

非小细胞肺癌脑转移的靶向和免疫治疗

宋琪 焦顺昌 李方

【摘要】 脑转移是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 常见并发症, 发生率为30%-50%, 大大影响了患者的生存质量。NSCLC一旦发生脑转移预后极差, 未经治疗者的中位生存期仅为1个月-2个月。基于肺癌驱动基因的靶向治疗为肺癌脑转移提供了新的方法。目前免疫治疗已成为肿瘤治疗的新方向, 它可通过刺激机体免疫系统提高抗肿瘤免疫效应。临床上靶向治疗和免疫治疗的结合运用可使患者获益。

【关键词】 肺肿瘤; 脑转移; 靶向治疗; 免疫治疗

Targeted Therapy and Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastasis

Qi SONG, Shunchang JIAO, Fang LI

Oncology Department, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Fang LI, E-mail: 13601261747@139.com

【Abstract】 Brain metastasis, a common complication of non-small cell lung cancer (NSCLC) with an incidence rate of 30%-50%, significantly affects the patients' quality of life. The prognosis of patients of NSCLC with brain metastasis is extremely poor, the average median survival is only 1 m-2 m without treatment. The targeted therapy based on lung cancer driven gene is a new treatment. Besides, the immunotherapy which can enhance the effect of anti-cancer by simulating the immune system is a new approach. The combination of targeted therapy and immunotherapy can greatly benefit patients in clinical work.

【Key words】 Lung neoplasms; Brain metastasis; Immunotherapy; Targeted therapy

1 病例资料

张某某, 女, 40岁。2009年查体发现左肺占位, 于2009年5月25日行手术治疗, 术后病理: 左肺上叶中分化腺癌, 肿瘤大小约2.7 cm×2.6 cm×2 cm, 癌组织侵犯但未突破肺膜, 未侵犯支气管, 支气管断端未见癌, 肺门淋巴结及送检(第三、五、六、十组)淋巴结均未见转移癌(0/3, 0/1, 0/2, 0/1, 0/2)。免疫组化染色显示肿瘤细胞: HER-1(+++), HER-2(+), p53(+>75%), p170(-), Ki-67(+<25%), 血管内皮生长因子(+), Top-IIa(+<25%), p16(-)。术后行表皮生长因子受体基因检测: 19外显子缺失(del E746-A750)、20外显子同义突变(CAG-CAA, Q787Q)、18及21外显子未见突变。术后未行辅助放疗。2013年5月再次行基因检测: 血表皮生长因子受体T790M(-)、组织ALK

(-)、雌激素受体beta浆表达(弱+)。其病史及治疗方案见表1。

2 结果

该患者术后分期较早(pT2N0M0 Ib期), 手术为根治性手术, 术后2年余即出现肝、脑、肺等多脏器转移。病情进展后先后给予了化疗、靶向治疗、介入、放疗及免疫治疗, 目前术后生存期已达7年, 可以认为与近年来肺癌治疗技术及新药的发展密不可分。

3 讨论

脑转移是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)常见并发症, 发生率为30%-50%^[1], 大大影响了患者的生存质量。NSCLC一旦发生脑转移预后极差, 未经治疗者的中位生存期仅为1个月-2个月^[2]。纵观该患者脑转移治疗史: 术后2年余即出现颅内单发转移, 先后

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院肿瘤内一科(通讯作者: 李方, E-mail: 13601261747@139.com)

接受了PP方案（pemetrexed+cisplatin）化疗、厄洛替尼靶向治疗、白蛋白紫杉醇化疗及阿法替尼靶向治疗。其中在口服厄洛替尼期间颅内转移灶曾一度略缩小，口服阿法替尼期间颅内转移灶消失并持续5个月之久。2014年4月脑部病灶进展后，行2周期多西他赛+贝伐单抗化疗，疗效评价为疾病进展；换方案口服厄洛替尼及试验药物（4002），颅内病灶明显缩小，疗效评价为部分缓解。2015年1月颅内病灶再次进展后行全脑放疗，肿瘤缩小，

疗效评价为部分缓解。2016年2月起使用程序性死亡受体1（programmed death 1, PD-1）单抗，未行影像学检查。

该患者脑转移灶治疗特点为对靶向药物敏感，曾先后使用厄洛替尼、阿法替尼及试验药物4002，均取得较好的疗效。与回顾性临床研究吉非替尼和厄洛替尼治疗NSCLC脑转移有一定疗效^[3,4]的结论一致。该疗效可能与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）可通过

