

非小细胞肺癌脑转移的靶向治疗进展^Δ

李彩和^{1*}, 胡昌辰^{1,2}, 程东东¹, 王晓宇¹, 郭建忠^{1,2#} (1. 山西医科大学第五临床医学院, 太原 030000; 2. 山西省人民医院神经外科, 太原 030000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0497-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.026

摘要 非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移患者预后差,自然中位生存期短。靶向药物的应用可使NSCLC脑转移患者的生存期显著延长。目前已发现的驱动基因中,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的占比最大,间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因重排的脑转移发生率最高。针对上述2种基因的靶向药物不断被研发,美国国立癌症综合网络(NCCN)指南也推荐了不同的靶向治疗方案。本文结合NCCN指南,综述靶点为EGFR突变和ALK重排的靶向药物研究现状,聚焦药物颅内效应,旨在为上述2种驱动基因阳性的NSCLC脑转移患者的靶向治疗提供用药参考。

关键词 非小细胞肺癌; 脑转移; 靶向治疗; 表皮生长因子受体; 间变性淋巴瘤激酶

Progress of Targeted Therapy for Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Carcinoma^Δ

LI Caihe¹, HU Changchen^{1,2}, CHENG Dongdong¹, WANG Xiaoyu¹, GUO Jianzhong^{1,2} (1. The Fifth Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Dept. of Neurosurgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030000, China)

ABSTRACT Patients with brain metastasis from non-small cell lung carcinoma(NSCLC) have poor prognosis and short natural median survival. The application of targeted drugs can significantly prolong the survival of patients with brain metastases from NSCLC. Among the driving genes found so far, epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation accounts for the largest proportion, and anaplastic lymphoma kinase(ALK) rearrangement has the highest incidence of brain metastasis. Targeted drugs for the above two genes are constantly being developed, and the National Comprehensive Cancer Network(NCCN) guidelines recommend different targeted treatment options. This paper reviews the current status of research on drugs targeting EGFR mutation and ALK rearrangement based on NCCN guidelines, focusing on the intracranial effects of drugs, with the aim of providing reference for targeted therapy for patients with brain metastases from the above two driving genes.

KEYWORDS Non-small cell lung carcinoma; Brain metastases; Targeted therapy; Epidermal growth factor receptor; Anaplastic lymphoma kinase

肺癌是我国发病率、死亡率居第1位的恶性肿瘤^[1]。在肺癌的常见亚型中,非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)占比高达85%,NSCLC病情呈隐匿性进展,易在最初诊断时被发现伴有脑转移。而伴有脑转移者预后不佳,未行治疗者的中位总生存期(OS)为4~11周,治疗者为4~15个月^[2-3]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的发现揭开了靶向治疗的序幕,靶向

药物的广泛使用在相当程度上改变了驱动基因阳性NSCLC脑转移的治疗策略^[4]。同时,驱动基因阳性者的脑转移发生率更高,目前已发现的多种驱动基因中,EGFR突变的占比最大,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排者的脑转移发生率最高,针对上述两者的第1代靶向药物已显示出良好的疗效。但第1代靶向药物应用后仍有进展风险,中枢神经系统为常见的进展部位,这与药物的血脑屏障穿透性差及继发耐药基因突变有关。后续的第2、3代靶向药物提高了血脑屏障穿透性,各药物试验更加注重药物的颅内效应,在一定程度上解决了脑转移患者无药可用的情况。但也引出了临床中患者药物选择的问题,美国国立癌症综合网络(NCCN)虽然根据基因突变类型推荐了不同的靶向治疗方案,但因为个体差异,国内患者的药物选择仍存在困难。本文结合NCCN指南,综述靶点为EGFR突变和ALK重排的药物研究现状,阐述各药的药物试验数据,聚焦药物颅内效应,旨在

Δ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 30901774);山西省自然科学基金项目(No. 2014011038-2);山西省重点研发计划项目(国际合作)(No. 201803D421055);山西省留学人员科技活动择优资助项目(No. 2018014);山西省卫生健康委科研课题(No. 2019021);山西省人民医院省级专项配套经费科研项目(No. sj20019003)

* 硕士研究生。研究方向:外科学(神经外科学方向)。E-mail: 2405631058@qq.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:脑肿瘤。E-mail: guojz22@126.com

为上述 2 种驱动基因阳性的 NSCLC 脑转移患者提供用药参考。

1 EGFR 阳性 NSCLC 脑转移的靶向治疗药物

EGFR 是晚期和转移性 NSCLC 已知和公认的致癌靶点。PIONEER 研究的亚洲亚组分析结果显示,我国大陆地区晚期 NSCLC 的 EGFR 突变频率达 50.2%^[5]。EGFR 突变会导致酪氨酸激酶结构域的激活,通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、蛋白激酶 B(PKB)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路,发挥促进肿瘤发生、增殖、分化、侵袭、转移及抑制细胞凋亡等功能。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)通过抑制酪氨酸激酶,阻断上述信号通路传导,从而抑制肿瘤生长。目前,EGFR-TKI 的研究已进入第 4 代,前 3 代均已获批应用于临床。

