

厄洛替尼治疗表皮生长因子受体突变型非小细胞
肺癌并脑转移 1 例及文献回顾

宁春旺,刘升明^①,骆文志,车丽

(暨南大学附属第一医院呼吸内科,广东 广州 510632 E-mail:13026099@qq.com)

关键词: 癌,非小细胞肺;脑转移;厄洛替尼
中图分类号: R730.26 文献标识码: C 文章编号: 1001-5817(2016)04-0435-02
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.04.032

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者在临床确诊时已属于晚期,已经失去了最佳的手术时机,如果不进行治疗,其中位生存时间仅为 4~5 个月。化疗仍然是晚期 NSCLC 首选的治疗措施,但给予铂类及第三代新药方案化疗后的晚期 NSCLC 患者的中位生存时间只有 8~11 个月,2 年的生存率只有 14%~21%。且发生脑部转移的患者占 NSCLC 患者的比率达到 25.4%~65.0%,有逐年上升的趋势,一旦发生脑部转移,治疗手段十分有限,患者的预后非常差,自然的中位生存时间大约为 1~3 个月^[1]。行分子靶向药物单药治疗疗效显著,现报告我院短期疗效非常显著的 1 例病例。

1 病例资料

患者女性,48 岁,因发作性喘息半月余,发现肺部占位 2 d 而入院。患者诉半月余因过度劳累后出现夜间发作性喘息,症状持续约 10 min 后可自行缓解。曾于外院就诊,行胸部 CT 显示:左肺上叶占位性病变并双肺弥漫性小结节病变(见图 1)。遂来我院就诊,入院后查血常规、肿瘤标志物等均未见异常,行头颅 MR 示:双侧额叶、双侧枕叶、右侧半卵圆中心、左侧小脑蚓及桥脑右份见多个类圆形异常信号影,增强后均呈环状、结节状强化,考虑转移瘤(见图 3),并行全身 PET/CT 检查未见其余脏器转移。右锁骨下淋巴结活检病理符合淋巴结转移性乳头状腺癌,分子基因检测提示 EGFR 基因见 19 号外显子突变。确诊为左上肺癌(T₄N₂M₁ IV 期腺癌)并多发脑转移,给予分子靶向药物厄洛替尼 150 mg/d 治疗,治疗过程中有 2 级皮疹及轻微腹泻,余无明显不良反应。3 个月后复查胸部 CT 及头颅 MR,可见左肺内原发病灶已较前明显缩小,肺内转移病灶完全消失(见图 2),颅内转移病灶已明显缩小,部分消失(见图 4),治疗效果达到部分缓解。

