

Analysis of the Efficacy of Gefitinib in the Treatment of Brain Metastases of Lung Adenocarcinoma

Yinmiao Bai, Yan Chen, Jianwei Wu, Shengnan Kong, Xintao Li, Hongmei Zhang*

Department of Oncology, Xijing Hospital, Medical University of Air Force, Xi'an Shaanxi
Email: *zhm@fmmu.edu.cn

Received: Jun. 23rd, 2018; accepted: Jul. 9th, 2018; published: Jul. 16th, 2018

Abstract

Lung cancer is one of the world's most common and most malignant tumors. The five-year survival rate of is about 17%, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for more than 85% - 90% of all cases. Most patients with NSCLC were diagnosed with advanced stage. Gefitinib is a tyrosine kinase inhibitor and is recommended as a first-line treatment for lung adenocarcinoma with EGFR mutation by the United States integrated tumor network center. This paper reports a case of gefitinib as a drug treatment in patient with advanced non-squamous NSCLC brain metastases.

Keywords

Gefitinib, Non-Small-Cell Lung Cancer, Advanced Lung Cancer

吉非替尼治疗一例肺腺癌脑转移患者疗效分析

白引苗, 陈 衍, 吴剑维, 孔胜男, 李新涛, 张红梅*

空军军医大学西京医院肿瘤科, 陕西 西安
Email: *zhm@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2018年6月23日; 录用日期: 2018年7月9日; 发布日期: 2018年7月16日

摘 要

肺癌是全球发病率以及死亡率最高的恶性肿瘤之一, 其总的5年生存率约为17%。而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancers, NSCLC)约占所有肺癌的85%~90%, 大部分NSCLC患者确诊时已为晚期。吉非替尼为酪氨酸激酶抑制剂, 美国综合肿瘤网络中心推荐其作为EGFR突变的肺腺癌患者的一线治疗方

*通讯作者。

文章引用: 白引苗, 陈衍, 吴剑维, 孔胜男, 李新涛, 张红梅. 吉非替尼治疗一例肺腺癌脑转移患者疗效分析[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2018, 7(3): 26-32. DOI: 10.12677/acrp.2018.73004

案。本文报道1例吉非替尼治疗晚期非鳞NSCLC脑转移患者。

关键词

吉非替尼, 非小细胞肺癌, 晚期肺癌

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率以及死亡率最高的恶性肿瘤之一, 其总的5年生存率约为17%。而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancers, NSCLC)约占所有肺癌的85%~90%, 大部分NSCLC患者确诊时已为晚期。脑转移瘤约占脑肿瘤的3.5%~10%, 其原发灶以肺癌最常见。本文报道1例以脑转移为首表现的晚期非鳞肺癌的治疗。该病例报道经过患者及家属的知情同意。

