

· 综述 ·

厄洛替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的机制、现状与展望

张建东 俞新爽 于金明

【中图分类号】R734.2 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.12.23

Erlotinib in Patients with Brain Metastases for Non-small Cell Lung Cancer

Jiandong ZHANG¹, Xinshuang YU¹, Jinming YU²¹Department of Tumor Radiotherapy, Qianfoshan Hospital, Shandong University, Ji'nan 250014, China; ²Department of Tumor Radiotherapy, Shandong Tumor Hospital, Ji'nan 250014, China

Corresponding author: Jiandong ZHANG, E-mail: zhangjd165@sina.com

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗近几年有了一定的进展, 以铂类为基础的化疗方案作为一线治疗的有效率为25%-30%, 中位生存期9个月, 2年生存率20%, 且易产生耐药性, 限制了治疗方案的选择^[1]。以表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 为靶点的分子靶向药物EGFR酪氨酸激酶抑制剂Gefitinib和Erlotinib对既往化疗失败的晚期NSCLC患者仍是一类可供选择的有效药物^[2]。随着肺部原发病灶治疗手段的日趋完善, 脑转移病灶的局控率成为临床研究的热点。本文综述了Erlotinib治疗NSCLC脑转移的机制、现状与展望。

1 EGFR-TKI抗肿瘤机理

肺癌脑转移为最常见的颅内转移性肿瘤, 进展期NSCLC发生脑转移的几率高, 约40%首诊为肺癌的患者同时伴有颅内转移且预后差^[3], 未经治疗者中位生存期仅为4周, 即使采用积极的激素以及全脑放疗 (whole brain radiotherapy, WBRT), 仍无法达到良好的局控效果^[4]。近几年, 由于影像技术的发展, 一些微转移灶可以被早期发现, 单处或局限性脑转移灶可以通过外科手术或颅脑适形或调强放疗的方式进行治疗, 但大多数患者由于颅内病灶多发或者弥散而失去上述治疗的指征^[5]。

EGFR由原癌基因*c-erbB1*编码, 属于人表皮生长

因子受体 (HER) 家族, 包括ErbB1 (EGFR)、ErbB2 (HER2)、ErbB3 (HER3) 和ErbB4 (HER4), 由胞外区、跨膜区、胞内区和羧基末端四个部分组成^[6]。EGFR (HER-1/ErbB-1) 是一种酪氨酸激酶受体, 其胞外功能区用于识别并结合一些特定的配体, 例如转化生长因子 α (TGF α)、表皮生长因子 (EGF) 等。EGFR与外来配体结合后, 两个EGFR单体或EGFR与另一个HER家族的分子发生结合, 形成二聚体, 自动磷酸化, 激活下游信号传导机制, 最终导致PI3K和MAPK通路活化发挥生物学作用^[7]。大多数上皮源性肿瘤存在EGFR的过表达, 且其表达水平与肿瘤浸润程度、预后及患者生存率密切相关^[8]。NSCLC占有肺癌的80%-85%, 其EGFR表达率约为40%-80%, 如此高的表达率为NSCLC的靶向治疗提供了坚实的理论基础和广阔的应用前景^[9]。临床应用于NSCLC治疗的抗EGFR靶向治疗药物主要有以下两类: 一类为阻断EGFR胞外受体功能区的单克隆抗体 (EGFR-Mab), 代表药物为西妥昔单抗, 通过与表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 等配体竞争EGFR分子上的特殊结合位点阻断配体对受体的激动作用, 并通过EGFR的内吞、失活, 下调其在胞膜的表达水平, 同时还能激活抗体依赖的细胞毒作用, 产生进一步的细胞杀伤效应; 另一类为抑制EGFR胞内酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 功能区自磷酸化的小分子药物 (EGFR-TKI), 代表药物为Gefitinib和Erlotinib。

Erlotinib为一种新型的口服EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI), 与细胞质内位于HER1/EGFR分子的酪氨酸激酶结构区的三磷酸腺苷 (ATP) 结合袋特异性结

作者单位: 250014 济南, 山东大学附属千佛山医院放疗科 (张建东, 俞新爽); 250014 济南, 山东肿瘤医院放疗科 (于金明) (通讯作者: 张建东, E-mail: zhangjd165@sina.com)

合,通过抑制三磷酸腺苷与HER1/EGFR的结合,有效抑制酪氨酸激酶活性及下游信号传导,从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,降低肿瘤细胞黏附能力,促进肿瘤细胞凋亡^[10]。Erlotinib具有剂量依赖药代动力效应,每日给药不会导致药物蓄积作用。采用150 mg/d的给药剂量可以兼顾在身体最大耐受范围内达到很好的血药浓度。研究^[11,12]已证实,不论是作为一线药物用于进展期NSCLC,还是作为辅助药物联合放化疗,Erlotinib均显示了良好的治疗效果。

