

r

TKI在NSCLC脑转移中的应用



Medical Division

Professional

Communication

Commitment

主要内容



NSCLC脑转移概况

TKI对NSCLC脑转移有效的理论基础

TKI在NSCLC脑转移的应用研究

NSCLC常被脑转移“捆绑”

r



首诊的NSCLC患者中约**10%**伴有脑转移

所有NSCLC患者中**30%~50%**的患者在整个病程的某个阶段会出现脑转移

肺**腺**癌患者易出现脑转移

Sorensen JB et al, J Clin Oncol. 1998;6:1474-1480

Rodrigus P et al, Lung Cancer. 2001;32:129-

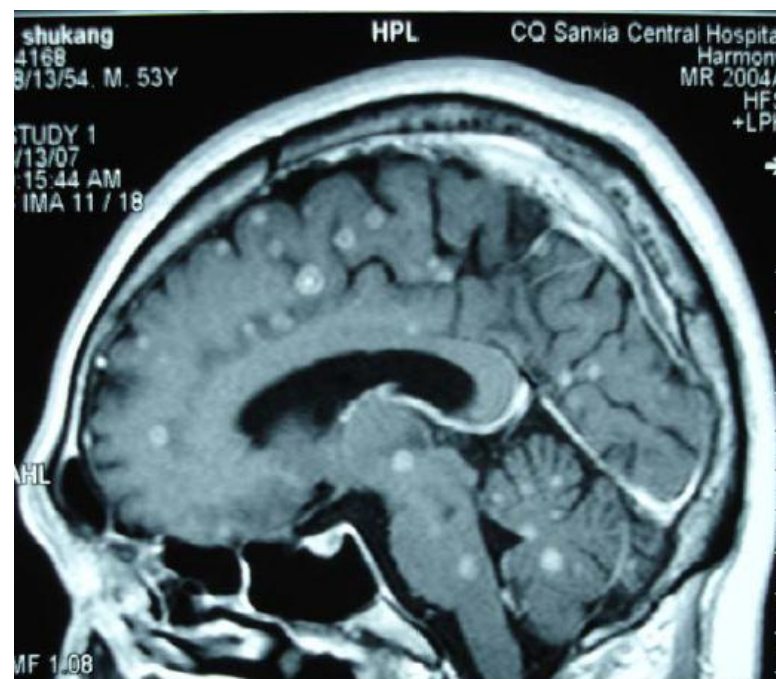
脑转移病灶的影像诊断特点

r

- p 脑转移的检查方法主要是**MRI**
- p CT 检查易漏诊
- p 常见**脑实质转移**和**脑膜转移**两种类型
- p 脑膜转移易漏诊

n 临床常见:

广泛性多发脑转移



NSCLC脑转移的治疗方法

r

- n 全脑放疗（WBRT）：现已成为脑转移瘤的标准治疗方案，可用于不宜手术或立体定向放射治疗（SRS）的单个或多发病灶，或有活动性全身性疾病、全身情况差的患者，可用于脑转移瘤术后及SRS后患者。
- n 外科手术治疗：适用于颅内为孤立性或相互靠近的多个病灶，位于手术能够达到的部位，大于3.5 cm。
- n SRS：适用于治疗直径<3.5 cm，位置较深或位于重要功能区，全身情况差或数目相对较少(1~3个)的转移瘤，及WBRT后的巩固治疗、WBRT后复发的患者。
- n 化疗：一系列II期临床研究显示化疗对NSCLC脑转移具有一定疗效，如培美曲塞，纳米紫杉醇、拓普替康等。
- n 分子靶向治疗：如TKI，Avastin 等，也显示出一定疗效。

目前，多采用综合治疗的模式。

曾银朵,等.国际肿瘤学杂志.2011

NSCLC脑转移的治疗

r

- p 未予治疗者，中位生存时间（MST）仅约**1个月**。
- p 加用糖皮质激素治疗后，MST约有**2到3个月**。
- p 全脑放疗（whole brain radiation therapy, WBRT）用于治疗多发颅脑转移灶，但MST也仅约**6个月**。
- p 药物治疗：化疗药物？靶向药物？

Kelly K, Lung Cancer 1998; 20: 85-91.
Horton J, Ther Nucl Med 1971; 111: 334-6.
Posner JB. Semin Oncol 1977; 4: 81-91.

