

EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌伴脑转移靶向治疗研究进展

袁婉君 梅同华

重庆医科大学第一临床学院

【摘要】近年,肺癌在全球恶性肿瘤中始终稳居高位,其以非小细胞肺癌(NSCLC)为主,脑转移为其死亡的重要病因。EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者脑转移风险高,预后差。在分子靶向治疗运用越来越广泛的今天,EGFR-TKIs 对晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者在中枢神经系统上的疗效及安全性备受关注。本文将对各代 TKIs 在 EGFR 突变阳性的 NSCLC 伴脑转移患者中的疗效性及安全性相关研究进展做一综述。

【关键词】肺癌;脑转移;靶向治疗;EGFR-TKIs

【中图分类号】R730.231

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753(2021)01-159-02

一、背景

肺癌居全球恶性肿瘤之首,其中约 70-80% 为非小细胞肺癌(NSCLC)。多达 40% NSCLC 的患者病程中出现脑转移(BM),其致死率高,预后差。有研究显示,那些携带表皮生长因子受体(EGFR)突变的患者,脑转移发生风险可能更大^[1]。由于人体存在血脑屏障(BBB),许多系统性治疗对中枢神经系统的疗效欠佳。现今,对于 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌脑转移患者,全脑放射治疗(WBRT)、立体定向放射外科治疗(SRS)、EGFR-TKIs 等为常见治疗方案。因 EGFR-TKIs 服用方便、药物毒副作用小、在分子水平上的精准靶向治疗等优点,现已作为晚期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌的一线治疗。随着医药技术的飞速发展,现运用于临床的 EGFR-TKIs 包括 Gefitinib、Erlotinib、Afatinib、Osimertinib 等多种药物,但其中枢神经系统上的活性及疗效尚不清晰明确。本文将对不同 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 伴 BM 的疗效及治疗方案的选择进行阐述。

二、EGFR-TKIs 药物

1. 吉非替尼(Gefitinib)

吉非替尼为第一代 EGFR-TKI,是第一个被批准用于晚期 NSCLC 治疗的 EGFR-TKI。临床前资料显示,吉非替尼在灵长类动物大脑中的渗透率很低^[2]。在一些研究中通过计算脑脊液与血浆浓度比来评估药物穿过血脑屏障(BBB)的能力,吉非替尼的 BBB 穿透率为 1.3%^[3]。有研究发现,对于脑转移瘤患者,吉非替尼一线治疗的颅内客观缓解率(ORR)为 87.8%^[4]。在一项 II 期研究中,使用吉非替尼的中位颅内进展时间为 14.5 个月,OS 为 21.9 个月^[2]。在另一项回顾性临床研究中有类似结果^[5]。使用吉非替尼总体毒性较轻,包括 1/2 级皮肤毒性和腹泻^[6]。

2. 厄洛替尼(Erlotinib)

厄洛替尼也属于第一代 EGFR-TKI,与吉非替尼相似,其颅内渗透性差, BBB 穿透率 4.5%。但一项回顾性研究显示,17 名 EGFR 突变的 NSCLC 伴 BM 患者使用厄洛替尼 ORR 为 82.4%,中位颅内进展时间的为 11.7(95% CI 7.9-15.5)个月,OS 为 12.9 个月^[7]。另外一项 II 期开放性研究(CTONG-0803)中,其颅内 mPFS 为 10.1 个月,中位 OS 为 18.9 个月,总有效率为 58.3%^[8]。厄洛替尼最常见的副作用是皮疹和腹泻,约 18.7% 患者出现 3 级皮肤毒性,但可通过减少药物剂量降低毒性等级。

3. 阿法替尼(Afatinib)

随着第一代 EGFR-TKIs 的广泛运用,多数患者在 9-13 个月对其产生了耐药。其耐药机制主要是 EGFR 激酶结构域的点突变,特别是 T790M 突变。同时旁路途径的激活亦可导致耐药产生,如 C-Met 的扩增,因此诞生了第二代 TKIs^[9]。

阿法替尼,第二代不可逆的 EGFR-TKI。临床前研究已表明阿法替尼能够穿透 NSCLC 脑转移小鼠模型中的 BBB,尽管中枢神经系统中浓度低,仍能使颅内肿瘤消退^[2]。一项回顾性研究中,阿法替尼显示了 35% 的颅内反应率和 66% 的 DCR^[3]。在两项随机开放 III 期试验(LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6)的联合分析中,对比化疗,使用阿法替尼更能改善脑转移瘤患者 PFS(LUX-Lung 3:11.1VS 5.4 个月, $p = 0.1378$; LUX-Lung 6:8.2VS 4.7 个月, $p=0.1060$)。同时联合分析显示,阿法替尼组 PFS 明显好于化疗组(8.2 个月 VS 5.4 个月; HR, 0.50; $p=0.0297$),阿法替尼可显著提高脑转移瘤患者的 ORR^[10]。

4. 达考米替尼(dacomitinib)