2 Erlotinib与EGFR酪氨酸激酶区突变

目前失去手术指征的NSCLC的标准治疗方案为同步放化疗后辅助化疗或诱导化疗后再同步放化疗。对于既往接受过放化疗和/或化疗而病情进展者,临床试验显示Gefitinib和Erlotinib仅对部分病人有效,有效患者的特征为东亚人群、女性、无吸烟史和肺腺癌患者^[13]。

在分子生物学层面,这类患者存在EGFR酪氨酸激酶区的突变^[14]。亚洲人群的NSCLC人群中EGFR突变率为20%-40%,癌细胞EGFR突变是对EGFR-TKI类药物敏感的强预测因子^[15]。所有NSCLC特有的EGFR突变存在于酪氨酸激酶区。外显子19上的框架缺失,正好发生在第745位的赖氨酸残基(K745)下游,这是ATP结合的关键位点。其下游数个氨基酸的缺失会改变EGFR催化位点(即“ α C-螺旋”)的构型,而L858R突变则紧邻激酶激活祥上一段高度保守的DFG基序。外显子18上的突变则发生在富含甘氨酸的“P-祥”上。理论上这些突变都能够引起构型改变,从而提高活性和对TKI的敏感性^[16],而伴有K-Ras突变的NSCLC应用Erlotinib无效。KRAS突变多发生在外显子12-13上,多发生在男性,有吸烟史或者吸烟暴露史者,并且与预后不良相关^[17]。

3 Erlotinib联合放疗或化疗治疗NSCLC脑转移的现状与挑战

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)由微血管组织构成,内衬连续、非通透性的内皮细胞。这些内皮细胞紧密连接,基本没有胞饮功能,可以阻止血液中大分子物质进入脑实质内。BBB和脑内淋巴系统的缺失使大脑环境称为一个天然的“净土”免受机体外环境影响。但新近研究表明,在脑部肿瘤患者中BBB并不是时刻都能发挥作用的,原因如下:①脑内恶性肿瘤所分泌物质对

BBB组分的降解作用导致外周药物可以部分透过血脑屏障进入大脑;②动物实验表明大小约1.5 kDa的分子示踪剂可以从脑转移部位血管中外渗至组织。脑转移灶的进展与EGFR表达水平升高密切相关,这可以导致导致肿瘤部位血管通透性以及肿瘤周围实质组织不典型的血管生成;③脑缺血部位内皮胞饮作用增加、内皮间紧密连接打开,以及内皮细胞的损伤均可以导致BBB的屏障功能破坏。对于手术切除或者活检切除的脑内大转移病灶进行实验研究^[18]发现,当脑内转移灶体积>0.2 mm时候,BBB常因为组织降解以及坏死而失去完整性,促使外周应用化疗或者靶向药物可以进入脑内病灶而发挥作用。Erlotinib作为小分子可以部分透过BBB,尤其是与放化疗联合可以取得更好的效果^[19]。

Erlotinib对于颅内转移有效,可以减轻颅脑转移相关症状,同时因其较小的副反应,治疗过程患者耐受性好^[20]。张秀萍等^[21]探讨了WBRT同期联合Erlotinib治疗NSCLC多发脑转移的疗效与耐受性,选择12例NSCLC伴有多发脑转移,接受WBRT(40 Gy/20次,4 W)并同期口服Erlotinib 150 mg,每日1次,28 d。治疗结束后和每3个月进行1次临床疗效评价直至疾病进展。结果显示总有效率100%,其中完全缓解率66.7%,部分缓解率33.3%,中位总生存时间10个月,中位疾病进展时间8个月,临床症状缓解率为100%;3例(25%)出现1级皮疹,1例(8.3%)发生轻度腹泻。Erlotinib同步联合WBRT治疗NSCLC多发脑转移有良好的近期治疗效果和耐受性。

Fekrazad等^[22]报道了1例肺腺癌颅脑转移WBRT后进展,应用Erlotinib后完全缓解的病例。患者为60岁女性,不吸烟,IV期左肺腺癌,因脑转移病灶压迫导致左半身无力,接受WBRT(DT 33 Gy,分割次数为11次)后症状缓解,此后未进行后续巩固化疗。3月后患者出现眩晕、厌食等症状,一般情况差(KPS 60分),颅脑MRI显示脑内病灶复发,胸部CT显示肺内原发灶进展。给予Erlotinib 150 mg/d, po, 1月后患者症状缓解, KPS为90分。治疗过程定期复查颅脑MRI,在第8个月时颅脑MRI显示脑内转移灶完全消失,胸部CT评价肺内病灶为PR(部分缓解)。目前继续口服Erlotinib,主要的副反应为少量皮疹。

