

# 吉非替尼治疗NSCLC脑 转移研究进展

审批号：89221.022



# NSCLC脑转移治疗现状

- 所有NSCLC患者中约30-50%有脑转移<sup>1</sup>
  - 尤其在腺癌患者中<sup>2</sup>
- NSCLC脑转移患者的生存状况：
  - 严重影响患者的生活质量<sup>1</sup>
  - 预后非常差，缺乏非常有效的治疗方法<sup>2</sup>
  - 目前尚没有批准用于NSCLC脑转移的靶向治疗药物，EGFR-TKI被证实对于EGFR突变的NSCLC脑转移有一定的疗效<sup>3</sup>

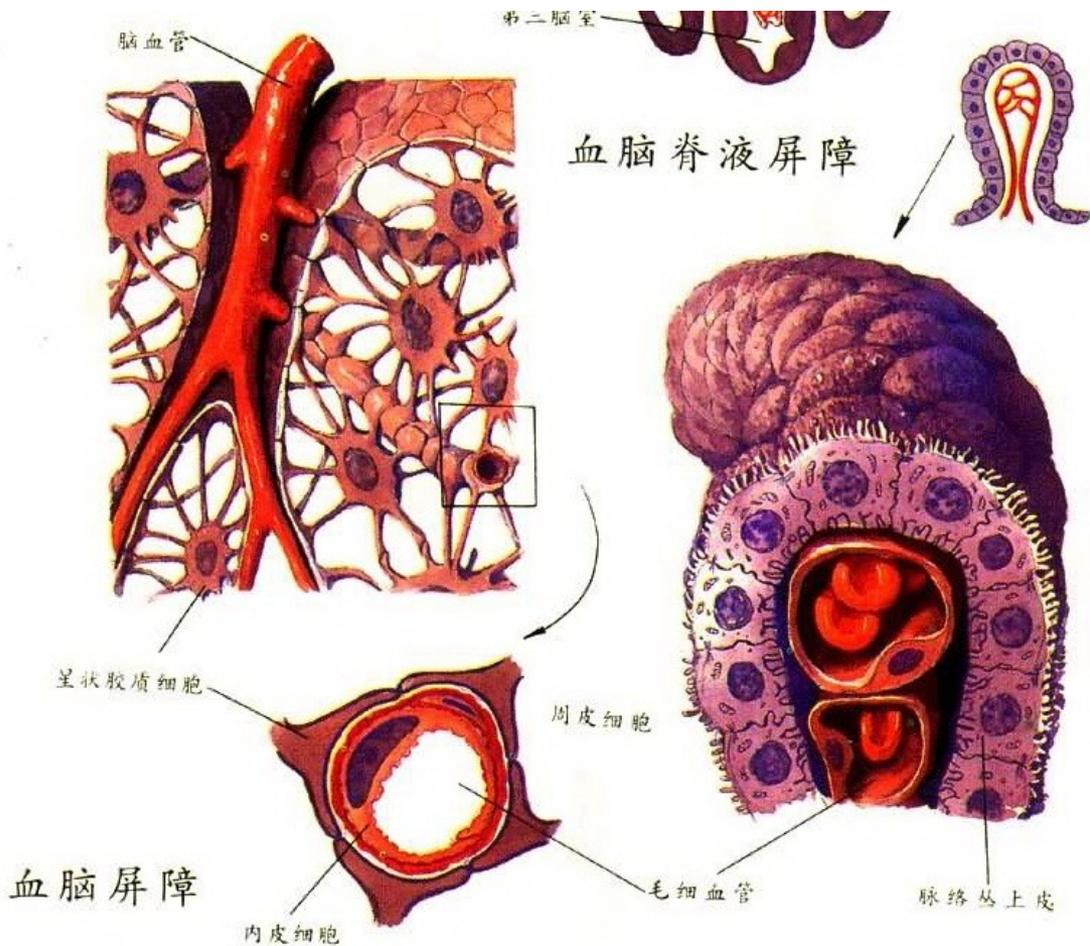
	中位OS (月)
不治疗	<3
WBRT (标准治疗)	3-6
化疗	3-6
WBRT+化疗	7.6-8

1. NCCN NSCLC guideline 2013.v1.  
2. Zeng YD, et al. Asian Pacific J Cancer Prev 2012; 13:909-914.  
3. Soffiotti R, et al. Curr Opin Oncol 2012;24:679-86.

# 主要内容

- 吉非替尼治疗NSCLC脑转移的理论基础
- 吉非替尼治疗NSCLC脑转移的临床应用

# 小分子TKI能够透过血脑屏障



- 毛细血管内皮细胞无窗孔、内皮细胞间为紧密连接，从而限制了许多药物进入神经组织
- 通常能溶于脂类、在正常PH值时不解离、分子量小的药物易通过血脑屏障
- 小分子TKI脂溶性好，能一定比例透过血脑屏障，对于NSCLC脑转移灶有治疗作用

# Gefitinib在健康小鼠脑组织中浓度

Table 1. Concentrations of radioactivity in the tissues of male pigmented rats following a single oral dose ( $5 \text{ mg kg}^{-1}$ ) of [ $^{14}\text{C}$ ]-gefitinib.

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g equiv. g}^{-1}$ )				
	2 h	6 h	24 h	48 h	96 h
Adrenal	18.25	12.10	2.26	1.31	1.04
Bladder	3.81	1.79	0.90	NP	NP
Blood	0.71	0.51	0.11	0.10	ND
Bone marrow	7.80	6.17	0.82	0.35	0.31
Brain	0.16	0.16	ND	ND	ND
Eye	19.96	16.89	17.60	20.46	14.65
Fat (brown)	3.08	2.77	1.15	0.81	0.90
Fat (white)	0.86	NM	NM	NM	0.90
Harderian gland	3.56	8.90	NP	NP	NP
Heart	1.73	1.33	0.54	0.54	0.54
Kidney	9.60	8.99	3.58	3.58	3.58
Lachrymal gland	4.86	7.13	5.75	5.75	0.61
Liver	13.42	14.28	5.67	2.71	1.45
Lung	8.33	6.14	0.81	0.53	0.51
Muscle	0.89	0.70	0.24	0.12	0.10
Pancreas	4.46	3.46	0.77	0.41	0.29
Pituitary	10.35	9.32	1.25	0.97	1.00
Prostate	NP	1.46	0.70	0.34	NP
Salivary glands	4.20	4.07	0.85	0.50	0.53
Spinal cord	0.11	0.11	ND	NP	ND
Spleen	20.06	17.29	2.90	2.19	2.05
Stomach	3.23	1.49	0.42	0.37	NP
Testis	0.22	0.45	0.48	0.29	0.16
Thymus	3.48	4.13	0.58	0.27	0.20

$C_{\text{brain}}/C_{\text{lung}}: 2\%$

# 脑转移的发生可改变血脑屏障结构

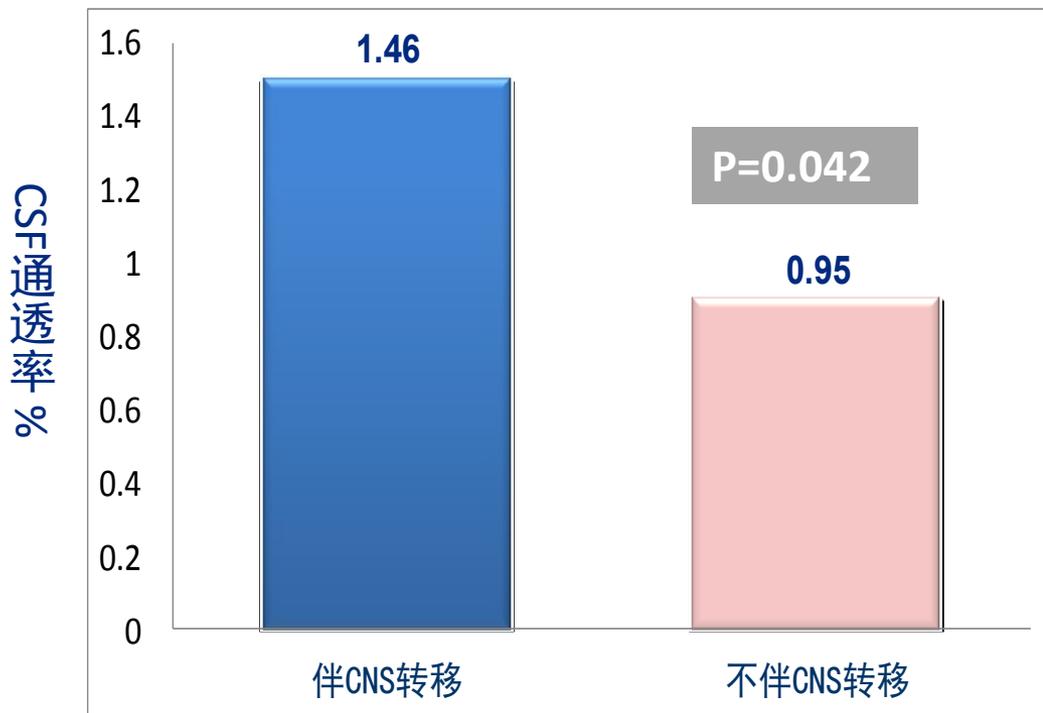
在鼠模型中显示当脑转移瘤直径 $>0.25\text{mm}$ 时  
血脑屏障通透性增加