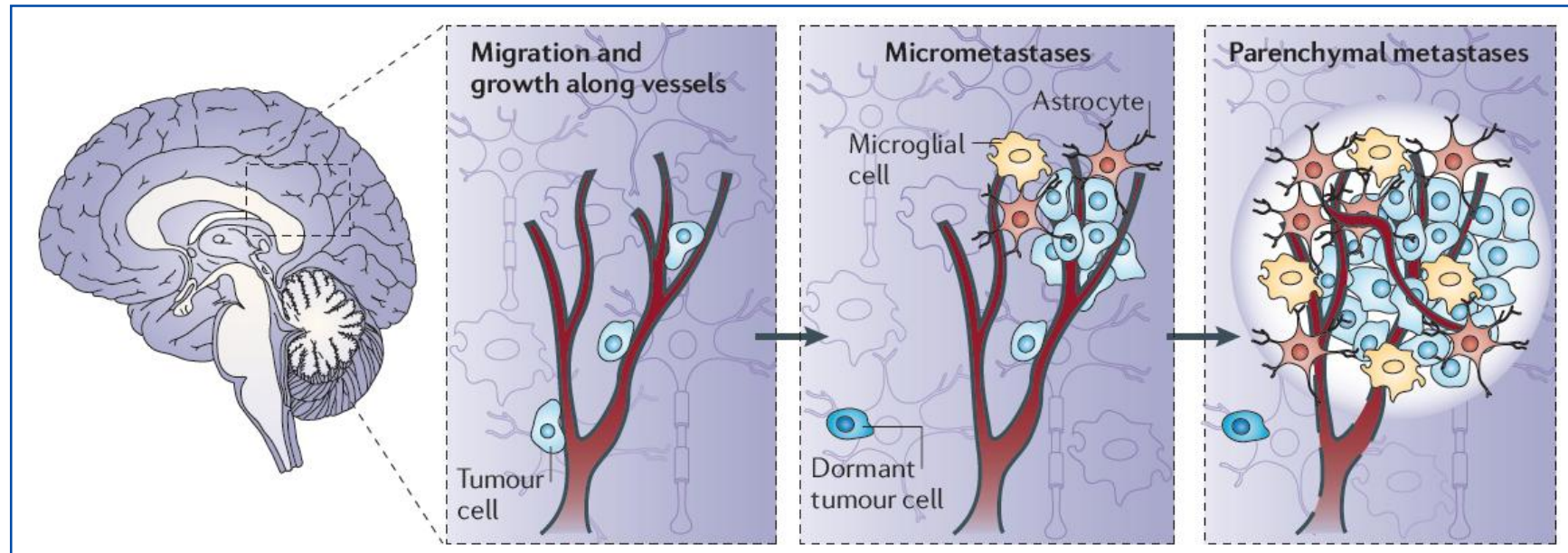
主要内容



NSCLC脑转移概况

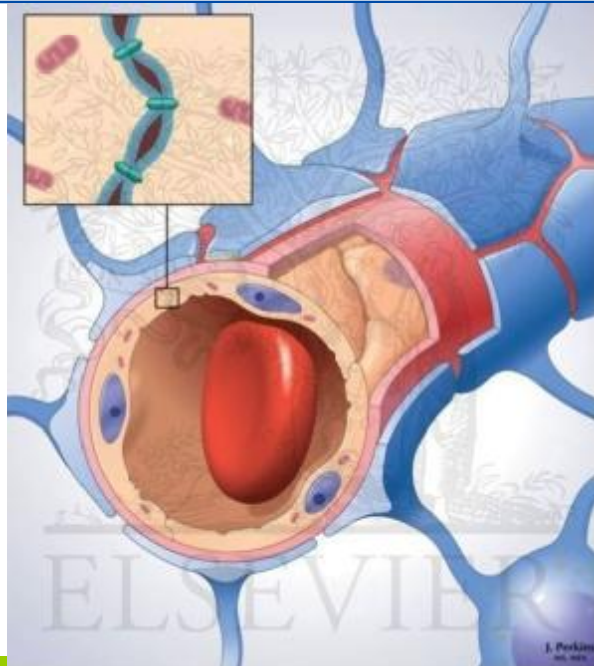
TKI对NSCLC脑转移有效的理论基础

TKI在NSCLC脑转移的应用研究



肿瘤脑转移的发展步骤

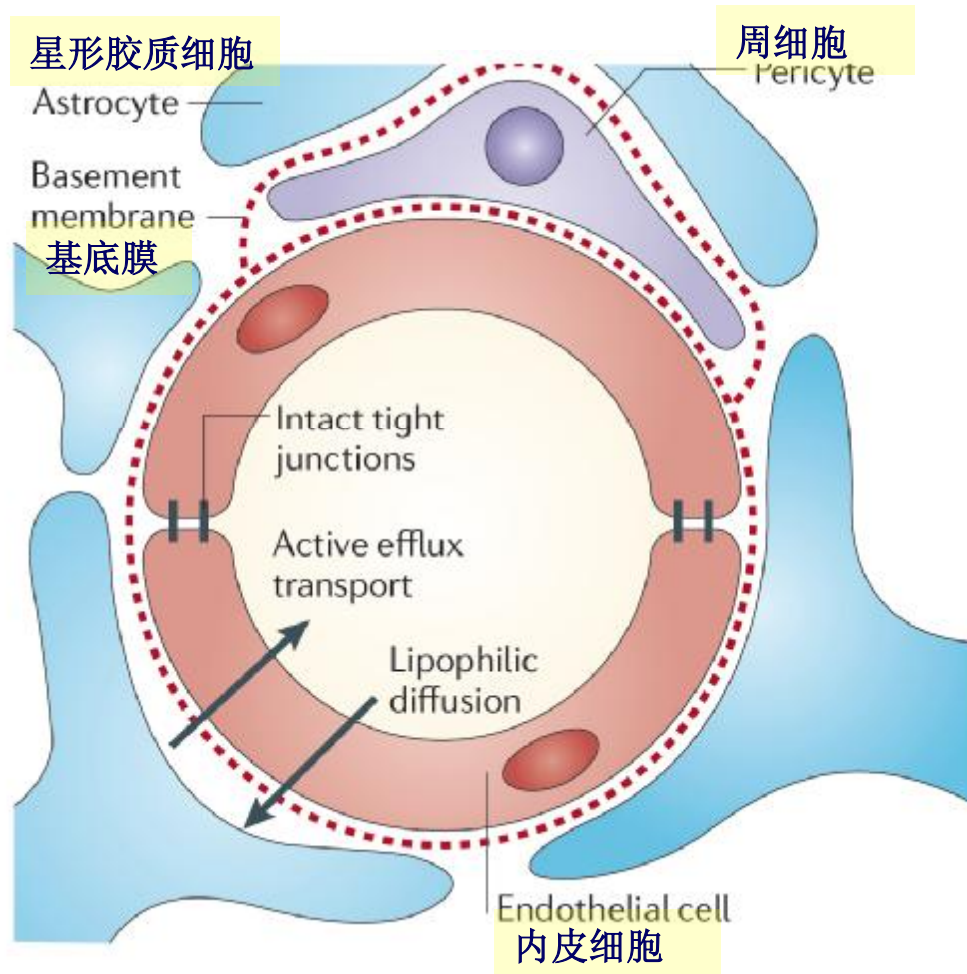
血脑屏障立体示意图



Steeg PS et al. Nat Rev Cancer. 2011

May;11(5):352-63

血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) r



p 血脑屏障的组成

n 第一层：脑毛细血管的**内皮细胞**间衔接得十分紧密，不像其他组织的血管内皮细胞那样有较大的缝隙；

n 第二层：脑毛细血管的内皮细胞外有个**基底膜**，这个膜是连续的；

n 第三层：脑毛细血管壁外表面积的**85%**都被**神经胶质细胞的终足**所包围

p 脑血管障壁几乎不让所有的物质通过，除了氧气、二氧化碳和血糖；

p 大部分的药和蛋白质由于分子结构过大，一般无法通过。

Steeg PS et al. Nat Rev Cancer. 2011

May;11(5):352-63

多数化疗药物对脑转移灶效果不佳

TKI对NSCLC的原发灶和脑转移灶都有治疗作用

绝大部分的化疗药物在脑脊液中皆不能达到有效的药物浓度



全身性的化疗对于
NSCLC 的脑转移灶**无效**

即使脑转移灶周围的血脑屏障已受破坏，病变内的化疗药物浓度依然很低



可能与肿瘤细胞可通过外流泵将化疗药物**泵出**有关

Me-CCNU(司莫斯汀)，替莫唑胺脂溶性好，可以一定程度透过血脑屏障



对中枢神经系统原发性恶性肿瘤（如脑胶质瘤）有效，对 **NSCLC** 疗效欠佳

TKI 作为小分子的靶向治疗药物，能一定比例透过血脑屏障，有着得天独厚的优势；对于NSCLC的原发灶、脑转移灶、其他转移灶都有治疗作用

TKI 在脑脊液中的浓度

厄洛替尼单药治疗后血药浓度、脑脊液药物浓度

Table 2 Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of erlotinib, and central nervous system metastases response

Case	Plasma concentration (nM)	CSF concentration (nM)	Penetration rate (%)	CNS response ^a
1	2,082	98	4.7	Partial response
2	4,059	202	5.0	Stable disease
3	4,922	156	3.2	Partial response
4	544	42	7.7	Stable disease
5	2,575	98	3.8	Partial response
6	1,314	47	3.5	Partial response
7	1,886	98	5.2	Partial response
8	5,376	172	3.2	Partial response
(75 mg erlotinib) ^b	433	14	3.3	Progressive disease
(150 mg erlotinib) ^b	1,117	44	3.9	Partial response
Mean ± SD ^c	2,653 ± 1,734	106 ± 59	4.5 ± 1.5	

CSF cerebrospinal fluid, CNS central nervous system, SD standard deviation

^a Responses were assessed by magnetic resonance imaging with use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor version 1.1

^b A 66-year-old Japanese female patient in this study

^c We analyzed the mean ± SD from all data except for the data from the 66-year-old Japanese female patient at a dose of 75 mg erlotinib

厄洛替尼穿过血脑屏障的比例 = 特罗凯的脑脊液浓度/血药浓度
 在本研究的9个患者中，这个透过比例是4.5%±1.5%

Yosuke Togashi et al, Cancer Chemother Pharmacol, 2011,

另一个研究同样也证实厄洛替尼及其活性代谢产物 **OSI-420** 透过血脑屏障的比例比较高

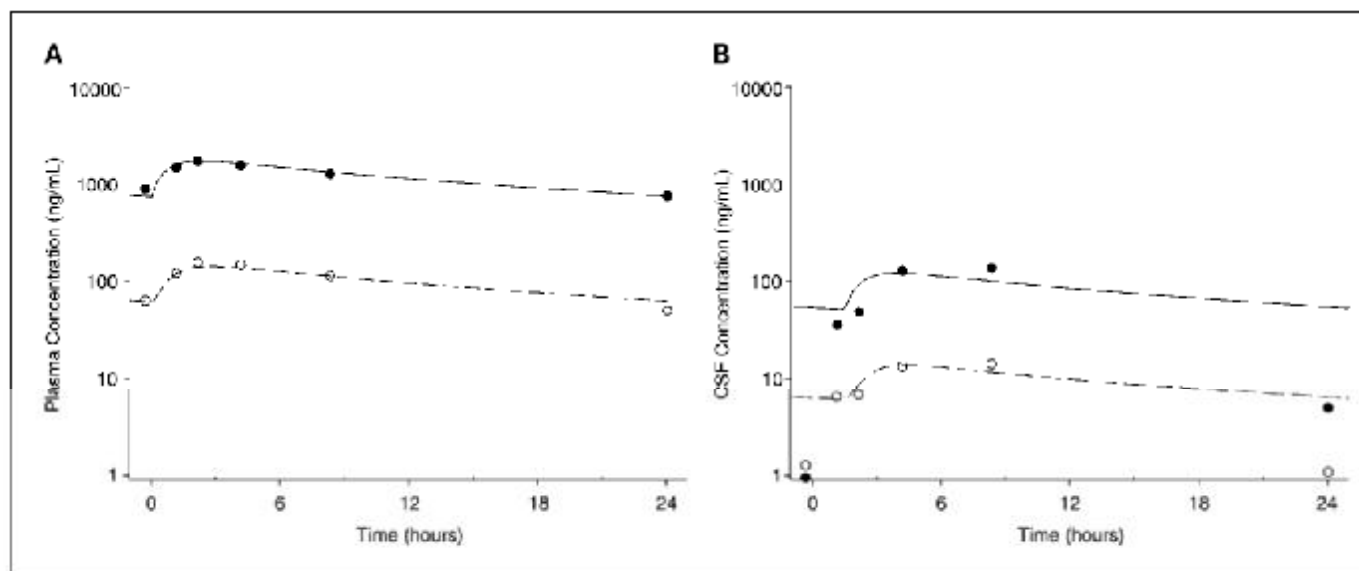


Fig. 3. Plasma (A) and CSF (B) concentration-time plots for erlotinib (solid lines and solid circles) and OSI-420 (dashed lines and open circles) on day 34 of therapy. Circles, the measured concentrations; lines, the best-fit lines from the pharmacokinetic analysis.

厄洛替尼: 脑脊液浓度/血药浓度=7%
OSI-420: 脑脊液浓度/血药浓度=9%

Aleberto B et al. Clin Cancer Res 2007;13:1511-

Erlotinib在脑转移患者CSF中浓度

r

Erlotinib 150mg/d治疗3例NSCLC CNS转移患者

Table 2 Response to erlotinib in patients, analysis of CSF (before and on day 28 after initiation of erlotinib), concentrations of erlotinib in CSF and plasma

Case	Change in PS	Neurologic symptoms	No. of carcinoma cells (/ml) before day28		Survival after start of E	Plasma	CSF	Penetration (%)
			Before	Day 28		(nM)	(nM)	
1	4 → 1	Improved	60	0	93	1,396	186	13.3
2	3 → 1	Improved	Nt	8	165	5	20	2.0
3	4 → 4	Unchanged	640	11				

$$C_{CSF}/C_{serum}: 6.3 \pm 6.1\%$$

CSF cerebrospinal fluid; PS performance status; No number; E erlotinib, nM

Masuda T,et al.Cancer Chemo Pharm,2011,67:1465-1469.

Medical Division

Professional

Communication

Commitment

Erlotinib在脑转移患者CSF中浓度

r

Erlotinib 150mg/d治疗4例NSCLC CNS转移患者

TABLE 3. Cerebrospinal Fluid Concentrations of Erlotinib and OSI-420 on Day 8, Tumor Response, and Change of PS

Case	Erlotinib		OSI-420		Tumor Response	Change of PS
	C_{CSF0} (ng/ml)	C_{CSF0} : $C_{plasma0}$ (%)	C_{CSF0} (ng/ml)	C_{CSF0} : $C_{plasma0}$ (%)		
1	42	4.7	4.7	8.1	Partial response	3 → 2
2	87	5.0	22.3	9.3	Stable disease	4 → 3
3	67	3.2	11.1	1.5	Partial response	3 → 2
4	18	7.7	5	4.4	Stable disease	3 → 3
Mean ± SD	54 ± 30	5.1 ± 1.9	10.8 ± 8.2	5.8 ± 3.6		

CSF, cerebrospinal fluid; C_{CSF0} , CSF concentration just before administration of erlotinib; $C_{plasma0}$, CSF concentration just before administration of erlotinib; PS, performance status.

注：OSI-420是Erlotinib的活性代谢产物

Togashi Y, et al. J Thorac Oncol, 2010, 5: 950-955.

Tohoku J. Exp. Med., 2008, **214**, 359-363

Successful Treatment of Carcinomatous Meningitis with Gefitinib in a Patient with Lung Adenocarcinoma Harboring a Mutated EGF Receptor Gene

TATSURO FUKUHARA,¹ YASUO SAIJO,² TOMOHIRO SAKAKIBARA,¹ AKIRA INOUE,¹ NAOTO MORIKAWA,¹ MASAYUKI KANAMORI,³ ICHIRO NAKASHIMA⁴ and TOSHIHIRO NUKIWA¹

TABLE 1.

Time of sample collection	Serum	CSF (nM)
Before morning administration	117	0.9
Two hours after	132	0.9

吉非替尼的两篇报道，都证实它的透过血脑屏障的比例约1%

J Clin Oncol. 2006 Sep 20;24(27):4517-20.

Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib.

Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, Wen PY, Kesari S, Borrás AM, Bailey C, de Jong F, Jänne PA, Johnson BE.

Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA.

metastases. His gefitinib dosage was again increased to 1,250 mg daily for 2 weeks, achieving a serum gefitinib concentration of 3,730 nmol/L and a corresponding CSF concentration of 39.4 nmol/L. Despite these

Tohoku J. Exp. Med 2008;214:359-363

J Clin Oncol. 2006 Sep

7608

General Poster Session (Board #40H), Sat, 2:00 PM-6:00 PM

Cerebral penetration of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma.*M. Wang, Z. Jing, C. Minjiang; Peking Union Medical Hospital, Beijing, China*

Background: Central nervous system (CNS) metastases are usually associated with poor prognosis in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). And in this situation the efficiency of chemotherapy is very low because of blood brain barrier. Recently there are many studies showed that epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors such as gefitinib or erlotinib, have a significant high response rate and disease control rate in patients with brain metastases and might be considered as an initial treatment in these patients. But there were only few case reports on cerebrospinal fluid (CSF) penetration of gefitinib. So we investigated the CSF concentration of gefitinib in Chinese patients with NSCLC. **Methods:** This study was a perspective design and 22 patients were enrolled into this study. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples were collected at the same time and analyzed for gefitinib concentration by high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS). **Results:** The mean serum concentration of gefitinib was $491.8 \pm 184.2 \text{ ng/ml}$, the mean CSF concentration of gefitinib was $6.2 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$, and the mean ratio of CSF concentration to serum concentration was $1.30 \pm 0.7\%$. Gender, age, smoking, performance status, irradiation therapy and chemotherapy line were not associated with higher gefitinib concentration both in plasma and CSF. While the CSF gefitinib penetration percentage in patients with CNS metastases was higher than patients without CNS metastases and the difference had statistic significance (1.5% vs 0.9%, $P=0.010$). **Conclusions:** Gefitinib penetration to CSF was low and patients with CNS metastases had higher CNS penetration of gefitinib. Because of the inadequate CNS drug exposure, patients with CNS metastases maybe benefit from increasing gefitinib dose.



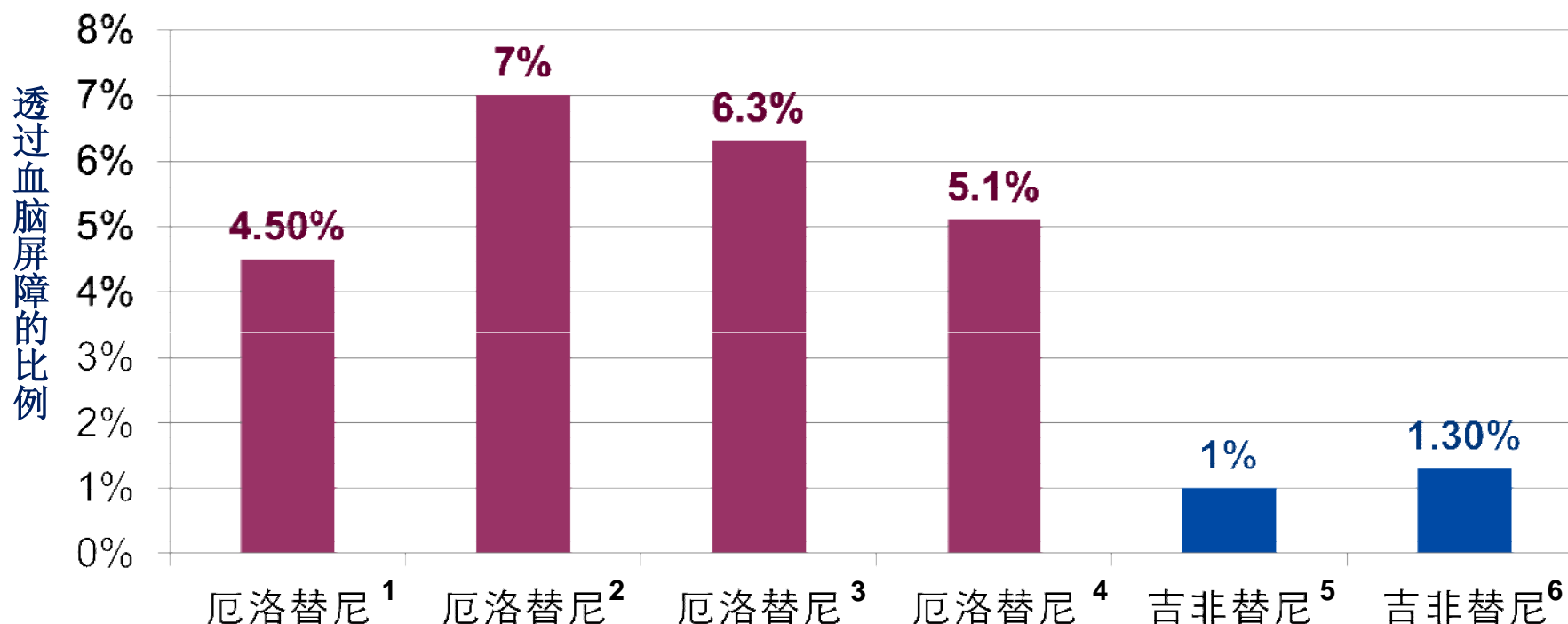
2011年ASCO 北京协和医院的专家又发表了一篇吉非替尼在脑脊液和血液中浓度的研究：得出的吉非替尼透过血脑屏障的比例仍旧只有 $1.30 \pm 0.7\%$

Wang M et al. J Clin Oncol, 29,2011,abstract

TKI在脑脊液中的浓度

r

厄洛替尼透过血脑屏障的比例高于吉非替尼



1.Yosuke Togashi et al, Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68:1089-1092;2.Aleberto B et al. Clin Cancer Res 2007;13:1511-1515;3. Masuda T,et al.Cancer Chemo Pharm,2011,67:1465-1469;4. Togashi Y,et al.J Thorac Oncol,2010,5:950-955; 5.Tohoku J. Exp. Med 2008,214,359-363;3.J Clin Oncol. 2006 Sep 20;24(27):4517-20;6.Wang M et al. J Clin Oncol, 29,2011,abstract 7608

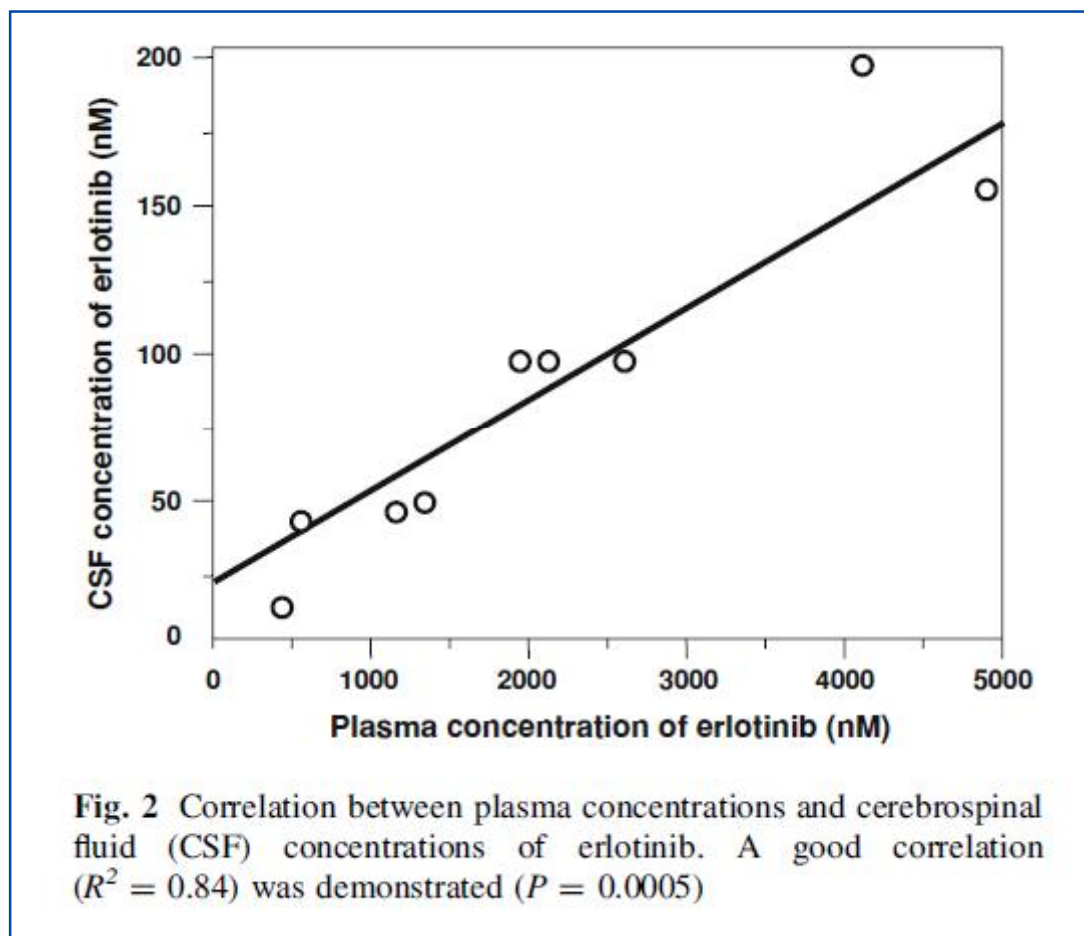
Medical Division

Professional

Communication

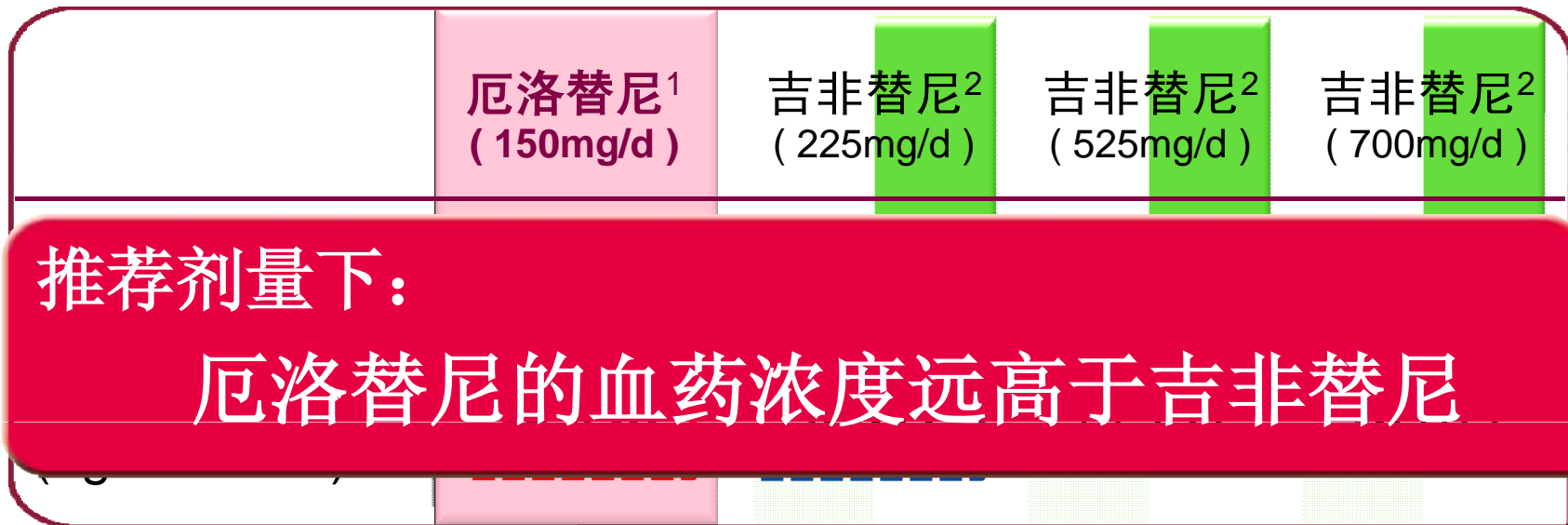
Commitment

TKI的血药浓度和脑脊液浓度有很大关联性 r
厄洛替尼的血药浓度越高，脑脊液浓度就越高



Yosuke Togashi et al, Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68:1089-

厄洛替尼透过血脑屏障的比例高于吉非替尼的可能原因



1.Hidalgo M, et al. J Clin Oncol 2001;19:3267-3279. 2. Ranson M, et al. J Clin Oncol 2002;20:2240-2250
3. Johnson JR, et al. Clin Cancer Res 11:6414-6421. 4. Li J,et al. Invest New Drugs 24:291-297.

