

驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移靶向治疗新进展

王美才 综述 杨志雄, 吴爱兵 审校

广东医科大学, 广东 湛江 524000

【摘要】 肺癌是胸部肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一,分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中后者占肺癌的 80%~85%。驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者发生脑转移的概率更高,预后不佳,若得到有效的治疗,其中位生存时间也仅有 4~12 个月。随着精准分子靶向治疗时代的发展,靶向治疗在驱动基因阳性的非小细胞肺癌脑转移患者中逐渐成为人们研究的热点,并取得令人满意的结果。本文主要对驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移靶向治疗新进展作一综述。

【关键词】 非小细胞肺癌;脑转移;驱动基因阳性;靶向治疗;进展

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)21-2842-07

Recent advances in targeted therapy for brain metastasis of driving gene-positive non-small cell lung cancer.

WANG Mei-cai, YANG Zhi-xiong, WU Ai-bing. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the chest, which is divided into small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, of which the latter accounts for 80% to 85% of lung cancer. Patients with driving gene-positive non-small cell lung cancer have higher probability of brain metastasis and poor prognosis. If effective treatment is given, the median survival time of the patients is only 4~12 months. With the development of the era of precise molecular targeted therapy, targeted therapy has gradually become the focus of research among patients with brain metastasis of non-small cell lung cancer with positive driving genes, and achieved satisfactory results. This article mainly reviews the new progress of targeted therapy for brain metastasis of non-small cell lung cancer with positive driving gene.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Brain metastasis; Driving gene-positive; Targeted therapy; Advances

肺癌是胸部肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在全世界恶性肿瘤中排第一位^[1]。有文献报道,肺癌患者在病程进展中有 25.4%~65.0% 的患者可发生脑转移,其中存活 2 年以上的肺癌患者脑转移发生率高达 80%^[2]。肺癌的主要组织学类型是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),该类型占肺癌的 80%~85%^[3]。而驱动基因突变阳性的非小细胞肺癌患者脑转移的发生率高于阴性者,分别为 31.4% 和 19.7%^[4-5]。并且发生脑转移患者预后较差,若不进行有效治疗,其存活时间仅为 1~2 个月,若得到有效的治疗,其中位生存时间也仅有 4~12 个月,而接受全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)的患者中位生存时间为 3~6 个月^[6]。发生脑转移的患者临床上可表现为发作性头痛、呕吐,视力及记忆力下降,甚至出现癫痫、失语及偏瘫等,降低患者的生活质量^[7]。近年来,随着靶向药物的研究进展,在治疗携带某些特定驱动基因如表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)等的非小细胞肺癌脑转移患者中取得一定疗效,对控制颅内转移病灶均有一定的作用。本文将对驱动基因突变阳性非小细胞肺癌脑转移靶向治疗的最新进展作一简要综述。

1 肺癌脑转移的发生过程及其发病机制

晚期肺癌脑转移的发生过程极其复杂,因为肺血管和椎静脉之间有吻合支相通,在患者产生剧烈的咳嗽以及呼吸运动后,胸腔内的压力会明显升高,使脱落的肺部肿瘤细胞未经肺部毛细血管的过滤进入脑组织,从而造成脑转移,这也是肺癌脑转移发生率较高的原因之一^[8]。其次,肺部血管和淋巴管网较丰富,肿瘤细胞容易入侵血管和淋巴管而转移,因脑的血供量约占体循环的 1/5,发生脑转移的机会更高,其中,有 80% 转移至大脑半球,10%~15% 发生在小脑,而脑干区域只有 5%^[9]。目前肺癌脑转移的发病机制尚未成定论,总结如下:(1)脑转移瘤组织中微血管内皮细胞上的钙激活钾通道开放使血脑屏障透过率增加^[10];(2)可通过组织蛋白酶 S 以及神经肽 P 物质发挥调节作用使血脑屏障透过率增加^[11-12];(3)癌胚抗原(CEA)、肿瘤抑制基因、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)等的表达异常^[13];(4)血管内皮生长因子(VEGF)-血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)信号传导通路可诱导产生新血管,为肿瘤细胞的转移创造条件,研究表明 VEGF 表达率高与发生脑转移有关^[14]。

通讯作者:杨志雄,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:yangzhixiong068@126.com