2. 病例概况

53岁男性宋XX, 既往有吸烟史(吸烟1年余, 约4~5支/天, 已戒烟10年)。2013年7月体检头颅CT检查提示右枕顶叶占位性病变, 就诊我院查头颅MRI示: 右侧枕叶(2.1×2.8×3.0 cm)、左额叶区(1.5×1.5 cm)占位性病变, 多考虑转移瘤可能性大(图1)。2013-7-12行右枕叶肿瘤切除术。术后病理提示腺癌, 肺脏来源(图2)。EGFR基因检测: EGFR E19基因 p.E746-A750del (K745: AAA)突变, EGFR 18、20、21无突变, ALK、ROS1基因无融合。进一步PET/CT(图3)示: 右肺下叶后-外支气管分叉区结节状高密度病变(1.3×0.8×1.2 cm), 不排除恶性病变(肺癌?); 上纵隔、主动脉弓、气管前、隆突下、左侧锁骨上、下区、右侧颈根部多个淋巴结(约0.8~1.4 cm), 均考虑转移性病变。2013-7-26和2013-8-23接受培美曲塞联合奈达铂化疗2周期, 期间于2013-7-29复查头颅MRI提示右枕叶病变强化范围扩大, 右侧颞顶交界区新发病灶(图4), 于2013-8-11接受颅内病灶放疗, 一程: 全脑Dt30Gy/10F, 二程: 颅内枕叶病灶局部加量Dt15Gy/5F。放疗结束1周复查CT提示肺部病灶稳定, 头颅MRI提示右枕叶及左侧额叶病变强化缩小。于2013-9-18至2013-11-29继续接受培美曲塞联合奈达铂化疗4周期, 期间复查病情稳定。2013-12-2开始口服吉非替尼(250 mg/日)维持治疗, 治疗2周后开始出现面部皮疹, 无皮肤破溃。2014-1-7复查CT肺部病变和淋巴结达CR, 2014-4-14头颅病变达CR。2017-5-15(吉非替尼治疗41个月)查CT提示气管隆突下三枚淋巴结, 最大约2.0×2.5 cm(图5)。PET/CT示: 隆突下两枚肿大淋巴结(2.1×1.3 cm, 1.7×0.8 cm), 考虑转移。患者病情经多学科会诊后, 胸外科和放疗科考虑患者无明显症状, 不进行局部治疗, 肿瘤科建议行气管镜检查, 明确有无病理类型改变, 患者不考虑行进一步检查, 遂继续口服吉非替尼治疗至2018年1月, 期间于2017年8月、2017年11月复查隆突下肿大淋巴结无明显变化。2018年1月患者上呼吸道感染后出现咳嗽、气短不适, 在当地医院CT提示双肺支气管炎, 隆突下融合肿大淋巴结, 与食管壁分界不清, 大小约3×3.5 cm。给予抗感染治疗1月, 胸闷气短无明显缓解, 复查CT提示气管隆突下淋巴结较前明显增大, 与食管壁分界不清, 大小约4.8×3.5 cm(图6)。综合评估病情进展。超声支气管镜检查示声门结构正常, 隆突增宽, 左主支气管可见新生物浸润生长, 致管腔70%狭窄, 4.9 mm镜身可勉强通过, 远端管腔未见异常。病理示(图7): (气管隆突下)恶性肿瘤, 因肿瘤分化低, 免疫表现不典型, 形态结合现有免疫组化结构倾向低分化癌(非小细胞)伴神经内分泌分化。免疫组化: AE1/AE3(-),

CD56(+), CgA(-), CD5/6(-), CK7(-), CK8/18(-), LCA(-), P40(+), TTF-1(-), 34BE12(HCK)(-), D2-40(-), EMA (+部分阳性), GATA-3 (个别+), HMB-45(-), Ki-67 (+, 约 60%), MUM1(-), S-100(-), Syn(-), Vim(-),