1.1 第 1 代 EGFR-TKI

1.1.1 厄洛替尼:厄洛替尼早在 2004 年发现和鉴定 EGFR 突变之前就已经被批准用于治疗转移性 NSCLC。在当时突变不可知的情况下,在未经选择和预处理的转移性 NSCLC 患者中进行了厄洛替尼与安慰剂的对比研究,结果显示,患者无进展生存期(PFS)和 OS 都有所改善^[6]。另外,有研究结果发现,每周脉冲式大剂量厄洛替尼(每周中位剂量为 1 500 mg,相当于正常起始量的 10 倍)治疗,使 9 例接受标准厄洛替尼治疗的中枢神经系统进展患者的反应率(RR)为 44%^[7]。脉冲式厄洛替尼可控制 EGFR 突变型肺癌在标准日剂量治疗失效后的中枢神经系统转移,这提示较高剂量的 TKI 对脑转移更有效。另一项国内 10 个中心进行的Ⅲ期、多中心、随机、开放标签的试验(NCT01887795 研究)评估了厄洛替尼联合全脑放疗对脑转移患者的安全性和患者获益,结果显示,厄洛替尼对于脑转移患者是安全有效的,但联合全脑放疗对颅内 PFS(iPFS)并没有统计学意义上的改善^[8]。在 NCCN 指南中,厄洛替尼单独使用时被推荐为脉冲式给药,亦可联合雷莫芦单抗或贝伐单抗作为一线治疗。

1.1.2 吉非替尼:早期的研究中,吉非替尼对 EGFR 突变阳性肺腺癌患者有很强的活性,具有里程碑意义的易瑞沙泛亚洲研究(IPASS 研究)结果证实,吉非替尼在初治的 EGFR 突变阳性肺腺癌患者中的疗效优于卡铂+紫杉醇;同时,研究中发现吉非替尼对野生型 EGFR 患者无效^[9]。包括脑转移患者在内的前瞻性研究(NEJ009 研究)结果显示,与单独应用吉非替尼相比,吉非替尼联合卡铂及培美曲塞(GCP 方案)有更好的客观反应率(ORR)和 PFS,更长的中位 OS,但也有更高的不良事件(AE)发生率,主要表现为毒性的增加^[10]。另一项包括脑转移患者的研究(GAOL 研究)联合了另一个靶点的药物奥拉帕利,目的在于评估 EGFR 突变的晚期 NSCLC 治疗中加入奥拉帕利是否可以改善预后,为克服吉非替尼的耐药做尝试,但数据发现,吉非替尼与奥拉帕利联合应用并不能获得比单独使用吉非替尼更好的疗效^[11]。该研究虽然纳入了脑转移患者,但并未对脑转移患者进行单独分组及分析。针对脑转移患者是否联合用药,仍需进一步探索。

1.2 第 2 代 EGFR-TKI

1.2.1 阿法替尼:LUX-Lung 临床试验计划中对阿法替尼进行了研究,其中,LUX-Lung 3 研究和 LUX-Lung 6 研究比较了一线阿法替尼与化疗,均纳入了脑转移患者。上述 2 个研究的联合分析发现,与化疗(5.4 个月)比较,服用阿法替尼的脑转移患者的 PFS 显著改善(8.2 个月),脑转移患者的 ORR 也显著提高^[12]。在 LUX-Lung 7 研究中,患者接受一线阿法替尼或吉非替尼治疗,以 EGFR 突变类型和是否存在基线脑转移为分层标准,但没有具体的脑转移数据报道^[13]。另外,一项回顾性研究探讨了阿法替尼剂量(1 日 40、30 mg)对脑转移患者预后的影响,42 例患者在基线时有脑转移,其中 17 例 1 日服用 40 mg,25 例 1 日服用 30 mg,结果显示,40 mg 组患者的 PFS 为 13.3 个月,30 mg 组为 5.3 个月;与 30 mg 相比,40 mg 对 PFS 的显著改善只体现在脑转移患者上,没有脑转移的颅外疾病患者的 PFS 未显著改善^[14]。该研究显示了剂量强度在控制中枢神经系统转移中的潜在重要性。因此,如果存在脑转移,在较高剂量下开始应用 TKI 治疗可能很重要,但目前 NCCN 指南中阿法替尼被推荐为单独应用。

1.2.2 达克替尼:ARCHER 系列试验中对达克替尼进行了临床研究,其中 ARCHER 1050 研究结果显示,在未接受治疗的 EGFR 突变患者中,使用达克替尼患者的中位 PFS(14.7 个月)长于使用吉非替尼的患者(9.2 个月)^[15]。脑转移患者被排除在该试验之外,但吉非替尼组有 11 例患者出现了脑转移,而达克替尼组仅 1 例,虽然涉及病例数很少,但表明达克替尼可以预防或延缓脑转移的进展。我国最近的一项包含 14 例患者的病例报告显示,达克替尼一线治疗 EGFR 阳性 NSCLC 脑转移有很强的疗效^[16]。总体而言,关于达克替尼在脑转移瘤中的活性的证据还很缺乏,需要更多的数据支持。

