brain metastases			0.654		0.447
Synchronous brain metastases	12	10(83.3)		10(83.3)	
Subsequence brain metastases	28	23(82.1)		21(75.0)	
Style of radiotherapy			0.557		0.571
Whole brain radiotherapy	30	17(56.7)		16(53.3)	
3DCRT	10	6(60.0)		5(50.0)	
Skin rash			0.164		0.026
Having skin rash	28	18(64.3)		18(64.3)	
No skin rash	12	5(41.7)		3(25.0)	

表 2 患者治疗前后生活质量和症状评分的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The patients QOL scores change from prior treatment to post treatment($\bar{x} \pm s$)

Domain	QOL scores prior treatment	QOL scores post treatment	P
EORTC QLQ-C30			
Global Health	50.08 ± 22.64	64.89 ± 23.14	<0.01
Physical Functioning	43.56 ± 20.14	55.27 ± 21.47	<0.05
Role Functioning	46.67 ± 21.28	59.31 ± 25.51	<0.05
Emotional Functioning	61.45 ± 20.15	72.51 ± 21.65	<0.05
Cognitive Functioning	59.12 ± 20.12	69.57 ± 22.11	<0.05
Social Functioning	46.25 ± 21.24	60.18 ± 20.15	<0.01
EORTC QLQ-LC13			
Fatigue	66.21 ± 22.12	48.18 ± 21.26	<0.01
Appetite Loss	41.67 ± 20.12	40.58 ± 21.16	>0.05
Dyspnoea	59.68 ± 21.35	40.01 ± 19.28	<0.01
Chest Pain	38.34 ± 21.11	28.17 ± 19.34	<0.05
Cough	59.31 ± 21.25	46.16 ± 20.16	<0.05

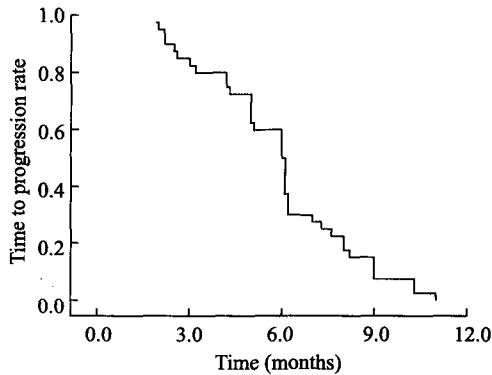


图 1 全组患者无疾病进展生存情况

Fig. 1 The time to progression in advanced non-small cell lung cancer patients with brain metastasis

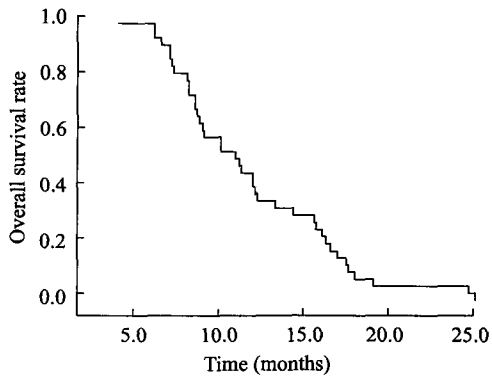


图 2 全组患者总生存情况

Fig. 2 The overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients with brain metastasis

3 讨论

肺癌是目前最常见的肿瘤之一,脑是肺癌常见转移部位之一,脑转移患者,常伴有颅内高压症状,严重影响生存质量,自然生存时间约为 1-2 个月,全脑放疗联合激素等对症降颅压治疗成为脑转移癌标准治疗方法^[10],它能够降低颅内压改善症状,延长生存期,但平均生存期仅为 3-6 个月,单纯脑部放疗的作用有限,未能显著改善患者预后。放疗联合化疗有一定的作用,但有效率低,全身化疗在 NSCLC 脑转移治疗中的作用仍存有争议。

吉非替尼是一种高度选择性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,能竞争性地结合 ATP、抑制 EGFR 细胞内的酪氨酸激酶区域的自磷酸化,阻断下游信号的传递,可通过影响细胞传导信号来抑制肿瘤细胞生长分化和增殖^[11]。动物实验提示吉非替尼在小鼠脑组织中的分布很少,但对于小鼠脑肿瘤却有一定抑制作用^[12]。近年有一些吉非替尼治疗 NSCLC 脑转移有效的个案报道和小样本研究结果,这些研究结果显示吉非替尼对脑转移病变的客观缓解率为 42.9% - 87.5%,而控制率为 87.5% - 100%。

本资料显示吉非替尼对颅内病灶的 ORR 为 10%,DCR 为 83%,对全身病变的总体 ORR 为 13%,DCR 为 78%,中位 TTP 为 6.0 个月,中位生存期为 11 个月,1、2 年生存率分别为 44% 和 2.5%。与国外同类文献报道结果相似。患者生存期与文献报道的单纯全脑放疗平均生存期相比有所延长,其原因可能与患者同时做过脑部放疗有关。放疗引起血脑屏障通透性的增加及机体内部微环境的改变,导致颅内病灶对吉非替尼的敏感性增加有关。因此考虑对于非小细胞肺