TKI 在颅内转移灶的靶向浓聚



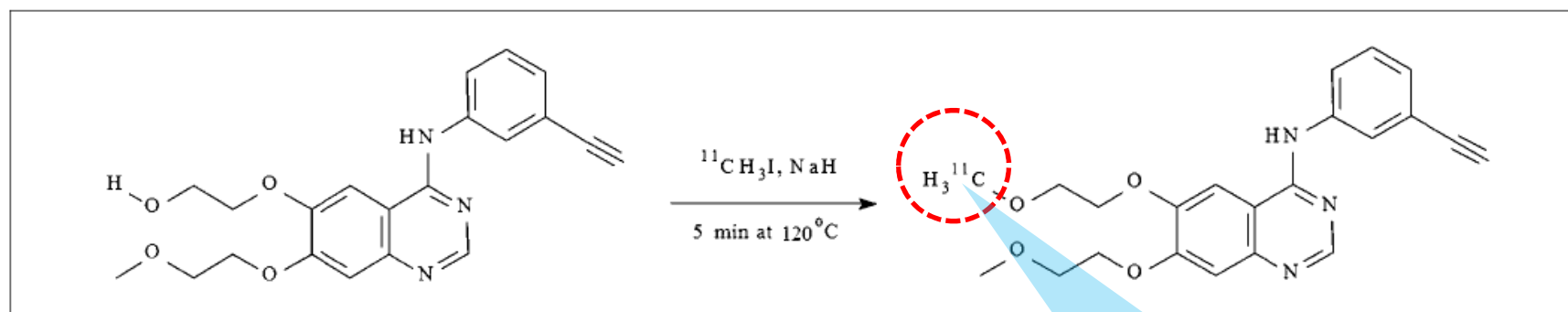
BRIEF REPORT

Erlotinib Accumulation in Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer: Visualization by Positron Emission Tomography in a Patient Harboring a Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor

Britta Weber, MD,† Michael Winterdahl, MMSc,‡ Ashfaque Memon, MD, PhD,*
Boe S. Sorensen, PhD,* Susanne Keiding, MD, DMSc,‡ Leif Sorensen, MD,§
Ebba Nexø, MD, DMSc,* and Peter Meldgaard, MD, PhD†*

用同位素C¹¹标记的厄洛替尼作为PET/CT的示踪剂
获知厄洛替尼能在 NSCLC 颅内转移灶中的聚集

J Thorac Oncol . 2011; 6: 1287 – 1289

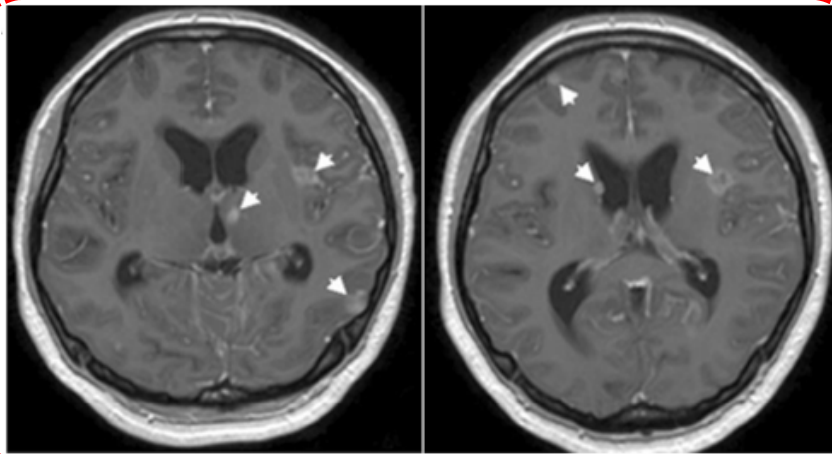


同位素 C^{11} 与特罗凯结合作为
PET/CT检查的示踪剂

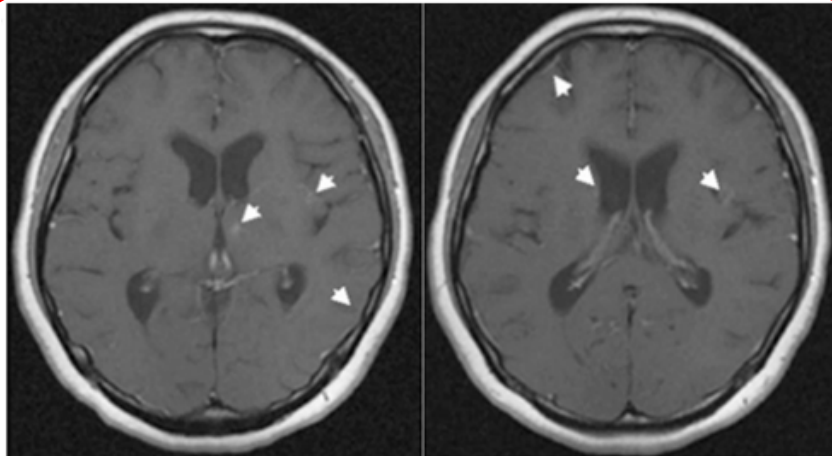
- p 本研究由丹麦奥尔胡斯大学医院报道
- p 一个32岁的中国女性，因头痛、恶心、呕吐的颅高压症状以及多次癫痫发作入院
- p 诊断为NSCLC伴多发脑转移及脑膜转移
- p 原发灶穿刺活检，EGFR检测为19外显子突变