发生脑转移  
可能导致血  
脑屏障的破  
坏

脑转移发生后，TKIs在CSF中的浓度增加？

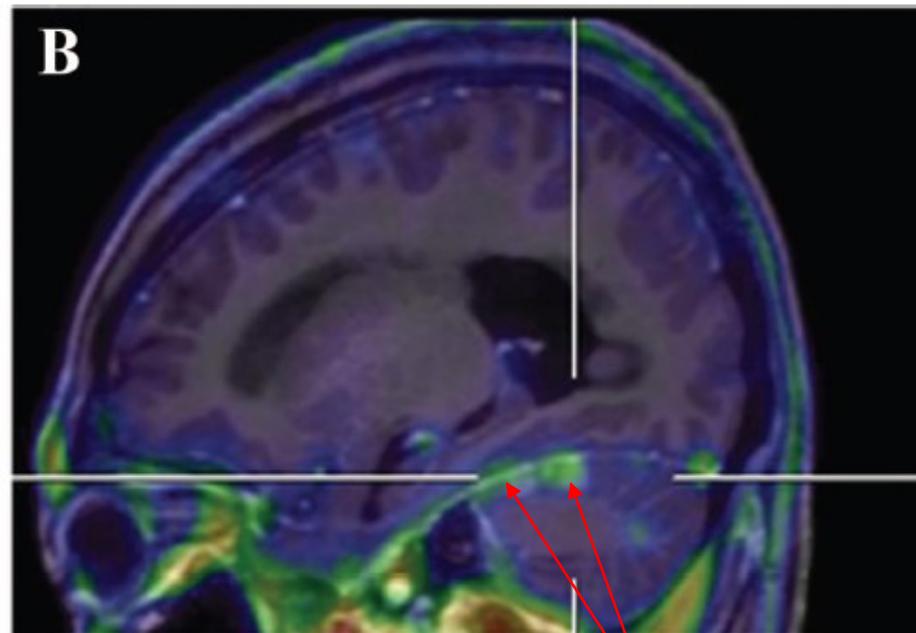
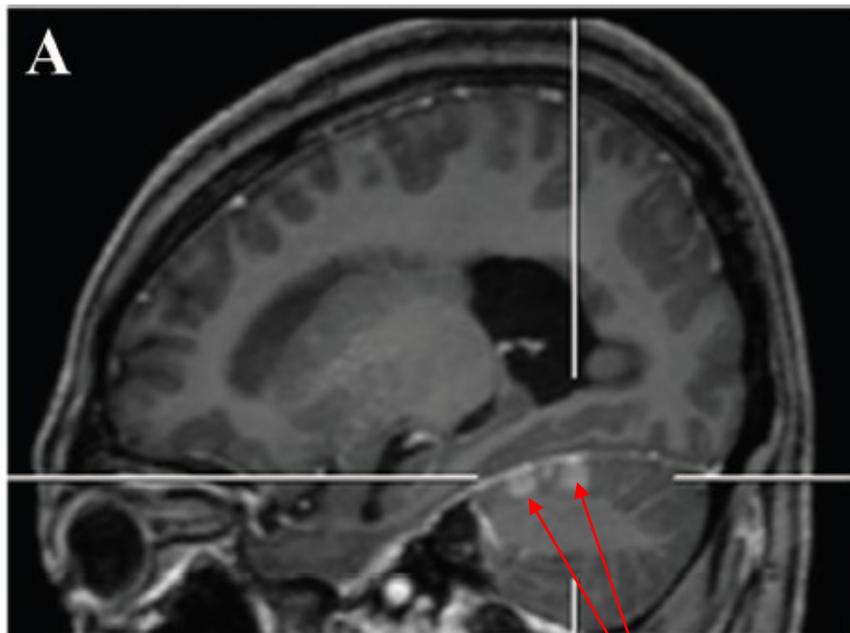
## 吉非替尼在有脑转移的NSCLC中CSF通透率更高

### • 检测吉非替尼在22例中国NSCLC患者脑脊液中的浓度



- 通常认为吉非替尼不能大量的通过血脑屏障. 在中国的临床实验中, 接受每天250mg给药的伴脑转移的患者中吉非替尼在CSF中的通透率约为2%
- 有临床前研究显示, 当脑部肿瘤直径>0.25mm时, 脑血管的通透性会增加
- 该研究显示, 伴有脑转移的患者吉非替尼在CSF中的浓度表现出高于不伴有脑转移的患者的特征。其中一种假说就是脑转移会破坏血脑屏障。

# EGFR-TKI可在NSCLC颅内转移灶聚集

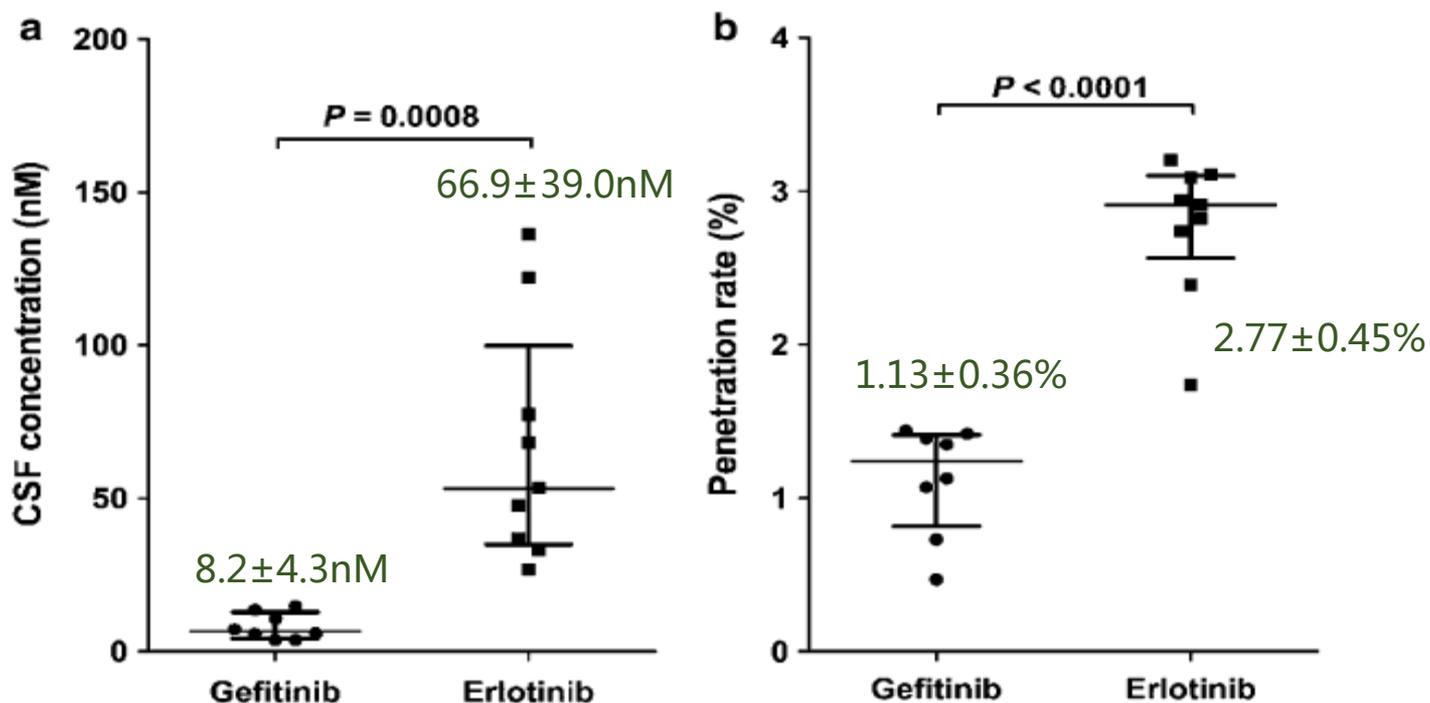


- 造影剂钆注射后头颅MRI的T1加权图像：  
小脑有两个增强信号的转移病灶

- 把[C11]-厄洛替尼作为示踪剂的PET/CT图像和头颅MRI图像进行整合：
  - 小脑的这两个转移病灶有明显的[C11]-厄洛替尼浓聚
  - 正常脑组织则没有[C11]-厄洛替尼浓聚

## 吉非替尼和厄洛替尼在NSCLC脑转移患者CSF中浓度对比

- 日本东京大学医学院的研究：15例EGFR突变的NSCLC脑转移患者EGFR-TKI治疗过程中接受血液和CSF检测



厄洛替尼的脑脊液药物浓度和渗透率显著高于吉非替尼

# 吉非替尼和厄洛替尼的CSF浓度和脑转移灶缓解率对比

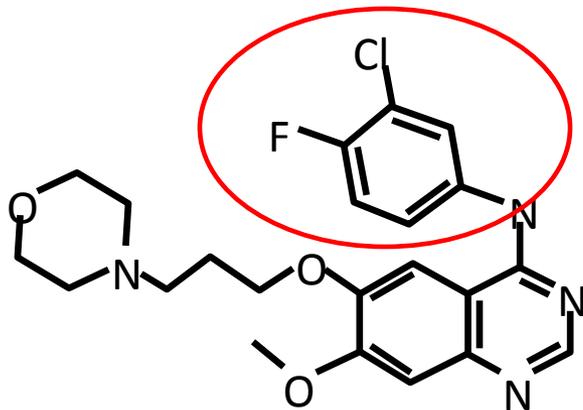
Table 2 | Plasma and cerebrospinal fluid concentrations and response of the central nervous system metastases