2 靶向药物治疗

随着精准医学时代的不断发展,靶向药物在各种恶性肿瘤治疗中越来越成为人们选择和深入研究的热点。靶向药物治疗是指在基因水平上,对已经明确的致癌位点进行针对性药物设计,药物在体内可选择性地与相应的基因突变位点相结合,达到杀灭肿瘤细胞的目的,但对肿瘤周围正常组织没有影响。靶向药物分子量小,更易通过血-脑屏障,有助于药物在脑组织内发挥作用,达到杀灭肿瘤细胞的目的^[15]。有研究显示,在非小细胞肺癌中驱动基因表达阳性,如携带EGFR、ALK的患者发生脑转移的概率会更高^[16]。在NSCLC患者中有10%~30%会有EGFR突变,30%~50%的患者存在ALK基因突变,且约5%的ALK突变患者会发现脑转移,在EGFR基因突变的患者中,初次确诊是肺癌的脑转移发生率为25%,在确诊两年后升到40%^[17]。这为临床上选择靶向药物治疗提供了理论指导。

2.1 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)

2.1.1 第一代EGFR-TKI 第一代EGFR-TKI代表药物有厄洛替尼(Erlotinib,特罗凯)、吉非替尼(Gefitinib,易瑞沙)及我国自行研发的埃克替尼(Icotinib,凯美纳)。系列Meta分析结果显示,在治疗NSCLC EGFR基因突变的患者中,这三种药物(Erlotinib、Gefitinib和Icotinib)的治疗效果无明显差异,但是可能在药物副作用方面或许会存在差异^[18-19]。对于NSCLC EGFR阳性脑转移患者,目前奥希替尼或许是最佳的选择,而厄洛替尼次之。厄洛替尼分子量小,具有高选择性,血-脑屏障透过率明显高于吉非替尼(5.1% vs 1%~3%)^[20]。美国NCCN指南将厄洛替尼作为NSCLC EGFR基因突变并发生转移患者的一线治疗药物。有研究发现NSCLC EGFR突变患者使用吉非替尼发生脑转移后,予更换厄洛替尼临床获益,患者脑脊液中肿瘤细胞明显减少^[21]。CTONG 0803研究表明,厄洛替尼(150 mg/d)治疗无症状EGFR突变的NSCLC脑转移患者,其中位无疾病进展生存期(PFS)为15.2个月^[22]。一项回顾性研究中显示,一线使用埃克替尼患者脑转移发生率明显低于化疗组,其安全性优于全脑放疗^[23]。BRAIN研究是一项全球多中心、随机开放的Ⅲ期临床试验,共纳入176例NSCLC EGFR阳性脑转移的患者,随机分为埃克替尼组(125 mg, tid)或WBI(30 Gy, 10 F)±化疗组(同步或序贯化疗4~6个周期);结果显示,在中位随访期为16.5个月之时,两组(埃克替尼组, WBI±化疗组)患者的颅内无疾病进展生存期(iPFS)分别为10.0个月和4.8个月,且在安全性方面,两组(埃克替尼组, WBI±化疗组)发生3级以上不良事件的发生率分别为8% (7/85)和38% (28/73),说明埃克

替尼对NSCLC EGFR阳性脑转移的患者有一定的疗效和较好的安全性,可有效延长患者iPFS^[24]。

2.1.2 第二代EGFR-TKI 阿法替尼(Afatinib)、达克替尼(Dacomitinib,商品名:多泽润)均是第二代EGFR-TKI。目前关于第二代EGFR-TKI在治疗肺癌脑转移中疗效评价的研究较少。WU等^[25]的研究显示,对于NSCLC脑转移的患者,阿法替尼较化疗可有效延长患者的PFS(11.1个月 vs 5.4个月)。SCHULER等^[26]的研究结果亦显示,在肺癌脑转移患者中,接受阿法替尼治疗较化学治疗可延长患者的PFS(8.2个月)。有研究显示第一代EGFR-TKI治疗失败后接受阿法替尼治疗仍可获益。目前,达克替尼已获得FDA批准用于一线治疗 exon19Del 或 exon21-L858R 突变的转移性NSCLC患者。一项随机Ⅲ期临床研究ARCHER-1050中纳入了452例EGFR突变的ⅢB/Ⅳ期或复发性无脑转移的非小细胞肺癌患者,结果显示,一线口服达克替尼组的患者中位PFS较吉非替尼组延长5.5个月,且降低疾病进展风险41%,中位生存期(OS)分别为34.1个月和26.8个月,其中,30个月的OS率分别为56.2%和46.3%^[27]。由于ARCHER-1050研究没有入组脑转移患者,所以无法评价达克替尼对脑转移的疗效。目前,达克替尼治疗进展期肺癌脑转移患者的全球试验在进行中,期待其在肺癌脑转移的治疗效果。