Cancer Res. 2009; 69: 873-878
J Thorac Oncol. 2011; 6: 1287 -
1289

患者接受单药特罗凯150mg/d治疗，没有接受头颅放疗或化疗



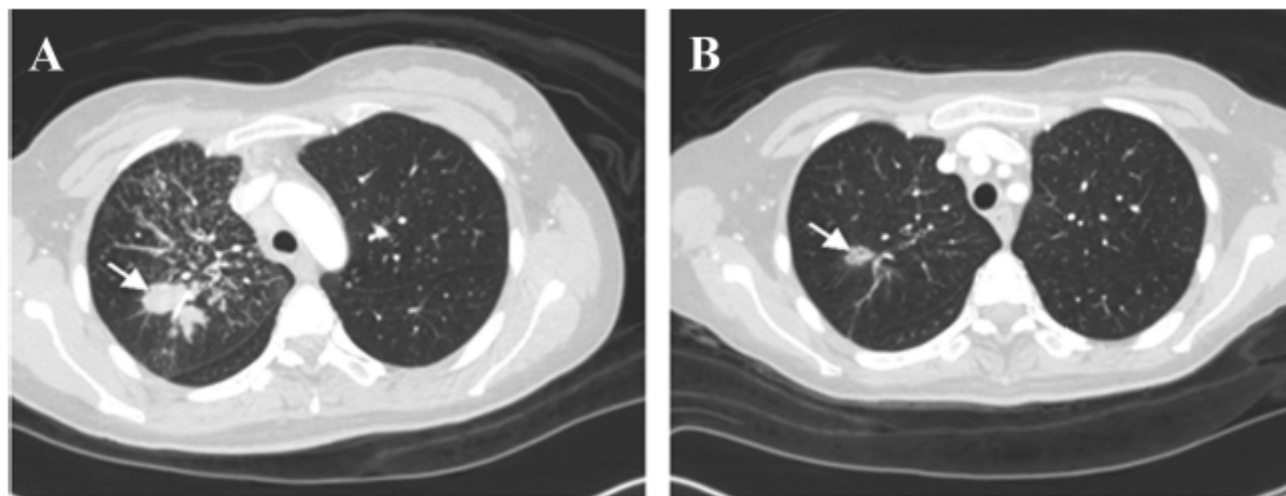
- n 厄洛替尼治疗前的头颅MRI:
- n 多发脑实质转移灶以及脑膜转移



- n 厄洛替尼治疗3周后的头颅MRI:
- 脑实质转移灶明显缩小，几乎达到完全缓解
 - 脑膜病灶消失

- n 患者服用特罗凯2周:
- 后定向能力恢复正常
 - 能够独自行走、进食，生活可自理

J Thorac Oncol. 2011;6: 1287 - 1289



n 厄洛替尼治疗前的胸部CT:
n 右肺原发灶

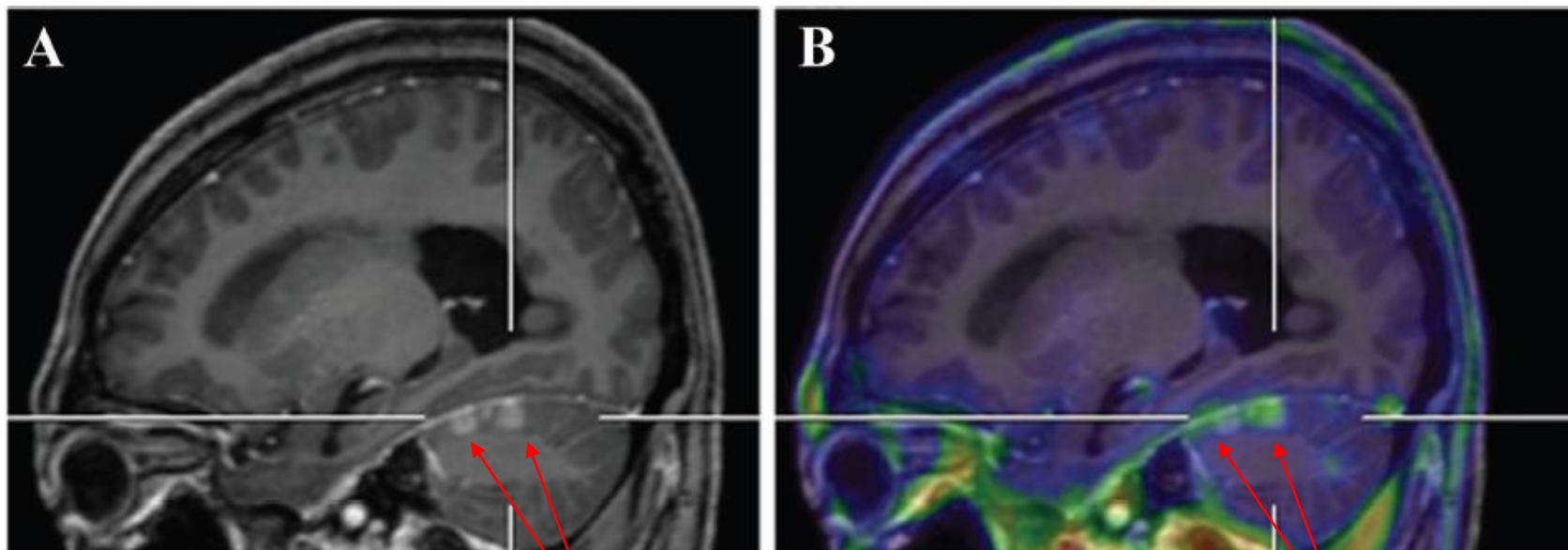
n 厄洛替尼治疗3周后的胸部CT:
n 右肺原发灶明显缩小，达PR
n 再过8周后复查病灶维持上述缩小程度

p 厄洛替尼治疗2周后，由于4度脓疱性皮疹，厄洛替尼减量到50mg。50mg的剂量服用后病灶一直维持上述影像学的缓解程度，PFS长达10.5个月。

J Thorac Oncol. 2011;6: 1287 - 1289

厄洛替尼在颅内转移灶有明显浓聚 而且明显高于正常脑实质

r



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

n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

J Thorac Oncol . 2011; 6: 1287 – 1289

厄洛替尼治疗NSCLC脑转移的特点 r

具有更高的血脑屏障透过比例

颅内转移灶的靶向浓聚

主要内容



临床常遇到的两种情况

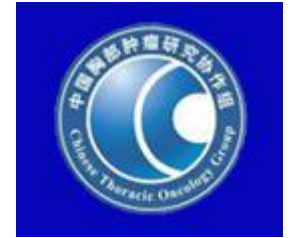
r

n 出现脑转移时没有服用TKI

- ü TKI单药治疗？
- ü 全脑放疗后TKI巩固治疗？
- ü TKI联合全脑放疗同步？

n 在使用TKI治疗颅外病灶并控制良好时出现脑转移

- ü 换用一种TKI？
- ü 原TKI加量？
- ü 改变用药方式？



TKI单药治疗（CTONG 0803）： 厄洛替尼治疗伴无症状脑转移的NSCLC

- **IV 期 NSCLC**
- 一线含铂双药治疗后
- 无症状脑转移
- 腺癌或 **EGFR 突变**
- **(n=48)**



厄洛替尼
150mg/天



颅内病灶 **PD**
或
出现脑转移症状

Ø 主要终点：**PFS**

Ø 次要终点：**ORR，6个月生存率，1年生存率，安全性数据**

Wu YL 2011 WCLC, 2011 ASCO abstract 7605

客观缓解率高达**56.3%**
疾病控制率高达**75%**

r

Response	EGFR				Total, n (%) n=48
	Wild type	Exon19 deletion	L858R mutation	Unknown	
Complete response	0	0	1	1	2 (4.2)
Partial response	5	3	1	16	25 (52.1)
Stable disease	2	0	1	6	9 (18.8)
Progressive disease	8	0	1	2	11 (22.9)
No assessment	0	0	0	1	1 (2.1)
ORR	5	3	2	17	27 (56.3)

Wu YL 2011 WCLC, 2011 ASCO abstract 7605

Medical Division

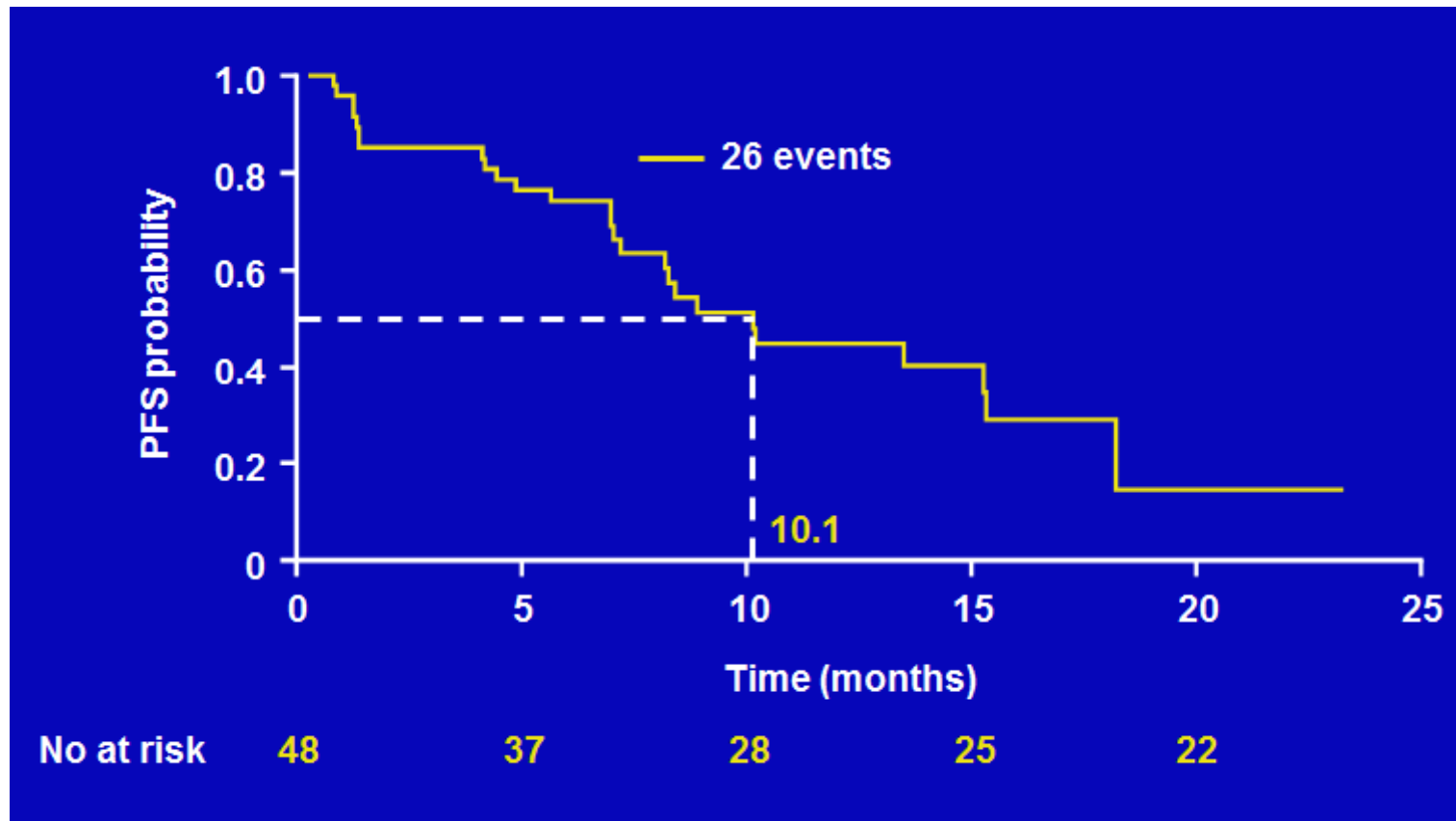
Professional

Communication

Commitment

ITT人群: PFS长达 10.1个月

r



Wu YL 2011 WCLC, 2011 ASCO abstract 7605

Medical Division

Professional

Communication

Commitment

厄洛替尼或吉非替尼单药一线治疗不吸烟肺腺癌伴无症状脑转移患者 r

- Ø 2005年1月~2007年8月，23例韩籍患者进入该研究。
- Ø 一线药物为吉非替尼（250mg/D）或厄洛替尼（150mg/D），服药至到疾病进展、不能耐受或患者拒绝。
- Ø 疗效：PR 16例（69.6%），SD 3例（13.0%），PD 4例。
- Ø 中位随访 21.8个月，PFS 7.1月，OS 18.8月。
- Ø TKI对于不吸烟肺腺癌伴无症状脑转移患者无论对颅内还是颅外肿瘤均有效。在该类患者中何为最佳治疗模式值得进一步研究。

Lung Cancer 2009 65 351-4

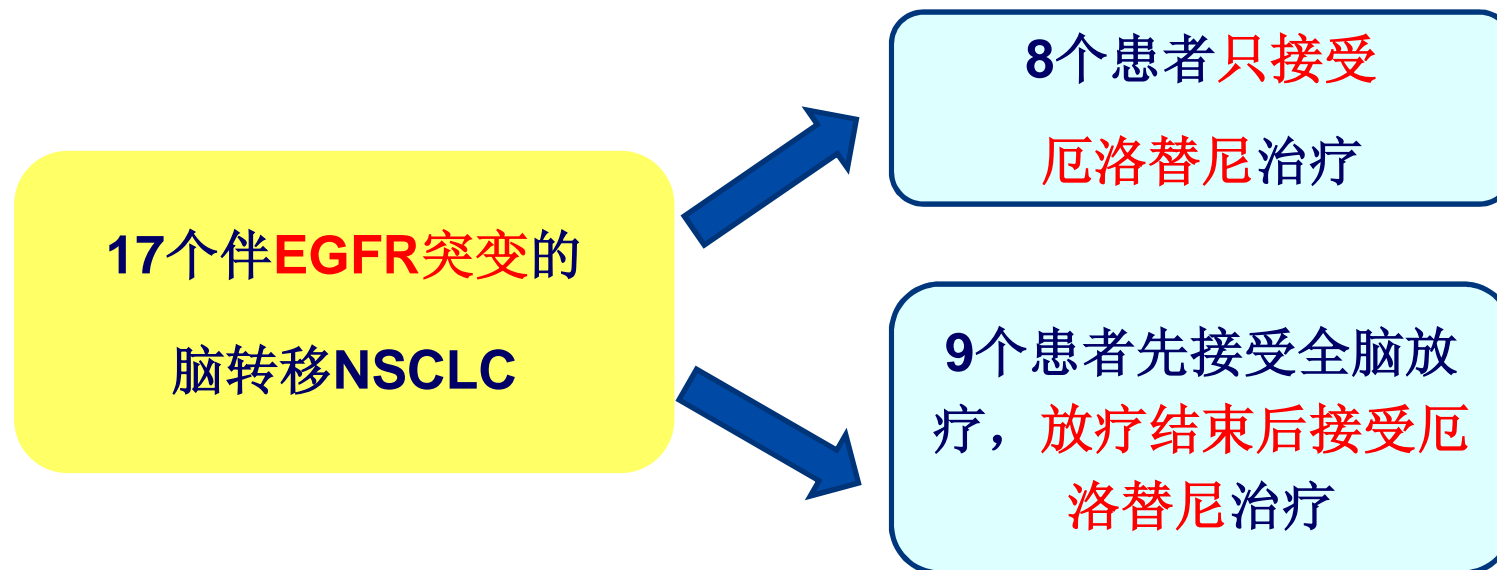
厄洛替尼单药或者全脑放疗后厄洛替尼巩固治疗 r

Eur Respir J 2011; 37: 624-631
DOI: 10.1183/09031936.00195609
Copyright©ERS 2011



Brain metastases from lung cancer
responding to erlotinib: the importance of
EGFR mutation