表1 治疗史

Tab 1 Treatment history

| Time of changing treatment regimen | Reason of changing treatment regimen | Treatment regimen and treatment evaluation |
|------------------------------------|---|--|
| 2011.10 | Liver, lung and brain metastasis | PP*6 cycle (2011.11.28-2012.3.20) |
| 2012.4 | Increased liver metastasis and emerging new liver metastasis | Erlotinib 50 mg PO QD (2012.4-2012.10) Erlotinib 600 mg PO QD (2012.10-2012.11) |
| 2012.11 | Increased liver metastasis | Nab-Paclitaxel*6 cycle (2012.11-2013.2) PR after 2 cycles and SD after 4 cycles |
| 2013.5 | Increased liver metastasis and emerging new liver metastasis, a little increased lung metastasis | Afatinib 40 mg PO QD (2013.5-2013.11) Brain MRI (2013.6, 2013.9, 2013.11): brain metastasis CR Liver MRI (2013.9): liver metastasis PD |
| 2013.9 | PD in liver and lung metastasis | Interventional treatment for liver and lung with gemcitabine, endostar and nedaplatin |
| 2013.11 | Enlarged lung metastasis, a little decreased liver metastasis, a little increased CEA level (10.46 ng/mL-14.43 ng/mL) | Radiotherapy for lung and liver metastasis (2013.12.29-2014.2.4) |
| 2014.4 | PD in liver and brain metastasis | Docetaxel+bevacizumab*2 cycles (2014.4.24-2014.5.16) |
| 2014.6 | PD in lung, liver and brain metastasis | Afatinib 40 mg PO QD (2014.6-2014.7) Accompanied by side-effects of increased ALT, gastric pain and bone pain |
| 2014.7 | Intolerance the side effects of afatinib | Erlotinib+4002 (clinical trial drug) (2014.7-2015.3) Brain MRI (2014-8-29): CR Lung CT and liver MRI: decreased metastasis T10 vertebrae metastasis |
| 2015.1 | PD in brain and bone metastasis | Radiotherapy for bone (2015.2-2015.3) WBRT (2015.5-2015.6) Brain MRI (2015-7-28): PR AZD9291 80 mg PO QD (2015.3-2015.9) AZD9291+184 (clinical trial drug, dosage unknown) |
| 2015.9 | A little enlargement of lung metastasis | Pause treatment and have a recovery |
| 2015.12 | PD in lung metastasis, new lymph nodes metastasis in mediastinum and hilar, new metastasis in 1 lumbar vertebrae | Erlotinib 50 mg PO QD (2015.11.27-2015.12.11) AZD9291+184 (2015.12.11-2015.12.23, dosage unknown) |
| 2015.12 | PD in lung metastasis | Apatinib 850 mg QD (2015.12.24-now) |
| 2016.2 | PD in lung and liver metastasis | PD-1 antibody*6 (2016.2-now, 1/2 weeks) |

PP: pemetrexed+cisplatin; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; CR: complete response; WBRT: whole brain radiation therapy.

血脑屏障相关,亦有研究^[5]表明EGFR-TKI作为小分子化合物可部分通过血脑屏障,且其在脑转移患者脑脊液中的通透率高于无脑转移患者。

全脑放疗是NSCLC脑转移治疗的标准方案,包括全脑放射治疗(whole-brain radiation therapy, WBRT)、立体定向放射外科(stereotactic radio surgery, SRS)等,或者与手术治疗相结合。已有多项系统分析证明WBRT联合靶向药物治疗晚期NSCLC伴多发脑转移的疗效好。但该患者单独使用靶向药物和WBRT时亦取得了较好的疗效。

在NSCLC脑转移患者中,化疗很少作为一线治疗方案使用,尤其作为单一治疗模式。目前比较公认的原因之一是由于血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的存在,药物进入颅内有限。针对该患者的脑转移病灶,化疗药物均未取得明显疗效。

值得关注的是患者在长期综合治疗后使用了目前最新的免疫治疗PD-1单抗。PD-1是一种重要的免疫抑制分子,是调节免疫细胞功能的一个关键哨所。目前已上市的针对PD-1的抗体为Opdivo和Keytruda。免疫治疗对脑转移的疗效并不十分清楚,因为大部分临床试验将活动性脑损伤纳为排除标准。一项Keytruda治疗黑色素瘤脑转移的II期临床试验(NCT02085070)曾报道Keytruda^[6]对于脑转移病灶有效,且起初时MRI表现为一过性的假进展,后经病理证实转移灶内有少量肿瘤细胞簇,且伴有出血、反应性星状细胞、炎症细胞及小胶质细胞。今年Lancet Oncol发表了一项Keytruda治疗初治的黑色素瘤脑转移和NSCLC脑转移患者的早期数据^[7],其有效率分别为22%和33%,且免疫治疗疗效持久。提示系统性免疫治疗对于初治或脑转移进展期患者亦有一定疗效。本例患者使用PD-1单抗后自觉体力恢复,但并未行脑部影响学检查,我们将会继续进行密切随访。

在临床中大部分脑转移患者最终死于全身疾病的进展,而不是颅内病灶未控制。因此NSCLC脑转移患者颅内转移灶的治疗与全身治疗是协调统一的,相信随着靶向、免疫治疗的面纱逐渐被揭开,将会有更多NSCLC脑转移患者从中获益。

参考文献

- 1 Liao ML ed. Lung Cancer. 1st ed. Beijing: China Medical Science Press, 2003. 344-347. [廖美琳主编. 肺癌. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2003. 344-347.]
- 2 Kelly K, Bunn PA Jr. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? Lung Cancer, 1998, 20(2): 85-91.
- 3 Zeng YD, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non small cell lung cancer: a retrospective study. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(3): 909-914.
- 4 Bai H, Han BH. The analysis of erlotinib on brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2009, 12(12): 1271-1275. [白皓, 韩宝惠. 厄洛替尼治疗非小细胞肺癌脑转移初步分析. 中国肺癌杂志, 2009, 12(12): 1271-1275.]
- 5 Wu C, Li YL, Wang ZM, et al. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain. Lung Cancer, 2007, 57(3): 359-364.
- 6 Cohen JV, Alomari AK, Vortmeyer AO, et al. Melanoma brain metastasis pseudoprogression after pembrolizumab treatment. Cancer Immunol Res, 2016, 4(3): 179-182.
- 7 Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 976-983.

(收稿: 2016-06-17 修回: 2016-08-04 接收: 2016-08-05)

(本文编辑 孙丹)



Cite this article as: Song Q, Jiao SC, Li F. Targeted Therapy and Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastasis. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2016, 19(8): 530-532. [宋琪, 焦顺昌, 李方. 非小细胞肺癌脑转移的靶向和免疫治疗. 中国肺癌杂志, 2016, 19(8): 530-532.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.08.08