EGFR-TKI	Case	Plasma concentration	CSF concentration	Penetration rate (%)	CNS response
Gefitinib	1	234 ng/ml (524 nM)	1.7 ng/ml (3.8 nM)	0.73	
	2	364 ng/ml (814 nM)	1.7 ng/ml (3.8 nM)	0.47	Partial response
	3	452 ng/ml (1,011 nM)	4.8 ng/ml (10.7 nM)	1.07	NE
	4	430 ng/ml (962 nM)	6.1 ng/ml (13.6 nM)	1.42	NE
	5	238 ng/ml (533 nM)	2.7 ng/ml (6.0 nM)	1.13	Stable disease
	6	181 ng/ml (405 nM)	2.6 ng/ml (5.8 nM)	1.44	NE
	14	471 ng/ml (1,054 nM)	6.6 ng/ml (14.8 nM)	1.39	
	15	235 ng/ml (526 nM)	3.2 ng/ml (7.2 nM)	1.35	Stable disease
	Mean ± SD	326 ± 116 ng/ml (729 ± 260 nM)	3.7 ± 1.9 ng/ml (8.2 ± 4.3 nM)	1.13 ± 0.36	1/3
	Erlotinib	7	716 ng/ml (1,666 nM)	22.9 ng/ml (53.3 nM)	3.20
8		463 ng/ml (1,077 nM)	14.3 ng/ml (33.3 nM)	3.09	Partial response
9		1134 ng/ml (2,638 nM)	33.3 ng/ml (77.5 nM)	2.94	NE
10		508 ng/ml (1,182 nM)	15.8 ng/ml (36.8 nM)	3.11	Stable disease
11		3361 ng/ml (7,818 nM)	58.6 ng/ml (136.3 nM)	1.74	Progressive disease <sup>b</sup>
12		482 ng/ml (1,121 nM)	11.5 ng/ml (26.8 nM)	2.39	Partial response
13		1802 ng/ml (4,192 nM)	52.5 ng/ml (122.1 nM)	2.91	NE
14		728 ng/ml (1,693 nM)	20.5 ng/ml (47.7 nM)	2.82	Progressive disease
15		1069 ng/ml (2,487 nM)	29.3 ng/ml (68.2 nM)	2.74	Partial response <sup>c</sup>
Mean ± SD		1140 ± 937 ng/ml (2652 ± 2178 nM)	28.7 ± 16.8 ng/ml (66.9 ± 39.0 nM)	2.77 ± 0.45	4/7

在该实验中，尽管厄洛替尼组的CSF浓度高于吉非替尼，但两组在脑转移患者中的疗效没有显著差异

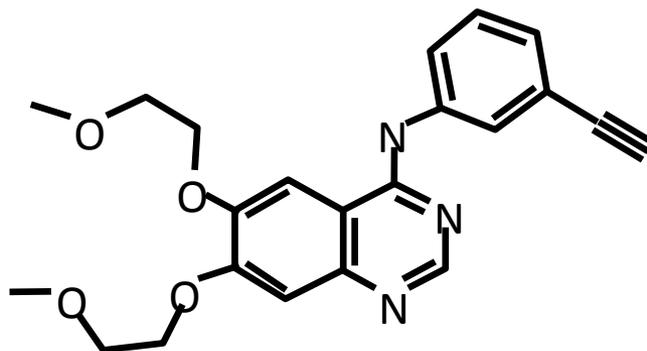
(G1/3 vs. E4/7, Fisher检验, P = 1.00)

## EGFR-TKI结构和作用机制相似，但药代动力学特性不同



### 吉非替尼 250mg/day

- 生物利用度 60%
  - 吸收不受食物的影响
- 分布容积:1600-1400L
- AUC 5.1-5.8 ug.h/mL
- 最大耐受剂量 (MTD) – 700mg/day-1000mg/day



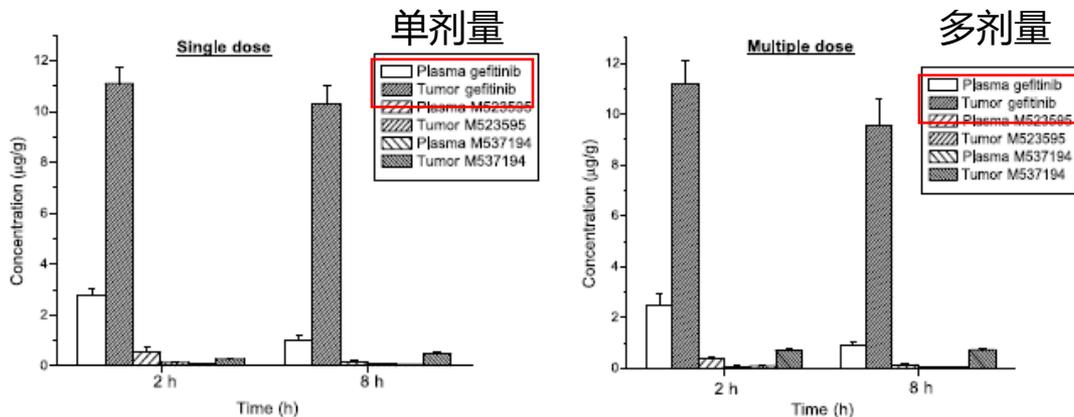
### 厄罗替尼 150mg/day

- 同样的生物利用度 59%
  - 高脂饮食可提高生物利用度至 100%
- 分布容积: 136-232 L, 远小于吉非替尼且在组织中的分布更少
- 较高的 AUC of 15.2 ug.h/mL
- 最大耐受剂量 (MTD) – 150mg/day

吉非替尼与厄洛替尼结构上的差异使得两者在血浆、肿瘤和正常组织中分布浓度不同，其代谢作用、活体外活性也不同，使得药物所产生的临床效果和毒性不同。吉非替尼在肿瘤组织中的药物浓度更高，且毒性更小。