癌脑转移患者放疗同步使用或者放疗后序贯应用吉非替尼或许可能提高脑转移灶及颅外病灶局部控制率。延长生存期。本研究进一步分层分析显示腺癌患者与非腺癌患者相比,颅内病变及全身病变控制率有差异,具有统计学意义,提示腺癌患者是吉非替尼治疗的优势人群,这与近年相关研究结果一致。肺癌患者的机体功能状态与预后的关系已比较明确,多项研究提示 PS 评分是预测生存时间的独立预后因子,但目前 NSCLC 脑转移患者 PS 评分与吉非替尼治疗相关性及其对生存的影响尚无定论。本研究提示患者 PS 评分与全身病变疾病控制率具有相关性,单因素分析表明 PS 评分与吉非替尼治疗肺癌脑转移患者的 TTP 和生存时间有相关性,PS 评分高的患者疾病控制率更高,中位疾病进展时间更长,这表明脑转移患者的机体功能状况对预后具有重要的影响。肺癌脑转移患者中以多发脑转移多见,本资料中单发脑转移患者口服吉非替尼的疗效优于多发脑转移,单因素分析表明脑转移数目与吉非替尼治疗肺癌脑转移患者的 TTP 和生存时间有相关性,与多发脑转移患者相比,单发脑转移患者生存期更长。原因可能是多发脑转移病灶更容易产生颅内占位效应,颅内高压症状更重,癌细胞更易通过脑脊液循环通路产生广泛的播散。服药后是否出现皮疹与患者全身病变的疾病控制率相关,同时单因素分析表明服药后是否出现皮疹与吉非替尼治疗肺癌脑转移患者的 TTP 和生存时间有相关性。因此依据分层分析结果服药后出现皮疹的患者疾病进展时间及总生存期较长,可能服药后是否出现皮疹一定程度上反应吉非替尼的效果。

本研究表明吉非替尼治疗肺癌脑转移患者最常见的不良反应有皮疹、腹泻、恶心呕吐等,多为 1、2 度且患者均可耐受,与有关文献报道类似^[13-14]。本研究表明吉非替尼可明显改善肺癌脑转移患者的生活质量,减轻患者全身症状及肺癌相关症状,治疗 8 周后 5 种功能状态(躯体、角色、情感、认知、社会)和整体生活质量评分的均值显著增加,且差异均有显著性($P < 0.05$);2 个全身症状(乏力、食欲不振)以及肺癌相关症状(呼吸困难、咳嗽、胸痛)评分的均值降低,其中乏力、呼吸困难、咳嗽的差异有显著性($P < 0.05$)。肺癌脑转移患者往往病情较重,相对传统化疗而言,吉非替尼副作用低且能明显改善患者生活质量,使得患者延长生存的同时具有较好的生活质量。

总之,本研究表明吉非替尼对非小细胞肺癌脑转移具有一定的疗效,对延长患者的生存时间和改善生活质量具有重要的作用。可以作为肺癌脑转移患者的一种治疗选择。但本实验样本例数较少,且为回顾性研究,仍需进行进一步大样本的前瞻性研究验证。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003 [J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(1): 5-26.
- [2] Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localized non-small cell lung

- carcinoma[J]. Lung Cancer, 2004, 45(3): 317-323.
- [3] Patchell RA. Brain metastases and carcinomatous meningitis[A]. Abeloft MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. Clinical oncology [M]. Beijing: Science Press, 2002: 820-835.
- [4] Sh - llan JP, Sun MH, Kondziolka D, et al. Radiosurgery for non - sms/Jl cell lung carcinoma metastatic to the brain: long - term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumour control [J]. J Neurosurg, 2002, 97: 1276-1281.
- [5] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non - small - cell lung cancer: results from a randomised, placebo - controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. Lancet, 2005, 366(9496): 1527-1537.
- [6] Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et al. On behalf of the SIGN study group. Phase II, open - label, randomized study (SIGN) of single - agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second - line therapy in patients with advanced (stage III_b or IV) non - small - cell lung cancer [J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(4): 401-409.
- [7] Chiu CH, Tsai CM, Chen YM, et al. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non - small cell lung and response is related to skin toxicity [J]. Lung Cancer, 2005, 47(1): 129-138.
- [8] Kim MK, Lee KH, Lee JK, et al. Gefitinib is also active for carcinomatous meningitis in NSCLC [J]. Lung Cancer, 2005, 50(2): 265-269.
- [9] Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ. Defining and analyzing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise [J]. Br J Cancer, 1999, 79(3-4): 538-544.
- [10] Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 6207-6219.
- [11] Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first - line therapy for never - smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis [J]. Lung Cancer, 2009, 65(3): 351-354.
- [12] 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) [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(11): 3496-3502.
- [13] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi - institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non - small cell lung cancer (The IDEAL1 Trial) [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [14] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non - small cell lung cancer: a randomized trial [J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158.

(编校:张西敏)