

厄洛替尼和吉非替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的疗效比较

李媛媛¹, 李莉¹, 吕恩君²

1. 丹东市中心医院肿瘤内科, 辽宁 丹东 118000; 2. 丹东市中医院内一科, 辽宁 丹东 118000

摘要: **目的** 比较厄洛替尼与吉非替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2008 年 3 月至 2014 年 3 月收治的 73 例 NSCLC 患者的临床资料,患者均口服厄洛替尼或吉非替尼治疗直至病情进展,其中口服厄洛替尼的 36 例患者作为 A 组,口服吉非替尼的 37 例患者作为 B 组,比较两组患者的近期疗效、远期疗效、生活质量以及不良反应发生情况。**结果** 吉非替尼组的疾病控制率(91.89%)稍高于厄洛替尼组(91.67%),客观有效率(42.11%)稍低于厄洛替尼组(44.44%),但差异均不具有统计学意义(P 均 >0.05)。两组患者的 2 年生存率差异无统计学意义(4.1% vs 3.5%, $P>0.05$)。治疗后吉非替尼组患者的生活质量 Karofsky 评分稳定 + 提高率明显高于厄洛替尼组(59.46% vs 27.78%, $P<0.05$),且各种不良反应发生率均低于厄洛替尼组($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 吉非替尼和厄洛替尼治疗 NSCLC 脑转移的临床疗效相当,但吉非替尼治疗后患者的生活质量改善程度及不良反应发生情况均优于厄洛替尼,临床应根据患者肿瘤的特征选择用药。

关键词: 脑转移; 非小细胞肺癌; 厄洛替尼; 吉非替尼; 生活质量; 不良反应

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1308-04

肺癌已经取代消化系统肿瘤成为我国发病第一位的癌症,是目前最常见的恶性肿瘤致死病因,非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌病例的 80%^[1]。大脑是肺癌十分常见的转移部位,据报道,NSCLC 脑转移的发生比率可达 25.4%~65.0%,并且呈逐年上升的趋势^[2-3]。发生脑转移的 NSCLC 患者的中位生存期仅为 1~3 个月,预后极差^[4]。厄洛替尼是一种表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,其治疗效果显著,作用靶点明确,不良反应轻,被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐为 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的一线治疗^[5-6]。吉非替尼是肿瘤分子靶向治疗的一种代表药物,是 NSCLC 患者治疗的常用药物^[7-8]。本研究旨在比较厄洛替尼和吉非替尼治疗 NSCLC 脑转移患者的疗效,以期为 NSCLC 脑转移患者的临床用药提供一些参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 3 月至 2014 年 3 月我院收治的 73 例 NSCLC 脑转移患者的临床资料进行回顾性分析。41 例男性,32 例女性;年龄 38~75 岁,中位年龄 53 岁。所有患者经病理学或组织学结果确诊,脑转移根据患者的体征、症状及脑 CT、MRI 检查

综合确诊。其中吸烟者 45 例(61.4%),非吸烟者 28 例(38.36%);一般状况评分(PS)0~1 分 26 例(35.62%),2 分 34 例(46.57%),3~4 分 13 例(17.81%);腺癌 68 例(93.15%),鳞癌 5 例(6.85%);同步脑转移 27 例(36.99%),后发脑转移 46 例(63.01%);单发脑转移 25 例(34.25%),多发脑转移 48 例(65.75%)。纳入标准:(1)均经病理学或组织学确诊;(2)脑转移病灶经脑 CT、MRI 确诊;(3)年龄 38~75 岁;(4)PS 为 0~4;(5)治疗前血红蛋白 100 g/L,血小板 $100 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.5 \times 10^9/L$,外周血白细胞(WBC) $4.0 \times 10^9/L$,血肌酐 1.5 mg/dl,血清胆红素 1.2 mg/dl;(6)无其他系统的恶性肿瘤,无活动性感染;(7)颅内和颅外均有可测量病灶;(8)治疗前未经其他抗肿瘤治疗;(9)所有患者均知晓该研究可能出现的副反应并签署知情同意书。排除标准:(1)凝血障碍、出血体质、咯血患者;(2)难控性高血压患者;(3)严重心血管疾病患者;(4)主要血管受肿瘤侵袭的患者。其中口服厄洛替尼的 36 例患者作为 A 组,口服吉非替尼的 37 例患者作为 B 组,两组患者的性别、年龄、吸烟情况、PS、病理分型等比较差异不具有统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较 (例)