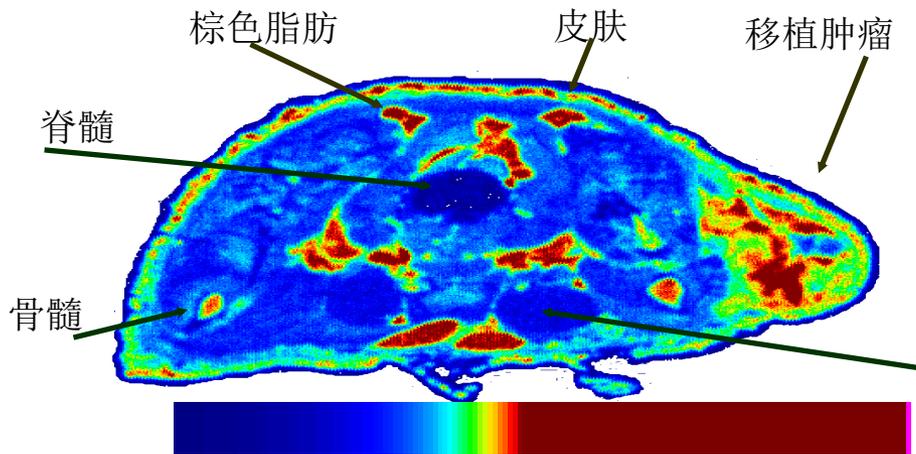
# 吉非替尼有富集于肿瘤组织的药代动力学特性

- 研究方法：小鼠移植瘤模型，观察使用易瑞沙4小时、12小时后组织分布状态：

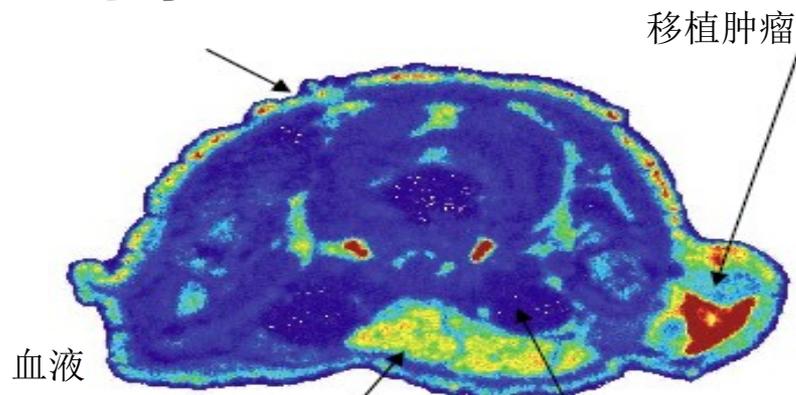


易瑞沙浓度高的区域主要集中在肿瘤组织和皮肤组织，而CSF和血中易瑞沙浓度很低。

## 4小时后的放射自显影切面图



## 12小时



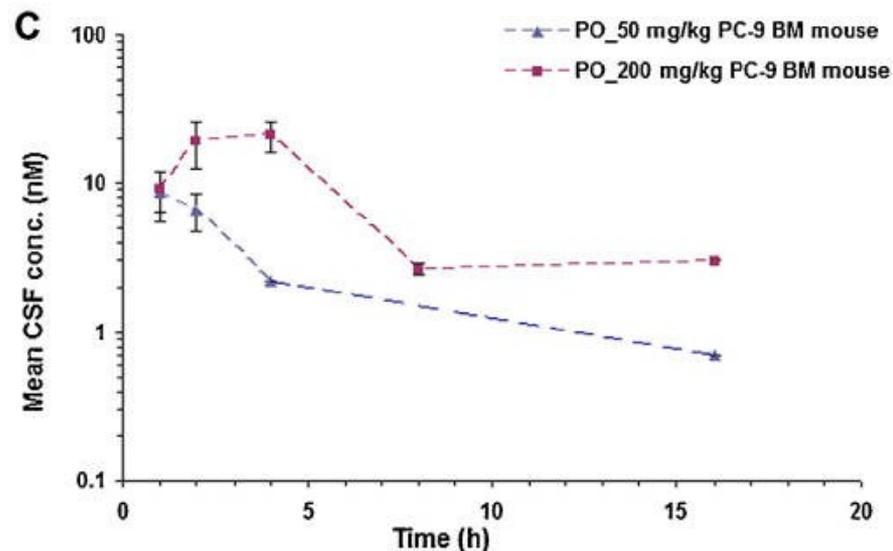
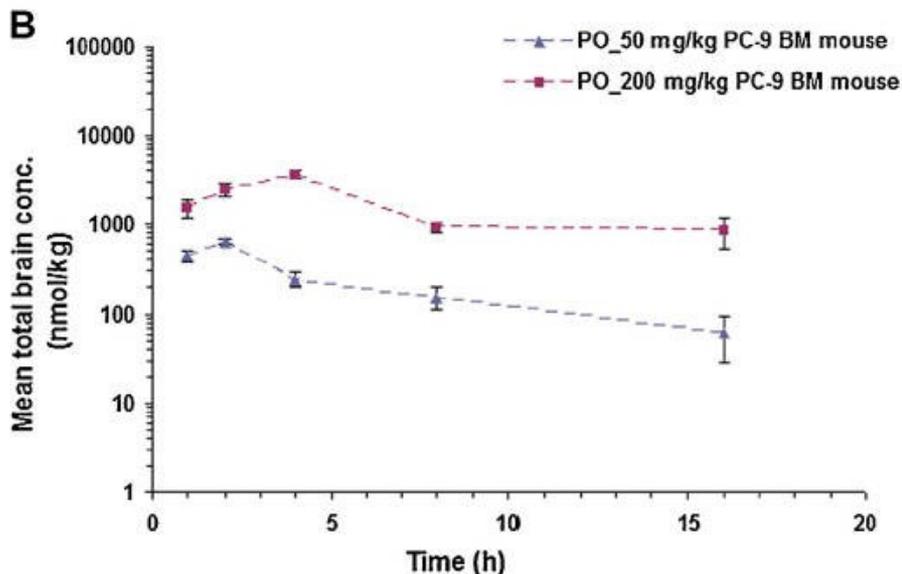
# 吉非替尼在NSCLC脑转移瘤组织的浓度

鼠肺癌脑转移模型（吉非替尼药代动力学研究）

- (1). 对照组 (n = 3)
- (2). 50 mg/kg (n = 3)
- (3). 200 mg/kg (n = 3).

给药后的 1, 2, 4, 8, 16, 24, 和 48 h, 收集血浆、CSF和脑组织标本

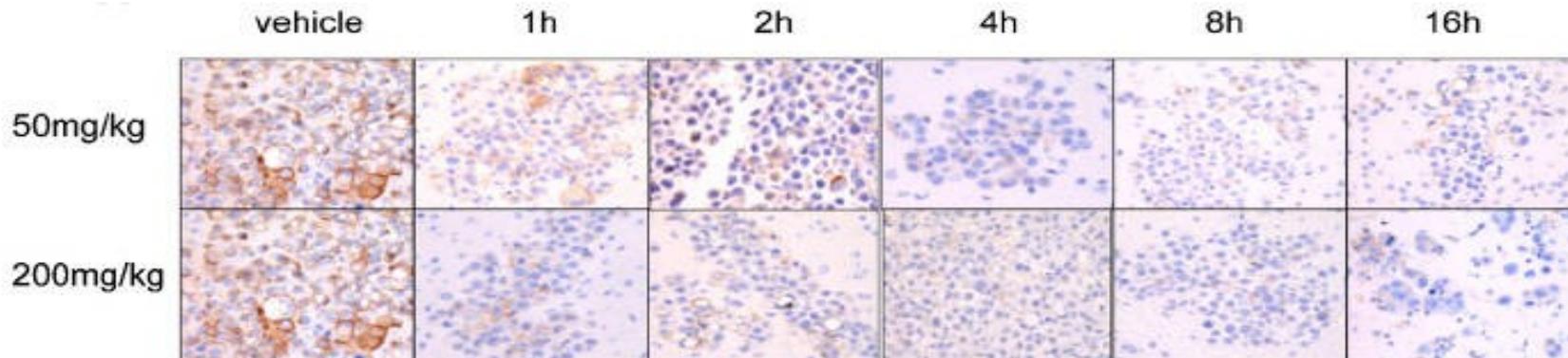
检测标本中吉非替尼浓度



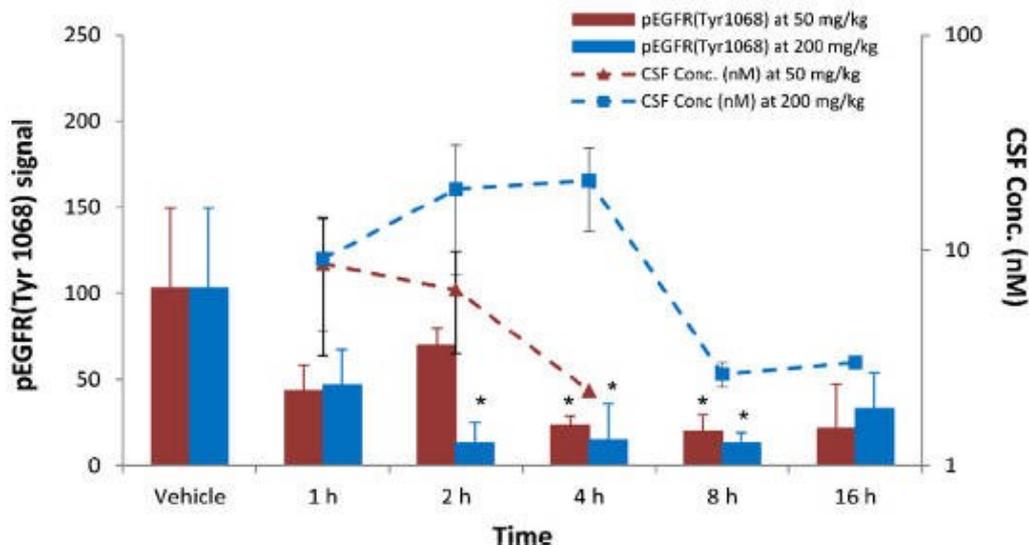
在50mg/kg剂量组中： $AUC_{total\ brain}/AUC_{total\ blood} = 0.4$ ； $AUC_{CSF}/AUC_{free\ blood} = 0.21$   
 在200mg/kg剂量组中： $AUC_{total\ brain}/AUC_{total\ blood} = 0.7$ ； $AUC_{CSF}/AUC_{free\ blood} = 0.18$

**脑转移模型药代动力学分析，吉非替尼在脑组织和CSF的浓度成剂量依赖型，在给药后5小时达到吸收高峰。**

# IHC 检测pEGFR在脑转移灶的表达情况



吉非替尼在脑转移模型的药代动力学分析，吉非替尼下调了pEGFR在脑转移灶组织中的表达，两种给药剂量的下调幅度达到32-87%，在服用吉非替尼后2h可观察到pEGFR抑制，时间持续8-16h。



同时，在CSF模型中，也观察到吉非替尼的CSF浓度与pEGFR的下调成正相关。

# 吉非替尼在NSCLC脑转移瘤组织的浓度

Table 2

Gefitinib concentrations in blood, brain tissue and CSF in mouse BM models at 50 and 100 mg/kg (n = 3/group).

