

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001946

非小细胞肺癌脑膜转移生物靶向治疗的研究进展

罗静雯, 刘 磊

(四川大学华西医院肿瘤科, 成都 610041)

【摘要】脑膜是晚期非小细胞肺癌中常见并发症。5%~10%的晚期非小细胞肺癌会发生脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM), 由于缺乏有效治疗手段, 患者生存期极短。尽管对于非小细胞脑膜转移患者可采用含铂双药联合治疗、全脑放疗、鞘内注射等多种治疗手段, 但对改善患者生存期方面仍十分有限。近年来, 生物靶向治疗成为研究热门领域之一, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)、间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK)抑制剂和抗血管生成药物等被用于治疗非小细胞肺癌伴中枢神经系统转移的患者。研究表明这类生物靶向药物能有效延长患者的生存期。本文就生物靶向治疗在非小细胞肺癌伴脑膜转移的研究进展作一综述。

【关键词】非小细胞肺癌; 脑膜转移; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 抗血管生成治疗

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-17

Research advances in biologically targeted therapy for leptomeningeal metastasis of non-small cell lung cancer

Luo Jingwen, Liu Lei

(Department of Oncology, West China Hospital of Sichuan University)

【Abstract】Leptomeningeal metastasis (LM) is a common complication of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). About 5%~10% of patients with advanced NSCLC may experience LM, and a lack of effective treatment leads to an extremely short survival time of these patients. Although there are various treatment methods for NSCLC patients such as platinum-based dual-drug chemotherapy, whole-brain radiotherapy, and intrathecal injection, they often have limited effects in improving patients' survival time. In recent years, biologically targeted therapy has become one of the hot research fields. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase inhibitor, and anti-angiogenic drugs have been used in the treatment of NSCLC patients with central nervous system metastasis. Previous studies have demonstrated that these biologically targeted drugs can effectively prolong the survival time of NSCLC patients. This article reviews the research advances in biologically targeted therapy for NSCLC patients with LM.

【Key words】non-small cell lung cancer; leptomeningeal metastasis; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; anti-angiogenic therapy

脑膜转移(leptomeningeal metastases, LM)是指原发灶的肿瘤细胞通过血行转移、淋巴系统转移、脑脊液种植等途径播散至软脑膜、蛛网膜、硬脑膜、蛛网膜下腔及其邻近结构, 进而引起复杂多系统神经功能障碍的一类疾病, 是中枢神经系统(central nervous system, CNS)最常见的转移部位之

—^[1-2]—, 临床上 LM 的表现复杂多样, 且没有特异性, 所以早期往往难以通过常规检查明确诊断或与原发的神经系统疾病相鉴别, 而患者常因进行性神经功能破坏在极短时间内死亡。文献报道除了乳腺癌、恶性黑色素瘤、淋巴瘤和白血病等肿瘤易并发 LM 外, 5%~10%的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者亦好发脑膜转移。资料显示, 未经治疗的 NSCLC 合并脑膜转移患者, 中位生存期仅为 4~6 周^[3]。目前 NSCLC 伴脑膜转移患者的常规治疗包括支持治疗、手术治疗、放射治疗、鞘内化疗和全身化疗, 而近年来建立在分子生物学及遗传学基础上的分子靶向治疗逐渐受到临床认同, 这是一种利用恶性肿瘤存在的癌基因、抑癌基因突变

作者介绍: 罗静雯, Email: 441244149@qq.com,

研究方向: 肺癌诊断与治疗研究。

通信作者: 刘 磊, Email: liuleihx@gmail.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81472195)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181205.1703.004.html>

(2018-12-06)

及染色质修饰等极为复杂又具特异性的生物缺陷,运用小分子化合物、多肽、单克隆抗体等物质特异性与肿瘤细胞靶点结合,干预调节肿瘤细胞生物学行为的信号通路,或者通过抑制新生血管生长,从而抑制肿瘤进展的靶向治疗方式^[4],尤其对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)存在突变的 LM 患者,表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)能够有效抑制肿瘤的生长并明显延长患者生存期,疗效明显优于其他常规方法。为此,本文就表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂、间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK)抑制剂和抗血管生成药物的对 NSCLC 脑膜转移的研究进展作如下综述。