郭水英等^[23]报道1例肺腺癌脑转移患者Erlotinib联合化疗有效病例。患者为34岁青年男性,右侧肺癌合并右侧胸腔积液、纵隔淋巴结、多发骨和脑转移,予培美曲塞联合顺铂化疗2周期,化疗间期口服Erlotinib 150 mg, qd, 2周期化疗后脑转移瘤病灶明显缩小,后继续口服

Erlotinib至今,病情稳定。

NSCLC脑转移病灶一般对化疗敏感,尤其是对于既往未接受过化疗的患者可以发挥更好的作用^[18]。Erlotinib与化疗具有协同作用,联合以铂类为基础的两药联合化疗疗效明显优于单一化疗^[24]。但目前也有一些实验不支持上述结果,既往4个大型试验(INTACT1^[25], INTACT2^[26], TALENT^[27], TRIBUTE^[28])对此进行了论证。TALENT研究和TRIBUTE研究分别比较了吉西他滨联合顺铂加用或不加用Erlotinib、紫杉醇联合卡铂加用或不加用Erlotinib用于NSCLC一线治疗的疗效。结果显示联合Erlotinib组与安慰剂组的有效率和中位生存期的差异并无统计学意义。对TALENT试验分析发现不吸烟者接受联合Erlotinib治疗组和对照组的中位生存期分别为23个月和10个月。TRIBUTE研究的化疗药物为吉西他滨+顺铂($n=1137$),研究提示与Erlotinib联合不能提高PC方案的疗效;对联合Erlotinib组274例进行亚临床基因突变分析:EGFR突变率为13%,其生存期优于TRIBUTE组中其他患者($P<0.01$);在Erlotinib联合化疗组中,EGFR突变者的有效率高($P<0.05$),但对生存期无明显影响;有K-ras突变的患者生存期明显低于无突变的患者。

EGFR信号转导增加细胞周期蛋白D水平,后者是G₁期关键的检验点蛋白质。EGFR-TKI可以通过作用于EGFR而使细胞周期阻滞于G₁期,因此可减弱周期依赖性化疗药物的细胞毒性作用。顺次应用多西他赛、Erlotinib可以明显增加细胞凋亡,而改变给药次序后,即顺次应用Erlotinib、多西紫杉醇后反而可以减弱细胞凋亡。由此推断EGFR/化疗之间次序相关的相互作用也可以影响治疗疗效。

Erlotinib与放疗联合增加NSCLC脑转移的局控率,主要原因包括:①EGFR抑制剂的检查点(check-point)为G₁期,而放射线为G₂期,两者联合使用后使放射不敏感的S期肿瘤细胞的比例降低,放射较为敏感的G₂/M期和G₀/G₁期细胞比例增加,肿瘤的整体放射敏感性提高;②通过抑制ras介导的PI3K-AKT通路增加放疗后肿瘤细胞的凋亡和肿瘤杀灭作用;③抑制细胞放疗后损伤的修复,固化放射损伤;④抑制EGFR信号传导系统多环节的磷酸化,减少肿瘤细胞的增殖和加速再增殖,从而提高放射效应;⑤抑制新生血管的形成,减弱肿瘤细胞的侵袭能力和远处转移可能^[29]。Erlotinib通过放疗协同以及放疗增敏,对脑内转移病灶发挥了很好的效力。

目前的放疗和化疗方案已很难进一步提高晚期非小细胞肺癌患者疗效,同时由于其对肿瘤细胞缺乏选择

性,部分患者不堪忍受毒副作用而中止治疗^[30]。Erlotinib治疗过程中主要的副反应为瘙痒、皮疹和腹泻,多数患者经对症处理后可耐受,对治疗具有很好的依从性。许多临床研究提示放疗和/或化疗时同时联合应用Erlotinib可以改善NSCLC脑转移的症状,提高转移灶的局控率。虽然根据目前的基础及临床研究,Erlotinib对于NSCLC脑转移具有很好的治疗效果,但也有研究与此相悖。目前有研究^[31]发现肿瘤中干细胞的存在是复发转移的根源所在。干细胞可以自我更新并产生同源子系细胞,联合分子靶向药物进行NSCLC脑转移治疗,虽然肿瘤大小明显缩小,但体外实验检测发现上述治疗并没有使肿瘤干细胞失活,无法从根本上提高肿瘤局控率。