Time (h)	1	2	4	8	16
<b>50 mg/kg</b>					
C <sub>total blood</sub> (nM)	1255.4 ± 617.6	1162.1 ± 327.1	430.6 ± 207.7	407.8 ± 169.5	62.6 ± 56.6
C <sub>total brain</sub> (nmol/kg)	436.0 ± 111.2	634.0 ± 81.0	243.0 ± 76.8	155.8 ± 70.5	61.9 ± 57.9
C <sub>CSF</sub> (nM)	8.7 ± 5.4	6.6 ± 3.3	3.3 <sup>a</sup>	BLOQ	BLOQ
C <sub>CSF</sub> /C <sub>free blood</sub>	0.27	0.22	0.2	NA	NA
<b>200 mg/kg</b>					
C <sub>total blood</sub> (nM)	3207.0 ± 1096.9	3865.6 ± 689.5	3166.7 ± 684.6	905.9 ± 110.1	1081.5 ± 873.9
C <sub>total brain</sub> (nmol/kg)	1514.0 ± 607.8	2481.0 ± 758.8	3637.0 ± 669.5	924.0 ± 218.3	861.0 ± 568.7
C <sub>CSF</sub> (nM)	9.1 ± 4.9	19.3 ± 11.6	21.1 ± 8.8	2.7 ± 0.4	3.0 <sup>a</sup>
C <sub>CSF</sub> /C <sub>free blood</sub>	0.1	0.2	0.26	0.11	0.1

## 结论：

- CSF 药物浓度/血药浓度与既往报道人类研究数据相似；
- 脑组织药物浓度远高于CSF药物浓度（数十倍甚至上百倍的差距），与人体药代动力学肿瘤组织药物浓度/血药浓度相似，再次验证吉非替尼富集于肿瘤组织的特性。
- 提高吉非替尼的剂量可使脑转移灶的药物浓度升高。

# 吉非替尼治疗NSCLC脑转移的理论基础小结

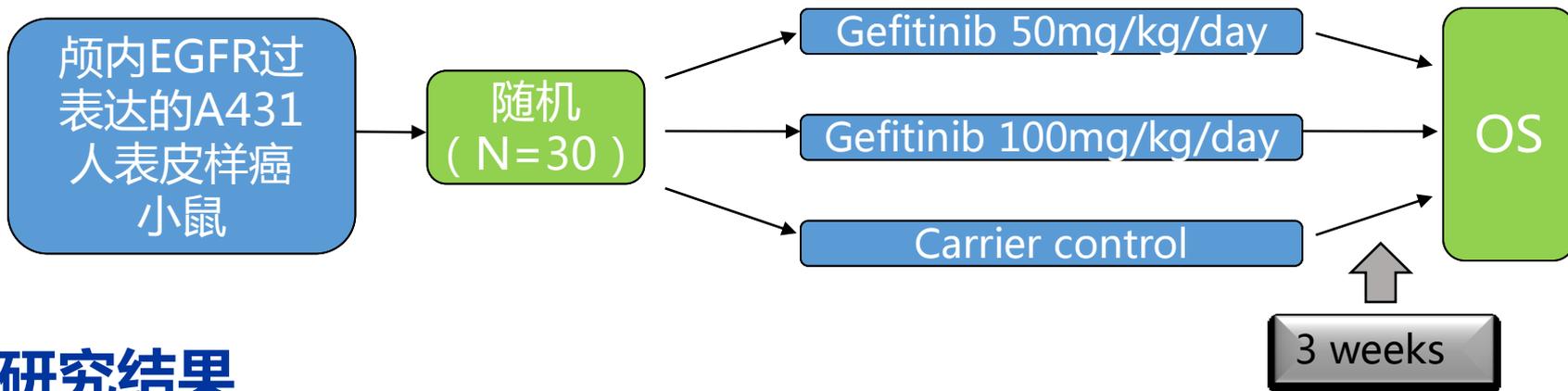
- ◆ 临床前研究提示，脑转移瘤的形成能改变血脑屏障结构增加药物通透性。
- ◆ 中国NSCLC患者的临床研究也证实，吉非替尼在伴有脑转移的患者CSF中的浓度，较无脑转移患者有增加。
- ◆ 有动物实验证实，吉非替尼具有富集于脑组织的特性，且随着给药剂量的增高，脑转移灶的药物浓度上升，提示了其对脑转移可能有效。
- ◆ 有临床实验显示，尽管吉非替尼的CSF浓度低于厄洛替尼，但疗效没有显著差异。这可能与吉非替尼脑组织浓度显著高于CSF浓度有关。

# 主要内容

- 吉非替尼治疗NSCLC脑转移的理论基础
- 吉非替尼治疗NSCLC脑转移的临床应用

# 脑转移小鼠的实验室研究

## 研究设计



## 研究结果

	Gefitinib 50mg/kg/day ( n=10 )	Carrier control ( n=10 )	Gefitinib 100mg/kg/day ( n=10 )
Median OS, days	34	18	37
P值	0.009		
		<0.001	

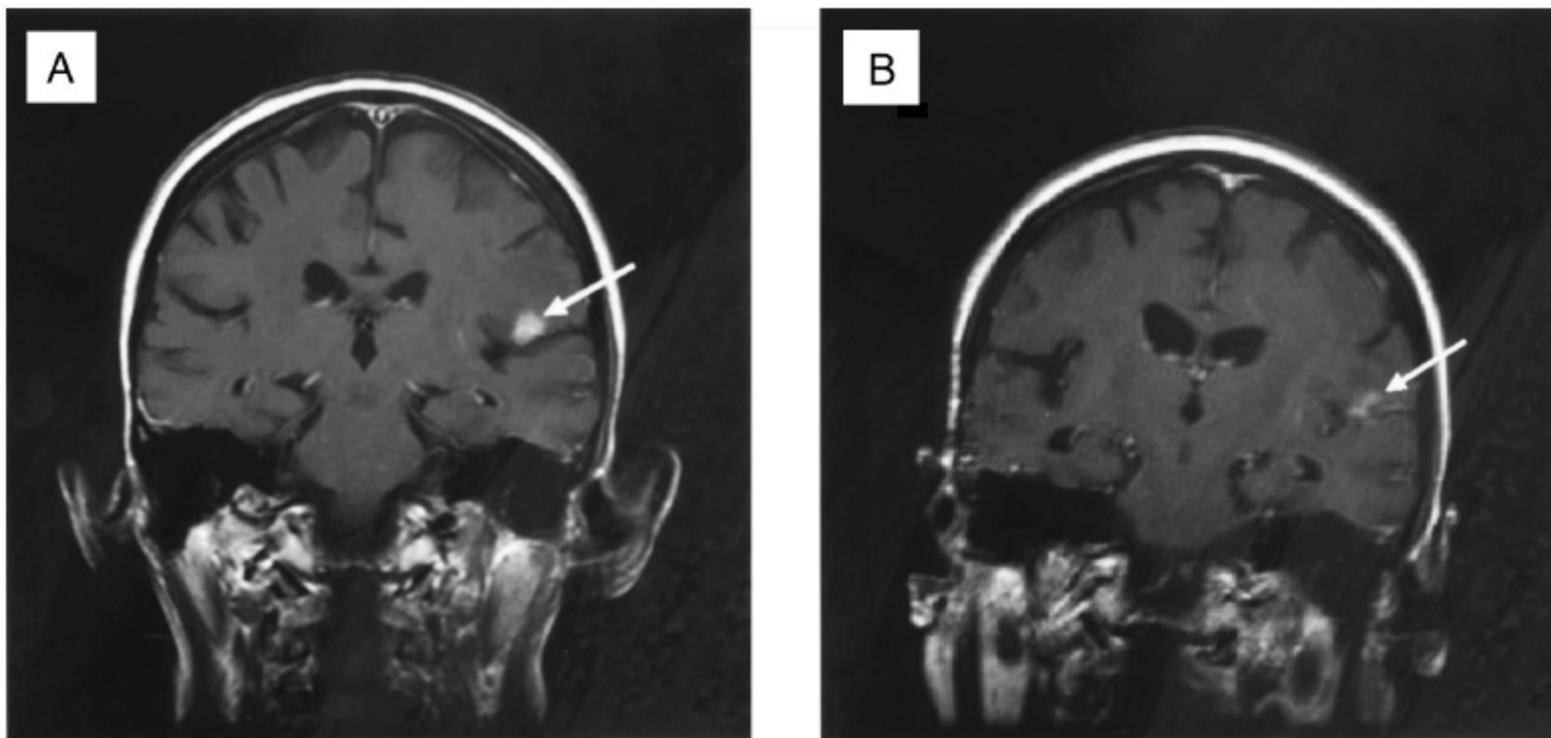
# 首例Gefibinib治疗NSCLC脑转移

## A case study documenting the anticancer activity of ZD1839 (Iressa) in the brain

J. L. Villano\*, A. M. Mauer & E. E. Vokes

Section of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, IL, USA

(\*E-mail: jvillano@medicine.bsd.uchicago.edu)



**Figure 1.** Coronal sections of a T1 weighted enhanced magnetic resonance imaging study of the brain. (A) Performed in October 2001, confirming recurrence of disease in the left parietal lobe (see arrow). This study preceded her most severe clinical state by 3 months. (B) Using the same scanning protocol, this study was performed in June 2002, demonstrating a decrease in the size of the enhancing lesion.

