



医学文献王

V6

分享·互动在 手边

免费下载



下载手机端

18000份指南免费下载



非小细胞肺癌脑转移的靶向药物治疗研究进展

我要投稿

发表评论

热门进展



聚焦超声热消融及开放血脑屏障治疗脑部疾病的研究进

2020-10-07



氢质子磁共振波谱成像在脑胶质瘤诊断中的研究进展

2020-10-09



髓源性抑制细胞在脑胶质瘤中的研究现状

2020-10-07



IVIM-DWI在评估胶质瘤术后复发与治疗影像学变化

2020-10-12



创伤性脑损伤预后相关生物标志物的研究进展

2020-10-09

2020-01-08 来源: 中国临床神经科学

关键词: 脑转移 靶向药物治疗 神经外科

作者: 宋昆, 吕一正, 徐铭, 徐宏治, 复旦大学附属华山医院

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 是肺癌的一个异质性亚型, 其中腺癌占大多数。有30%~50%的非小细胞肺癌在总病程中发生脑转移, 早期 (I、II期) 即有10%的患者出现脑转移, 局部晚期 (III期) 接受放疗、化疗的患者中, 约有20%的患者首先出现脑转移。肺癌脑转移患者预后不佳, 如不接受治疗, 其中位生存时间只有1个月。

由于大多数化疗药物是大型亲水分子, 较难通过血脑屏障, 化疗反应率仅为15%~30%。对于孤立的脑转移, 立体定向放疗被证明和手术同样有效, 而且立体定向放疗也适用于广泛的脑转移。尽管有着神经认知功能减退、白质脑病和放射性坏死等诸多不可逆性不良反应, 全脑放疗仍被推荐治疗多发性脑转移。

2016年的一项III期临床试验研究结果表明, 在最佳支持治疗中加入全脑放疗并不能显著提高非小细胞肺癌脑转移患者的生存率或生活质量。非小细胞肺癌的管理需要多学科团队的合作, 治疗除上述方式外, 也需要越来越多的全身治疗方案。靶向药物如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) - 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) - TKI在脑转移患者治疗中表现出了较好的疗效, 对脑内外病灶的控制均有一定的作用, 文中在此基础上, 就非小细胞肺癌脑转移的分子机制和靶向药物治疗的研究进展进行综述。

1.非小细胞肺癌脑转移的EGFR-TKI靶向治疗

EGFR基因突变的非小细胞肺癌患者发生脑转移的概率明显高于EGFR野生型患者, 在EGFR突变的患者中, 首次诊断非小细胞肺癌时脑转移的患病率即有25%, 在诊断2年后增至约40%。虽然EGFR的靶向药物相对分子质量较小, 较多数静脉化疗药物更容易通过血脑屏障, 但由于对三磷酸腺苷结合亚家族成员B1和G2 (即ABCB1、ABCG2) 等外排转运蛋白具有较高的亲和力。第一、二代EGFR-TKI:阿法替尼 (afatinib)、吉非替尼 (gefitinib)、厄洛替尼 (erlotinib) 等, 透过血脑屏障的药物特性较差。

临床前研究表明, 脑内EGFR-TKI的吸收较低, 因为它们不容易透过血脑屏障, 阿法替尼、吉非替尼和厄洛替尼的平均脑脊液穿透率分别为 < 1%、1%~3%和3%~6%。有研究发现, 可能与肿瘤导致血脑屏障破坏有关, 与无脑转移患者比较, 有脑转移的患者脑脊液中吉非替尼的穿透性增强。此外, 间歇性高剂量 (称为脉冲剂量) 已被尝试增加脑脊液中EGFR-TKI浓度, 可用于对标准剂量EGFR-TKI治疗不敏感的脑转移患者。EGFR-TKI在脑转移患者中已显示出全身疗效和中枢神经系统活性。

在一项针对8项临床研究的Meta分析中, 发现EGFR-TKI联合立体定向放射外科 (SRS) 或全脑放疗与单独放疗比较, 可显著提高客观反应率 (objective response rate)、中枢神经系统进展时间和中位总体生存期 (over all survival, O

推荐新闻 -- 脑转移

脑转移瘤的放射治疗进展

2020-9-23

脑转移瘤放射性坏死与肿瘤复发的影像学鉴别...