总之,Erlotinib治疗NSCLC脑转移不仅在理论基础而且在临床实践方面均显示了较好的疗效,其最终的无进展生存期和总生存率的提高还需要随机、大样本、多中心的研究证实。

参 考 文 献

- 1 Postmus PE, Smit EF. Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review. *Ann Oncol*, 1999, 10(7): 753-759.
- 2 Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- 3 Ebert BL, Niemierko E, Shaffer K, et al. Use of temozolomide with other cytotoxic chemotherapy in the treatment of patients with recurrent brain metastases from lung cancer. *Oncologist*, 2003, 8(1): 69-75.
- 4 Ohta Y, Oda M, Sunezuka Y, et al. Results of recent therapy for non-small-cell lung cancer with brain metastasis as the initial relapse. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(5): 476-479.
- 5 Von PJ, Wagner H, Duell T, et al. Erlotinib in patients with previously irradiated, recurrent brain metastases from non-small cell lung cancer: two case reports. *Onkologie*, 2008, 31(3): 123-126.
- 6 Ansari J, Palmer DH, Rea DW, et al. Role of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9(5): 569-575.
- 7 Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(3): 169-181.
- 8 Endelsohn J, Baselga J. Status of the epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14): 2787-2799.
- 9 Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 2003, 4(7): 397-406.
- 10 Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*, 2002, 94(5): 1593-1611.
- 11 Giaccone G, Gallegos RM, Le CT, et al. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res*,

- 2006, 12(20): 6049-6055.
- 12 Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- 13 Pérez SR, Chachoua A, Hammond LA, *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3238-3247.
- 14 Zhou DC, Li YL. Epidermal growth factor receptor mutation: the target of gefitinib and erlotinib in non-small cell lung cancer. *Oncol Prog*, 2006, 4(6): 540-545.
- 15 Pao W, Miller V, Zakowski M, *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(36): 13306-13311.
- 16 Shinji S, Tetsuya M, Takayuki K. EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: Association with the efficacy of gefitinib. *Neuro Oncol*, 2006, 8(2): 137-144.
- 17 Gazdar AF, Shigematsu H, Herz J, *et al.* Mutations and addiction to EGFR: the achilles 'heel' of lung cancers? *Trends Mol Med*, 2004, 10(10): 481-486.
- 18 Yun O, David JS. Systemic therapy for lung cancer brain metastases: a rationale for clinical trials. *Oncology*, 2008, 22(2): 168-172.
- 19 Cesare G, Maria AB, Clorinda S, *et al.* Erlotinib in non-small cell lung cancer treatment: current status and future development. *Oncologist*, 2007, 12(7): 840-849.
- 20 Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, *et al.* Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 113(9): 1542-1549.
- 21 Zhang XP, Li J, Huang LJ, *et al.* Preliminary results of erlotinib concomitant with radiation therapy for non-small cell lung cancer patients with multiple brain metastases. *Chin J Lung Cancer*, 2007, 5(3): 180-182.
- 22 Fekrazad MH, Ravindranathan M, Jones DV Jr. Response of intracranial metastases to erlotinib therapy. *J Clin Oncol*, 2007, 25(31): 5024-5029.
- 23 Guo SY, Zou HP, Chang JH. A case report and review: chemotherapy concomitant with for metastasis brain tumors. *China Oncol*, 18(12): 958-961.
- 24 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, *et al.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 777-784.
- 25 Herbst RS, Giaccone G, Schiller J H, *et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 785-794.
- 26 Gatzemeier U, Gatzemeier U, Pluzamka A, *et al.* Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: the tarceva lung cancer investigation trial. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1545-1552.
- 27 Herbst RS, Prager D, Hermann R, *et al.* TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI2774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5892-5899.
- 28 Michael B, Mechthild K, Ekkehard K, *et al.* EGFR-targeted anti-cancer drugs in radiotherapy: preclinical evaluation of mechanisms. *Radiother Oncol*, 2007, 83(3): 238-248.
- 29 Rowinsky EK. The pursuit for optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer Agents. *Drugs*, 2000, 60(suppl 1): 1-4.
- 30 Baumann M. Keynote comment: radiotherapy in the age of molecular oncology. *Lancet Oncol*, 2006, 7(10): 786-787.
- 31 Krause M, Zips D, Thames HD, *et al.* Preclinical evaluation of molecular-targeted anticancer agents for radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2006, 80(2): 112-122.

(收稿: 2009-06-30 修回: 2009-10-13)

(本文编辑 孙丹)