组别	例数	年龄[岁, M(最小值~最大值)]	性别		吸烟情况		PS 评分			病理分型	
			男	女	是	否	0~1 分	2 分	3~4 分	腺癌	鳞癌
厄洛替尼组	36	53(39~74)	21	15	23	13	13	16	7	34	2
吉非替尼组	37	52(38~75)	20	17	22	15	13	18	6	34	3
Z/χ ² 值		2.683	2.28		1.67		2.32			3.19	
P 值		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05			>0.05	

1.2 治疗方法 厄洛替尼组予以口服厄洛替尼(Erlotinib;上海罗氏制药有限公司;国药准字:J20090116)150 mg/d,吉非替尼组口服吉非替尼(Gefitinib;阿斯利康制药有限公司;国药准字:J20090014)250 mg/d,直至疾病进展或患者出现不可耐受的毒性。若患者颅内病灶无进展则继续观察,若颅内病灶进展则加脑放疗治疗。脑放疗常规采用 40 Gy/20 次,4 周,主要采用 6 MV X 射线加速器治疗机行平行对穿两野全脑照射(WBRT)。如果是单个转移灶,可缩野追加剂量至 10~20 Gy/5~10 次,总剂量控制在 60 Gy 以内。在治疗过程中,所有患者均予以营养、止痛等最佳支持治疗。

1.3 随访 采用信函、电话和回院复查的方式进行随访,末次随访时间为 2014 年 8 月 26 日,中位随访时间为 26 个月,随访率为 95.89%。随访内容包括生化、血常规、胸部 CT 检查及观察肿瘤标志物、头部 MR、头部 CT 检查及观察药物不良反应等。

1.4 观察指标 (1)近期疗效按 2000 年 WHO 实体瘤疗效评定标准(RECIST) v 1.1 评价脑转移灶的变化^[9]。进展(progressive disease, PD):出现新病灶或肿瘤最大垂直径与最大直径的乘积增加超过 25%;稳定(stable disease, SD):肿瘤最大垂直径与最大直径的乘积缩小少于 50%,增加小于 25%;部分缓解(partial response, PR):肿瘤最大垂直径与最大直径的乘积缩小超过 50%,其他病灶无明显变化;完全缓解(complete response, CR):无新病灶出现,脑转移病灶完全消失,且持续时间超过 4 周;疾病控制率(disease control rate, DCR) = 疾病稳定率(SD) + 部分缓解率(PR) + 完全缓解率(CR);客观有效率(objective response rate, ORR) = 部分缓解率(PR) + 完全缓解率(CR)。(2)远期疗效的观察指标是无进展生存期(progression-free survival, PFS)。颅内病灶 PFS 由服药直到最后一次随访或脑内出现进展,即 NSCLC 初诊有脑转移患者服药后缓解持续的时间。患者开始治疗后 14~20 d 复查脑 MR,随访期间每 6 个月定期复查。(3)生活质量评定:按照 Karofsky 评分标准。提高:治疗 2 个月后评分增加 10 分;降低:减少