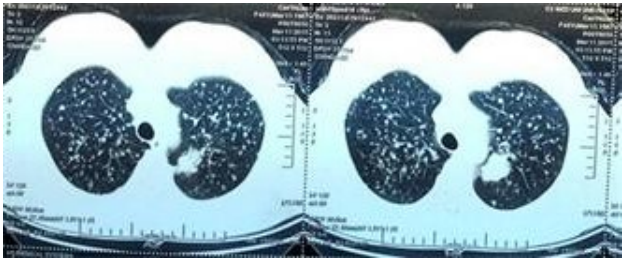


图 1 治疗前胸部 CT

注:左肺上叶占位性病变并双肺弥漫性小结节病变,左肺上叶尖后段不规则软组织肿块大小约 2.9 cm×2.3 cm×2.5 cm

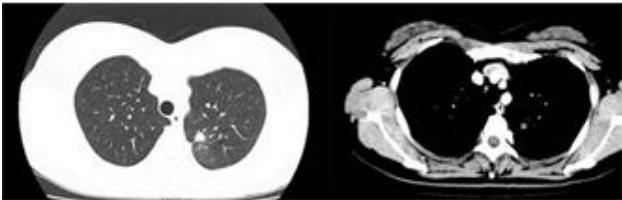


图 2 厄洛替尼治疗后胸部 CT

注:左肺上叶尖后段肿块缩小至约 0.72 cm×0.68 cm×0.50 cm

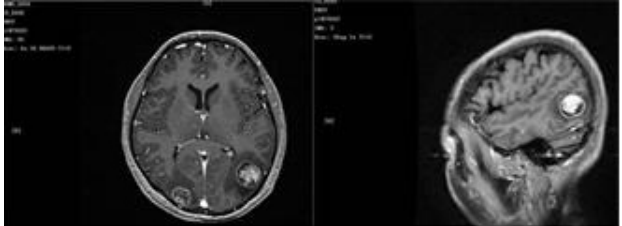


图 3 治疗前头颅 MR

注:双侧额叶、双侧枕叶、右侧半卵圆中心、左侧小脑蚓及桥脑右份见多个类圆形异常信号影。最大的病灶位于左侧枕叶,大小约 2.2 cm×2.6 cm×2.5 cm

^① 通讯作者

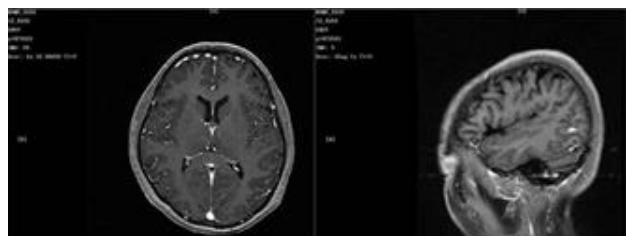


图 4 厄洛替尼治疗后头颅 MR

注:左侧枕叶最大的病灶已缩小至 $0.52\text{ cm} \times 0.33\text{ cm} \times 0.35\text{ cm}$,其余病灶部分消失

2 讨论

表皮生长因子受体(EGFR)是一种原癌基因 c-erbB1 的表达产物,具有酪氨酸激酶活性,其活化促进细胞的增殖与分化,参与了恶性肿瘤的表达,因而 EGFR 及其家族成员、配体、其下游相关因子已经成为目前肺癌治疗领域的新靶点^[2]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)通过精确阻断肿瘤细胞内受体的 ATP 结合位点,发挥其抗肿瘤的作用。厄洛替尼是一种 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制细胞内 EGFR 的磷酸化,引起肿瘤细胞生长停滞或死亡。

临床试验研究显示了厄洛替尼作为一线治疗药物对 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者的安全性和显著疗效。厄洛替尼可显著改善患者的无进展生存时间 13.7 个月^[3]。厄洛替尼治疗亚洲人种、非吸烟、女性、腺癌的 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者有效率可以达到 50%~80%,有些报道甚至更高^[4]。因此,2011 年的原发性肺癌诊疗规范推荐使用吉非替尼或厄洛替尼一线治疗 EGFR 敏感突变的Ⅳ期 NSCLC 患者。

NSCLC 脑转移患者缺少有效的治疗手段,预后极差,未经治疗的患者的中位生存时间不足 3 个月,单纯化疗者中位生存时间可延长至 3~6 个月,临床研究显示,EGFR-TKI 一线治疗 NSCLC 伴脑转移有比较好的疗效,中位无疾病进展生存时间为 6.6 个月,中位总生存时间为 15.9~19.8 个月,总有效率为 70%~83%^[5]。IDEAL2 临床研究结果显示,68%的 NSCLC

患者在服用 EGFR-TKI 治疗后的第 4 周即达到客观反应的标准^[6],提示 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 患者有相对较快速的肿瘤治疗反应的突出优点,本病例治疗前左肺上叶尖后段不规则软组织肿块和左侧枕叶最大的转移性病灶,给予厄洛替尼 150 mg/d 口服 3 个月后,复查肺内病灶和颅脑内转移灶均缩小并部分消失。3 个月短期治疗的效果即达到部分缓解,且只出现 2 级皮疹及轻微腹泻的不良反应,皮疹考虑与治疗效果呈正相关。本病例的肺内原发病灶、肺内及颅内转移病灶迅速缩小或部分消失,药物起效更迅速,从客观上印证了 EGFR-TKI 快速的治疗反应。从该病例得到启示,对于 EGFR 突变型的 NSCLC 并脑转移不能耐受手术、全脑放疗或化疗的患者,厄洛替尼单药治疗安全性更佳,耐受性更好,短期疗效显著,不失为一种新选择。

参考文献:

- [1] 李沫,纪秀杰,周迪.厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(9):5184-5186.
- [2] 罗维贵.支气管肺癌相关肿瘤标志物的研究进展[J].右江民族医学院学报,2013,35(1):77-80.
- [3] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multi-centre, open-label, randomised, Phase 3 Study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8):735-742.
- [4] 王艇,马力.厄洛替尼单药治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者试验汇合分析[J].中国肺癌杂志,2009,12(12):1237-1241.
- [5] Heon S, Yeap BY, Britt GJ, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23):5873-5882.
- [6] 石磊. EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展[J].菏泽医学专科学校学报,2011,23(4):57-60.

收稿日期:2016-02-26;修回日期:2016-04-10