R. Porta, J.M. Sánchez-Torres, L. Paz-Ares, B. Massutí, N. Reguart, C. Mayo,
P. Lianes, C. Queralt, V. Guillem, P. Salinas, S. Catot, D. Isla, A. Pradas, A. Gúrpide,
J. de Castro, E. Polo, T. Puig, M. Tarón, R. Colomer and R. Rosell



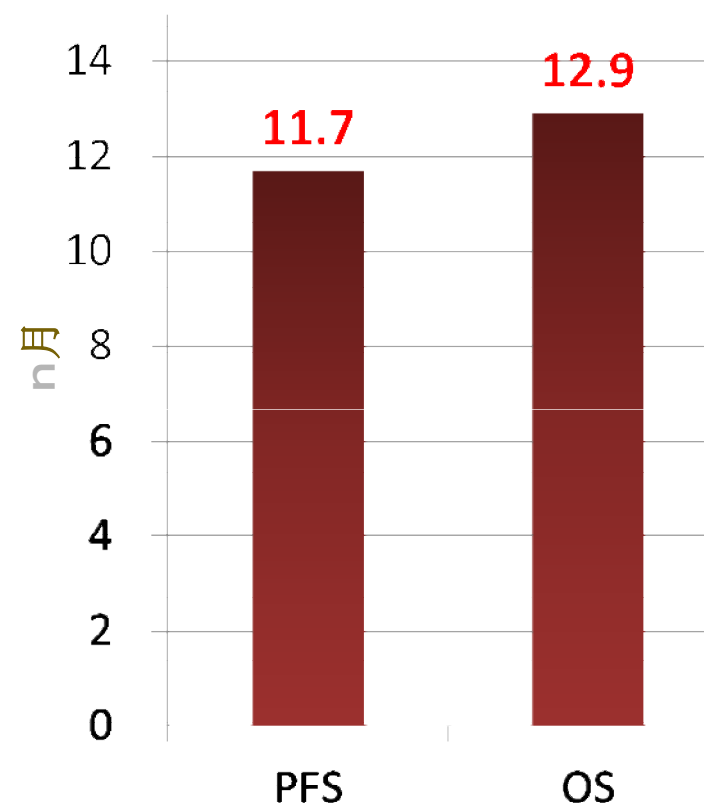
Porta R. et al. Eur Respir J. 2011Mar;37(3):624-31.

厄洛替尼对17例EGFR突变患者的疗效

r

	All patients	Cases with EGFR mutations	Control cases
Patients n	53	17	36
CR	8 (15.1)	8 (47.1)	0
PR	6 (11.3)	6 (35.3)	0
CR+PR	14 (26.4)	14 (82.4)	0
SD	31 (58.5)	3 (7.6)	28 (77.8)
PD	8 (15.3)	0	8 (22.2)

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. Data for the entire series, for those patients harbouring EGFR gene mutations and for control cases are shown. EGFR: epidermal growth factor receptor; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.



Control cases from TargetT study, EGFR WT or Unknow

Porta R. et al. Eur Respir J. 2011Mar;37(3):624-31.

客观缓解率(ORR)达 **82.4%**
疾病控制率 (DCR) 达 **100%**

吉非替尼联合全脑放疗治疗NSCLC脑转移^r

目的： 观察吉非替尼+WBRT治疗NSCLC脑转移的疗效

材料和方法： 2005年10月到2007年1月，

21例初治疗的非小细胞肺癌伴脑转移者进入本研究。

全脑放疗 40Gy/20次，吉非替尼 250mg, 口服 1次/天。

结果： 有效率为 81%，疾病控制率为：95%

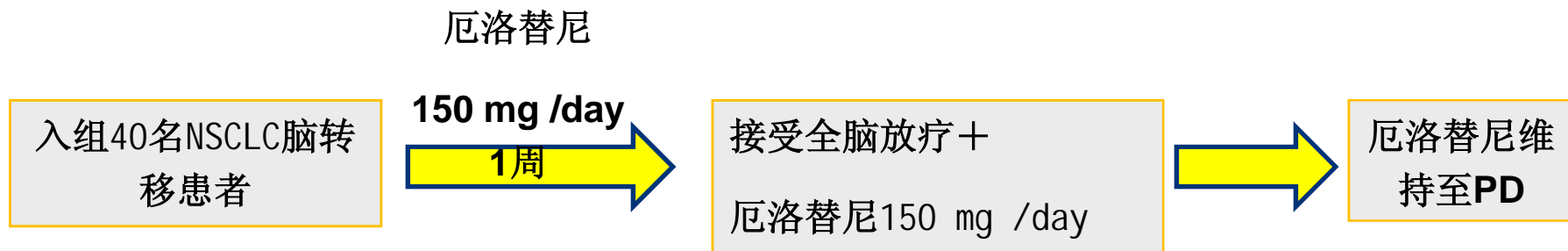
mPFS 10个月， mOS 13个月

86%患者有皮疹，43%有腹泻，15%患者出现III级腹泻。

结论： 研究提示吉非替尼+WBRT有较好耐受性和好的初步疗效。

Shenglin Ma. et al. Lung Cancer 2009 65 198-203.

厄洛替尼同步全脑放疗治疗NSCLC脑转移^r的II期研究



全脑放疗：50%的患者接受了30Gy/10次分割，

另50%的患者接受了35Gy/14次分割

18名患者EGFR突变状态通过DNA测序评估

在随访21月后，中位生存期**10.9**月

生存期与皮疹相关：无皮疹：3.7月；1度：10月；≥2度：17月

6名患者出现3度皮肤毒性，2名患者出现3度腹泻

J. Welsh , et al. ASCO 2011, Abs. 2031.
J Clin Oncol 29:2011

出现脑转移时没有服用TKI



对出现脑转移时没用服用TKI的患者，TKI目前有以下研究方向的探索：

- ü 厄洛替尼单药治疗
- ü 全脑放疗结束后厄洛替尼巩固治疗
- ü TKI联合全脑放疗同步

临床常遇到的两种情况

r

n 出现脑转移时没有服用TKI

- ü TKI单药治疗
- ü 全脑放疗后TKI巩固治疗
- ü TKI联合全脑放疗同步

n 在使用TKI治疗颅外病灶并控制良好时出现脑转移

- ü 换用一种TKI ?
- ü 原TKI加量?
- ü 改变用药方式?

原吉非替尼换成厄洛替尼

r

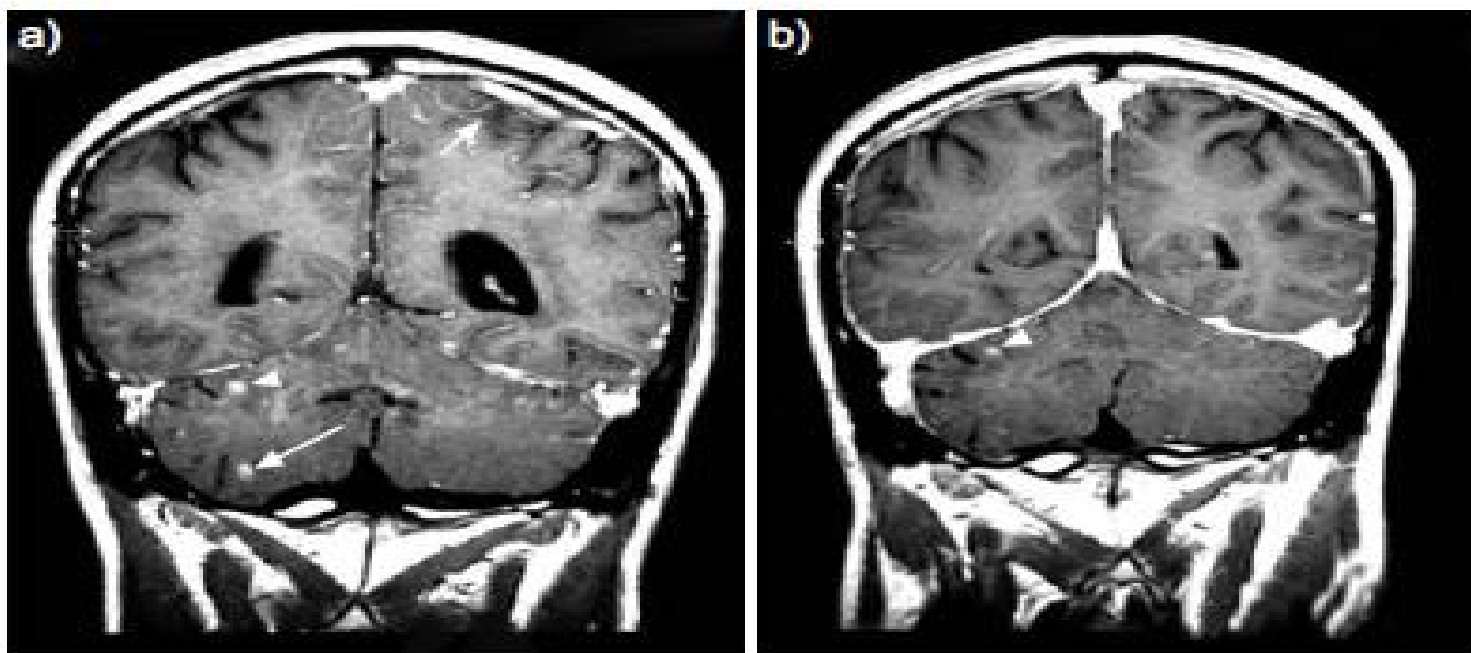


FIGURE 2. a) Brain magnetic resonance imaging (MRI; T1 with gadolinium). Multiple brain metastases (arrowhead) with an intensive signal of the leptomeninges marking carcinomatous meningitis (arrow). b) Brain MRI (T1 with gadolinium) after 1 month of erlotinib. Partial response of the brain metastases (arrowhead) and disappearance of the intensive signal of the leptomeninges.