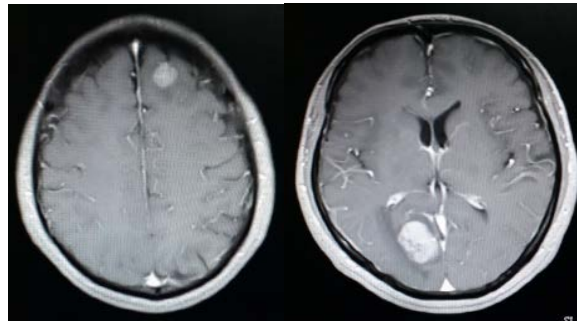


Figure 1. Before treatment
图 1. 未治疗前

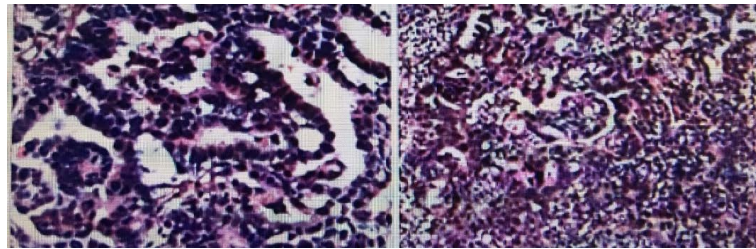


Figure 2. Postoperative pathology of Brain
图 2. 头颅病变术后病理

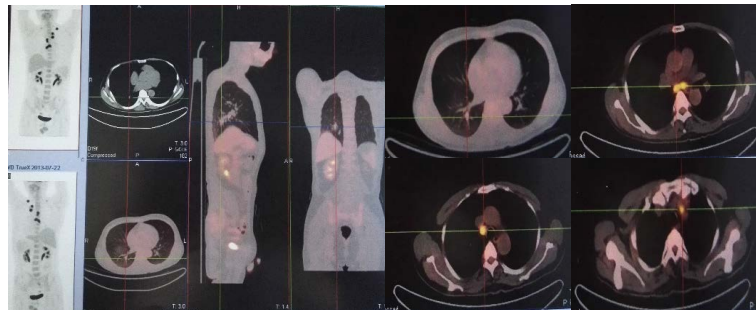


Figure 3. Before treatment
图 3. 未治疗前

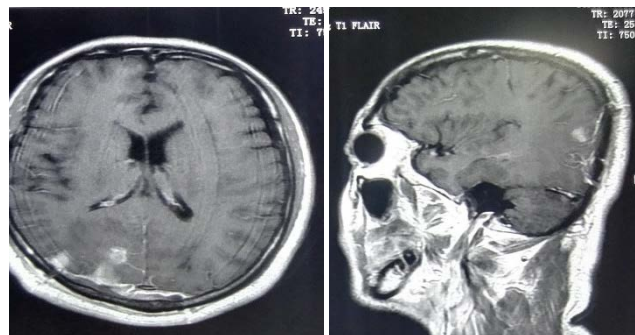


Figure 4. New brain lesions
图 4. 脑部新增病变



Figure 5. 41 months of Gefitinib treated

图 5. 吉非替尼治疗 41 个月

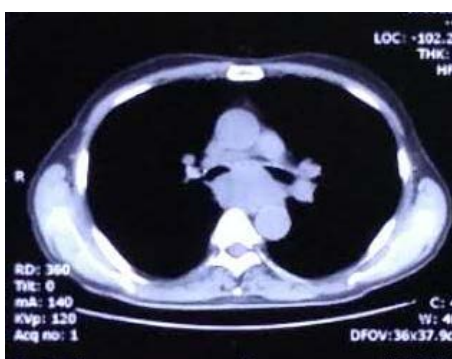


Figure 6. 49 months of Gefitinib treated

图 6. 吉非替尼治疗 49 个月

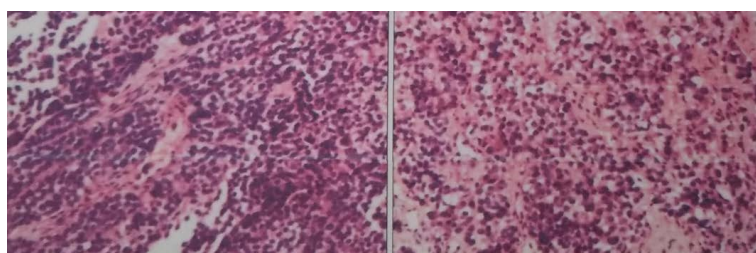


Figure 7. Pathology of bronchoscopy

图 7. 支气管镜病理

CD117 (少量细胞+)。因肿瘤组织标本有限,行外周血 9 基因(EGFR、KRAS、BRAF、ALK、HER2、PIK3CA、MET、RET、ROS1) cSMART 法检测结果提示 EGFR 19 突变丰度 21.02%, TP53 突变丰度 29.17%, 其余基因无突变。再次进行多学科会诊,胸外科、放疗科考虑患者病变与食管壁分界不清,不建议行局部治疗。患者接受培美曲塞+顺铂化疗 2 周期,化疗间期继续口服吉非替尼治疗。2 周期治疗后胸闷气短、咳嗽症状无明显缓解,并出现进食困难。再次复查 CT 提示气管隆突下淋巴结较前明显增大, 6.8×4.9 cm,纵隔及心影左移,新增左肺膨胀不全、阻塞性肺炎并肺门区不规则实变或肿块、左主及上下支气管不全阻塞、右肺代偿性肺气肿并下叶胸膜下少许渗出、双下肺部分后胸壁胸膜稍增厚(图 8)。综合评估病情进展,遂接受胸部病变姑息放疗,以隆突下瘤体为靶区 5 野照射, 3Gy, 9F 后纵隔偏移程度减轻,瘤体变化,重新定位后制定计划: 2Gy, 15F。放疗后复查 CT 提示气管隆突下淋巴结缩小, 5.1×3.0 cm (图 9)。目前患者接受伊立替康静脉化疗 1 周期,现等待第 2 周期治疗。