1 EGFR-TKIs

1.1 EGFR 的结构及功能

目前众多研究表明在许多实体肿瘤中存在 EGFR 的高表达或异常表达。2004 年, Meyerson 的研究团队通过直接测序法检测出 NSCLC 患者存在 EGFR 基因突变,而突变后的 EGFR 基因对 EGFR-TKIs 有着高度敏感性。EGFR 由胞外配体结合区、跨膜区及胞内酪氨酸激酶活性区三个部分组成,属于酪氨酸激酶 ErbB 家族。活化的单体 EGFR 受体通过与配体结合,转化成同源或异源二聚体,导致胞内区酪氨酸激酶激活及磷酸化,进而通过多个通路,如: Ras-Raf-MAPK、ERK-MAPK、JNK 等调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和抗凋亡等众多恶性生物学行为。

1.2 EGFR-TKIs 作用机制与治疗

针对 EGFR 突变的 NSCLC 患者, EGFR-TKIs 靶向药成为目前肺癌靶向治疗的一大热点。EGFR-TKIs 可直接作用于细胞内蛋白酪氨酸激酶区,与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)位点竞争性结合,可逆或不可逆性阻断激活酪氨酸激酶自磷酸化及 EGFR 激活过程,从而抑制肿瘤细胞增殖、分化和加速凋亡。

研究证实肺癌 EGFR 突变的主流人群是亚裔、女性、中年、无吸烟史、腺癌患者^[5]。在亚裔患者中 EGFR 突变率接近 50%, 其中 19 外显子氨基酸缺失占 45%~50%、21 外显子 L858R 点突变占 40%~45%, 其基因突变主要发生在 EGFR 受体酪氨酸激酶区域的 18~21 外显子^[6-7]。EGFR 突变可促进 NSCLC 脑及脑膜转移, 在 1 项回顾性分析中, Ge 的研究团队分析了 50 对 NSCLC 伴脑转移/脑膜转移患者和 NSCLC 无脑/脑膜转移患者, 结果显示伴脑和脑膜转移的 NSCLC 患者较 NSCLC 无脑/脑膜转移的患者 EGFR 基因突变频率明显增高, 并且 EGFR 突变患者的脑及脑膜转移的发生率还明显高于野生型的 EGFR 患者^[8]。

目前临床上对于所有的 NSCLC 患者, 均推荐采用扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)

法检测或血液循环游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)法检测患者组织或血液标本中是否存在 EGFR 突变, 同时采用 Ventana 免疫组化检测间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK)融合情况, 逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测 ROS 基因 1(ROS1)的表达, 或运用下一代测序(next generation sequencing, NGS)方法对肺癌常见驱动基因进行筛查, 临床可以根据患者各种基因的表达状况, 指导靶向药物的选择。随着研究的深入及技术的进步, EGFR-TKI 靶向药物的研究已经开发到了第四代, 下面就每一代药物的特点及应用现状进行归纳总结。

1.3 第一代 EGFR-TKIs

第一代靶向药物的作用机制是通过与过度表达或过度活化的 EGFR 酪氨酸激酶胞内区中的高度保守的 ATP 结合位点可逆性结合, 抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性, 彻底阻断 EGFR 下游通路信号传导, 从而产生抗肿瘤效应, 代表药物有吉非替尼、厄洛替尼、盐酸埃克替尼。研究显示, 存在 EGFR 突变的 NSCLC 的 LM 患者在接受第一代 TKIs 治疗后, 其中位生存期可达 19.2 个月, 生存期明显延长^[9]。但是第一代药物自身在治疗 NSCLC 的患者也存在个体差异, Togashi 等^[10]通过观察 15 例患者发现, 厄洛替尼在脑脊液中的药物浓度比吉非替尼高, 尤其对 NSCLC 伴 LM 患者其治疗效果更好。Lee 等^[11]回顾性分析了 25 例接受 EGFR-TKIs 治疗的 LM 患者, 其中 14 例患者接受厄洛替尼治疗, 而 11 例患者接受吉非替尼治疗, 研究结果发现厄洛替尼组的患者脑脊液中癌细胞转阴率较吉非替尼组高($P=0.012$)。以上研究均提示厄洛替尼能达到更高的脑脊液浓度及渗透率, 对 NSCLC 伴有 LM 患者治疗疗效较吉非替尼更有效。对初始应用吉非替尼治疗后的 NSCLC 患者如果发生了 LM, 可考虑更换为厄洛替尼替代治疗^[12-13]。