1.3 第 3 代 EGFR-TKI

奥西替尼:第 1、2 代 EGFR-TKI 在用药 9~13 个月后会出現耐药^[17-19]。其中 EGFR T790 M 突变是最常见的耐药机制,可在约 50%的患者中检测到^[20-22]。第 3 代 EGFR-TKI 一开始是作为早期 EGFR-TKI 耐药后出现 T790 M 突变的补救治疗。在 AURA 延伸(NCT01802632 研究)^[23]和 AURA2(NCT02094261 研究)^[24]和 AURA3(NCT02151981 研究)^[25]研究中,奥西替尼被证明具有很强的颅内活性;随后的 FLAURA 试验(NCT02296125 研究)确定了奥西替尼为 EGFR 突变的转移性 NSCLC 的标准一线治疗药物^[26]。亚洲亚群研究的安全性与整个 FLAURA 研究人群一致,在 PFS 方面显示出临床上有意义的改善(奥西替尼组、标准 EGFR-TKI 组患者的中位 PFS 分别为 16.5、11.0 个月);该研究对入组时有中枢神经系统损害的人群进行了分析评估,结果显示,奥西替尼组未达到中位 PFS(95%CI 下限为 13.1 个月)^[27]。我国的研究数据显示,不论是否存在基线中枢神经系统转移,奥西替尼组患者的 PFS 和 OS 效益均明显优于对照组,且接受奥西替尼治疗的患者中枢神经系统的进展比接受标准 EGFR-TKI 对照治疗的患者低^[28]。奥西替尼的血脑屏障渗透率高,脑部转移病灶对奥

西替尼的反应好,为了将辐射相关毒性的风险降至最低,可以考虑对一些 EGFR 突变的 NSCLC 脑转移患者进行延迟放疗,从而避免放疗引起的认知功能损害及放射性坏死等并发症^[29]。在临床试验中,奥西替尼以卓越的疗效表现和较低的不良反应发生率进阶为具有 EGFR 敏感突变或 T790 M 突变的晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗药物。但第 3 代 EGFR-TKI 在治疗约 9~13 个月后的获得性耐药仍不可避免,目前,C797S 突变是第 3 代 EGFR-TKI 公认的耐药机制^[30-31]。

表 1 靶点为 EGFR 突变的药物颅内疗效比较

Tab 1 Comparison of intracranial efficacy of drugs targeting EGFR mutation											
靶点	代数	药品	研究代号	Δ 中位 iPFS/月	Δ 中位 PFS/月	ΔPFS/ 月	Δ 中位 OS/月	ΔOS/ 月	ΔORR/ %	ΔAE 发生率/ %	解释说明
EGFR	第 1 代	厄洛替尼	NCT01887795 ^[8]	+2 *	-7.4	—	—	-6	—	—	分组:全脑放疗+厄洛替尼 vs. 单独全脑放疗 结论:联合放疗不能改善 iPFS
		吉非替尼	NEJ009 ^[10]	-9 [#]	—	—	-12.1 [#]	—	-17 [#]	-34.3 [#]	分组:单独吉非替尼 vs. 吉非替尼+化疗 结论:联合化疗组颅内效应更优,但毒性相对也增加
			GAOL ^[11]	—	+2.8 [#]	+2 * [#]	—	+0.2 [#]	+4 [#]	—	分组:吉非替尼+奥拉帕利 vs. 单独吉非替尼 结论:联合奥拉帕利不能改善 PFS
	第 2 代	阿法替尼	LUX-Lung3 与 LUX-Lung6 联合分析 ^[12]	—	—	+2.8	—	+1.8 *	—	—	分组:阿法替尼 vs. 化疗 结论:吉非替尼改善了 PFS
			一项研究 ^[14]	—	—	+3	—	—	—	—	分组:阿法替尼 40 mg vs. 阿法替尼 30 mg 结论:剂量强度可提高颅内疗效
		达克替尼	ARCHER 1050 研究 ^[15]	—	—	+5.5 [#]	+7.3 [#]	—	—	—	分组:达克替尼 vs. 吉非替尼 结论:达克替尼可延缓中枢神经系统进展
	第 3 代	奥西替尼	FLAURA 亚洲亚群分析 ^[27]	—	—	+5.5 [#]	—	—	+5 [#]	—	分组:奥西替尼 vs. 吉非替尼或厄洛替尼 结论:奥西替尼可延缓中枢神经系统进展
			FLAURA 中国数据 ^[28]	—	—	+9 [#]	—	+7.4 [#]	—	—	分组:奥西替尼 vs. 标准 TKI 治疗 结论:奥西替尼可延缓中枢神经系统进展