2020-7-17

小胶质细胞与肿瘤脑转移

2020-9-28

热门话题

请教



专业的医学资讯APP

医脉通

S)，而全脑放疗对EGFR-TKI血脑屏障通透性的影响尚存在争议，不同的研究结果不一致。

获得性耐药是EGFR-TKI（尤其是第一、二代）治疗面临的主要挑战，在超过50%的病例中，耐药可归因于EGFR T790M基因突变，但配对活检的研究表明，与肺部病变比较，脑转移灶中T790M的分布频率较低，表明脑转移瘤的耐药机制可能与脑外肿瘤的耐药机制不同。

1.1 第一代EGFR-TKI

1.1.1 吉非替尼

是第一个被批准用于治疗非小细胞肺癌的EGFR-TKI，在体外实验和小鼠非小细胞肺癌脑转移模型中，吉非替尼的中枢神经系统通透性和外排率呈剂量依赖性增加。然而，由于吉非替尼是P-糖蛋白的底物，即使在最高剂量测试（200mg·kg⁻¹）下，血脑屏障的穿透率也受到了限制。然而，在耐多药的肺癌细胞中，吉非替尼已被证明可抑制P-糖蛋白，表明吉非替尼能够部分克服这种耐药机制。

尽管其血脑屏障通透性较差，但临床研究表明，吉非替尼仍具有颅内活性，一项有542例患者的II期临床试验研究中，应用吉非替尼的颅内客观反应率为88%，32%患者出现完全缓解。中枢神经系统进展的中位时间为14.5个月，OS为21.9个月，但仍有49%的患者最终需要挽救性放疗。

1.1.2 厄洛替尼

与吉非替尼一样，厄洛替尼在颅内的穿透性有限，厄洛替尼的主要外排机制为BCRP，P-糖蛋白作用极小。尽管厄洛替尼对血脑屏障的穿透性有限，但在某些情况下，肿瘤导致的血脑屏障破坏可能提高厄洛替尼的血脑屏障穿透性。有研究表明，与正常皮质比较，厄洛替尼在非小细胞肺癌的脑转移灶中渗透性较高。

在一项对17例EGFR基因突变的非小细胞肺癌脑转移患者应用厄洛替尼治疗的回顾性分析中，脑客观反应率为82%，脑进展的中位时间为11.7个月；而在8例未接受全脑放疗治疗并单独使用厄洛替尼的患者中，6例（75%）有客观反应率（4例完全反应，2例部分反应）。亦有研究表明高剂量厄洛替尼可能会提高非小细胞肺癌脑转移患者的疗效，但其不良反应及安全性有待进一步研究证实。

1.2 第二代EGFR-TKI

1.2.1 阿法替尼

阿法替尼为第二代EGFR-TKI，2013年在美国被批准作为EGFR基因突变的晚期非小细胞肺癌的一线治疗。阿法替尼的临床前研究表明，其在大脑中的剂量很低。然而，阿法替尼在动物实验中被证明可以透过来自非小细胞肺癌脑转移小鼠模型的血脑屏障，尽管颅内剂量仍较低，但可以消退颅内肿瘤。阿法替尼对非小细胞肺癌脑转移的疗效研究较少，在LUX-Lung3和LUX-Lung6 III期临床试验中非小细胞肺癌脑转移患者的亚组分析显示：与化疗比较，阿法替尼治疗的患者全身客观反应率明显改善（70%对比20%、75%对比28%），在两项研究的探索性联合分析中，阿法替尼治疗后无进展生存期（PFS）的时间长于化疗期 [8.2对比5.4个月；风险比（HR）=0.50，95%CI:0.27~0.95，P=0.0297]。值得注意的是，预先接受全脑放疗的患者与未接受全脑放疗的患者比较，阿法替尼的PFS优势更显著。