# EGFR-TKI在伴有脑转移的NSCLC疗效研究

Study	Treatment	Selection	Phase	N	RR (%)	Survival
Hotta et al.	Gefitinib	East Asian	retrospective	57	43 brain	mOS 9.1mo
Yi HG et al.	Gefitinib or erlotinib	EGFR mutation	retrospective	11	29 extra-LM	mOS 12mo
Porta et al.	Erlotinib	EGFR mutation	retrospective	69	82	mOS 12.9mo
Chiu CH et al.	Gefitinib	East Asian	II	21	50	mOS 9.9mo
Kim JE et al.	Gefitinib or erlotinib	East Asian, never- smoker, adenocarcinoma	retrospective	23	69.6	PFS 7.1 mo, OS 18.8 mo
S.J. Park et al.	Gefitinib or erlotinib	EGFR mutation, adenocarcinoma	II	28	83	mPFS 6.6 mo, mOS 15.9 mo
T. Iuchi, et al.	Gefitinib	EGFR mutation, adenocarcinoma	II	41	87.8	mPFS 14.5 mo mOS 21.9mo

Hotta K, et al. Lung Cancer 2004;46:255-61. Porta R, et al. Eur Respir J 2011;37:624-31.  
Chiu CH, et al. Lung Cancer, 2005, 47:129-38. Yi HG et al. Lung Cancer 2009;65(1):80-84.  
S.J. Park et al. Lung Cancer, 77(2012)556-560. Kim JE, et al. Lung Cancer 2009;65:351-4. T. Iuchi, et al. Lung Cancer, 82(2013)282-287

# EGFR-TKI单药一线治疗亚裔不吸烟NSCLC患者 伴无症状脑转移的疗效

## 试验入组标准：

- 病理学确认的肺腺癌
- 非吸烟患者（一生中吸烟小于100支）
- 无症状脑转移患者，或脑部症状简单可控的患者
- 18-75岁
- ECOG PS：0-3分
- 颅内/外有可测量病灶
- 未经过化疗和其他分子靶向治疗
- 未经过全脑放疗和其他放疗手术

## 韩国进行的一项回顾性临床研究

吉非替尼  
250mg/天  
或厄洛替尼  
150mg/天

### 主要终点：

**客观缓解率ORR**

### 次要终点：

- 无进展生存PFS
- 总生存OS
- 需要进行全脑放疗的比例
- 至颅内病灶局部治疗时间

# EGFR-TKI单药一线治疗亚裔不吸烟NSCLC患者 伴无症状脑转移的疗效

入组患者特征	N=23	%
年龄 (岁)		
中位值	58	
范围	35-71	
性别		
女	22	95.7
男	1	4.3
ECOG 体力评分		
0-1	11	47.8
2-3	12	52.5
颅外转移灶		
骨	7	30.4
肾	1	4.3
胰腺	1	4.3
心包 (伴骨转移)	1	4.3
软组织	1	4.3
无	12	52.2
EGFR-TKI		
吉非替尼	16	69.6
厄洛替尼	7	30.4

# EGFR-TKI单药一线治疗亚裔不吸烟NSCLC患者 伴无症状脑转移的疗效

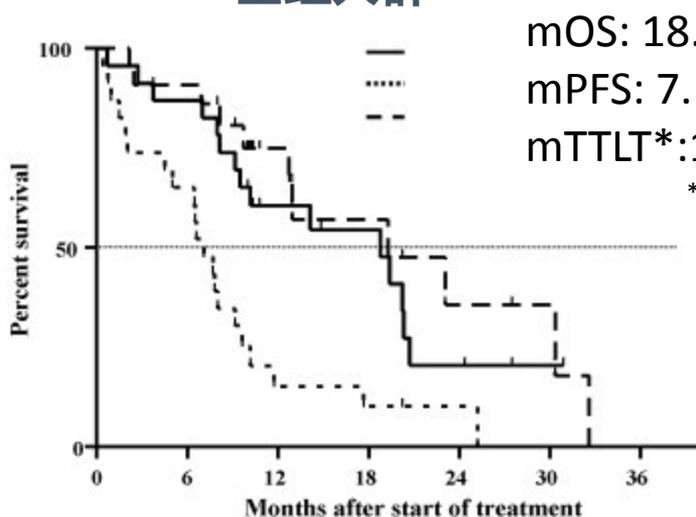
## 主要研究终点：ORR

	N=23	%	吉非替尼 N=16	%	厄洛替尼 N=7	%
CR	0	0	0	0	0	0
PR	16	69.6	13	81.3	3	42.9
SD	3	13.0	2	12.5	1	14.3
PD	4	17.4	1	6.3	3	42.9
总体ORR，CR+PR	16	<b>69.6</b>	13	81.3	3	42.9
95%CI	47.1-88.8%		P=0.091			
疾病控制率， CR+PR+SD	19	<b>82.6</b>	15	93.8	4	57.1
95%CI	61.2-95.1%					

# EGFR-TKI单药一线治疗亚裔不吸烟NSCLC患者 伴无症状脑转移的疗效

次要研究终点：  
PFS, OS, TTLT

全组人群

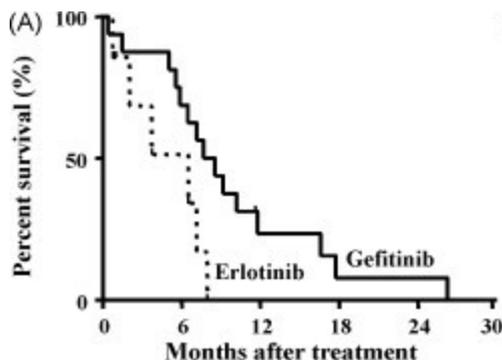


mOS: 18.8 月  
mPFS: 7.1 月  
mTTLT\*: 19.3月

\*mTTLT: median time-to-local treatment

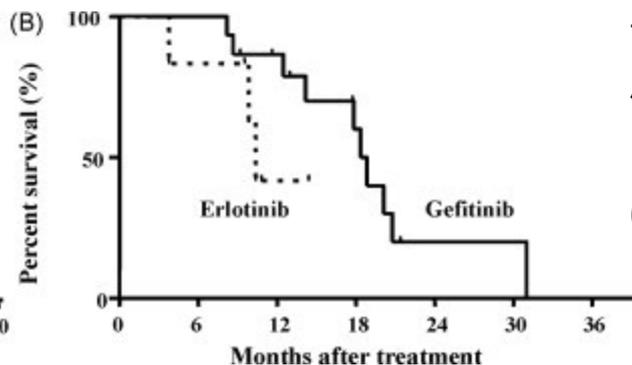
## PFS

吉非替尼：8.1月  
厄洛替尼：6.5月  
**p = 0.0385**,  
HR 2.49; 95% CI,  
1.08–12.87



## OS

吉非替尼：18.9月  
厄洛替尼：10.4月  
p = 0.1348  
HR 2.42; 95% CI,  
0.64–27.0



# EGFR-TKI单药一线治疗亚裔不吸烟NSCLC患者 伴无症状脑转移的疗效

## 试验结论

- ◆ EGFR-TKI在治疗初治的伴脑转移的非吸烟的肺腺癌患者中，无论是颅内还是颅外病灶都有较高的客观缓解率。
- ◆ 考虑到EGFR-TKI较高的有效率，未来EGFR-TKI可能可以用于有症状的脑转移患者。
- ◆ 该试验还显示，不是所有的患者都必须接受全脑放疗。中位至颅内局部治疗时间是19.3个月，而中位OS才18.8个月。后续也只有47.8%的患者由于脑部症状进展接受了全脑放疗。
- ◆ 接受WBRT的患者mOS：18.9个月，而没有接受WBRT的患者mOS：12.5个月，但两者没有统计学差异。作者认为这种差异是肿瘤本身的特性不同引起的，而不是由于WBRT引起的。

# EGFR-TKI单药治疗EGFR突变阳性的NSCLC 伴脑转移患者的疗效

## 韩国进行的一项开放性**前瞻性**II期临床研究

### 试验入组标准：

- 病理学确认的NSCLC
- **19Del或者L858R突变**
- 可测量的脑转移灶
- 无症状脑转移患者，或脑部症状简单可控的患者
- 未经过全脑放疗和其他放疗手术
- > 21岁
- ECOG PS : ≤ 3分



吉非替尼  
250mg/天  
或厄洛替尼  
150mg/天



主要终点：  
**客观缓解率ORR**

次要终点：

- 无进展生存PFS
- 总生存OS
- 至颅内病灶局部治疗时间
- 毒性反应

# EGFR-TKI单药治疗EGFR突变阳性的NSCLC 伴脑转移患者的疗效

入组患者特征	N=28	%
<b>性别</b>		
男	11	39
女	17	61
<b>年龄 (岁)</b>		
中位值	58	
范围	35-77	
<b>吸烟状态</b>		
非吸烟	17	61
<b>ECOG 体力评分</b>		
0-1	20	71
2	5	18
3	3	11
<b>治疗前脑部症状</b>		
有	15	54
无	13	46

入组患者特征	N=28	%
<b>脑转移病灶</b>		
原发的	16	57
继发的	12	43
<b>病灶位置</b>		
只有脑部	6	22
脑部和肺部	11	39
脑部，肺部和其他部位	11	39
<b>EGFR-TKI是几线治疗</b>		
1	6	21
2	21	75
3	1	4
<b>EGFR-TKI</b>		
吉非替尼	16	69.6
厄洛替尼	7	30.4
<b>EGFR突变类型</b>		
19Del	15	54
L858R	13	46