2.1.3 第三代EGFR-TKI 奥希替尼(Osimertinib,泰瑞沙)、阿美替尼(Almonertinib,阿美乐)、伏美替尼(Furmonertinib)是第三代EGFR-TKI。大多数使用第一代或第二代EGFR-TKI的晚期NSCLC患者在1年内会产生耐药,导致肿瘤进展,其耐药机制常见于EGFR T790M突变,占50%~60%^[28]。奥希替尼在脑组织细胞中较第一代及第二代EGFR-TKI血-脑屏障穿透率更强,大于50%,被认为是治疗晚期NSCLC EGFR T790M突变的标准^[29-30]。AURA-3研究中,奥希替尼对一线EGFR-TKI治疗后进展且有T790M突变的NSCLC脑转移患者较培美曲塞+铂类可有效延长患者的中位PFS(10.1个月 vs 4.4个月),且可以提高患者的客观缓解率(ORR)(71% vs 31%)^[31]。SORIA等^[32]研究发现奥希替尼治疗NSCLC EGFR T790M突变患者的缓解率达到80%,中位PFS为18.9个月,其中,18个月的生存率达83%。AURA-2研究中显示,奥希替尼二线用于既往接受EGFR-TKIs治疗后进展的T790M突变患者,其中位PFS为12.3个月,而ORR为62%,疾病控制率(DCR)高达90%^[33]。OCEAN研究显示,对于T790M突变的肺癌脑转移患者在放疗前接受奥希替尼治疗,其颅内ORR为70%,颅内中位PFS为7.1个月^[34]。与其他TKIs相比,高剂量奥希替尼(160 mg/d)对肺癌脑转移患者疗效更佳,其颅内ORR为70%,颅内中位

PFS 达 11.7 个月^[35]。近年来,由于诊断技术的不断进步和靶向药物的应用延长了晚期肺癌患者的生存时间,肺癌脑膜转移的发病率逐渐上升,但在临床上仍存在“诊断难”和“治疗难”的问题。在 AURA 系列研究(AURA 扩展队列、AURA2、AURA3 及 AURA17)^[36]中挑选出 22 例 T790M 突变的脑膜转移(LM)晚期 NSCLC 患者进行分析,该部分患者均接受奥希替尼(80 mg/qd)治疗,结果显示,脑膜转移灶的 ORR 达到了 55% (12/22),DCR 为 91%,其中 6 例(27%)为 CR,其中位 PFS 为 11.1 个月,而中位 OS 达 18.8 个月。一项前瞻性研究[BLOOM (AZD9291)]中纳入了 41 例 NSCLC EGFR 突变阳性并伴有脑膜转移的患者(其中 T790M 阳性患者 20 例),口服大剂量奥希替尼(160 mg/d)治疗,结果显示,脑膜转移灶的 ORR 达到了 62%,其中 12 例达完全缓解(CR),11 例达部分缓解(PR),经双盲独立实验室评估,脑膜转移的中位生存期 DCR 达 15.2 个月;该部分患者的整体中位 PFS 和中位 OS 分别为 8.6 个月和 11.0 个月;有 57% (21 例)的患者脑神经功能从中轻度异常恢复至正常,28% (11/40)的患者接受奥希替尼(160 mg/d)治疗后,脑脊液中未发现肿瘤细胞,提示大剂量奥希替尼对控制肺癌脑转移有显著疗效^[37]。阿美替尼是我国自主研发的第一个三代 EGFR-TKI,也是全球首个二线治疗药物中,其中位 PFS 超过 1 年的第 3 代 EGFR-TKI。主要用于经第一代 EGFR-TKI 治疗之后出现疾病进展,且伴有 T790M 突变的 NSCLC 患者。在 2019 年世界肺癌(WCLC)大会上,公布了阿美替尼的 II 期临床试验(APOLLO)结果,该研究共纳入包括我国大陆(189 例患者)和台湾地区(55 例患者)的 244 例患者接受阿美替尼(110 mg/d)治疗,经独立评审委员会(ICR)评估的结果显示,阿美替尼用于二线治疗 EGFR T790M 阳性晚期 NSCLC 患者,其 PFS 为 12.3 个月,而 ORR 为 68.4%,DCR 为 93.4%。亚组分析显示,在基线有脑转移的患者中,接受阿美替尼治疗后,其颅内 ORR 和 DCR 分别为 60.9% 和 91.3%,颅内中位 PFS 为 10.8 个月,经阿美替尼治疗 6~12 周后在影像学上可观察到脑转移病灶明显缩小甚至消失^[38]。期待阿美替尼 III 期临床研究结果能为晚期肺癌患者带来更多选择。伏美替尼(艾弗沙)亦是我国自主研发的第三代 EGFR-TKI,并于 2021 年 3 月在国内获批用于治疗曾经接受 EGFR-TKI 治疗后出现进展且 T790M 阳性的晚期 NSCLC 患者。伏美替尼引入三氟乙氧基吡啶结构,使其具有抗肿瘤双活性,即伏美替尼及其主要代谢产物(AST5902)均有高活性,且均可“入脑”发挥抗肿瘤活性。在伏美替尼 II b 期临床研究结果中显示,接受伏美替尼(80 mg/d)治疗的 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者,其 ORR 为 74%,DCR 高达 94%,中位 PFS 为 9.6 个月。亚组分析显示,