注:“*”表示结果的差异无统计学意义;“[#]”表示该结果仅在总人群中验证,而非在颅内转移人群中验证;“.”表示 AE 等级≥3 级;“—”表示无相关数据
Note:“*” indicates that the difference of results is not statistically significant;“[#]” indicates that the result is only verified in the total population, not in the population with intracranial metastasis;“.” indicates AE grade ≥3;“—” indicates no relevant data

2 ALK 阳性 NSCLC 脑转移的靶向治疗药物

ALK 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,在大脑发育中起重要作用,ALK 重排 NSCLC 患者数占肺癌总患者数的 5%~7%,最常见于有腺癌组织学和从不吸烟史或轻度吸烟史的年轻患者。ALK 阳性 NSCLC 的特点为中枢神经系统受累和脑转移,数据统计显示,脑转移的发生率至少为 23%~31%,导致了 NSCLC 患者的高死亡率^[38-41]。ALK-TKI 通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-PKB/丝裂原活化细胞外信号调节蛋白激酶 (MEK)/细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 通路,诱导细胞生长停滞和凋亡^[42]。目前获批的 ALK-TKI 已至第 3 代。

2.1 第 1 代 ALK-TKI

克唑替尼:克唑替尼是首个在 ALK 阳性 NSCLC 患者中显示临床活性的靶向药物,也可对细胞间质上皮转换因子受体 (c-MET)、c-ros 癌基因 1 (ROS-1) 融合蛋白产生抑制作用,属于多靶点 TKI。PROFILE 1014 研究比较了克唑替尼与化疗的颅内疗效,在 12 和 24 周,克唑替尼组患者的颅内疾病控制率均明显高于化疗组 (12 周:85%与 45%比较;24 周:56%与 25%比较);在基线有脑转移的患者中,使用克唑替尼患者的 PFS (9 个月)明显长于接受化疗的患者 (4 个月),但脑转移患者的总体 iPFS 比总体人群差^[41]。虽然克唑替尼可以使 ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者获益,但对基线有脑转移的患者有更大的

通过对血浆或肿瘤样本进行基因测序分析,也发现了其他突变类型,如 L718Q^[32]、G796D^[33]、G724S^[34-35]、L798I^[31]、L718V^[36]和 L718Q^[37]等均在第 3 代 EGFR-TKI 治疗的晚期肺癌耐药患者中检测到,但报道的病例数有限,且上述几项研究中几乎没有专门针对脑转移患者的研究。针对第 3 代 EGFR-TKI 耐药问题,目前第 4 代 EGFR-TKI 已在研发中,但尚未纳入 NCCN 指南推荐范畴。

靶点为 EGFR 突变的药物颅内疗效比较见表 1。

中枢神经系统进展风险。在 Alex 研究中,克唑替尼和艾乐替尼的中枢神经系统进展率分别为 45%和 12%^[40]。印度的 ALK 重排转移性 NSCLC 患者应用 ALK-TKI 的真实世界研究中,41%的患者有中枢神经系统进展,该研究的克唑替尼和色瑞替尼的使用率分别为 88%和 12%,但未分别计算 2 种药物的中枢神经系统进展率^[39]。出现中枢神经系统进展是克唑替尼耐药的表现,与克唑替尼的中枢神经系统渗透不足有关;另外,研究结果发现,克唑替尼的应用会导致鼠类肉瘤病毒癌基因 (KRAS)、MET 和酪氨酸蛋白激酶 (KIT) 等突变或替代途径激活,导致 ALK 抑制剂可能诱导化疗耐药克隆假说的提出^[39]。后续的 ALK-TKI 便是为克服克唑替尼耐药而开发的。近期的一项研究探究了一线应用阿来替尼耐药后使用克唑替尼的疗效,即克唑替尼作为二线用药的疗效,纳入了之前未应用克唑替尼的患者,该研究是首个证明在既往接受阿利替尼治疗的患者中,ALK 阳性 NSCLC 复发后立即使用克唑替尼的有效性和安全性的研究,但脑转移患者被排除在外^[43]。在 NCCN 指南中,克唑替尼被推荐为 NSCLC 脑转移的一线用药,但不推荐应用于维持 (或后续) 治疗。

2.2 第 2 代 ALK-TKI

2.2.1 艾乐替尼:艾乐替尼是一种高度选择性的 ALK-TKI。基于 2 项药物临床试验 (NCT01801111 和 NCT01871805 研究)