27岁不吸烟男性，2004.9诊断为IV期非粘液腺癌，EGFR **exon 19 deletion**，服用吉非替尼250mg/D。2006.1出现胸部和脑部复发，给予卡铂+紫杉醇6个周期，全脑放疗，化疗结束一个月后肺部复发，改用厄洛替尼150mg/D

Ruppert AM,et al.Eur Respir J,2009,33:436-40.

原吉非替尼换用厄洛替尼

r

Table 1 Patient characteristics

Case	Age/sex	Histology	WBRT	Prior CTx	Initial response to gefitinib	EGFR mutation in TBLB sample	EGFR mutation in CSF cells
1	42/Male	Ad	Yes	Yes	PR	Exon 19 deletion	Exon 19 deletion
2	53/Male	Ad	Yes	Yes	PR	Nt	Exon 19 deletion
3	58/Male	Ad	Yes	No	PR	Exon 21 L858R	Exon 21 L858R

Ad adenocarcinoma; TBLB transbronchial lung biopsy; Nt not tested; CSF cerebrospinal fluid; PR partial response; LM leptomeningeal metastases; CTx chemotherapy; WBRT whole brain radiotherapy

Table 2 Response to erlotinib in patients, analysis of CSF (before and on day 28 after initiation of erlotinib), concentrations of erlotinib in CSF and plasma

Case	Change in PS	Neurologic symptoms	No. of carcinoma cells (/ml) before day28		Survival after start of E	Plasma (nM)	CSF (nM)	Penetration (%)
			Before	Day 28				
1	4 → 1	Improved	60	0	93	1,396	186	13.3
2	3 → 1	Improved	Nt	8	165	1,163	34.7	3.0
3	4 → 4	Unchanged	640	11	73	3,210	81.4	2.5

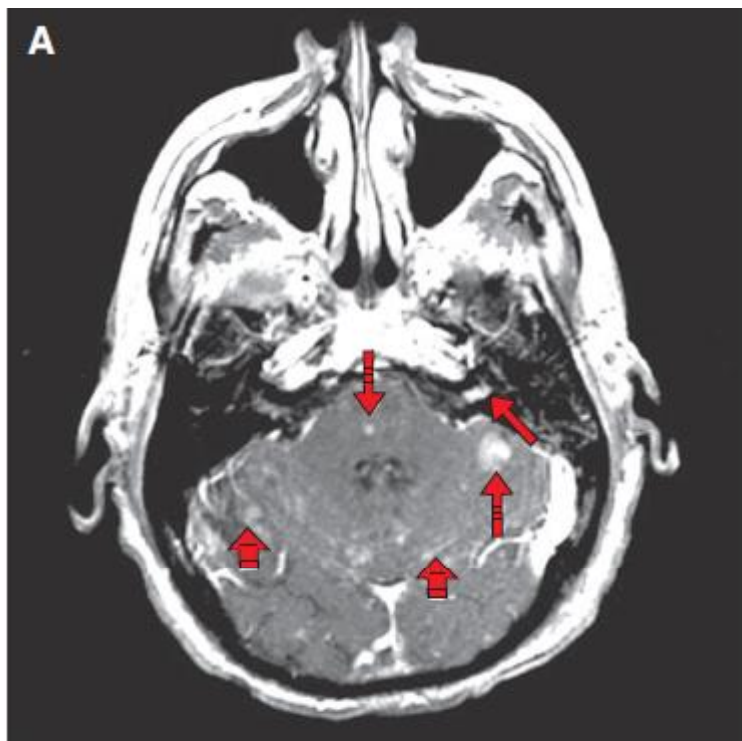
CSF cerebrospinal fluid; PS performance status; No number; E erlotinib; Nt not tested

3例NSCLC患者在使用吉非替尼过程中出现脑转移，换用厄洛替尼150mg/D治疗，其中两例因为3级皮疹厄洛替尼减量至100mg/D。

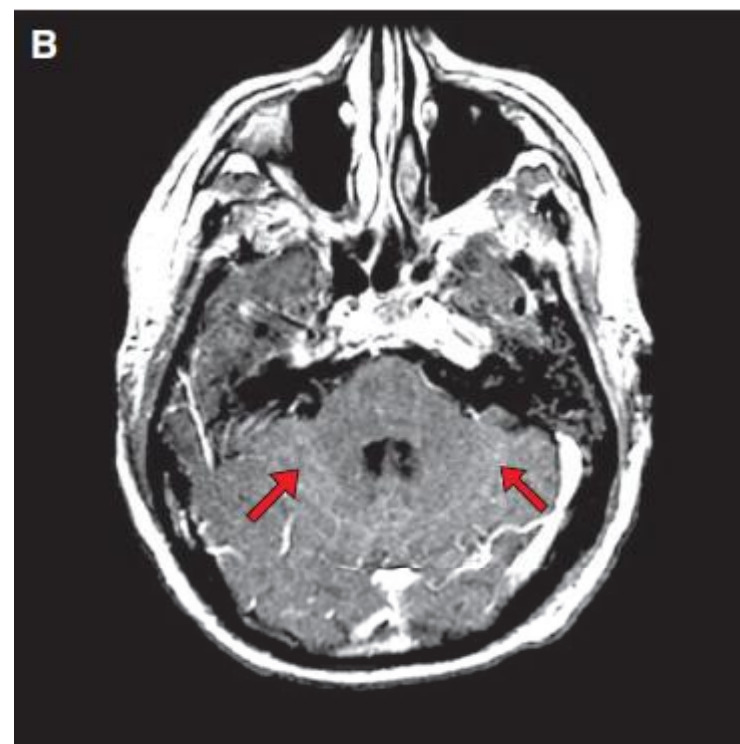
Masuda T,et al.Cancer Chemo Pharm,2011,67:1465-1469.

加大剂量：高剂量吉非替尼

r



Gefitinib 250mg/d



Gefitinib 500-1000mg/d

53岁不吸烟男性IV期肺腺癌，2004.1多发脏器转移，给予6个周期的卡铂+紫杉醇，吉非替尼250mg/D，达PR，EGFR **exon 19 del**。2004.6出现多发性脑转移，在服用吉非替尼同时给予全脑照射40Gy，2004.9月颅内病灶进展，给予口服替莫唑胺+鞘内注射脂质体阿糖胞苷，吉非替尼加量至500mg/D。2004.11脑转移灶有所缩小。后因药物不良反应停用替莫唑胺和阿糖胞苷。根据CSF浓度，吉非替尼加量至750mg，1000mg。2005.1月进展，2005.3死亡。

Jackman DM,et al. J Clin Oncol,2006,24:4517-20.

加大剂量：高剂量厄洛替尼

r

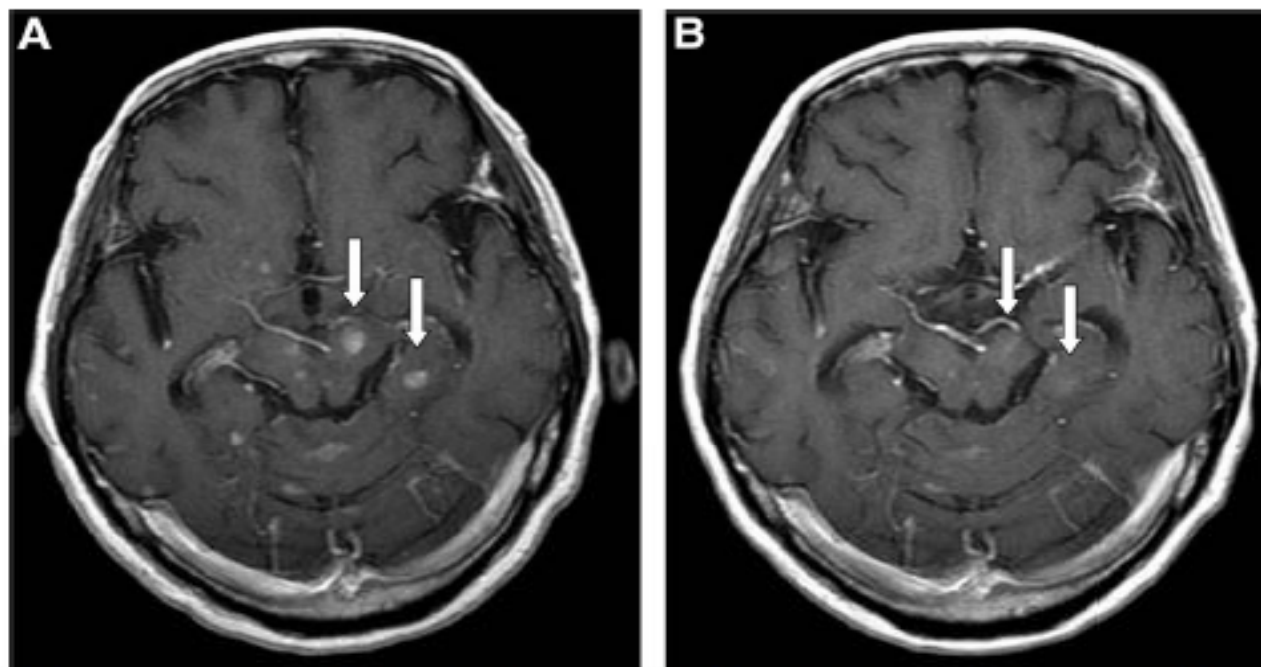


FIGURE 1. A, Brain MRI before the initiation of high-dose erlotinib. B, Brain MRI 2 months after the initiation of high-dose erlotinib. MRI, magnetic resonance imaging.

Fig B:erlotinib 300mg/d给药

52岁不吸烟女性，诊断为转移性NSCLC，EGFR **exon 18 G719A**，服用吉非替尼，进展后给予化疗，化疗过程中出现脑转移，给予全脑放疗。给予常规剂量厄洛替尼，4个月后脑部病灶进展，厄洛替尼加量。

Hata A, et al. J Thorac Oncol,2011,6(3):653-4.