达考米替尼属于第二代 EGFR-TKIs,是一种 PAN-ErbB 抑制剂。从临床前的模型来看,达考米替尼显示出良好的脑渗透性。近期一项研究调查了 EGFR-TKIs 在小鼠脑内的分布,本研究包括第一代 TKIs、afatinib、dacomitinib 和 osimertinib,结果显示 dacomitinib 和 osimertinib 可归类为高脑穿透性 EGFR 抑制剂^[9]。但关于达考米替尼在晚期 NSCLC 患者,特别是脑转移患者中其疗效及安全性如何,现缺乏足够的临床研究证据。

5. 奥西替尼(Osimertinib)

奥西替尼,第三代不可逆的 EGFR-TKI,能同时抑制 EGFR 和 T790M 突变,其 ORR 和 PFS 分别为 71% 和 8.5 个月。对比其他 EGFR-TKIs,奥西替尼有更好的 BBB 穿透率。一项回顾性分析中,15 例合并 BM 患者,使用标准剂量奥西替尼 80mg qd 治疗后,其颅内 DCR 及 ORR 分别为 80.0%、53.3%,CR 占 3 例(20.0%)。最常见的不良反应是口腔炎和心肌酶轻度升高^[11]。在一项多中心、前瞻性、开放性 II 期研究中,通过增加奥西替尼剂量至 160mg qd,其颅内 DCR 和 mPFS 分别为 77.5%、7.6 个月[95% CI 5.0-16.6],OS 为 16.9 个月[95% CI 7.9-NR]。其安全性方面,同常规剂量一样均可耐受^[5]。在 Aura3 研究中有类似结果。研究说明可通过增加奥西替尼剂量为颅内进展患者提供新的治疗方案。

6. 其他新型第三代 EGFR-TKIs

拉泽替尼 (YH25448)

拉泽替尼是一种新型的第三代 EGFR 抑制剂。细胞体外试验显示,拉泽替尼产生的肿瘤消退效果明显优于奥西替尼,且皮肤毒性比奥西替尼要小。NCT03046992 的 I/II 期临床试验中表明在晚期 EGFR T790M 突变的 NSCLC 患者中,拉泽替尼的全身及颅内活性均有显著优势^[12]。

阿维替尼 (Avtinib)

阿维替尼也是第三代 EGFR T790m 突变的抑制剂。在一项多中心、非对照、开放性 II 期试验 (NCT02330367) 中,入选的 7 名 NSCLC 伴脑转移患者每日口服阿维替尼两次,连用 28 天,在第 29 天收集患者脑脊液及血液标本,测定其药物浓度及观察疗效。其中位 iPFS 为 142 天 (95% CI 31.1-252.9),BBB 的穿透率为 0.046% - 0.146%^[13]。最常见的不良事件是轻度、可逆性转氨酶升高和腹泻。

联合治疗

尽管指南中指出 EGFR-TKI 可作为晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 伴无症状脑转移患者的一线治疗,但因各种 EGFR-TKI 表现出现不同的颅内活性,且不同患者基础情况 (脑转移瘤数、年龄、基础状态等) 不一致,故是否需联合放疗、化疗等其他治疗值得探讨。多项研究表明,局部放射治疗 (RT) 可增加 BBB 通透性,从而提高 EGFR-TKI 的脑脊液浓度及颅内活性。但因局部放射治疗特别是 WBRT 可出现神经毒性,严重者可导致患者神经认知功能受损,故是否联合 RT 及加用 RT 的时机仍存在争议。在厄洛替尼联合 RT 与单用厄洛替尼的回顾性研究中显示,前期使用 SRS 后 EGFR-TKI 可改善患者 OS,同时可避免 WBRT 的潜在神经认知后遗症^[1]。有研究表明,同时抑制 EGFR 和 VEGF/VEGFR 通路可以产生抗肿瘤活性的生物协同效应。一项关于 208 例 NSCLC 伴脑转移 (数量 >3) 的回顾性研究显示,EGFR-TKIs 联合贝伐单抗较单用 TKI 可显著提高颅内 PFS (14.0vs8.2 个月; $p < 0.001$) 和总 OS (29.6vs21.7 个月; $p < 0.001$)^[14]。上述研究表明,联合治疗 (RT 联合 TKI、抗血管活性药物联合 TKI) 比单纯 TKI 治疗更有利于改善患者生存时间。但对于不同联合治疗方案,哪种更具优势。一项荟萃分析,对比 osimertinib、gefitinib/erlotinib + SRS/WBRT、erlotinib+ bevacizumab 的 PFS 和可耐受性,结果显示 EGFR-TKIs + SRS/WBRT 总生存期 OS 最长,其次是 osimertinib。另一项 6 个 RCT 亚组 417 例的荟萃分析中,对比 osimertinib、afatinib、第一代 EGFR-TKI (吉非替尼或厄洛替尼)、厄洛替尼 + 贝伐单抗、吉非替尼 + 培美曲塞 + 卡铂、吉西他滨 + 顺铂、培美曲塞 + 顺铂七种治疗方案,结果显示吉非替尼 + 化疗组治疗晚期 NSCLC 稳定性脑转移患者的 PFS 和 OS 最佳,其次是 osimertinib^[15]。