10 分;稳定:介于提高与稳定之间;有效 = 稳定 + 提高。随访期间每隔 2 个月评定 1 次。(4)不良反应:按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-cannon toxicity criteria, NCI-CTC)评价不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。不符合正态分布的数据以中位数(M)表示,组间比较采用非参数 Z 检验;计数资料以率和频数表示,采用 χ² 检验,用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,组间生存率比较采用 Log-rank 检验。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的近期疗效比较 治疗 1 个月及 2 个月,分别行头部强化 MRI 和肺 CT 检查,吉非替尼组的 DCR(91.89%)稍高于厄洛替尼组(91.67%),ORR(42.11%)稍低于厄洛替尼组(44.44%),但差异不具有统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 两组患者的远期疗效比较 随访时间截至 2014 年 8 月 26 日,中位随访时间为 26 个月,3 例患者失访(按死亡病例计算),随访率为 95.89%。厄洛替尼组患者的中位生存时间为 3.1 个月,1 年生存率为 31.6%,2 年生存率为 3.5%;吉非替尼组患者的中位生存时间为 3.9 个月,1 年生存率为 38.0%,2 年生存率为 4.1%。两组患者的 2 年生存率差异无统计学意义(χ² = 1.56, P > 0.05)。

2.3 两组患者的生活质量比较 治疗 2 个月后,厄洛替尼组 Karofsky 得分有效率 27.78%(10/36),吉非替尼组为 59.46%(22/37),吉非替尼组患者的生活质量改善程度明显高于厄洛替尼组(χ² = 4.361, P < 0.05)。

2.4 两组患者的不良反应发生情况比较 两组患者的常见不良反应有肝功能损害、腹泻、恶心呕吐、皮疹等,大多数患者均能耐受,有少部分反应较重的患者经积极处理后症状也明显改善,所有患者均完成全程治疗。厄洛替尼组患者的不良反应发生率高于吉非替尼组(P < 0.05, P < 0.01)。见表 3。

表 2 两组患者的近期疗效比较 例(%)

组别	例数	PD	SD	PR	CR	DCR	ORR
厄洛替尼组	36	3(8.33)	17(47.22)	13(36.11)	3(8.33)	33(91.67)	16(44.44)
吉非替尼组	37	3(8.11)	18(48.65)	13(35.13)	3(8.11)	34(91.89)	16(42.11)
χ^2 值						2.16	2.32
P 值						>0.05	>0.05

表 3 两组患者的不良反应发生情况比较 例(%)

组别	例数	肝功能损害	腹泻	恶心呕吐	皮疹
厄洛替尼组	36	11(30.56)	28(77.78)	26(72.22)	32(88.89)
吉非替尼组	37	2(5.42)	16(43.24)	15(40.54)	20(54.05)
χ^2 值		6.12	4.67	7.09	4.54
P 值		<0.05	<0.05	<0.01	<0.05

3 讨论

在恶性肿瘤相关死因中肺癌占首位,其中 NSCLC 占肺癌总数的 80%~85%。当前由于医学早期筛查技术的限制,对于 NSCLC 仍不能早期诊断,导致很多 NSCLC 患者在确诊时已经是疾病晚期,预后较差^[10-11]。大脑是肺癌十分常见的转移部位,NSCLC 脑转移的发生率呈逐年上升趋势。且脑转移患者预后极差。当前治疗 NSCLC 脑转移的方法有:全脑放疗和全身化疗。全脑放疗是治疗脑转移的传统方法,但疗效仍有待提高;全身化疗是治疗脑转移的另一种常见方法,但由于血脑屏障的存在,该方法对脑转移病灶的疗效非常有限^[12-14]。因此,寻求有效的药物是治疗 NSCLC 脑转移的当务之急。近年来研究发现,血管生成与肿瘤的生长、转移及浸润过程密切相关,通过抑制血管的生成能有效控制肿瘤的生长,并能达到长期控制疾病的目的^[15-16]。肿瘤的生长、转移及浸润过程与肿瘤生长因子信号通路的活化有关,因此有效阻止相关的信号通路能有效提高治疗的疗效。研究表明,EGFR 通路活化是促进肺癌增殖、转移及凋亡降低、血管生成的重要因素,EGFR 可作为 NSCLC 治疗的有效靶位^[17]。