结果,2017年艾乐替尼在美国被批准用于治疗转移性 ALK 阳性的 NSCLC 患者。有研究对 Alex 研究中登记的初治晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者进行中枢神经系统疗效数据分析,结果显示,不论患者是否有基线的中枢神经系统转移,艾乐替尼都显示出更好的中枢神经系统活性,并且显著延迟了中枢神经系统进展^[44]。最新5年更新数据,虽然 OS 数据仍不成熟,但研究也证实了艾乐替尼较克唑替尼有更长的 PFS,同样不论是否存在基线中枢神经系统的转移^[45]。第2代 ALK-TKI 通常已取代第1代的克唑替尼作为 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线治疗药物。这是因为与第1代 ALK-TKI 相比,第2代 ALK-TKI 的药理学特性得到了改善,包括更强的效力/选择性、中枢神经系统的渗透性和耐药突变的靶向性^[45]。第2代 ALK-TKI 在 NCCN 指南中均被列为晚期 ALK 阳性 NSCLC 的一线治疗药物。一项第2代 ALK-TKI 的荟萃分析显示,在基线脑转移人群亚组中,低剂量艾乐替尼的 PFS 排序最高,其次为劳拉替尼、布格替尼和大剂量艾乐替尼^[46]。一个发现是:在整个人群和基线脑转移患者中,小剂量艾乐替尼显示出比大剂量艾乐替尼更好的生存益处。这与先前阿法替尼研究中^[14]得出的“剂量强度在控制中枢神经系统转移中的潜在重要性”是相悖的,但研究者也意识到该研究中所有关于小剂量艾乐替尼的数据都来自亚洲人群,提醒在解释结果时需要考虑种族和遗传因素。

2.2.2 布格替尼:布格替尼是一种针对 ALK 重排、EGFR 突变的 TKI,具有良好的全身反应和颅内反应。ALTA 研究中,ALK 阳性 NSCLC 经克唑替尼治疗后病情进展的患者被随机分配为口服布格替尼 90 mg/d(A 组)或 180 mg/d(B 组),在基线可测量的脑转移患者中,A、B 组患者的颅内反应率分别为 42% (11/26)、67% (12/18);该研究也观察了剂量-效应关系,180 mg 的疗效始终好于 90 mg,且安全性可接受^[47]。这也提示更高的剂量(如 1 日 1 次,1 次 180 mg)应该有助于克服某些突变,并可能提供更好的中枢神经系统穿透能力^[48]。此后的 2 年随访数据显示,布格替尼(180 mg)在克唑替尼耐药患者中仍然表现出较长的 PFS,较长的 iPFS,以及较高的颅内 ORR。ALTA-1L Ⅲ期试验的第2次中期分析显示,布格替尼在疗效、耐受性和生存质量方面均优于克唑替尼^[49]。在此基础上,布格替尼成为了 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线治疗药物。早期体外研究结果提示,布格替尼可能对大多数或所有不仅对克唑替尼产生耐药性,而且对色瑞替尼和艾乐替尼产生耐药性的突变株具有活性,例如 L1152R、L1198F、I1171N、V1180L 和 G1202R 等^[48]。NCT02706626 研究正在进行,旨在评估对其他第2代 ALK-TKI 耐药后使用布格替尼的疗效。

2.2.3 色瑞替尼:色瑞替尼为 ALK 和 ROS-1 的抑制剂。ASCEND 系列试验是色瑞替尼相关的全球多中心随机试验,ASCEND-4 研究中包括了 121 例无症状的稳定型脑转移患者,将一线使用色瑞替尼与化疗进行比较,结果显示,与使用克唑替尼一样,在有脑转移和没有脑转移的患者中,使用色瑞替尼的 PFS 均长于化疗;但在没有脑转移的患者中,PFS 的

改善幅度更大(在没有脑转移的患者中,使用色瑞替尼、化疗的 PFS 分别为 26.3、8.3 个月;在有脑转移的患者中,使用色瑞替尼、化疗的 PFS 分别为 10.7、6.7 个月);另外,在基线脑转移患者中,色瑞替尼的总体颅内 RR 为 72.7%,化疗为 27.3%^[50]。数据虽然显示出色瑞替尼对中枢神经系统转移患者的疗效和反应持续时间均优于化疗,但数据也显示,基线脑转移患者应用色瑞替尼的 PFS 仅为 10.7 个月,这引起了人们对色瑞替尼中枢疗效持久性的担忧。ASCEND-7 研究是为研究色瑞替尼的颅内效应而设计的,证实了色瑞替尼对有或无克唑替尼暴露的脑转移患者均有疗效,且安全性与先前的研究一致^[51]。

2.3 第3代 ALK-TKI

劳拉替尼:劳拉替尼是 ALK 和 ROS-1 的双靶点抑制剂,是为通过血脑屏障及克服 ALK 耐药如 G1202R 突变而设计的^[52]。劳拉替尼表现出很高的颅内活性,首个 I 期试验纳入了 ALK 阳性或 ROS-1 阳性的 NSCLC 患者,其中 24 例存在脑转移,有 11 例观察到颅内反应,而 19 例 ALK 阳性脑转移患者中有 8 例达到了颅内客观反应^[53]。II 期试验的观察指标为客观反应和颅内反应,基线脑转移被纳入颅内活动分析,结果显示,劳拉替尼在 ALK 阳性 NSCLC 的初治患者、在克唑替尼应用后、在第2代 ALK-TKI 或在多达 3 种 ALK-TKI 应用后进展的患者中均显示出显著的整体和颅内活性^[54]。在该研究基础上,劳拉替尼被批准用于 ALK 阳性 NSCLC 患者的二线或三线治疗。II 期试验中,劳拉替尼最常见的不良反应为高胆固醇血症和高三酰甘油血症,虽然机制尚未得到详细研究,但可以通过降脂治疗和剂量调整来控制;同时,该研究中也观察到一线应用劳拉替尼的 ORR 高于一线应用第2代 ALK-TKI^[54]。但目前劳拉替尼并不在 NCCN 指南的一线推荐药物中。Crown 试验(NCT03052608 研究)正在评估劳拉替尼与克唑替尼作为 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的一线治疗,该研究预计完成时间为 2024 年,根据其结果,劳拉替尼可能被证明是 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线治疗药物。