合并有脑转移的患者接受伏美替尼治疗后,其颅内 ORR 达到 66%,颅内 DCR 高达 100%,颅内 PFS 为 11.6 个月^[39]。在今年召开的第 21 届世界肺癌大会(WCLC)上更新了伏美替尼 I~II 期剂量扩展研究的脑转移人群数据显示,接受伏美替尼(80 mg/d)治疗组的颅内 ORR 为 60.0%,而接受伏美替尼(160 mg/d)治疗组的颅内 ORR 高达 84.6%,颅内 DCR 达 100%,说明增加伏美替尼的治疗剂量或许对控制脑部转移灶效果会更好^[40]。

2.2 ALK-TKI (间变性淋巴瘤激酶基因抑制剂) ALK 基因突变在肺癌脑转移中阳性率高达 30%~50%^[41],其中最常见的是 EML4-ALK 融合基因,在 2%~7% 的患者中可检测到^[42],为肺癌脑转移 ALK-TKI 治疗提供了理论基础。

2.2.1 第一代 ALK-TKI 代表药物主要是克唑替尼(Crizotinib),虽然克唑替尼通过血-脑屏障的渗透率很低,在 III 期临床试验(PROFILE 1014)中显示,克唑替尼比标准化疗方案(铂类+培美曲赛)更能控制脑转移,其中位 PFS 分别为 10.9 个月和 7.0 个月,ORR 分别为 74%和 45%,DCR 提高了 31%^[43]。大型回顾性研究 PROFILE 1005 和 PROFILE 1007 中纳入 ALK 阳性无症状肺癌脑转移患者,给予克唑替尼 250 mg,每天两次,初治患者与复发患者相比,颅内 DCR 分别为 56%和 62%,颅内 mPFS 分别为 7 个月和 13.2 个月,表明 ALK 阳性 NSCLC 脑转移患者在既往接受治疗后,二线采用克唑替尼治疗的效果更好^[44-46]。

2.2.2 第二代 ALK-TKI 代表药物有色瑞替尼(Ceritinib)、阿来替尼(Alectinib)、布加替尼(Brigatinib)、恩沙替尼(Ensartinib,X-396,贝美纳)。色瑞替尼又被译为赛瑞替尼,临床上主要用于一线治疗或者接受克唑替尼治疗耐药后的 NSCLC ALK 突变阳性的患者。一项 III 期(ASCEND-4)研究中,ALK 阳性 NSCLC 患者一线接受色瑞替尼治疗与铂类化疗相比,结果显示,色瑞替尼具有更好的疗效,其 ORR 明显升高(72.5% vs 26.7%),中位 PFS 分别为 16.6 个月和 11.1 个月^[47]。另外,在 ASCEND-5 研究中,NSCLC ALK 阳性的患者在使用克唑替尼耐药后再接受色瑞替尼治疗,其总体的 ORR 为 39.1%,中位 PFS 为 5.4 个月^[48]。阿来替尼又译为艾乐替尼(商品名:阿雷替尼),阿来替尼具有强效、高选择性及较好的血-脑屏障渗透率^[49]。主要针对 EML4-ALK 融合基因,临床上常用于一线治疗或者克唑替尼耐药后的 ALK 阳性 NSCLC 患者。目前,美国 NCCN 指南、中国 CSCO 肺癌指南已经推荐阿来替尼用于一线治疗,而且作为优先选择^[50-51]。一项包括 21 例 ALK 阳性的肺癌脑转移患者的研究中,给予阿来替尼治疗后,其颅内病灶的有效率为 52%,其中 6 例达 CR,8 例达 SD^[52]。在 III 期研究(ALEX)中结果显示,