近期一项纳入306例EGFR+非小细胞肺癌患者的回顾性研究中，分别有116例、75例和115例患者接受一线吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼治疗。与吉非替尼组比较，阿法替尼组有更好的PFS（12.7对比9.8个月，HR=0.59，P=0.001）和OS（39.1对比22.0个月，HR=0.64，P=0.035）。Cox回归模型中，阿法替尼较吉非替尼具有更好的预防脑转移作用（脑转移瘤累积发病率，HR=0.49，95%CI:0.34~0.71，P<0.001）。

1.2.2 埃克替尼 (icotinib)

埃克替尼是一种新型EGFR-TKI。目前缺乏其血脑屏障穿透能力的临床前数据，但有证据表明埃克替尼3种不同剂量（125~500mg）在非小细胞肺癌脑转移患者的脑脊液穿透率为1.2%~9.7%，脑脊液中埃克替尼的浓度与血浆浓度之间存在显著相关性，或可间接推测其在非小细胞肺癌脑转移患者中穿透血脑屏障的能力。值得注意的是，全脑放疗对埃克替尼在脑脊液的浓度无明显影响。在一项包括176例EGFR突变的非小细胞肺癌伴脑转移患者的III期临床试验中，埃克替尼组的PFS为6.8个月，而全脑放疗+化疗组为3.4个月（HR=0.44，95%CI:0.31~0.63，P<0.001），且与全脑放疗和化疗比较，埃克替尼的脑客观反应率也明显改善（分别为65%和37%，P=0.001），但OS差异无显著性（18个月对比20.5个月，P=0.734）。

1.3 第三代EGFR-TKI

1.3.1 奥斯替尼 (osimertinib)

奥斯替尼是一种对EGFR-TKI敏感型突变和EGFR T790M耐药型突变均强有效的不可逆性EGFR-TKI。尽管是外排转运蛋白P-糖蛋白和BCRP的底物，奥斯替尼在小鼠大脑中的分布较吉非替尼、阿法替尼更广泛，且在非人类灵长类动物的大脑中分布也更广泛。

在III期临床试验中，奥斯替尼对T790M阳性非小细胞肺癌患者（包括脑转移患者）的全身疗效显著高于化疗。在FLAURA III期临床试验中，伴EGFR基因突变的非小细胞肺癌患者（556例）随机分为奥斯替尼组或标准EGFR-TKI（吉非替尼或厄洛替尼）组，以中枢神经系统无进展生存期为主要观察指标，结果发现与标准EGFR-TKI比较，奥斯替尼组发生中枢神经系统进展事件的概率始终较低，说明与标准的EGFR-TKI比较，奥斯替尼可降低脑转移的风险。

1.3.2 AZD3759

AZD3759是一类新型EGFR-TKI，其不是P-糖蛋白或BCRP的底物。这种化合物是专为穿透血脑屏障，在血浆和中枢神经系统中实现高浓度药物而开发的。目前，正在研究用于治疗非小细胞肺癌的中枢神经系统转移。在PC-9小鼠（EGFR外显子19缺失）异种移植脑转移瘤模型中，AZD3759诱导了肿瘤的深度消退，显著提高了生存率。最近的一项动物研究表明，AZD3759联合放疗提高了伴有EGFR基因突变的非小细胞肺癌脑转移瘤的抗肿瘤效果，且同步放疗与序贯放疗的抗肿瘤效果相当。在未来的临床研究中，AZD3759联合放疗可能是EGFR突变非小细胞肺癌脑转移的有效治疗方案。

2. 非小细胞肺癌脑转移的ALK-TKI靶向治疗

ALK基因的重排是非小细胞肺癌患者的强致瘤驱动因素之一，约5%的病例会发生。多项回顾性研究表明ALK基因突变的非小细胞肺癌患者的脑转移发生率在20%~30%，与EGFR突变的非小细胞肺癌患者的脑转移发生率大致相当。据报道，既往接受ALK-TKI治疗的非小细胞肺癌患者存在较高的中枢神经系统转移发生率，发生脑转移是ALK-TKI发生抗药性的最常见表现。然而，ALK-TKI也表现出对于治疗脑转移的效用不同于克唑替尼（crizotinib）和色瑞替尼（ceritinib），艾乐替尼（alectinib）不是P-糖蛋白的底物，因此在脑中不受外排机制的影响，在小鼠实验中得到了证实。