1.4 第二代 EGFR-TKIs

由于第一代 EGFR-TKIs 分子量小, 且毒副反应较传统化疗轻, 为 EGFR 基因突变的 NSCLC-LM 患者带来明显生存获益。但患者常于治疗 4~19.2 个月后出现获得性耐药^[9-14], 45.1% 的耐药与 EGFR 基因 20 号外显子 T790M 点突变相关。基于第一代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)耐药的基础上研发了第二代 EGFR-TKIs, 其是针对 ErbB 家族的不可逆阻滞剂, 能与 ErbB 受体不可逆性共价键结合, 以此中断受体信号传导并阻碍肿瘤细胞增殖、分化, 从而有效抑制 EGFR-T790M 突变。目前二代 EGFR-TKIs 代表药物有阿法替尼和达克替尼。

研究证实第二代 EGFR-TKIs 在控制 EGFR 突变的 NSCLC 伴 LM 患者中显示出一定的潜能。1 项多中心前瞻性研究分析了阿法替尼对 EGFR 突变阳性的 NSCLC 合并 LM 的患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)穿透率的疗效。11 例患者接受阿法替尼 40 mg, 每天 1 次, 第 8 天分析血液和脑脊液中的阿法替尼水平, 观察结果显示颅内客观缓解率

(ORR)达 27.3%,疾病无进展生存期(progression-free survival,PFS)和中位总生存期(overall survival,OS)分别为 2 个月和 3.8 个月^[15]。

总而言之,第二代 EGFR-TKIs 再次证实了 EGFR-TKIs 可提高 NSCLC 伴 LM 的患者的生存获益。因此,对于第一代 TKIs 治疗失败 NSCLC-LM 患者,可以选择第二代 TKIs 抑制剂,但由于这些研究样本量较小、混杂因素较多,还需更大样本的临床试验来进一步验证。

1.5 第三代 EGFR-TKIs

1.5.1 奥希替尼 虽然第一、二代 TKIs 靶向药疗效得到了肯定,但绝大部分患者长期使用后终会产生耐药,并且超过 50%耐药的发生与 T790M 突变有关。在此基础上针对 T790M 突变的第三代靶向药物孕育而生,奥希替尼是首个针对 T790M 突变的肺癌靶向药物,其不仅能够克服第一、二代 TKIs 入血脑屏障渗透率低的缺点,还对已耐药的 EGFR 突变的脑转移及脑膜转移患者具有非常显著的疗效^[16]。在一项一线 TKIs 治疗失败后进展的 EGFR 突变的 LM 患者口服标准奥希替尼剂量的前瞻性实验中发现,2 例颅内外均确诊 T790M 阳性的 LM 患者,口服奥希替尼对颅内外病灶均疗效显著,而对于其余 3 例颅内确诊 T790M 阳性的 LM 患者及 8 例疑似 LM 患者,颅内外病灶均处于稳定状态,患者中位 PFS 达到 7.2 个月^[17]。另一项多中心、开放性、单臂 II 期临床研究中,评估了奥希替尼在既往接受过 EGFR-TKI 治疗后疾病进展的 NSCLC 患者中的疗效,研究证实对 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC 伴中枢神经系统转移的患者,其 CNS 客观反应率(objective response rate,ORR)和疾病控制率(disease control rate,DCR)分别为 54%和 92%^[18]。2016 年世界肺癌大会(WCLC)上公布了奥希替尼对比培美曲塞+卡铂或顺铂双药化疗方案的随机、多中心、非盲的 III 期临床研究结果(AURA3),亚组显示 EGFR T790M 突变阳性的中枢神经系统转移患者,中位 PFS 11.7 个月,奥希替尼组中枢神经系统 ORR 为 70%^[19]。BLOOM 临床试验纳入 21 例 NSCLC 伴 LM 患者,在基线神经学评估为“异常”的 10 例患者中,7 例(70%)影像学表现有明显缓解^[20]。以上研究均提示第三代 EGFR-TKI 奥希替尼对 T790M 阳性突变的 LM 患者及对第一、二代 EGFR-TKIs 耐药的 LM 患者具有更好的疗效。