三、展望

对于晚期非小细胞肺癌,脑转移是最严重的并发症。故在 EGFR-TKI 治疗中,尽管新型 TKI 如奥西替尼等中枢神经活性明显提高,但通过血脑屏障仍是最为重要的挑战。根据前期研究表明,放射治疗、抗血管活性药物的协同作用等能提高 TKI 治疗的疗效,但大多为小样本回顾性研究,现缺乏大样本的前瞻性研究进一步证实。且对于不同病理类型、不同身体基础状态、脑转移瘤数目及大小等,需要一个综合学科研究法来确定个体化的最佳治疗方案或治疗顺序。在未来的药

物开发过程中希望可以研制出具有高效克服血脑屏障的药物,并有望进一步降低由中枢神经系统疾病进展导致的死亡率。

参考文献:

- [1] W.J. Magnuson, N.H. Lester-Coll, A.J. Wu, T.J. Yang, N.A. Lockney, N.K. Gerber, K. Beal, A. Amini, T. Patil, B.D. Kavanagh, D.R. Camidge, S.E. Braunstein, L.C. Boretta, S.K. Balasubramanian, M.S. Ahluwalia, N.G. Rana, A. Attia, S.N. Gettinger, J.N. Contessa, J.B. Yu, V.L. Chiang, 1, *J. Clin. Oncol.*, 35 (2017):1070-1077.
- [2] M.S. Ahluwalia, K. Becker, B.P. Levy, 28, *Oncologist*, 23 (2018):1199-1209.
- [3] S.H. Li, C.Y. Liu, P.C. Hsu, Y.F. Fang, C.C. Wang, K.C. Kao, L.C. Tseng, C.T. Yang, 2, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 18 (2018):81-89.
- [4] M.X. Li, H. He, Z.H. Ruan, Y.X. Zhu, R.Q. Li, X. He, B.H. Lan, Z.M. Zhang, G.D. Liu, H.L. Xiao, Y. Wu, B. Zhu, G. Wang, Z.Z. Yang, Central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations in response to first-line treatment with two EGFR-TKIs, gefitinib and erlotinib: a comparative study, *BMC Cancer*, 17 (2017):245.
- [5] S. Park, M.H. Lee, M. Seong, S.T. Kim, J.H. Kang, B.C. Cho, K.H. Lee, E.K. Cho, J.M. Sun, S.H. Lee, J.S. Ahn, K. Park, M.J. Ahn, 4, *Ann Oncol*, 31 (2020):1397-1404.
- [6] G.L. Ceresoli, F. Cappuzzo, V. Gregorc, S. Bartolini, L. Crino, E. Villa, 29, *Ann Oncol*, 15 (2004):1042-1047.
- [7] R. Porta, J.M. Sanchez-Torres, L. Paz-Ares, B. Massuti, N. Reguart, C. Mayo, P. Lianes, C. Queralt, V. Guillem, P. Salinas, S. Catot, D. Isla, A. Pradas, A. Gurrpide, J. de Castro, E. Polo, T. Puig, M. Taron, R. Colomer, R. Rosell, 30, *Eur. Respir. J.*, 37 (2011):624-631.
- [8] Y.L. Wu, C. Zhou, Y. Cheng, S. Lu, G.Y. Chen, C. Huang, Y.S. Huang, H.H. Yan, S. Ren, Y. Liu, J.J. Yang, 31, *Ann Oncol*, 24 (2013):993-999.
- [9] C. Bergonzini, A. Leonetti, M. Tiseo, E. Giovannetti, G.J. Peters, 23, *Expert Opin. Pharmacother.*, (2020):1-11.
- [10] M. Schuler, Y.L. Wu, V. Hirsh, K. O' Byrne, N. Yamamoto, T. Mok, S. Popat, L.V. Sequist, D. Massey, V. Zazulina, J.C. Yang, 32, *J Thorac Oncol*, 11 (2016):380-390.
- [11] P. Xing, Y. Mu, X. Hao, Y. Wang, J. Li, 22, *Clin. Transl. Oncol.*, 21 (2019):1424-1431.
- [12] J. Yun, M.H. Hong, S.Y. Kim, C.W. Park, S. Kim, M.R. Yun, H.N. Kang, K.H. Pyo, S.S. Lee, J.S. Koh, H.J. Song, D.K. Kim, Y.S. Lee, S.W. Oh, S. Choi, H.R. Kim, B.C. Cho, 5, *Clin. Cancer. Res.*, 25 (2019):2575-2587.
- [13] H. Wang, L. Zhang, P. Hu, X. Zheng, X. Si, X. Zhang, M. Wang, 15, *Lung Cancer*, 122 (2018):1-6.
- [14] T. Jiang, Y. Zhang, X. Li, C. Zhao, X. Chen, C. Su, S. Ren, N. Yang, C. Zhou, 12, *Eur. J. Cancer*, 121 (2019):98-108.
- [15] L. Dai, C.Y. Luo, G.X. Hu, G. Chen, C.X. Wu, J. Yin, Z.Y. Jiang, G.F. Hu, J. Zhao, W.F. Fu, 9, *Ann Palliat Med*, 9 (2020):2062-2071.