近期一项克唑替尼一线治疗试验PROFILE1014将非小细胞肺癌脑转移患者也纳入了分组，39例脑转移瘤患者12周后的颅内病灶控制率（ICDCR）为85%，24周后为56%，病情进展中位时间为15.7个月。说明ALK-TKI对非小细胞肺癌脑转移有治疗效果。

2.1 第一代ALK-TKI

克唑替尼是第一代ALKTKI。PROFILE试验证实，与化疗比较，克唑替尼在ALK突变的非小细胞肺癌患者的系统性病变中有明显的客观反应率，但是其在脑转移灶中的效应尚不明确。PROFILE1014试验表明克唑替尼对于非小细胞肺癌脑转移有一定的治疗效果。Metro等分析了克唑替尼在2例ALK突变的非小细胞肺癌脑转移患者的脑脊液中浓度，2例成功治疗患者的克唑替尼在脑脊液中浓度却很低，提示脑脊液浓度低不是克唑替尼对于脑转移灶不敏感的主要原因，可能有其他因素参与了克唑替尼的脑转移灶治疗作用，需要进一步研究证实。

2.2 第二代ALK-TKI

2.2.1 艾乐替尼

最初被开发用于高选择性抑制ALK，后来被证实可以阻断ret原癌基因。临床前实验表明，该制剂能够阻断突变型ALK（包括L1196M突变赋予的克唑替尼耐药）以及野生型ALK。ALK+非小细胞肺癌细胞颅内肿瘤植入小鼠模型显示，与克唑替尼比较，艾乐替尼能有效诱导颅内肿瘤消退，延长生存期。艾乐替尼不是P-糖蛋白底物，在脑中不受外排机制的影响，具有很高的血脑屏障透过率。

II期临床试验NP28673研究目的是检测在ALK+非小细胞肺癌患者中，以艾乐替尼每次600mg，每日2次的剂量的有效性和安全性。该试验中，138例患者中脑转移的发生率为61%（84例），35例患者有可测量（≥10mm）的脑转移灶。脑转移患者的客观反应率和疾病控制率分别为57.1%（95%CI:39.4~73.7）和85.7%（95%CI:69.7~95.2），其中7例（20.0%）患者存在完全反应。此外，中枢神经系统的反应持续时间长达10.3个月（95%CI:7.6~11.2）。接受或未接受过放射治疗患者的客观反应率分别为39.3%和52.2%。

2.2.2 色瑞替尼

是一种高度选择性的ALK抑制剂，对ALK的抑制作用是克唑替尼的20倍，并且在临床前实验中对克唑替尼耐药的ALK突变同样有效。ASCEND-1研究纳入246例ALK+非小细胞肺癌患者，其中124例（50.4%）患者伴有脑转移，有98例脑转移患者接受了其他ALK抑制剂治疗。色瑞替尼在伴有脑转移患者中的脑客观反应率和疾病控制率分别为34.5%（95%CI:17.9~54.3）和58.6%（95%CI:38.9~76.5）；而按照是否预先使用其他ALK抑制剂进行分组时，研究者发现预先使用ALK抑制剂患者的客观反应率和疾病控制率分别为29.2%和60.0%；而未使用ALK抑制剂患者的客观反应率为58.3%和60.0%。说明色瑞替尼对于ALK+非小细胞肺癌脑转移患者是有效的，而且未接受其他ALK抑制剂的患者效果更明显。

2.3 第三代ALK-TKI

2.3.1 布加替尼 (brigatinib)

是新一代ALK抑制剂。美国食品和药品管理局（FDA）2016年5月批准其用于治疗进展期ALK+转移性非小细胞肺癌患者。近期的两项临床试验主要研究了布加替尼在ALK+非小细胞肺癌脑转移患者中的疗效。NCT01449461试验中79例AL