ALK阳性的NSCLC患者一线接受阿来替尼和克唑替尼对比,其中位PFS分别为25.7个月和10.4个月,而颅内ORR分别为81%和50%^[53]。在2020年ASCO更新的数据中显示,基线无脑转移的患者中,两组(阿来替尼组和克唑替尼组)的中位PFS均有延长,分别为38.6个月和14.8个月;基线有脑转移的患者中,两组(阿来替尼组和克唑替尼组)的中位PFS亦有延长,分别为25.4个月和7.4个月,提示一线接受阿来替尼治疗较克唑替尼可以更好地控制颅内转移灶。布加替尼又译为布格替尼,常用于克唑替尼耐药或进展后的ALK阳性NSCLC患者,其颅内反应率为53%~67%,中位PFS达1年以上^[54]。一项I/II期临床试验中,对于ALK突变的肺癌脑转移患者,可测量脑转移病灶较不可测量脑转移病灶患者总体缓解率更高(53% vs 35%),颅内中位PFS为15.6个月^[55]。另一项III期研究(ALTA-1L)显示,布加替尼较克唑替尼一线治疗NSCLC ALK突变阳性的患者,其中位PFS分别为未达到和9.8个月,而颅内ORR分别为78%和29%^[56]。亚组分析显示,在基线没有脑转移的患者中,两组(布加替尼组、克唑替尼组)的中位PFS分别为29.4个月和12.9个月;而在基线有脑转移的患者中,两组(布加替尼组、克唑替尼组)的中位PFS分别为未达到和5.9个月,提示布加替尼较克唑替尼在控制全身疾病及颅内转移灶的疗效更好。恩沙替尼是一种新型强效、具有高选择性的新一代ALK-TKI,是中国第一个用于治疗ALK突变阳性晚期NSCLC的国产I类新药,并于2020年11月17日被国家药品监督管理局(NMPA)批准正式上市。临床上主要用于使用一线克唑替尼治疗之后发生进展或者对克唑替尼不耐受的NSCLC ALK阳性的患者。恩沙替尼II期临床研究在中国27个中心开展,纳入符合条件的晚期ALK阳性、接受克唑替尼治疗进展的NSCLC患者,在随后更新的研究数据中显示,恩沙替尼(225 mg/d)用于二线治疗克唑替尼耐药的NSCLC ALK突变阳性的患者,其整体ORR为52.6%,DCR为87.8%,中位PFS达11.2个月,而颅内ORR为71.4%,颅内DCR高达95.2%,表明恩沙替尼可能对伴有脑转移的NSCLC ALK突变阳性的患者治疗效果更佳^[57]。一项多中心、随机、开放的III期临床研究(eXalt3研究, NCT02767804)中,于2016年7月25日至2018年11月12日期间纳入290例ALK阳性且未接受任何ALK-TKI治疗的晚期NSCLC患者,主要评价恩沙替尼对比克唑替尼一线应用于晚期NSCLC ALK阳性患者的有效性以及安全性^[58]。在2020年8月8日WCLC大会上发布了恩沙替尼一线III期eXalt3试验中期分析结果显示,在意向治疗(ITT)人群中,恩沙替尼组较克唑替尼组中位PFS更长(25.8个月 vs 12.7个月, HR=0.51, P=0.0001), ORR分别为74% vs 67%。而在改良

的ITT (mITT)人群中,恩沙替尼组较克唑替尼组中位PFS为未达到 vs 12.7个月, ORR分别为75% vs 68%, CR分别为14% vs 6%。从颅内应答率方面来看,恩沙替尼组与克唑替尼组颅内ORR分别为64% vs 21%,在基线无脑转移的患者中,两组(恩沙替尼组、克唑替尼组)患者的中位PFS分别为未达到 vs 16.6个月,而其36个月的PFS率分别是61%和25%;在基线存在脑转移的患者中,两组(恩沙替尼组、克唑替尼组)患者的中位PFS分别为11.8个月 vs 7.5个月,其颅内ORR分别为54% vs 19%。数据截至2020年12月8日,恩沙替尼组中位PFS更新为31.1个月,且两年的总生存率高达78%^[59]。2021年7月13日,新增的恩沙替尼适应证已获得NMPA的受理,即恩沙替尼用于一线治疗晚期NSCLC ALK阳性的患者。目前,恩沙替尼III期试验仍在进行中,既往I/II期研究显示恩沙替尼对肺癌脑转移有效,期待更多恩沙替尼在治疗肺癌脑转移方面的数据以为临床提供参考。

2.2.3 第三代ALK-TKI 代表药物有劳拉替尼(Lorlatinib)。劳拉替尼具有选择性,血脑屏障透过率高达60%,常用于第一或第二代ALK-TKI耐药或者进展的ALK阳性NSCLC患者,其颅内反应率为42%^[60]。B7461001研究中纳入215例NSCLC ALK阳性患者,其中基线有脑转移患者89例(69%),接受一种或多种ALK-TKI治疗后耐药或进展给予劳拉替尼治疗,结果显示颅内转移病灶ORR为60%,其中CR为21%, PR为38%,中位无进展时间为19.5个月^[61]。在一项II期扩展研究中显示,NSCLC ALK基因突变阳性患者一线接受劳拉替尼治疗,其总体ORR达90.0%,颅内ORR为66.7%;在既往使用克唑替尼治疗失败后再接受劳拉替尼治疗,其总体ORR为69.5%,颅内ORR达87.0%;而在既往使用第二代ALK-TKI治疗耐药后再接受劳拉替尼治疗,其总体ORR为47.0%,颅内ORR达63.0%,提示或许劳拉替尼对控制颅内转移病灶有较好的疗效^[62]。期待更多劳拉替尼在肺癌脑转移方面的数据。