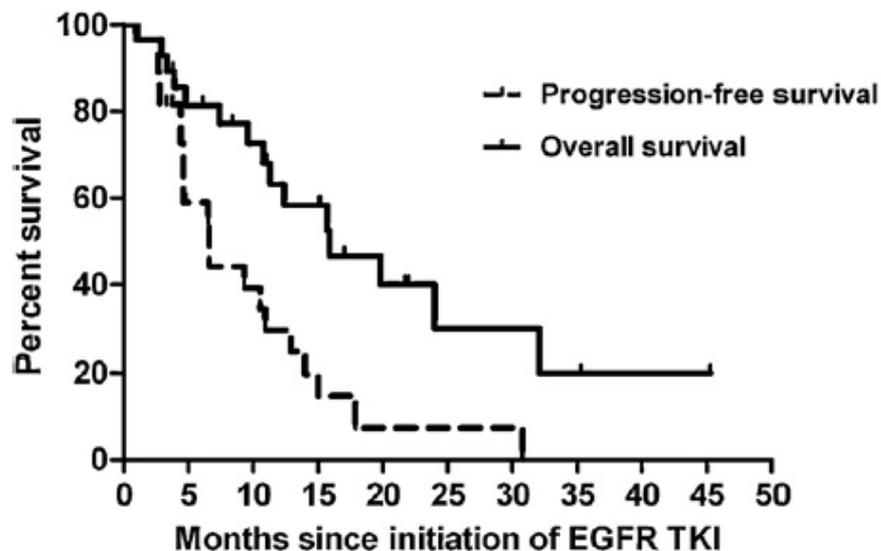
# EGFR-TKI单药治疗EGFR突变阳性的NSCLC 伴脑转移患者的疗效

主要研究终点：ORR

	N=28	%
CR	0	0
PR	23	<b>83</b>
SD	3	11
PD	1	3
Not available	1	3

客观缓解率 **83%**  
疾病控制率 **93%**

次要研究终点：PFS，OS



中位PFS 6.6月(95%CI, 3.8-9.3mo, p=0.589)

中位OS 15.9月(95%CI, 7.2-24.6mo, p=0.067)

# EGFR-TKI单药治疗EGFR突变阳性的NSCLC 伴脑转移患者的疗效

## 治疗相关毒副反应

Grade	Gefitinib (n = 22)			Erlotinib (n = 6)		
	2	3	Total	2	3	Total
Skin rash	8 (36)	1 (5)	9 (41)	3 (50)	1 (17)	4 (67)
Dry skin	5 (23)		5 (23)	2 (33)		2 (33)
Pruritus	5 (23)		5 (23)	1 (17)	1 (17)	2
Paronychia	4 (18)	1 (5)	5 (23)			
Desquamation	1 (5)		1 (5)		1 (17)	1 (17)
Increased LFT	5 (23)	1 (5)	6 (27)	1 (17)		1 (17)
Insomnia	2 (9)		2 (9)	1 (17)		1 (17)
Neuropathy	1 (5)		1 (5)			
Anorexia	1 (5)		1 (5)			
Nausea	1 (5)		1 (5)			
Vomiting	1 (5)		1 (5)			
Mucositis	3 (14)		3 (14)	1 (17)		1 (17)
Diarrhea	4 (18)		4 (18)			
Fatigue	3 (14)		3 (14)			
Conjunctivitis	0				1 (17)	1 (17)
Infection	1 (5)	1 (5)	2 (9)	1 (17)		1 (17)

# EGFR-TKI单药治疗EGFR突变阳性的NSCLC 伴脑转移患者的疗效

## 试验结论

- ◆ EGFR-TKI在治疗伴脑转移的EGFR突变的NSCLC患者中，无论是颅内还是颅外病灶都有较高的客观缓解率，**ORR : 83%**。
- ◆ 中位PFS : 6.6个月，中位OS : 15.9个月。较以往的EGFR突变患者的临床疗效略差. 可能是由于入组患者伴有脑转移, 本身疾病就比较恶劣。
- ◆ 该试验还显示，不是所有的患者都必须接受全脑放疗。其中只有14位 ( 50%)的患者接受了后续的颅内病灶局部治疗。

# 吉非替尼单药治疗EGFR突变的肺腺癌伴脑转移的疗效

## 日本进行的一项前瞻性II期临床研究

### 试验入组标准：

- 病理学确认的NSCLC
- EGFR基因突变（原发灶/直接测序法）
- 影像学确认的脑转移患者
- 既往未接受化疗或TKI治疗
- > 18岁
- ECOG PS：≤ 2分
- 排除因外科切除导致神经症状的脑转移



吉非替尼  
250mg/天



主要终点：  
**客观缓解率ORR**  
次要终点：  
➢ 无进展生存PFS  
➢ 至放射治疗时间  
➢ 安全性

# 吉非替尼单药治疗EGFR突变的肺腺癌伴脑转移的疗效

入组患者特征	N=41	%	入组患者特征	N=41	%
<b>性别</b>			<b>颅内病灶数</b>		
男	12	29.3	1	12	29.3
女	29	70.1	2	5	12.2
<b>年龄 (岁)</b>			3	6	14.6
< 60	10	24.4	4	18	43.9
60≤	31	75.6	<b>DS-GPA</b>		
<b>吸烟状态</b>			0	2	4.9
吸烟	3	7.3	0.5	4	9.8
曾吸烟	6	14.6	1	11	26.8
非吸烟	32	70.8	1.5	11	29.3
<b>ECOG 体力评分</b>			2	12	29.3
0	15	36.6	<b>EGFR突变类型</b>		
1	19	46.3	Ex18 G718A	1	2.4
2	7	17.1	Ex18 G719X	1	2.4
<b>肿瘤大小</b>			Ex18 L861Q	1	2.4
< 15mm	32	78.0	Ex19 deletion	23	56.1
15mm≤	9	22.0	Ex21 L858R	15	36.6

# 吉非替尼单药治疗EGFR突变的肺腺癌伴脑转移的疗效

## 吉非替尼对不同EGFR突变类型脑转移的疗效

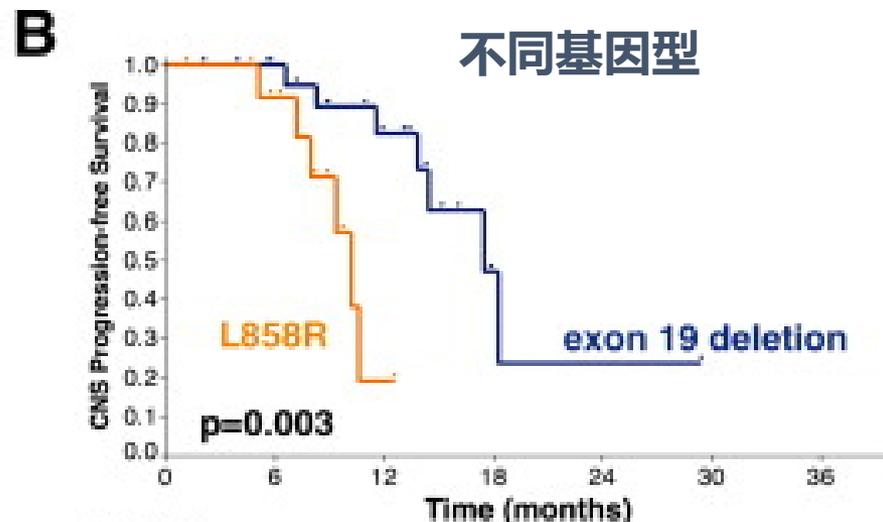
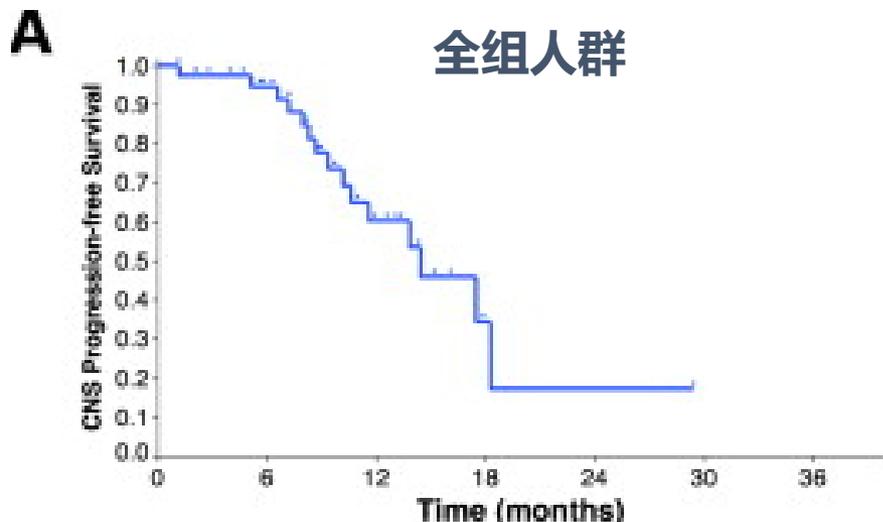
	All patients	Ex19 deletion	Ex21 L858R
<b>Patients number</b>	41	23	15
<b>CR</b>	13 (31.7%)	10 (43.5%)	3 (20.0%)
<b>PR</b>	23 (56.1%)	13 (56.5%)	9 (60.0%)
<b>CR + PR</b>	<b>36 (87.8%)</b>	23 (100.0%)	12 (80.0%)
<b>SD</b>	4 (9.8%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)
<b>PD</b>	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