厄洛替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,能与 EGFR 高度结合,从而抑制细胞内酪氨酸激酶的磷酸化,对下游信号的传递形成一个阻断作用,并能抑制肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭以及抑制新生血管。厄洛替尼是喹唑啉类衍生物的一种,其口服后有 60% 能被人体吸收,吸收的部分 93% 以蛋白结合形式存在于体内^[18]。厄洛替尼自 2004 年 FDA 批准上市以来,对于 NSCLC 的治疗也得到了广泛的临床验证。Lind 等^[19]研究采用全脑放疗联合厄洛替尼治疗 NSCLC 脑转移患者,结果显示厄洛替尼(150 mg/d)联合全脑放疗(Dt 30 Gy/10 F)治疗后,患者的生存期可达 145 d,耐受性良好。von Pawel 等^[20]报道使用厄洛替

尼治疗 2 例 NSCLC 脑转移患者,治疗后患者的脑转移灶及肺部的病灶均明显缩小,总生存期延长。这提示我们,厄洛替尼不仅对肺部病灶有效,同时也对脑部的病灶产生放疗增敏的作用。吉非替尼是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的一种,其与全脑放疗配合,能进一步提高血脑屏障的开放程度,促进药物进入患者的大脑,从而增强药物对 NSCLC 脑转移患者的疗效。与传统化疗药物相比,吉非替尼的分子量更小,细胞渗透性更强^[21-22]。动物研究表明,用 ¹⁴C 标记的吉非替尼能顺利进到小鼠的正常脑组织;动物试验也证实了通过口服给药的方式,吉非替尼对脑部肿瘤具有杀伤和抑制作用^[23]。目前很多临床研究均表明,吉非替尼单用能有效控制 NSCLC 脑部转移的病灶,若与放疗联合使用,则能增加放射治疗的敏感性。Ma 等^[24]使用吉非替尼联合全脑放疗治疗 NSCLC 脑转移患者,结果显示联合吉非替尼治疗组的脑部局部 DCR(95.2%),显著优于传统的单纯全脑放射治疗组。

本研究显示,吉非替尼组的 DCR(91.89%)稍高于厄洛替尼组的 DCR(91.67%)、ORR(42.11)稍低于厄洛替尼组(44.44%),但差异无统计学意义;两组患者的 2 年生存率差异无统计学意义。厄洛替尼透过血脑屏障的比例为 7%,吉非替尼透过血脑屏障的比例为 1%,从理论上讲,厄洛替尼在大脑中的血药浓度更高,其治疗 NSCLC 脑转移患者的临床治疗效果应高于吉非替尼。但本研究显示接受厄洛替尼和吉非替尼治疗的 NSCLC 脑转移患者,其近期疗效和远期疗效差异均无统计学意义。这与 Kim^[25-26]、孟凡路等^[27]报道的结果一致,可能与本研究中人群的选择以及两组药物剂量的不同有关。吉非替尼组患者的生活质量改善程度明显高于厄洛替尼组,厄洛替尼组患者的不良反应发生率高于吉非替尼组。产生这一结果原因可能是厄洛替尼的最大耐受剂量为 150 mg,而吉非替尼的最大耐受剂量为 1 000 mg^[27],本研究中厄洛替尼的使用剂量为 150 mg/d,已达到该药最大的耐受剂量,而吉非替尼的使用剂量为 250 mg/d,远小于其最大耐受剂量,因而导致厄洛替尼组患者的不良反应发生率高于吉非替尼组。因此在临床使用厄洛替尼治疗 NSCLC 脑转移患者的过程

中,更要注意加强患者的对症支持治疗及护理干预,以减少患者不良反应,从而提高临床疗效。

综上所述,NSCLC 脑转移患者不论是口服厄洛替尼还是吉非替尼,都能取得不错的近期疗效和远期疗效,且疗效差异无统计学意义;同时服用厄洛替尼或吉非替尼还能提高患者的生活质量,且不良反应主要是腹泻及皮疹,多为 I ~ II 度,明显优于化疗的不良反应。吉非替尼价格明显低于厄洛替尼,因此能有效节约医疗资源,并减轻患者的经济负担,从而更好的发挥社会效应。因此,临床上一般建议患者优先选择吉非替尼。但由于厄洛替尼的脑脊液浓度和血药浓度均明显高于吉非替尼,厄洛替尼在治疗 NSCLC 脑转移患者的优越性仍需大规模的系统性前瞻性研究进一步证实。

参考文献

[1] Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, et al. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); data report from Italy [J]. Lung Cancer, 2009, 64 (2): 199 - 206.