Figure 8. After 2 cycles of treatment with pemetrexed plus cisplatin

图 8. 培美曲塞联合顺铂治疗 2 周期后



Figure 9. After radiotherapy

图 9. 放疗后

3. 讨论

肺癌是全球发病率以及死亡率最高的恶性肿瘤之一，其总的 5 年生存率约为 17% [1]。在我国，2015 年约有 733,300 例肺癌新发病例和 610,200 例肺癌死亡病例[2]。而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancers, NSCLC)约占所有肺癌的 85%~90%，大部分 NSCLC 患者确诊时已为晚期[3]。吉非替尼为酪氨酸激酶抑制剂，美国综合肿瘤网络中心推荐其作为 EGFR 突变的肺腺癌患者的一线治疗方案。由于血 - 脑脊液屏障可限制化学药进入颅内，导致许多药物无法穿过血 - 脑脊液屏障发挥疗效。而吉非替尼可少量透过血 - 脑脊液屏障，加之全脑放疗可增加血 - 脑脊液屏障的开放性，进一步促进吉非替尼进入颅内肿瘤腔，使药物剂量增加，进而提高疗效[4] [5] [6] [7] [8]。肺腺癌脑转移瘤患者多为老年人，身体素质较差，不能耐受有毒副作用的治疗及高强度的放疗。而吉非替尼是基因靶向抗肿瘤药，不良反应较少且轻微，提高了患者的耐受性[9] [10] [11] [12]。

2006 年 Wu 等[13]发表在 J Clin Oncol 上的有关肺癌 EGFR 突变的研究结果显示，肺腺癌、女性、不吸烟的患者 EGFR 突变率分别为 44.1%、42.9%和 45.5%，三者非常接近。之后在 2007 年的研究结果显示[14]，肺腺癌、女性、不吸烟者的中位无肿瘤进展生存时间均为 12 个月，中位总生存时间分别为 12、18、12 个月，也非常接近。进行单因素分析腺癌、女性、非吸烟者均具有相对优势，但在多因素分析中腺癌是唯一的影响因素。在我国的肺癌病理学类型中，腺癌常见于不吸烟者，而我国的女性多不吸烟，因此，不吸烟和女性可能为腺癌的相关因素而不是独立因素。本病例中该患者在化疗结束后进行吉非替尼的维持治疗 41 个月后发现隆突下淋巴结转移，明显高于之前的 12 个月，显著延长了患者的无进展生

存时间。

Rosell R [15]等根据患者耐药发生的时间,将EGFR TKIs的耐药类型分为原发性耐药和获得性耐药两大类。原发性耐药即肿瘤在治疗初期就对EGFR TKIs无明显反应,疾病持续进展。EGFR TKIs获得性耐药即患者在治疗初期疗效显著,经过一段时间的治疗后对药物反应性下降,最终出现疾病进展。Candara DR等[16]进一步将获得性耐药的人群细分为3个临床亚群:中枢神经系统进展、寡转移进展和系统进展。国内吴一龙教授团队[17]在此基础上,根据EGFR TKIs的治疗时间、肿瘤负荷和肿瘤相关症状3个变量,将EGFR TKIs进展的患者分成缓慢进展、局部进展、快速进展3种类型,并提出了相应的处理策略。无论采用何种分类方法,其宗旨是当患者出现获得性耐药时,结合患者的临床表现(有无临床症状、病灶多寡及部位、病灶的进展速度)和耐药机制,选择个体化的治疗策略。该患者使用EGFR TKIs治疗41月出现隆突下淋巴结转移,其余部位均无转移,属于局部进展,并且患者无任何不适表现。胸外科和放疗科不推荐行局部治疗,考虑肿瘤异质性,肿瘤内科建议患者再次活检,患者拒绝行进一步检查,尊重患者意愿的情况下继续进行吉非替尼治疗8个月,期间评估病情稳定。