2.3 血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂 肿瘤组织周围有许多新生血管,可为肿瘤细胞提供丰富的营养支持,这也是肿瘤快速增长最重要的原因之一。而抗血管生成药物可以通过抑制肿瘤营养血管形成,降低肿瘤的营养成分,亦可以使肿瘤组织的血管变得正常,使其他药物更容易进入肿瘤组织内部,从而起到增强疗效的效果,延长患者的生存时间。贝伐珠单抗(Bevacizumab)是重组人单克隆抗体,与血管内皮生长因子(VEGF)特异性结合,阻断VEGF与其受体结合,进而抑制肿瘤新生血管生成,达到抗肿瘤作用。贝伐珠单抗已批准用于晚期或复发性非鳞状细胞NSCLC患者,与化疗联合治疗晚期NSCLC脑转移是

安全、有效的,患者耐受性好,且不会增加脑出血的发生风险^[63]。STEFANO 等^[64]研究表明,贝伐珠单抗联合培美曲塞和卡铂一线治疗晚期 NSCLC 伴有症状的脑转移患者,其 ORR 为 66.7%, mPFS 为 8.2 个月, mOS 为 14.0 个月。一项纳入 159 例患者的回顾性研究结果显示,贝伐珠单抗+化学药物治疗晚期非小细胞肺癌患者,其脑转移的发生率显著降低(14% vs 31%)^[65]。一项荟萃分析显示,贝伐珠单抗+培美曲塞二线治疗晚期肺癌脑转移患者,其中位 PFS 为 7.2 个月,中位 OS 为 14.8 个月^[66]。另外有文献报道,贝伐珠单抗较单独使用紫杉醇或卡铂化疗可以明显提高肺癌脑转移患者的反应率,延长患者的 PFS 及 OS^[67]。目前仍有许多关于贝伐珠单抗的研究在进行当中,其研究结果值得期待。

2.4 安罗替尼 安罗替尼(Anlotinib, 商品名:福可维)是一类口服、新型的国产小分子靶向药物,有多个治疗靶点,可通过抑制 VEGFR (血管内皮生长因子受体)、PDGFR (血小板衍生生长因子受体)、FGFR (成纤维细胞生长因子受体)等发挥抗肿瘤作用。在 2018 年被 FDA 批准用于三线治疗晚期 NSCLC 患者。一项 III 期试验(ALTER0303)中纳入了 437 例晚期 NSCLC 患者[294 例接受安罗替尼(12 mg/d, 服 14 d 停 7 d)治疗, 143 例接受安慰剂治疗],其中有 97 例(22.2%)患者基线存在脑转移,结果显示,基线有脑转移的患者中,两组患者(安罗替尼组 vs 安慰剂组)的中位 PFS 分别为 4.17 个月和 1.3 个月,中位 OS 分别为 8.57 个月和 4.55 个月,其中,安罗替尼组中(有脑转移患者 14 例)患者颅内 ORR 为 14.3%, DCR 为 85.7%, 部分缓解(PR)为 2 例(14.3%), 疾病稳定(SD)为 10 例(71.4%), 而疾病进展(PD)为 2 例(14.3%);在基线无脑转移的患者中,两组患者(安罗替尼组 vs 安慰剂组)的中位 PFS 分别为 4.53 个月和 1.37 个月,中位 OS 分别为 9.93 个月和 6.8 个月;说明安罗替尼可以有效延缓肺癌脑转移患者颅内转移灶的进展,从而延长患者的生存时间^[68]。

3 小结

综上所述,NSCLC 脑转移患者预后较差,生存时间短,目前尚无标准的治疗方法,但驱动基因突变阳性的 NSCLC 脑转移患者在分子靶向治疗方面正逐步取得进展。目前对于肺癌脑转移的治疗尚存在许多争议,如有症状的肺癌脑转移患者是否需要放疗联合靶向或抗血管生成治疗,放疗方式如 WBRT、立体定向放疗(SRS)、同步加量调强放疗(SMART)及其剂量又该如何选择,联合治疗的时机又该如何选择才可以达到最佳疗效;而对于无症状的肺癌脑转移患者是否需使用 TKI 治疗,临床是否能获益。另外,肺癌脑转移除了脑实质转移还有脑膜转移,临床上肺癌脑膜转移的诊断及治疗仍是难题,目前可根据头部 MRI 及脑脊液