1.5.2 AZD3759 AZD3759 是一种新型的具有高效穿透血脑屏障的第三代 EGFR-TKIs。主要用于 EGFR 突变的 NSCLC 伴 CNS 转移的患者。1 项评估 AZD3759 的安全性、耐受性、药代动力学和疗效的 I 期研究显示:18 例接受过 EGFR-TKIs 治疗的 NSCLC-LM 患者中,5 例影像学及临床症状明显改善,14 例患者病灶处于稳定状态^[21-22],提示 AZD3759 对 EGFR 突变的 NSCLC 伴 LM 患者具有良好的抗肿瘤效应,但需要更多临床数据进行验证。

但这些药物有个共同的无法解决的问题就是长期服用所带来的耐药性。目前研究结果显示,EGFR C797 突变是第三代 EGFR-TKI 抑制剂耐药的主要机制,而第四代 EGFR-

TKI 靶向药 EAI045 是第一个可同时针对 T790M 和 C797 的 EGFR 突变体的变构抑制剂,但其仅在与西妥昔单抗联合使用是有效,需进一步的研究与优化来克服这些缺点,并且需要更多的临床试验来验证其在 NSCLC 伴有 LM 患者中的疗效^[23]。

2 ALK 抑制剂治疗

3%~5%的 NSCLC 含有棘皮动物微管相关蛋白样 4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4)-间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因^[24]。ALK 重排阳性的 NSCLC 可应用 ALK-TKIs 治疗^[25]。代表药物包含克唑替尼和艾乐替尼。早期研究表明由于药物动力学所致,克唑替尼难以穿透血脑屏障,其在脑脊液中未能达到有效药物浓度,因此抗肿瘤效应较差^[26-27]。另有报道,艾乐替尼因不被血脑屏障中起关键作用的 P-糖蛋白转运,从而以高速率穿透血脑屏障,对中枢神经转移患者具有良好的抗肿瘤活性^[28-29]。在 1 项艾乐替尼对比克唑替尼用于治疗晚期初治的 ALK 阳性的 NSCLC 患者的研究中,艾乐替尼组 12 个月 CNS 进展率仅为 9.4%^[30]。因此,艾乐替尼成为治疗 ALK 阳性的 NSCLC-LM 患者的一个重要策略。

3 抗血管生成治疗

除了针对癌细胞特异基因的靶向药物,近几年针对抑制肿瘤血管生成的靶向药物也受到了人们广泛的关注。“肿瘤生长与血管生成密切相关,抗血管生成是治疗肿瘤生长的有效策略”这一假说最早是由美国学者 Folkman 在 1971 年提出的。研究发现肿瘤组织的血管分布及血供通常高于正常组织,如果血管在生成过程的失调可能促进疾病进展和转移。已知血管的生成是肿瘤细胞与血管内皮细胞在多种细胞因子的诱导下而产生的一系列瀑布反应,而血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族因其在肿瘤血管生成过程中的主导作用,而受到广泛关注。VEGF 蛋白一共有 5 种亚型,属于蛋白络氨酸激酶受体,包括 VEGF121、VEGF165、VEGF189、VEGF206 和 VEGF145,其与细胞膜上的 VEGF 受体结合后,激活下游信号通路,从而促进内皮细胞的增殖、分化与迁移,最终导致新生血管的形成。但是不同的组织中血管生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的表达不同,可能导致其功能存在差异性。VEGFR-1 主要分布于血管内皮细胞中,是造血细胞发育的关键,与 VEGFR-2 相比,VEGFR-1 与配体结合的亲和力是 VEGFR-2 的 10 倍,其主要在抑制血管生成方面发挥重要的调节作用。而 VEGFR-2 主要在血管内皮细胞和造血干细胞中表达,是促血管生成的调节因子,与其特异性 VEGF-R 结合后,可以影响细胞的增殖和迁移。

3.1 抗血管治疗的作用途径

目前针对 NSCLC 的靶向抗血管治疗主要有 2 条主要途径:一类是抑制 VEGF 与其受体结合的 VEGF 单克隆抗体; VEGF 单克隆抗体可以特异性抑制 VEGF 与其受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合,从而阻断下游信号通路的活化,抑制肿瘤血管生成。另一类是针对 VEGFR 受体的下游信号通路的靶向抗血管生成药物,其发挥作用的主要机制是能够作用于下游信号通路的多个靶点,抑制肿瘤血管的生成,这种药物相对于针对单一靶点的 VEGFR 受体而言有更为明显的优势,即抑制 VEGFR 受体的下游信号通路的小分子抑制剂。早在 2000 年,Stockhammer 等^[31]就通过检测发现,脑膜癌患者的脑脊液中 VEGF 的浓度较非脑膜癌患者高,且在给予抗癌治疗措施后,该浓度明显下降。病理发现在脑膜转移区域的细胞胞浆内 VEGF 染色增强^[31],随后的几项研究得到了同样的结果,且通过对肿瘤脑膜转移小鼠使用抗血管生成药——血管抑素,使其生存期延长^[32-33]。以上研究支持了血管生成在 LM 中有着重要贡献的假设,可以通过抑制血管的生成对 LM 进行治疗。