K+非小细胞肺癌患者中有50例（63%）患者伴有脑转移，其中有27例（54%）预先接受脑放射治疗，46例（92%）预先接受了克唑替尼治疗，在可测量的（≥10mm）脑转移灶患者中，脑转移灶的客观反应率为53%（8/15例，95%CI:27~79），接受放疗与未接受放疗亚组的客观反应率相似。

NCT02094573试验也得到了相似的结果，并证实布加替尼在ALK+、经克唑替尼治疗的非小细胞肺癌中取得了显著的颅内反应和持久的颅内PFS。

2.3.2 劳拉替尼 (lorlatinib)

劳拉替尼是ALK和CRos原癌基因1（ROS1）酪氨酸激酶的第三代抑制剂，具有较强的血脑屏障穿透性，2018年11月FDA批准其用于已使用其他ALK抑制剂的转移性ALK+非小细胞肺癌的治疗。目前尚缺乏劳拉替尼对于ALK+非小细胞肺癌脑转移的专门研究，近期一项II期临床试验分析了劳拉替尼在ALK+晚期非小细胞肺癌患者中的整体和颅内抗肿瘤活性。该试验入组了276例患者，分成6个组，分别为EXP1（30例未接受治疗的ALK+非小细胞肺癌患者），EXP2（27例接受克唑替尼治疗的ALK+非小细胞肺癌患者），EXP3A（32例接受化疗的ALK+非小细胞肺癌患者），EXP3B（28例接受1种非克唑替尼ALK-TKI治疗伴或不伴化疗的ALK+非小细胞肺癌患者），EXP4（66例接受2种ALK-TKI治疗伴或不伴化疗的ALK+非小细胞肺癌患者），EXP5（46例接受3种ALK-TKI治疗伴或不伴化疗的ALK+非小细胞肺癌患者），EXP6（47例ROS1+ALK+非小细胞肺癌患者）。各组均包括伴有脑转移的病例，结果接受劳拉替尼的颅内客观反应率为53.1%~87.0%，表明劳拉替尼对于ALK+非小细胞肺癌脑转移有一定的疗效。

3. 展望

综上所述，尽管血脑屏障的存在是药物穿透入脑的主要挑战，新一代的靶向药物已经在提高血脑屏障的通透性方面取得了进步，并在控制脑转移病灶方面取得了令人鼓舞的结果。随着肿瘤分子生物学及基因测序技术的进步，越来越多的靶向药物会运用到非小细胞肺癌脑转移患者的个体化治疗中，靶向药物在非小细胞肺癌脑转移治疗中发挥的作用会越来越大。但也应意识到，靶向药物与放化疗联合的疗效、长远期的不良反应及靶向药物耐药后替代药物的选择等诸多问题尚未达成明确的共识，必需进行大量前瞻性多中心临床试验，只有积累足量的临床数据，才能为非小细胞肺癌脑转移患者找到最佳的治疗方案。

来源：宋昆,吕一正,徐铭,徐宏治.非小细胞肺癌脑转移的靶向药物治疗研究进展[J].中国临床神经科学,2019,27(05):585-591.

(本网站所有内容，凡注明来源为“医脉通”，版权均归医脉通所有，未经授权，任何媒体、网站或个人不得转载，否则将追究法律责任，授权转载时须注明“来源：医脉通”。本网注明来源为其他媒体的内容为转载，转载仅作观点分享，版权归原作者所有，如有侵犯版权，请及时联系我们。)

通知

因平台部分内容仅支持执业医师查看，为保障您及时获取指南，用药信息等内容，特邀请您进行医师认证。

[点我认证](#)

您还没有登录，登录后即可参与讨论

[添加表情](#)

[发表](#)

[关于我们](#)

[联系我们](#)

[隐私政策](#)

[版权声明](#)

[免责声明](#)

[资格证书](#)

[公司产品](#)

[诚聘英才](#)

[网站帮助](#)

(京) -非经营性-2018-0300 京公网安备11010502036930 京ICP备13043379号-5 ©2005-2020 medlive.cn,all rights reserved