诊断,但确诊率低,患者生存时间短,有临床试验证明奥希替尼有效,但仍需进行更深入的研究获得更多的数据,期待专门针对肺癌脑转移的新药问世,以期为 NSCLC 脑转移患者带来更多希望。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] YOUSEFI M, BAHRAMI T, SALMANINEJAD A, et al. Lung cancer-associated brain metastasis: molecular mechanisms and therapeutic options [J]. Cell Oncol (Dordr), 2017, 40(5): 419-441.
- [3] DOMINGUES D, TURNER A, SILVA MD, et al. Immunotherapy and lung cancer: current developments and novel targeted therapies [J]. Immunotherapy, 2014, 6(11): 1221-1235.
- [4] 张爽, 柳菁菁, 杨长良, 等. 驱动基因阴性非小细胞肺癌脑转移免疫治疗的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(8): 610-614.
- [5] IUCHI T, SHINGYOJI M, ITAKURA M, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations [J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(4): 674-679.
- [6] SINGH M, VENUGOPAL C, TOKAR T, et al. Therapeutic targeting of the premetastatic stage in human lung-to-brain metastasis [J]. Cancer Res, 2018, 78(17): 5124-5134.
- [7] WANG W, SUN X, HUI Z. Treatment optimization for brain metastasis from anaplastic lymphoma kinase rearrangement non-small-cell lung cancer [J]. Oncol Res Treat, 2019, 42(11): 599-606.
- [8] 吴洪波, 徐丽艳, 武玮, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(1): 80-83.
- [9] OH Y, TAYLOR S, BEKELE BN, et al. Number of metastatic sites is a strong predictor of survival in patients with nonsmall cell lung cancer with or without brain metastases [J]. Cancer, 2009, 115(13): 2930-2938.
- [10] 李晓霞, 李文良, 马勇杰. 肺癌脑转移分子机制的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(5): 387-391.
- [11] RODRIGUEZ PL, JIANG S, FU Y, et al. The proinflammatory peptide substance P promotes blood-brain barrier breaching by breast cancer cells through changes in microvascular endothelial cell tight junctions [J]. Int J Cancer, 2014, 134(5): 1034-1044.
- [12] SEVENICH L, BOWMAN RL, MASON SD, et al. Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(9): 876-888.
- [13] 韩海林. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移患者临床疗效[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(5): 788-791.
- [14] HANIBUCHI M, KIM SJ, FIDLER IJ, et al. The molecular biology of lung cancer brain metastasis: an overview of current comprehensions and future perspectives [J]. J Med Invest, 2014, 61(3-4): 241-253.
- [15] 韩松岩, 李红卫, 杨卫华, 等. 靶向治疗联合化疗治疗肺癌脑转移患者的临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(z1): 84-86.
- [16] 陈煜. 靶向治疗联合化疗同步治疗在肺癌脑转移患者中的临床效果研究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(6): 12-14.

- [17] 贾敬好, 王静, 杨海芳, 等. 肺癌脑转移放疗联合替莫唑胺或靶向药物疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S1): 123-124.
- [18] HAALAND B, TAN PS, DE CASTRO G JR, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(6): 805-811.
- [19] HASPINGER ER, AGUSTONI F, TORRI V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94(2): 213-227.
- [20] TOGASHI Y, MASAGO K, FUKUDO M, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(7): 950-955.
- [21] MASUDA T, HATTORI N, HAMADA A, et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(6): 1465-1469.
- [22] WU YL, ZHOU C, CHENG Y, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 993-999.
- [23] ZHAO X, ZHU G, CHEN H, et al. Efficacy of icotinib versus traditional chemotherapy as first-line treatment for preventing brain metastasis from advanced lung adenocarcinoma in patients with epidermal growth factor receptor-sensitive mutation [J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(3): 1127-1131.
- [24] YANG JJ, ZHOU C, HUANG Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 707-716.
- [25] WU YL, ZHOU C, HU CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-222.
- [26] SCHULER M, WU YL, HIRSH V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3): 380-390.
- [27] WU YL, CHENG Y, ZHOU X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [28] SEQUIST LV, WALTMAN BA, DIAS-SANTAGATA D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26.
- [29] KIM D, YANG J, CROSS D, et al. Preclinical evidence and clinical cases of AZD9291 activity in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) brain metastases (BM) [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(4): iv146-iv164.
- [30] PLANCHARD D, BROWN KH, KIM DW, et al. Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(4): 767-776.
- [31] MOK TS, WU YL, AHN MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640.
- [32] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
- [33] YANG JC, AHN MJ, KIM DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1288-1296.
- [34] WAKUDA K, YAMAGUCHI H, KENMOTSU H, et al. A phase II study of Osimertinib for patients with radiotherapy-naïve CNS metastasis of non-small cell lung cancer: treatment rationale and protocol design of the OCEAN study (LOGIK 1603/WJOG 9116L) [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 370.
- [35] WU YL, AHN MJ, GARASSINO MC, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(26): 2702-2709.
- [36] AHN MJ, CHIU CH, CHENG Y, et al. Osimertinib for patients with leptomeningeal metastases associated with EGFR T790M-positive advanced NSCLC: the AURA leptomeningeal metastases analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 637-648.
- [37] YANG JCH, KIM SW, KIM DW, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: the BLOOM study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6): 538-547.
- [38] LU S, WANG Q, ZHANG GJ, et al. OA02.03 The third generation EGFR inhibitor (EGFR-TKI) HS-10296 in advanced NSCLC patients with resistance to first generation EGFR-TKI [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14: S208-S209.
- [39] SHI Y, HU X, ZHANG S, et al. Efficacy, safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b, multicentre, single-arm, open-label study [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 829-839.
- [40] SHI Y, ZHANG S, HU X, et al. Safety, clinical activity, and pharmacokinetics of alflutinib (AST2818) in patients with advanced NSCLC with EGFR T790M mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 1015-1026.
- [41] SIMOFF MJ, LALLY B, SLADE MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e455S-e497S.
- [42] SHAW AT, KIM DW, MEHRA R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1189-1197.
- [43] SOLOMON BJ, KIM DW, WU YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2251-2258.
- [44] COSTA DB, SHAW AT, OU SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1881-1888.