3.2 生物大分子抑制剂

3.2.1 贝伐单抗 贝伐单抗(Bevacizumab)是首个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于 NSCLC 的靶向抗血管药物。它是一类结合 VEGF-A 的中和性单克隆抗体。此外,贝伐单抗还可与卡铂、紫杉醇等药物联合治疗有转移性的 NSCLC。1 项入组 8 例患者的前瞻性实验显示,贝伐单抗联合化疗能明显改善生存时间,提高患者 CNS 反应率,其中 50% 的患者能明显获益并且脑膜症状能在一定程度上得到控制^[34]。Brastianos 等^[35]在兔脑膜转移模型上评估了利用贝伐单抗鞘内化疗治疗 LM 的效果和毒性,发现该治疗方法可延长脑转移兔的生存期,且无明显神经毒性的临床症状和病理表现。

3.2.2 尼达尼布 尼达尼布的作用效果不同于贝伐单抗与雷莫卢单抗,其是一种三重血管激酶抑制剂,作用于 VEGFR-1/2/3、成纤维细胞生长因子受体-1/2/3(fibroblast growth factor receptor-1/2/3, FGFR-1/2/3)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)抑制的同时,还可抑制 FLT3、Src 和 RET。在一项针对双盲随机对照Ⅲ期临床试验研究中显示(LUME-Lung1),既往一线铂类化疗后,针对进展晚期的 NSCLC 患者,多西他赛联合尼达尼布是一个有效的二线治疗方案,疗效观察 PFS 显著延长,为 3.4 个月。对于一线治疗后 9 个月内进展的肺腺癌的患者,其 OS 达到 10.9 个月,但整体人群 OS 无明显改善。通过研究发现,尼达尼布同多西紫杉醇联合后对于未发生脑转移的患者带来的生存获益并不明显,然而在发生癌症脑转移及脑膜转移的患者中,相比仅用多西紫杉醇治疗,尼达尼布治疗则会弊大于利,提示尼达尼布治疗对 LM 患者并无明显获益^[36]。

3.3 小分子抑制剂

目前小分子抑制剂药物的研究比较多,包括索拉非尼

Sorafenib、舒尼替尼 Sunitinib 和凡德他尼 Vandetanib 等,这些药物在对于非脑转移的 NSCLC 患者疗效明显^[37],但是令人遗憾这些药物目前还没有应用于 NSCLC-LM 患者的相关报道。关于小分子抑制剂能否给 NSCLC-LM 患者带来生存获益需要更多的临床试验来证明。

4 结束语

已有研究表明,国人非小细胞肺癌组织中 EGFR 基因总突变率为 45.8%,外显子 18、19、20 和 21 的突变率分别为 0.93%、22.0%、2.3%和 20.6%^[37],因而生物靶向治疗有效地延长了 EGFR 基因突变患者的生存期。所以对于有 EGFR 突变的 LM 患者,第一选择 EGFR-TKI 抑制剂,且厄洛替尼较吉非替尼对 LM 患者有更好的控制率。对于 T790M 突变阳性的 LM 患者,首选第三代 EGFR-TKI 奥希替尼。NSCLC-LM 患者且含有 EML4-ALK 融合基因,可考虑艾乐替尼作为一线治疗。需要注意的是分子靶向治疗存在受病理类型、EGFR 基因突变及 EML4-ALK 融合基因等情况限制的问题,而 LM 患者的抗血管生成治疗和免疫治疗仍需科学的临床试验验证,有待进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis[J]. Curr Opin Oncol, 2010, 22(6):627-635.
- [2] Nagpal S, Riess J, Wakelee H. Treatment of leptomeningeal spread of NSCLC: a continuing challenge[J]. Current Treatment Options in Oncology, 2012, 13(4):491-504.
- [3] 徐 燕, 李龙芸, 王孟昭. 非小细胞肺癌脑膜转移诊疗现状[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(10):626-632.
- [4] Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(2):382-385.
- [5] 李梅芳, 欧阳学农, 余宗阳. 非小细胞肺癌 EGFR 突变及临床病理特征分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 27(7):539-542.
- [6] Pham D, Kris MG, Riely GJ, et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas[J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(11):1700-1704.
- [7] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2007, 7(3):169-181.
- [8] Ge M, Zhuang Y, Zhou X, et al. High probability and frequency of EGFR mutations in non-small cell lung cancer with brain metastases[J]. J Neurooncol, 2017, 135(2):413-418.
- [9] Park JH, Kim YJ, Lee JO, et al. Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern

- chemotherapy era[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3):387–392.
- [10] Togashi Y, Masago K, Masuda S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2012, 70(3):399–405.
- [11] Lee E, Keam B, Kim DW, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, 8(8):1069–1074.
- [12] Nagano T, Kotani Y, Kobayashi K, et al. Long-term outcome after multidisciplinary approach for leptomeningeal carcinomatosis in a non-small cell lung cancer patient with poor performance status[J]. *Internal Medicine*, 2011, 50(24):3019–3022.
- [13] Katayama T, Shimizu J, Suda K, et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009, 4(11):1415–1419.
- [14] Ota K, Shiraishi Y, Harada T, et al. OA08.02 Phase II study of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer patients with leptomeningeal metastasis (LOGIK1101)[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12(1):S271–272.
- [15] Tamiya A, Tamiya M, Nishihara T, et al. Cerebrospinal fluid penetration rate and efficacy of afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis: a multicenter prospective study[J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(8):4177–4182.
- [16] Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase ii extension component[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(12):1288–1296.
- [17] Nanjo S, Hata A, Okuda C, et al. Standard-dose osimertinib for refractory leptomeningeal metastases in T790M-positive EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 118(1):32–37.
- [18] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 378(2):113–125.
- [19] Akamatsu H, Katakami, Uchida H, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: AURA3 trial[J]. *Cancer Science*, 2018, 109(6):1930–1938.
- [20] 张 卉, 张树才. 非小细胞肺癌 EGFR 基因靶向治疗研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1):61–65.
- [21] Yang Z, Guo Q, Wang Y, et al. AZD3759, a BBB-penetrating EGFR inhibitor for the treatment of EGFR mutant NSCLC with CNS metastases[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(368):368ra172.
- [22] Ahn MJ, Kim DW, Cho BC, et al. Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(11):891–902.
- [23] Wang S, Song Y, Liu D. EAI045: the fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance[J]. *Cancer Letters*, 2017, 385:51–54.
- [24] Okamoto I, Nakagawa K. Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase-targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer: molecular and clinical aspects[J]. *Cancer Science*, 2012, 103(8):1391–1396.
- [25] Shaw AT, Yeap BY, Minokenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4247–4253.
- [26] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):e44.
- [27] Chun SG, Choe KS, Iyengar P, et al. Isolated central nervous system progression on Crizotinib: art Achilles heel of non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation? [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(14):1376–1383.
- [28] Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases[J]. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*, 2014, 74(5):1023–1028.
- [29] Gainor JF, Ou SH, Logan J, et al. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013, 8(12):1570–1573.
- [30] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089):29–39.
- [31] Stockhammer G, Poewe W, Burgstaller S, et al. Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis[J]. *Neurology*, 2000, 54(8):1670–1676.
- [32] Herrlinger U, Wiendl H, Renninger M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in leptomeningeal metastasis: diagnostic and prognostic value[J]. *British Journal of Cancer*, 2004, 91(2):219–224.
- [33] Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Kerckhaert OA, et al. Angiostatin prolongs the survival of mice with leptomeningeal metastases[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2003, 33(1):76–81.
- [34] Wu P F, Lin C H, Kuo C H, et al. A pilot study of bevacizumab combined with etoposide and cisplatin in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis[J]. *Bmc Cancer*, 2015, 15(1):299.
- [35] Brastianos PK, Brastianos HC, Hsu W, et al. The toxicity of intrathecal bevacizumab in a rabbit model of leptomeningeal carcinomatosis[J]. *J Neurooncol*, 2012, 106(1):81–88.
- [36] Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *Lung Cancer*, 2016, 102:65–73.
- [37] 郑 军, 谢贵元, 李 姣, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的临床意义研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(14):904–907.

(责任编辑:张辉洁)