靶点为 ALK 重排的药物颅内疗效比较见表 2。

3 小结与展望

NSCLC 脑转移预示着不良的预后,靶向药物的疗效值得肯定,驱动基因中 EGFR 突变的占比最大、ALK 重排的脑转移发生率最高,已经有 3 代针对上述 2 个靶点的药物均被 NCCN 指南推荐。对于 EGFR 突变,第 1、2、3 代药物均可作一线用药,后续治疗则以第 3 代的奥西替尼为主;对于 ALK 重排,主要是第 1、2 代药物作为一线用药,第 2、3 代药物用作后续治疗,其中第 3 代的劳拉替尼有作为一线用药的潜力,但因其耐药机制并不十分明确,若发生耐药则将面临无药可用的困境,因此,临床上劳拉替尼目前用作二线药物。针对上述 2 个靶点的 TKI 研发已进入第 4 代,目前第 4 代药物尚未进入 NCCN 指南推荐范畴,但第 4 代 TKI 的出现无疑会为患者提供更多的选择。

NSCLC 脑转移处于肿瘤的晚期,治疗的目的在于延长生

表 2 靶点为 ALK 重排的药物颅内疗效比较

Tab 2 Comparison of intracranial efficacy of drugs targeting ALK rearrangement

靶点	代数	药名	研究代号	Δ 中位 iPFS/月	Δ 中位 PFS/月	ΔPFS/ 月	Δ 中位 OS/月	ΔOS/ 月	ΔORR/ %	ΔAE 发生率/ %	解释说明
ALK	第 1 代	克唑替尼	PROFILE 1014 研究 ^[41]	—	—	+5	—	—	—	—	分组:克唑替尼 vs. 化疗 结论:克唑替尼明显延长 PFS
	第 2 代	艾乐替尼	Alex 研究的 CNS 疗效数据 ^[44]	—	—	—	—	—	+14.3 [†] / +38.6 [‡]	—	分组:艾乐替尼 vs. 克唑替尼 结论:不论有无放疗,艾乐替尼都能延缓 中枢神经系统进展
			Alex 研究 5 年 更新数据 ^[45]	—	+18	—	—	—	—	—	分组:艾乐替尼 vs. 克唑替尼 结论:艾乐替尼有更长的 PFS
		布格替尼	ALTA ^[47]	+2.8	—	—	—	—	-25	—	分组:布格替尼 90 mg vs. 布格替尼 180 mg 结论:高剂量布格替尼有更好的颅内疗效
		色瑞替尼	ASCEND-4 ^[50]	—	—	+4	—	—	—	—	分组:色瑞替尼 vs. 化疗 结论:色瑞替尼可延长 PFS,但持久性欠佳
	第 3 代	劳拉替尼	劳拉替尼首个 I 期试验 ^[54]	—	—	—	—	—	—	—	19 例 ALK 阳性脑转移患者中有 8 例达到了 颅内客观反应

注:“[†]”表示既往有放疗史;“[‡]”表示既往无放疗史;“—”表示无相关数据

Note:“[†]” indicates a previous history of radiotherapy; “[‡]” indicates no previous history of radiotherapy; “—” indicates no relevant data

存期及提高生活质量,靶向治疗虽然有效,但仍有赖于综合治疗。探讨药物最佳剂量、寻找不同的联合方案等都是治疗面临的挑战。

参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] SUNDSTRÖM J T, MINN H, LERTOLA K K, et al. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation[J]. Ann Med, 1998, 30(3): 296-299.
- [3] GASPAR L, SCOTT C, ROTMAN M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37(4): 745-751.
- [4] 梁晓华,黄若凡,詹琼. 驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(1): 71-79.
- [5] SHI Y K, LI J L, ZHANG S C, et al. Molecular epidemiology of *EGFR* mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland China subset analysis of the PIONEER study[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143515.
- [6] SHEPHERD F A, RODRIGUES PEREIRA J, CIULEANU T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [7] GROMMES C, OXNARD G R, KRIS M G, et al. “Pulsatile” high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from *EGFR* mutant non-small cell lung cancer[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(12): 1364-1369.
- [8] YANG Z Z, ZHANG Y, LI R Q, et al. Whole-brain radiotherapy with and without concurrent erlotinib in NSCLC with brain metastases: a multicenter, open-label, randomized, controlled phase III trial[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(6): 967-978.
- [9] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [10] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 115-123.
- [11] GARCIA-CAMPELO R, ARRIETA O, MASSUTI B, et al. Combination of gefitinib and olaparib versus gefitinib alone in *EGFR* mutant non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter, randomized phase II study (GOAL)[J]. Lung Cancer, 2020, 150: 62-69.
- [12] SCHULER M, WU Y L, 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.
- [13] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(5): 577-589.
- [14] TAN W L, NG Q S, LIM C, et al. Influence of afatinib dose on outcomes of advanced *EGFR*-mutant NSCLC patients with brain meta-stases[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1198.
- [15] MOK T S, CHENG Y, ZHOU X D, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and *EGFR*-activating mutations[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(22): 2244-2250.
- [16] PENG W Y, PU X X, JIANG M L, et al. Dacomitinib induces objective responses in metastatic brain lesions of patients with *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer: a brief report[J]. Lung Cancer, 2021, 152: 66-70.
- [17] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128.

