

克唑替尼治疗ALK阳性非小细胞肺癌 脑转移的疗效观察

黄伟, 王琳, 秦叔逵, 杨宁蓉, 李嵘, 寻琛, 夏兆君

解放军八一医院全军肿瘤中心肿瘤内科, 江苏 南京 210002

[摘要] **背景与目的:** 克唑替尼对间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)具有显著疗效, 但在治疗中往往出现脑转移, 本研究旨在探讨克唑替尼在ALK阳性NSCLC脑转移患者中的治疗疗效和治疗模式。**方法:** 对2011年1月—2014年8月在解放军八一医院接受克唑替尼治疗的6例ALK阳性NSCLC脑转移患者的临床资料进行回顾性分析。**结果:** 3例克唑替尼治疗前基线有脑转移患者, 颅内疗效部分缓解(partial response, PR)1例、疾病稳定(stable disease, SD)2例; 第1次服用克唑替尼治疗至第1次出现疾病进展(progressive disease, PD)的中位时间为5.7个月, 且第1次疾病进展的部位均为脑。6例患者脑病灶进展接受放疗后继续服用克唑替尼治疗, 中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为4.0个月, 其中1例患者继续接受克唑替尼治疗的PFS达23.3个月, 颅内病灶疗效完全缓解(complete response, CR)。**结论:** 克唑替尼治疗ALK阳性NSCLC脑转移患者有效, 且对于单纯颅内病灶进展放疗后, 继续接受克唑替尼治疗仍然有效, 是临床上可以选择的治疗方式。

[关键词] 非小细胞肺癌; 脑转移; 间变性淋巴瘤激酶; 克唑替尼

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.06.010

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)06-0468-05

Efficacy analysis of crizotinib for brain metastases in ALK-rearrangement-positive non-small cell lung cancer HUANG Wei, WANG Lin, QIN Shukui, YANG Ningrong, LI Rong, XUN Chen, XIA Zhaojun (Department of Medical Oncology, Cancer Center of PLA, 81 Hospital of PLA, Nanjing Jiangsu 210002, China)

Correspondence to: WANG Lin E-mail: wanglin81yy@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Although crizotinib could manifest marked antitumor activity in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, but brain metastases is always occurred in such patients. This study aimed to explore the efficacy and treatment mode of crizotinib for brain metastases in ALK-rearrangement-positive NSCLC. **Methods:** The clinical data of 6 patients with brain metastases in ALK-rearrangement-positive NSCLC treated in 81 Hospital of PLA from Jan. 2011 to Aug. 2014 were analyzed retrospectively. **Results:** Three patients had brain metastases before crizotinib administration, 1 obtained partial response (PR) and 2 obtained stable disease (SD) in intracranial tumors. The median progression free survival (PFS) for the first period of crizotinib administration were 5.7 months, and the sites of first disease progression were brains. All the 6 patients continued to receive crizotinib after radiotherapy with the median PFS of 4 months. One patient even experienced a median PFS of 23.3 months for the second period of crizotinib administration, and her brain tumors obtained complete response (CR). **Conclusion:** The data of this study suggest that crizotinib is effective for brain metastases in ALK-rearrangement-positive NSCLC, and continued administration of crizotinib after radiotherapy for isolated intracranial tumor progression is a elective treatment option for such patients.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Brain metastases; Anaplastic lymphoma kinase; Crizotinib

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)脑转移患者有效治疗手段少,疗效差,中位生存期短,仍是一项具有挑战性的临床难题。分子靶向治疗成为晚期NSCLC治疗的重要手段之一。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)对治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变型NSCLC脑转移有效^[1]。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因是继EGFR基因后肺癌治疗的又一驱动基因。克唑替尼是第一个ALK酪氨酸激酶抑制剂,对ALK阳性NSCLC的治疗具有显著疗效^[2]。与EGFR-TKI治疗NSCLC脑转移相同的是,克唑替尼在治疗过程中也会出现单纯的颅内病灶进展而颅外病灶控制良好,这常常成为ALK阳性NSCLC接受克唑替尼治疗的进展模式^[3]。因此,克唑替尼对于ALK阳性NSCLC脑转移治疗是否有效,以及在克唑替尼治疗过程中出现的单纯颅内病灶进展是否可以继续服用克唑替尼,值得我们探究。本文通过回顾性分析6例接受克唑替尼治疗的NSCLC脑转移患者的临床资料,旨在探讨克唑替尼在ALK阳性NSCLC脑转移患者中的治疗疗效和治疗模式。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集中国人民解放军八一医院肿瘤内科2011年1月—2014年8月期间诊治的ALK阳性NSCLC脑转移患者共6例,肺部原发灶均经病理组织学证实,脑转移诊断依据脑MRI检查,均接受克唑替尼治疗。患者临床特征包括性别、年龄、病理组织学类型、分期、克唑替尼治疗前基线脑转移情况、克唑替尼进展后治疗情况、吸烟史和既往抗肿瘤治疗情况。每位患者接受克唑替尼治疗前均签署患者知情同意书。