改变用药方式：厄洛替尼高剂量脉冲给药_r

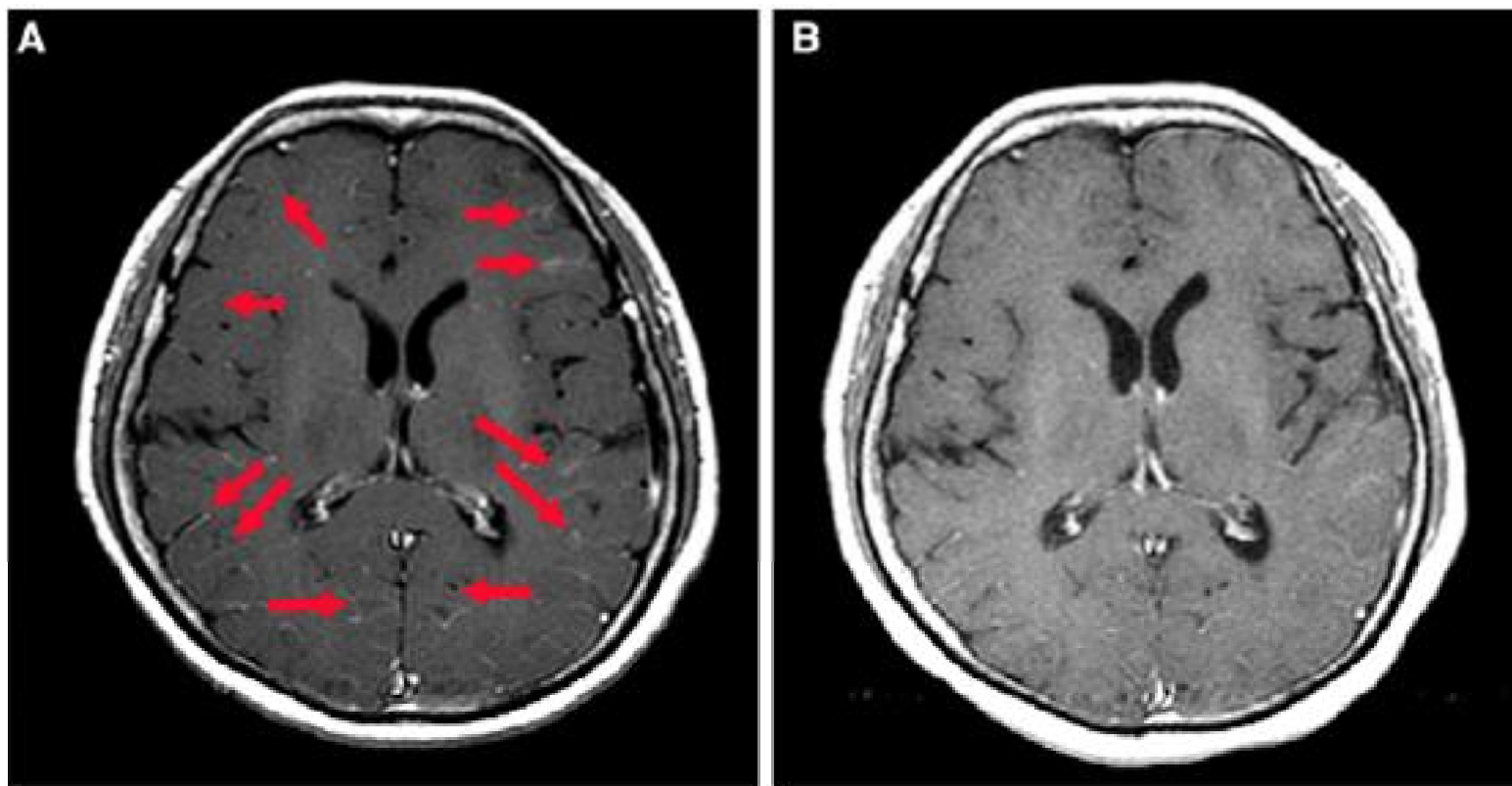


Fig. 2 Gadolinium enhanced brain MRI at diagnosis of LM (a, arrows), and showing partial response after 1 month of pulsatile erlotinib (b)

54岁IV期NSCLC女性，卡铂联合紫杉醇无效，服用厄洛替尼150mg/D有效，28月后进展，加用培美曲塞。11月后再次PD，肺部病灶T790m，出现颅内转移症状，给予替莫唑胺和标准厄洛替尼治疗一个周期，症状加重。MRI提示LM，CSF **L858R**，给予高剂量厄洛替尼**1000-1200mg/W**，1月后LM 影像学PR。

Clarke JL, et al. J Neurooncol, 2010, 99: 283-286.

改变用药方式：厄洛替尼高剂量脉冲给药_r

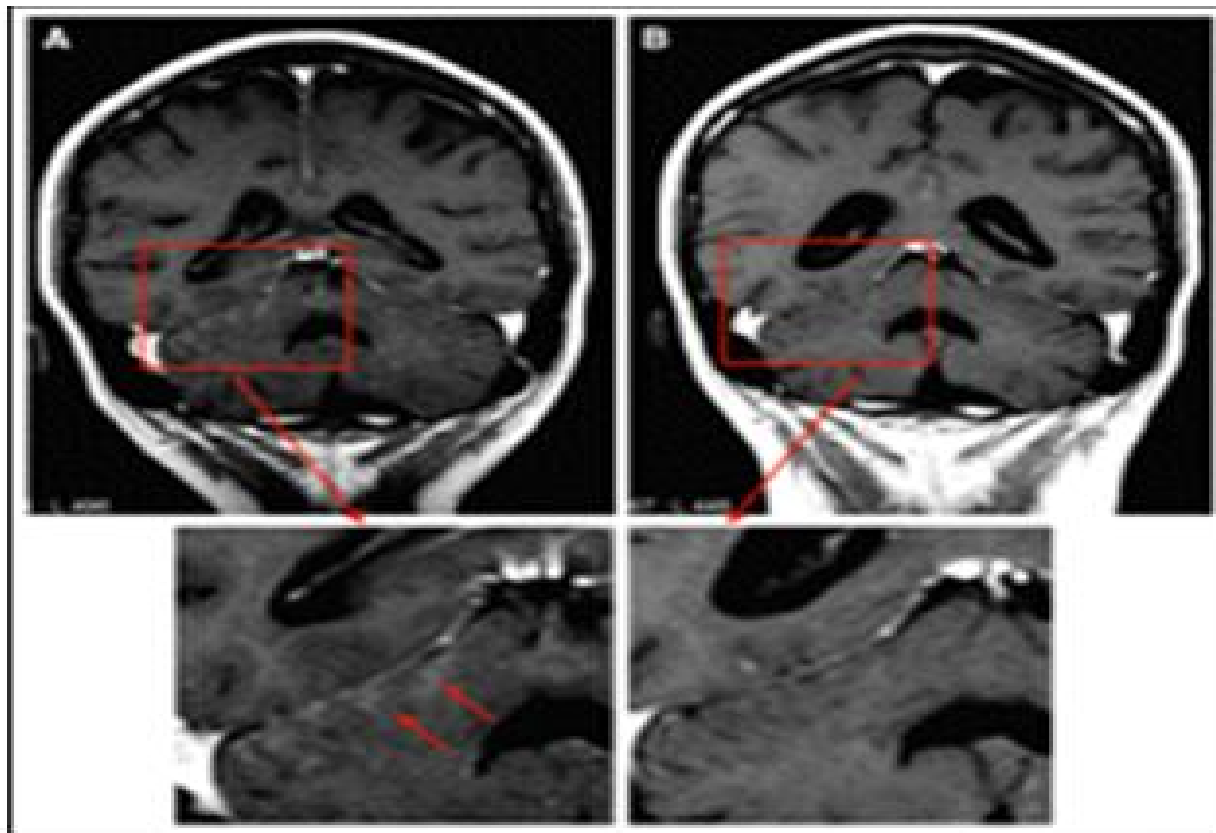


Fig A:erlotinib 150mg/日给药

Fig B:erlotinib 600mg/4日给药6月后

56岁不吸烟女性低分化腺癌，服用厄洛替尼150mg/D有效，7月后进展，改用卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗6个周期，后贝伐珠单抗维持两个周期，后出现脑转移，给予全脑放疗30Gy，继续贝伐珠单抗维持，4月后疾病稳定，但出现复视加重，出现共济失调，加用厄洛替尼600mg/4D，CNS症状改善，仅出现轻度皮肤和胃肠道反应。10 月后出现胸部病灶的进展。

Dhruva N, et al.J Clin Oncol,2009,27(22):e31-2.

改变用药方式：厄洛替尼高剂量脉冲给药^r

- n 接受常规厄洛替尼或其他EGFR-TKI治疗但仍发生 CNS 转移（脑和/或软脑膜）或原有 CNS 病灶进展的EGFR突变型肺癌患者。
- n 接受脉冲剂量单药厄洛替尼：中位剂量1500 mg (900-1500mg) QW。

Christian Grommes, et al. Neuro-Oncology,24, 2011

厄洛替尼高剂量脉冲给药的疗效和安全性 r

Patient	Best CNS response	Best response outside CNS	CNS TTP (mo)	OS (mo)	Major toxicity during Pulsatile Erlotinib (grade)
1	SD	SD	3.2	5.9	Rash (2), CNS hemorrhage (1)
2	PR	NE	2.7	2.9	None
3	PR ^a	SD	14.5	>25.4	None
4	PR ^a	NE	1.8	15.3	Diarrhea (1)
5	PD	PD	0.8	6.2	Fatigue (1)
6	PR	NE	9.5	12.0	CNS hemorrhage (1)
7	PR	SD	7.6	17.5	Rash (1)
8	PR	NE	2.4	>11.3	CNS hemorrhage (1), nausea (1), hair thinning (1)
9	PD	PD	1.2	3.4	Fatigue (1)

PR: 6/9 (67%), SD: 2/9 (22%), PD: 1/9 (11%)

mTTP: 2.7月, mOS: 12月

颅内转移灶未检测到EGFR获得性耐药突变基因

未出现3级以上毒性反应

Christian Grommes, et al. Neuro-Oncology, 24, 2011

TKI在NSCLC脑转移中的应用



n 出现脑转移时没有服用TKI

- ü TKI单药治疗
- ü 全脑放疗后TKI巩固治疗
- ü TKI联合全脑放疗同步

n 在使用TKI治疗颅外病灶并控制良好时出现脑转移

- ü 换用一种TKI—原吉非替尼换成厄洛替尼
- ü 原TKI加量—高剂量吉非替尼/厄洛替尼
- ü 改变用药方式—脉冲剂量厄洛替尼给药

小结：TKI治疗脑转移的疗效

- **TKI**可以透过血脑屏障；对**NSCLC**脑转移灶有一定疗效，且耐受性良好。
- 厄洛替尼较吉非替尼具有更高的血脑屏障透过率，并具有脑转移灶靶向浓聚作用。
- **TKI**对延长患者的生存时间和改善生活质量具有相当的作用，初步显示出在脑转移治疗领域的临床应用前景。
- 随着肺癌发病率的上升、诊断技术的提高及患者生存期的延长，脑转移的检出率也随之增加，**TKI**可作为放疗、化疗等传统治疗方法之外的新选择。

r

谢谢!