- [45] BLACKHALL F, ROSS CAMIDGE D, SHAW AT, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2017, 2(3): e000219.
- [46] BLACKHALL F, KIM DW, BESSE B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(11): 1625-1633.
- [47] SORIA JC, TAN DSW, CHIARI R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917-929.
- [48] SHAW AT, KIM TM, CRINÒ L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 874-886.
- [49] GADGEEL SM, GANDHI L, RIELY GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1119-1128.
- [50] TOMASINI P, EGEE J, SOUQUET-BRESSAND M, et al. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13: 1753466619831906.
- [51] ANDO K, AKIMOTO K, SATO H, et al. Brigatinib and alectinib for ALK rearrangement-positive advanced non-small cell lung cancer with or without central nervous system metastasis: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 942.
- [52] OU SH, GADGEEL S, CHIAPPORI AA, et al. Consistent therapeutic efficacy of CH5424802/RO5424802 in brain metastases among crizotinib-refractory ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in an ongoing phase I/II study (AF-002JG/NP28761, NCT01588028) [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8 (Suppl 2): abstr O16.07.
- [53] MOK T, CAMIDGE DR, GADGEEL SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1056-1064.
- [54] REMON J, LE RHUN E, BESSE B. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small cell lung cancer patients: A continuing challenge in the personalized treatment era [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 128-137.
- [55] GETTINGER SN, BAZHENOVA LA, LANGER CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1683-1696.
- [56] GADGEEL S, PETERS S, MOK T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2214-2222.
- [57] YANG Y, ZHOU J, ZHOU J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1): 45-53.
- [58] SINGHI EK, HORN L. Background and rationale of the eXalt3 trial investigating X-396 in the treatment of ALK+ non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(18): 1781-1787.
- [59] HORN L, WANG Z, WU G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1617-1625.
- [60] SHAW AT, FELIP E, BAUER TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1590-1599.
- [61] SHAW AT, BAUER TM, DE MARINIS F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2018-2029.
- [62] SOLOMON BJ, BESSE B, BAUER TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1654-1667.
- [63] ZUSTOVICH F, FERRO A, LOMBARDI G, et al. Bevacizumab-based therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: preliminary results [J]. *Chemotherapy*, 2014, 60(5-6): 294-299.
- [64] STEFANO D, STAMATOPOULOU S, SAKELLAROPOULOU A, et al. Bevacizumab, pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of non-small cell lung cancer patients: Focus on patients with brain metastases [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4635-4642.
- [65] FU Y, HU J, DU N, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for preventing brain metastasis derived from advanced lung cancer [J]. *J Chemother*, 2016, 28(3): 218-224.
- [66] GUBENS MA, CHUANG JC, AKERLEY W, et al. A pooled analysis of advanced nonsquamous non-small cell lung cancer patients with stable treated brain metastases in two phase II trials receiving bevacizumab and pemetrexed as second-line therapy [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(1): 219-227.
- [67] SGAMBATO A, CASALUCE F, MAIONE P, et al. Cetuximab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): the showdown? [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(6): 578-580.
- [68] JIANG S, LIANG H, LIU Z, et al. The impact of anlotinib on brain metastases of non-small cell lung cancer: post hoc analysis of a phase III randomized control trial (ALTER0303) [J]. *Oncologist*, 2020, 25(5): e870-e874.

(收稿日期:2021-12-19)