1.2 ALK基因检测

6例患者均采用免疫荧光原位杂交法

(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测,肿瘤细胞中断裂信号比例 $\geq 15\%$ 判读为阳性。

1.3 治疗和疗效评估

6例患者均接受克唑替尼(辉瑞公司产品,商品名:赛可瑞)治疗,250 mg,2次/d。颅内病灶进展后接受全脑放疗、局部伽马刀或射波刀治疗,放疗前1天至放疗后1天期间暂停服用克唑替尼。治疗期间出现单纯颅内病灶进展的患者继续接受克唑替尼治疗。疗效评估根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1),分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。颅内病灶评估采用脑MRI,颅外病灶评估采用CT。无进展生存期1(progression free survival 1, PFS1)被定义为第1次服用克唑替尼治疗至第1次出现疾病进展的时间,无进展生存期2(progression free survival 2, PFS2)被定义为自脑部放疗开始至第2次出现疾病进展的时间。

2 结果

2.1 临床特征

6例患者年龄40~56岁,中位年龄52岁;男性3例,女性3例;吸烟患者3例,不吸烟患者3例;腺癌4例,腺鳞癌1例,印戒细胞癌1例;6例患者疾病诊断时均为IV期;克唑替尼治疗前基线有脑转移3例,单发脑转移1例,多发脑转移2例;克唑替尼治疗前接受过脑伽马刀治疗1例,其余2例未接受脑部放疗(表1)。

2.2 治疗和疗效

6例患者初次接受克唑替尼治疗,5例PR(病例1、3、4、5和6),1例SD(病例2);在3例基线存在脑转移患者中,颅内病灶1例PR(病例3),2例SD(病例1和2)。病例1因服药期间两次出现4度中性粒细胞减少,克唑替尼给药剂量减量至250 mg,1次/d。第1次PD的形式均为颅内病灶进展,而颅外病灶控制良好,PFS1为2.8~27.2个月,中位PFS1为5.7个月。首次颅内病灶进展后,3例患者接受了针对颅内病灶的全

脑放疗(病例1、3和4), 2例患者接受了脑伽马刀治疗(病例5和6), 1例患者接受了脑射波刀治疗(病例2), 其中病例3在全脑放疗期间继续服用克唑替尼。所有患者在放疗结束后再次开始接受克唑替尼治疗。1例患者再次接受克唑替尼治疗后PFS2达到23.3个月, 直至颅外病灶PD, 而颅内病灶CR(病例1), 考虑患者仍能从克唑替尼治疗中获益, 目前继续服用该药治疗; 3例患者

继续服用克唑替尼治疗至少2.0个月后, 再次出现颅内病灶PD(病例2、3和5), 病例2后续接受化疗, 病例5接受全脑放疗后继续服用克唑替尼治疗; 1例患者再次接受克唑替尼治疗1.5个月后, 出现脑、骨病灶PD, 继续服用克唑替尼治疗5个月后因脑梗死死亡, 期间颅内病灶仍有缩小(病例4); 病例6接受脑伽马刀治疗后继续服用克唑替尼治疗, 目前仍无PD证据(表2)。

表 1 6例ALK阳性NSCLC脑转移患者临床特征

No.	Age	Gender	Smoking history	Histological type	No. of brain metastases before crizotinib	Brain radiotherapy before crizotinib
1	52	Female	No	Signet-ring cell carcinoma	Multiple	No
2	54	Female	No	Adenosquamous carcinoma	Single	Yes, gamma-knife
3	45	Female	No	Adenocarcinoma	Multiple	No
4	56	Male	Yes	Adenocarcinoma	None	No
5	40	Male	Yes	Adenocarcinoma	None	No
6	51	Male	Yes	Adenocarcinoma	None	No