- [18] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- [19] WU Y L, ZHOU C C, HU C P, 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.
- [20] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to *EGFR-TKI* therapy in 155 patients with *EGFR-mutant* lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247.
- [21] JIN Y, SHAO Y, SHI X, et al. Mutational profiling of non-small-cell lung cancer patients resistant to first-generation *EGFR* tyrosine kinase inhibitors using next generation sequencing [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61755-61763.
- [22] CAMPO M, GERBER D, GAINOR J F, et al. Acquired resistance to first-line afatinib and the challenges of prearranged progression biopsies [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(11): 2022-2026.
- [23] YANG J C H, AHN M J, KIM D W, 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.
- [24] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. Osimertinib for pretreated *EGFR* Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1643-1652.
- [25] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in *EGFR* T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640.
- [26] SORIA J C, 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.
- [27] CHO B C, CHEWASKULYONG B, LEE K H, et al. Osimertinib versus standard of care *EGFR* TKI as first-line treatment in patients with *EGFRm* advanced NSCLC: FLAURA Asian subset [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 99-106.
- [28] CHENG Y, HE Y, LI W, et al. Osimertinib versus comparator *EGFR* TKI as first-line treatment for *EGFR-mutated* advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(2): 165-176.
- [29] XIE L J, NAGPAL S, WAKELEE H A, et al. Osimertinib for *EGFR-mutant* lung cancer with brain metastases: results from a single-center retrospective study [J]. *Oncologist*, 2019, 24(6): 836-843.
- [30] THRESS K S, PAWELETZ C P, FELIP E, et al. Acquired *EGFR* C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring *EGFR* T790M [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 560-562.
- [31] PARK H R, KIM T M, LEE Y, et al. Acquired resistance to third-generation *EGFR* tyrosine kinase inhibitors in patients with de novo *EGFR*^{T790M-mutant} NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1859-1871.
- [32] LEE J, SHIM J H, PARK W Y, et al. Rare mechanism of acquired resistance to osimertinib in Korean patients with *EGFR-mutated* non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1): 408-412.
- [33] ZHENG D, HU M, BAI Y, et al. *EGFR* G796D mutation mediates resistance to osimertinib [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49671-49679.
- [34] MINARI R, LEONETTI A, GNETTI L, et al. Afatinib therapy in case of *EGFR* G724S emergence as resistance mechanism to osimertinib [J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(7): 758-762.
- [35] LI H S, YANG G J, WANG Y. Case report: dacomitinib may not benefit patients who develop rare compound mutations after later-line osimertinib treatment [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 649843.
- [36] LIU Y T, LI Y, OU Q X, et al. Acquired *EGFR* L718V mutation mediates resistance to osimertinib in non-small cell lung cancer but retains sensitivity to afatinib [J]. *Lung Cancer*, 2018, 118: 1-5.
- [37] MA L, CHEN R, WANG F, et al. *EGFR* L718Q mutation occurs without T790M mutation in a lung adenocarcinoma patient with acquired resistance to osimertinib [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(9): 207.
- [38] IWAHARA T, FUJIMOTO J, WEN D, et al. Molecular characterization of *ALK*, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system [J]. *Oncogene*, 1997, 14(4): 439-449.
- [39] PATEL A, BATRA U, PRASAD K T, et al. Real world experience of treatment and outcome in *ALK-rearranged* metastatic non-small cell lung cancer: a multicenter study from India [J]. *Curr Probl Cancer*, 2020, 44(3): 100571.
- [40] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated *ALK-positive* non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838.
- [41] SOLOMON B J, CAPPUZZO F, FELIP E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced *ALK-positive* non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2858-2865.
- [42] KATAYAMA R, SHAW A T, KHAN T M, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in *ALK-rearranged* lung Cancers [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(120): 120ra17.
- [43] HARADA D, ISOZAKI H, KOZUKI T, et al. Crizotinib for recurring non-small-cell lung cancer with *EML4-ALK* fusion genes previously treated with alectinib: a phase II trial [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(5): 643-649.
- [44] GADGEEL S, PETERS S, MOK T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve 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.