根据不同的患者特征进行的亚组分析中，无论从性别、年龄、吸烟状态、体力评分、颅内病灶数、肿瘤大小和DS-GPA分组中，客观缓解都未见统计学差距。

# 吉非替尼单药治疗EGFR突变的肺腺癌伴脑转移的疗效

## 颅内中位至疾病进展时间

在吉非替尼治疗期间，共有15位患者CNS出现进展



**mCNS PFS: 14.5个月**  
(95%CI 10.2–18.3)

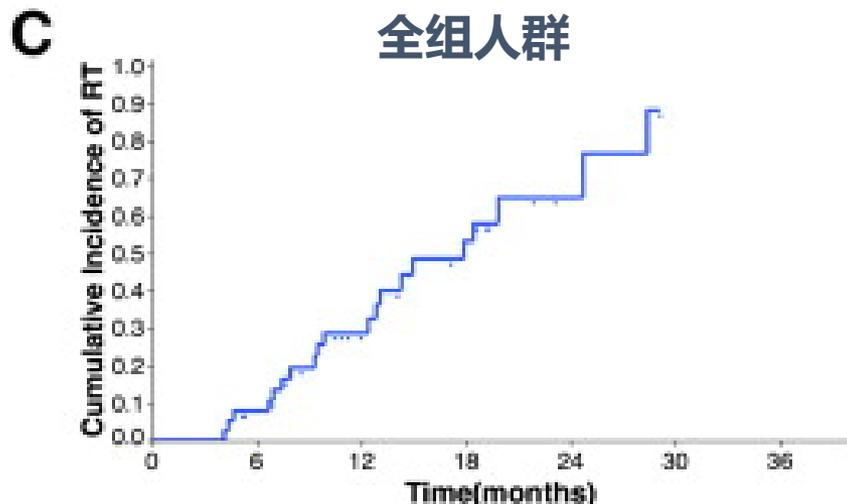
Genotype	n	6	12	18	24	30	36
exon 19 deletion	23	20	12	3	1	0	0
Events	0	0	3	2	1	0	0
L858R	15	11	2	1	0	0	0
Events	0	1	5	0	0	0	0

19Del 17.5 月

L858R 10.2 月

# 吉非替尼单药治疗EGFR突变的肺腺癌伴脑转移的疗效

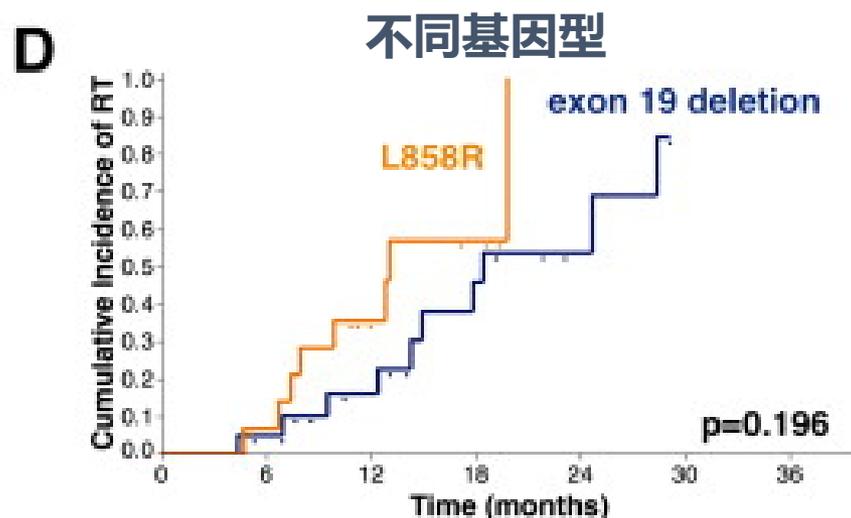
## 中位至挽救性放疗时间



n	41	34	20	11	4	0	0
Events	0	3	7	6	2	2	0

**mTTSI\*: 17.9个月**  
(95% CI 12.4–24.7)

\*median time to salvage irradiation



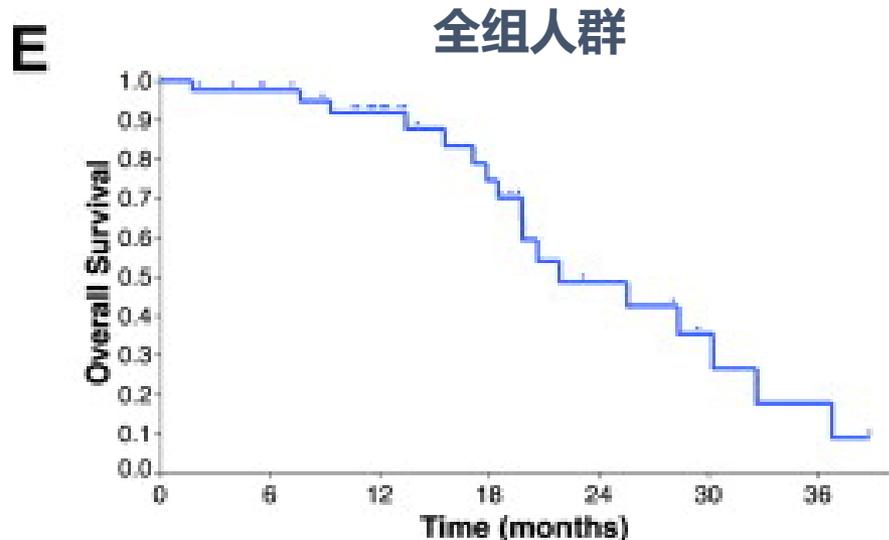
exon 19 deletion							
n	23	20	14	8	4	0	0
Events	0	1	2	4	2	0	0
L858R							
n	15	14	7	4	0	0	0
Events	0	1	4	2	1	0	0

19Del 18.4 月

L858R 13.1 月

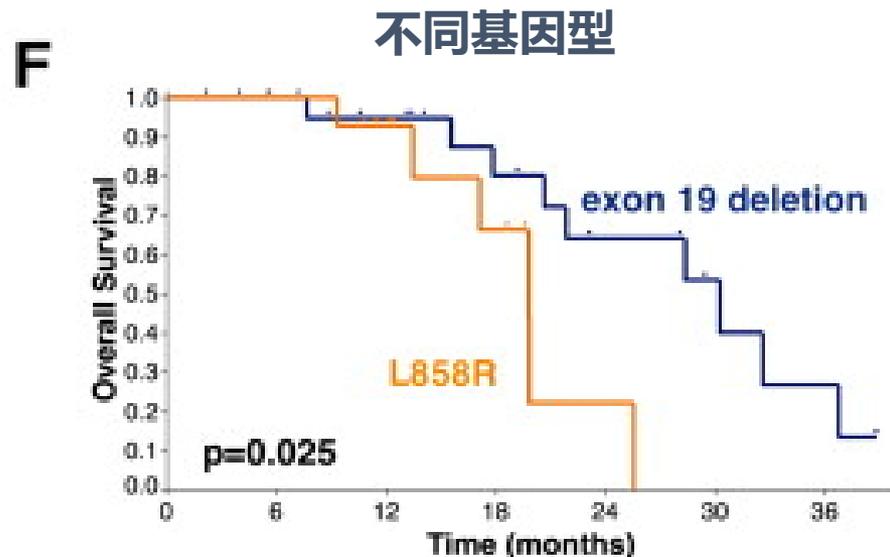
# 吉非替尼单药治疗EGFR突变的肺腺癌伴脑转移的疗效

## 中位总生存期



n	41	37	28	18	9	5	3
Events	0	1	2	4	5	2	2

**mOS: 21.9个月**  
(95% CI 18.5–30.3)



exon 19 deletion	n	23	21	17	12	8	5	3
Events	0	0	1	2	2	2	1	2
L858R	n	15	15	11	6	2	0	0
Events	0	0	1	2	2	2	1	0

19Del 30.3 月

L858R 19.8 月

## 试验结论

- ◆ 该试验验证了吉非替尼单药对于EGFR突变伴脑转移患者的疗效令人满意，**ORR : 87.8%**，并能有一半的患者可以延迟1.5年的至放疗时间。
- ◆ 19Del较L858R突变的伴脑转移的NSCLC患者有更好的预后。

## 吉非替尼单药治疗晚期NSCLC患者伴脑转移小结

- ◆ 吉非替尼治疗伴有脑转移的NSCLC患者，对于颅内病灶同颅外原发灶或转移灶一样具有疗效性；
- ◆ 对于无症状或症状可控的脑转移NSCLC患者，吉非替尼单药治疗显示了活性和疗效；
- ◆ EGFR基因突变伴脑转移的NSCLC患者对吉非替尼单药治疗更加敏感；
- ◆ 多项前瞻性II期临床研究和回顾性分析显示，吉非替尼在伴有中枢神经系统转移的NSCLC疗效显著。

# 总结

- 临床前实验证实，吉非替尼有富集于脑转移小鼠脑组织的特点，特点预示着其对脑转移NSCLC的疗效；
- 吉非替尼单药在伴脑转移NSCLC的多项临床应用中均证实了其疗效，为脑转移的个体化治疗提供了一种有效的选择。

**THANK YOU**



# 讨 论

- 目前您临床上对于初治的晚期NSCLC伴脑转移的患者的一线治疗策略是如何的？您对目前的治疗手段满意吗？满意在哪里？不满意在哪里？
- 您会考虑在伴脑转移的患者中使用EGFR-TKI吗？哪些患者会考虑使用？为什么？
- 您怎么看待吉非替尼和厄罗替尼不同的药代动力学特征和疗效的关系？
- 对于初治的EGFR突变伴脑转移的NSCLC患者，你会考虑EGFR-TKI单药还是合并放疗？为什么？
- 您认为吉非替尼在脑转移患者方面还有哪些数据是不充分的？还可以进行什么样的实验来探索更好的临床使用策略？