表 2 克唑替尼治疗ALK阳性NSCLC脑转移患者的临床病程

No.	Response to first administration of crizotinib	Intracranial response to first administration of crizotinib	PFS for first crizotinib administration /month	Site of first PD	Treatment for CNS metastasis	PFS for second crizotinib administration /month	Site of second PD	Follow-up treatment
1	PR	SD	6.9	Brain	WBRT	23.3	Adrenal gland	Continuing crizotinib
2	SD	SD	4.4	Brain	Cyberknife	4.9	Brain	Chemotherapy
3	PR	PR	3.0	Brain	WBRT	2.0	Brain	Continuing crizotinib
4	PR	-	14.0	Brain	WBRT	1.5	Brain, bone	Continuing crizotinib, die after 5 months
5	PR	-	2.8	Brain	Gamma-knife	4.0	Brain	Continuing crizotinib after WBRT
6	PR	-	27.2	Brain	Gamma-knife	-	-	-

CNS: Central nervous system; WBRT: Whole-brain radiotherapy.

3 讨 论

ALK基因成为NSCLC治疗中具有划时代意义的靶点, 然而脑转移在ALK阳性NSCLC患者中的发生率似乎更高。在PROFILE 1007临床试验中, 筛选期时已有35%的ALK阳性NSCLC患者存在脑转移^[4]。克唑替尼是靶向于ALK受体的酪氨酸激酶抑制剂, 尽管认为该药由于血脑屏障通透率较低, 致使其对脑转移的治疗疗效有限^[5], 但是多项临床报道^[6-7]表明, 克唑替尼对治疗ALK阳性NSCLC脑转移有一定作用。在本次回顾性分析中, 我们观察到3例克唑替尼治疗前存在脑转移的患者颅内病灶1例PR、2例

SD, 并且自克唑替尼首次服用至出现第1次PD的时间与先前报道的一致^[2]。

与EGFR-TKI治疗NSCLC脑转移相同的是, 克唑替尼在治疗ALK阳性NSCLC脑转移过程中, 往往出现颅外病灶控制良好, 而颅内病灶PD。一篇报道显示, 13/28例(46%)ALK阳性NSCLC患者接受克唑替尼治疗期间出现颅内病灶PD, 而其中85%的患者颅外病灶控制良好^[8]。Maillet等^[9]也报道了1例类似情况的患者。本研究的6例患者在克唑替尼治疗期间, 第1次PD的部位均为脑, 而颅外病灶5例PR、1例SD。克唑替尼较低的血脑屏障通透率对此作出了合理的解释。在1例克唑替尼的药代动力学分析中, 研究者检测了250 mg克唑替尼给药4 h

后的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中浓度为0.001 4 $\mu\text{mol/L}$, 仅为血浆中浓度的0.26%, 而克唑替尼对于ALK阳性细胞株的半数抑瘤浓度(IC_{50})为0.24 $\mu\text{mol/L}$, 该药CSF中的浓度远小于其 IC_{50} ^[5]。

在吉非替尼治疗EGFR突变型NSCLC脑转移的分析中, 单纯颅内病灶PD放疗后, 继续接受吉非替尼治疗是有效的^[10]。另一项报道显示, 对于EGFR突变或ALK阳性NSCLC患者, 单纯脑转移PD接受放疗后, 分别继续给予厄洛替尼或克唑替尼治疗, 可使再次PD的时间延长超过7个月^[8]。在克唑替尼早期的临床试验中, 单纯脑转移PD接受放疗后继续克唑替尼治疗是被推荐的^[2,8]。这可能是由于放疗破坏了血脑屏障, 增加了靶向药物在CSF中的通透性。Kaneda等^[6]也报道了1例ALK阳性的晚期NSCLC患者接受脑局部放疗后, 服用克唑替尼治疗脑转移灶迅速缩小。Takeda等^[11]进行的一项回顾性分析显示, 7例ALK阳性NSCLC脑转移放疗后, 继续给予克唑替尼治疗, PFS至少为4个月, 并且认为对于ALK阳性NSCLC患者单纯颅内病灶PD放疗后继续服用克唑替尼治疗是一种可供选择的临床方式。因此, 对于克唑替尼治疗ALK阳性NSCLC单纯颅内PD的患者, 脑部放疗往往是重要的治疗手段, 放疗后继续接受克唑替尼治疗仍然是合理的, 基于其对颅外病灶良好的控制。在本项研究中, 6例患者首次脑部病灶PD放疗后, 均继续服用克唑替尼治疗, 排除病例6目前尚未出现二次进展, 中位PFS为4个月, 其中1例患者PFS长达23.3个月, 且颅内病灶CR。