[2] 黄睿, 张锡泉, 杨小刚. 吉非替尼联合全脑放疗与替莫唑胺联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的对比研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2014, 11 (7): 32 - 33.

[3] 张洁霞, 蔡迪, 李时悦, 等. 非小细胞肺癌脑转移厄洛替尼和吉非替尼治疗临床比较 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22 (4): 285 - 288.

[4] 罗绍友, 陈红, 房芳, 等. 厄洛替尼治疗吉非替尼耐药老年非小细胞肺癌脑转移的疗效 [J]. 临床荟萃, 2012, 27 (4): 301 - 303.

[5] 徐风华, 郭荣荣, 孙华燕. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9 (2): 218 - 229.

[6] 张侠, 宋飞翔, 阮新建, 等. 吉非替尼在肺癌治疗中的疗效分离现象 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18 (14): 1320 - 1323, 1327.

[7] 张晓庆, 李玉平, 倪健, 等. 吉非替尼与厄洛替尼治疗非小细胞肺癌疗效及药物经济学评价 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 11 (1): 837 - 840.

[8] 朱利娜, 杨振君, 王士勇, 等. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12 (12): 1229 - 1236.

[9] 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.

[10] 赵荆, 付强, 张莉红. 厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床观察 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12 (12): 1291 - 1294.

[11] 王燕, 王颖, 王彬, 等. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的初步结果 [J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9 (5): 447 - 451.

[12] 梅齐, 李睿, 陈元, 等. GP 方案和吉非替尼单药一线治疗非小细胞肺癌疗效比较 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35 (S1): 18 - 20.

[13] 马宇翔, 黄岩, 赵洪云, 等. 晚期 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者接受吉非替尼或厄洛替尼治疗的成本效益分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16 (4): 203 - 210.

[14] 吴烜, 张华勇, 吕维泽, 等. 比较吉非替尼与厄洛替尼在非小细胞肺癌中的疗效及安全性 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11 (15): 3534 - 3536.

[15] 谭芬来, 王印祥, 袁晓玲. EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 15 (17): 1594 - 1601.

[16] 江昊, 周涛, 高亚杰, 等. 吉非替尼耐药后加量疗法对比更换厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41 (11): 1223 - 1226.

[17] 全秀莲, 王若雨, 葛日光, 等. 吉非替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移 9 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10 (6): 1463 - 1464.

[18] 刘宝. 4 种非小细胞肺癌二线药物治疗方案费用比较研究 [J]. 中国药房, 2010, 21 (26): 2403 - 2406.

[19] Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, et al. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74 (5): 1391 - 1396.

[20] von Pawel J, Wagner H, Duell T, et al. Erlotinib in patients with previously irradiated, recurrent brain metastases from non-small cell lung cancer; two case reports [J]. Onkologie, 2010, 31 (3): 123 - 126.

[21] 韩芳. 老年晚期非小细胞肺癌患者临床特点和吉非替尼的临床疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17 (11): 1769.

[22] 邵燕儿, 周磊. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效及其与表皮生长因子受体基因突变的关系研究 [J]. 中国基层医药, 2015, 22 (12): 1774 - 1775, 1776.

[23] 马春华, 姜镛. 非小细胞肺癌脑转移瘤的治疗进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15 (5): 309 - 313.

[24] Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population [J]. Lung Cancer, 2012, 65 (2): 198 - 203.

[25] Kim ST, Lee J, Kim JH, et al. Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy [J]. Cancer, 2010, 116 (12): 3025 - 3033.

[26] Kim ST, Uhm JE, Lee J, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2012, 75 (1): 82 - 88.

[27] 孟凡路, 马力. 厄洛替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12 (12): 1352 - 1355.

收稿日期: 2015 - 04 - 25 修回日期: 2015 - 06 - 03 编辑: 王海琴