患者在口服吉非替尼治疗49个月(2013年12月至2018年1月)后再次出现隆突下淋巴结肿大,评估病情进展,进行二次活检病理中出现神经内分泌分化,考虑出现肿瘤异质性。本病例中在第二次病理中出现神经内分泌分化,回顾病史,因初诊时未行肺部病变的活检,不能除外既往肺部病灶中没有神经内分泌分化。结合二次活检的病理和基因检测出现TP53突变,行放射治疗后胸部病灶得到迅速缓解,治疗上是否可选择行小细胞癌相关方案进行治疗,治疗后是否会出现病灶的缓解,值得临床的尝试,经患者及家属知情同意于2018年6月11日接受伊立替康单药化疗1周期,目前等待第2周期治疗。通过该病例提示对于有EGFR基因突变的患者进行TKIs类药物维持治疗能明显延长无进展生存期,同时提示在进行初诊时如果条件允许尽可能获得多部位活检,为后续治疗提供依据。

基金项目

本文系陕西省科学技术厅2016KTZDSF-01-05(2016.1-2018.12)。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., et al. (2016) Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **27**, v1-v27. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>
- [4] 梁宗锦, 徐子海, 周燕华. 肺癌脑转移瘤三维适形放疗和立体定向放疗疗效的比较分析[J]. 中国医疗设备, 2014, 29(10): 153-155.
- [5] 罗晓飞. 吉非替尼联合放疗治疗肺癌脑转移瘤的疗效及不良反应情况探讨[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(8): 1015-1016.
- [6] 张帆. 肺癌脑转移瘤放疗方案的疗效比较及预后分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(8): 1457, 1460.
- [7] 陈景胜, 吴昱治, 陈光, 等. 吉非替尼联合放疗治疗肺癌脑转移瘤的临床研究[J]. 内科, 2015, 10(1): 38-40.
- [8] Yan, D.F., Yan, S.X., Yang, J.S., et al. (2010) Hemorrhage of Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer Post Gefitinib Therapy: Two Case Reports and Review of the Literature. *BMC Cancer*, **10**, 49.
- [9] 孙红梅, 陈文彰, 燕丽香, 等. 非小细胞肺癌脑转移瘤不同治疗方法的疗效评价以及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(3): 568-572.
- [10] 张洪波, 张红雁, 罗文广, 等. 非小细胞肺癌脑转移瘤的放疗疗效评价及预后分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35(7): 668-671.

- [11] 董正, 范益民, 刘晓东, 等. 肺癌脑转移不同化疗药物联合全脑放疗治疗临床分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(10): 1263-1264.
- [12] 孙红梅, 陈文彰, 燕丽香, 等. 60 例肺癌脑转移瘤患者生存与预后分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(7): 1273-1275.
- [13] Wu, Y.L., Zhong, W.Z., Li, L.Y., *et al.* (2006) EGFR Mutations and the Correlation with Gefitinib Therapy in Chinese NSCLC—A Systematic Review Based on Individual Patient Data from 5 Medical Centers in China. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 7187.
- [14] 吴一龙, 杨衿记, 林嘉颖, 等. 吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(2): 98-102.
- [15] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., *et al.* (2009) Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 958-967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
- [16] Gandara, D.R., Li, T., Lara, P.N., *et al.* (2014) Acquired Resistance to Targeted Therapies against Oncogene-Driven Non-Small-Cell Lung Cancer: Approach to Subtyping Progressive Disease and Clinical Implications. *Clinical Lung Cancer*, **15**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.10.001>
- [17] Yang, J.J., Chen, H.J., Yan, H.H., *et al.* (2013) Clinical Modes of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Failure and Subsequent Management in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **79**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.09.016>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2169-8821, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acrpo@hanspub.org