在我们的回顾性分析中, 4例患者在继续接受克唑替尼治疗中再次出现脑部病灶PD。这也是临床NSCLC靶向治疗中常见的问题。为克服靶向药物较低的CSF通透率, 增加药物剂量常被采用。有学者报道ALK阳性NSCLC脑转移患者治疗进展后, 给予500 mg/d或1 000 mg/d的克唑替尼治疗, 结果显示疗效显著^[12-13]。其次, 联合化疗也是一种治疗选择。Gandhi等^[14]报道了1例ALK阳性NSCLC脑转移患者接受克唑

替尼治疗, 脑转移复发后给予高剂量培美曲塞(900 mg/m^2)联合高剂量克唑替尼(6 00mg/d)治疗, 6周后病灶缩小。再次, 更换二代ALK抑制剂是最有前景的治疗选择。LDK378、AP26113等二代ALK抑制剂在早期临床试验中均已报道了其对于脑转移治疗有效^[15-16]。但这些治疗方式仍存在局限性, 如高剂量的克唑替尼缺乏临床安全性数据, 二代ALK抑制剂尚未上市等。因此, 我们分析的4例患者再次脑转移PD时, 2例继续接受原剂量克唑替尼治疗, 1例更换为化疗。

总之, 我们的回顾性分析表明克唑替尼治疗ALK阳性NSCLC脑转移患者有效, 且对于单纯颅内病灶PD放疗后, 继续接受克唑替尼治疗仍然有效, 是临床上可以选择的治疗方式。

[参 考 文 献]

- [1] HEON S, YEAP B Y, BRITT G J, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23): 5873-82.
- [2] CAMIDGE D R, BANG Y J, KWAK E L, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study [J]. Lancet Oncol, 2012, 13: 1011-1019.
- [3] CHUN S G, CHOE K S, IYENGAR P, et al. Isolated central nervous system progression on Crizotinib: an Achilles heel of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK translocation? [J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(14): 1376-1383.
- [4] SHAW A T, KIM D W, NAKAGAWA K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368: 2385-2394.
- [5] COSTA D B, KOBAYASHI S, PANDYA S S, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib [J]. J Clin Oncol, 2011, 29: e443-e445.
- [6] KANEDA H, OKAMOTO I, NAKAGAWA K. Rapid response of brain metastasis to crizotinib in a patient with ALK rearrangement-positive non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(4): e32-e33.
- [7] KINOSHITA Y, KOGA Y, SAKAMOTO A, et al. Long-lasting response to crizotinib in brain metastases due to EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. BMJ Case Rep, 2013. doi:10.1136/bcr-2013-200867.
- [8] WEICKHARDT A J, SCHEIER B, BURKE J M, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted

- non-small-cell lung cancer [J] . J Thorac Oncol, 2012, 7: 1807-1814.
- [9] MAILLET D, MARTEL L I, ARPIN D, et al. Ineffectiveness of crizotinib on brain metastases in two cases of lung adenocarcinoma with EML4-ALK rearrangement [J] . J Thorac Oncol, 2013, 8: e30-e31.
- [10] SHUKUYA T, TAKAHASHI T, NAITO T, et al. Continuous EGFR-TKI administration following radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with isolated CNS failure [J] . Lung Cancer, 2011, 74: 457-461.
- [11] TAKEDA M, OKAMOTO I, NAKAGAWA K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement [J] . J Thorac Oncol, 2013, 8(5): 654-657.
- [12] PELED N, ZACH L, LIRAN O, et al. Effective crizotinib schedule for brain metastases in ALK rearrangement metastatic non-small-cell lung cancer [J] . J Thorac Oncol, 2013, 8(12): e112-e113.
- [13] KIM Y H, OZASA H, NAGAI H, et al. High-dose crizotinib for brain metastases refractory to standard-dose crizotinib [J] . J Thorac Oncol, 2013, 8(9): e85-e86.
- [14] GANDHI L, DRAPPATZ J, RAMAIYA N H, et al. High-dose pemetrexed in combination with high-dose crizotinib for the treatment of refractory CNS metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J] . J Thorac Oncol, 2013, 8(1): e3-e5.
- [15] MEHRA R, CAMIDGE D R, SHARMA S, et al. First-in-human phase I study of the ALK inhibitor LDK378 in advanced solid tumors [J] . J Clin Oncol, 2012, 30: abstr 3007.
- [16] GETTINGER S, WEISS G J, SALGIA R, et al. A first-in-human dose-finding study of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies [J] . Ann Oncol, 2012, 23: abstr 4390.

(收稿日期: 2014-10-05 修回日期: 2015-02-02)