- [45] MOK T, CAMIDGE D R, GADGEEL S M, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced *ALK-positive* non-small-cell lung cancer in the ALEX study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1056-1064.
- [46] CHUANG C H, CHEN H L, CHANG H M, et al. Systematic review and network meta-analysis of anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) inhibitors for treatment-naïve *ALK-positive* lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8): 1966.
- [47] KIM D W, TISEO M, AHN M J, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2490-2498.
- [48] ZHANG S, ANJUM R, SQUILLACE R, et al. The potent *ALK* inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first- and second-generation *ALK* inhibitors in preclinical models[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22): 5527-5538.
- [49] CAMIDGE D R, KIM H R, AHN M J, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced *ALK* inhibitor-naïve *ALK-positive* non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(31): 3592-3603.
- [50] SORIA J C, TAN D S W, 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.
- [51] CHOW L Q, BARLESI F, BERTINO E M, et al. 14780-Results of the ASCEND-7 phase II study evaluating *ALK* inhibitor (*ALKi*) ceritinib in patients (pts) with *ALK+* non-small cell lung cancer (NSCLC) metastatic to the brain[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(S5): v602-v603.
- [52] FRIBOULET L, LI N X, KATAYAMA R, et al. The *ALK* inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(6): 662-673.
- [53] SHAW A T, FELIP E, BAUER T M, 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.
- [54] SOLOMON B J, BESSE B, BAUER T M, 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.

(收稿日期:2021-10-27 修回日期:2021-12-27)

(上接第496页)

- [7] SU X L, WANG J W, CHE H, et al. Clinical application and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(24): 2987-2997.
- [8] 胡慧. 中药注射液调节肿瘤化疗患者免疫功能的临床研究进展[J]. *陕西中医*, 2018, 39(4): 543-545.
- [9] 吴宏磊, 陈进宝, 徐可, 等. 华蟾素抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2): 192-196.
- [10] 焦良波, 刘丹, 陈涛, 等. 华蟾素对骨癌痛大鼠镇痛机制探讨[J]. *中草药*, 2020, 51(14): 3734-3741.
- [11] 王文龙, 卢宏达, 林胜友, 等. 复方苦参注射液对放射性肺损伤的肺保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(7): 42-49.
- [12] 董广通, 张解玉, 侯炜. 复方苦参注射液干预调控放射性肺炎大鼠 Notch1 及 Jagged1 信号通路的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4278-4282.
- [13] 贾英杰. 扶正解毒祛瘀法治疗恶性肿瘤探析[J]. *中医杂志*, 2013, 54(24): 2145-2146.
- [14] 吴时礼, 徐振晔. 近十年恶性肿瘤中医病因病机进展[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(7): 976-980.
- [15] 胡佳奇, 何杰, 崔永佳, 等. 参芪扶正注射液联合常规化疗对小细胞肺癌患者临床疗效影响的 Meta 分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(9): 20-27, 后插3.
- [16] 王丹, 刘金响, 姜苗. 参芪扶正注射液联合化疗对晚期胃癌有效性及免疫功能影响的 Meta 分析[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2225-2233.
- [17] 王一同, 周琴, 郑俊超, 等. 华蟾素注射液灌注治疗恶性胸腔腹腔积液的疗效评价及优势人群研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(30): 3313-3317, 3326.
- [18] 赵春阳, 杨立超, 蔡佳怡, 等. 复方苦参注射液防治放射性肺损伤的 Meta 分析[J]. *中医药导报*, 2018, 24(8): 74-78.
- [19] 陈雯, 高琛, 牟稷征, 等. 中药注射剂在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(3): 377-380, 384.
- [20] 李旻, 黄黎华, 邵姝鸣, 等. 华蟾素注射液心脏毒性评价[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(13): 1485-1494.
- [21] 谢林爱, 陈守强, 路雪林. 中药注射剂常见的不良反应及原因分析[J]. *当代医学*, 2012, 18(1): 149.
- [22] 解丹, 尹寿祥, 姜鹏. 鸦胆子油乳注射液不良反应的文献分析[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(2): 266-269.
- [23] 侯新, 牟稷征, 王丽霞. 丹参类注射液输液管液安全剂量探索[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(9): 28-31.
- [24] 陈雯, 牟稷征, 萨日娜, 等. 中西医结合治疗肿瘤患者药学监护路径的构建[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(5): 628-630, 635.
- [25] 张铭予, 李春雨, 李国辉. 中药逆转肿瘤获得性耐药机制的研究新进展[J]. *中国药学杂志*, 2018, 53(24): 2069-2073.
- [26] 李达, 吴素琼, 马明越, 等. 中药注射液抗肿瘤机制及其分子生物学标志物[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(7): 2437-2440.
- [27] 丁园园, 张冬华, 张荣生, 等. 华蟾素注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(19): 1573-1584.
- [28] 杨冬梨, 徐宗佩, 李玉红, 等. 参麦注射液抗阿霉素心脏毒性及其协同放化疗抗肿瘤的作用[J]. *天津中医药大学学报*, 2018, 37(6): 445-448.

(收稿日期:2021-08-05 修回日期:2022-01-27)