

肺癌脑转移治疗新药 盐酸佐利替尼片获批上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞



2024年11月20日，国家药品监督管理局发布通知，1类创新药盐酸佐利替尼片获批上市，用于具有

表皮生长因子受体（EGFR）19号外显子缺失（Exon 19Del）或21号外显子（L858R）置换突变，并伴中枢神

经系统（CNS）转移的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC*）成人患者的一线治疗。

*肺癌是我国发病率最高、死亡率最高的癌症。其中，NSCLC占所有肺癌患者比例约为85%。据统计，中国NSCLC患者EGFR突变的发生率比西方人群高，亚洲/中国NSCLC人群中EGFR突变的发生率可达40%~55%。常见的EGFR突变有两种亚型：Exon 19Del（40%~50%）和21号外显子L858R替换突变（30%~40%），其余则为罕见突变。



盐酸佐利替尼片是一种口服的小分子靶向药,可以维持在脑组织和脑脊液中高度的药物暴露。其获批上市为EGFR突变(Exon 19Del和L858R)的局部晚期或肺癌脑转移患者提供了新的用药选择。

一、关注人群

中枢神经系统转移(习惯上称之为“脑转移”)被认为是晚期实体瘤患者的毁灭性并发症,患者预后普遍较差。脑转移早期可能无任何典型症状,但是随着肿瘤体积的增大会逐渐出现颅内压增高、脑膜

刺激征、肢体活动不利、癫痫、认知障碍等神经精神症状,临床表现主要有头痛、呕吐、视物模糊、偏瘫、语言不清等,显著降低患者的生活质量。

非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的易发生脑转移的癌症之一,约10%的NSCLC患者在初诊时就已合并脑转移,20%~40%的患者在后续治疗期间出现。尤其是驱动癌基因(如EGFR、ALK、ROS1、BRAF和RET等)发生突变或重排的NSCLC患者,初诊时30%~40%已出现脑转移,最终50%~60%的

患者在治疗期间会发生脑转移。而EGFR突变与其他突变相比,脑转移的发生率更高。伴有脑转移的EGFR突变NSCLC患者的中位总生存期不足1年。

分子靶向治疗药的快速发展给NSCLC患者带来了显著收益,尤其是EGFR精准诊疗更是带来了颠覆性的改变:表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是针对EGFR靶点进行抑制的靶向药,也是众多靶向药中增长最快、品种最丰富的靶向药物之一。与传统化疗药物相比,EGFR-

TKI改变了EGFR突变阳性晚期NSCLC的治疗格局,患者的5年生存期从传统化疗时代的8~12个月不断被延长。然而,尽管EGFR-TKI初始疗效显著,但是仍有患者最终会出现脑转移,从而给临床治疗带来挑战。所以,现在也亟需更好的治疗方案,帮助患者改善生存预后。

二、药物治疗

目前,对晚期脑转移NSCLC患者的治疗包括:

(1) 局部治疗,如手术、立体定向放疗及全脑放疗。手术切除单个转移灶可以明显改善患者的生存率;对于多发或弥漫性脑转移的患者,应选择全脑放疗;仅有单个转移灶或转移灶数量小于4个的患者,可以选择立体定向放疗。

(2) 针对EGFR突变(Exon 19Del和L858R)的靶向治疗药。大量研究已经对小分子靶向药进行了优化,使其能够促进药物穿透血脑屏障,提高中枢神经系统的吸收,如盐酸佐利替尼片等。

(3) 全身化疗可以作为一种治疗选择,但疗效有限。

(4) 多种正处于研发中的新药。

药物治疗应在医生的指导下充分结合个人情况进行选择。一般情况下,应尽早选择高效的药物,快速控制颅内病灶,避免中枢神经系统并发症,减轻患者焦虑等心理问题,同时尽量减少全身不良反应。出现无症状的脑转移时,EGFR突变的NSCLC患者常首选具有颅内活性的EGFR-TKI治疗。第一代药物(如厄洛替尼、吉非替尼和克唑

替尼)可能由于血脑屏障通透性较低,疗效有限。临床研究显示,第三代EGFR-TKI药物治疗无症状/稳定可测量的脑转移患者有效,如奥希替尼治疗EGFR Exon 19Del和L858R突变患者的数据证实患者的客观缓解率(ORR)可达70%~90%,中位缓解持续时间(mDoR)约为15个月。临床应用靶向药治疗脑转移患者时,应由包括内科、放射肿瘤学等多学科团队讨论综合治疗模式。如果患者的脑转移有进展,可以考虑继续使用原EGFR-TKI药物,同时加用局部治疗,也可以替换EGFR-TKI药物的种类。

当然,治疗的药物也可以适当选择化疗药物。虽然血脑屏障(可通过外排转运作用和解剖学屏障)会降低化疗药物进入中枢神经系统的药物浓度,治疗作用相对受限,但是单独使用化疗药物可以在20%~30%的NSCLC患者中观察到肿瘤缓解,其中使用培美曲塞和铂类药物化疗的腺癌患者ORR可达40%。控制肿瘤脑水肿相关症状的首选支持治疗药物是地塞米松,但是为了避免不良反应和抑制免疫,应以最低剂量、短时间应用。左乙拉西坦和拉莫三嗪是患者癫痫发作的首选药物。

三、盐酸佐利替尼片的临床疗效及安全性

盐酸佐利替尼片(以下简称“佐利替尼”)通过与EGFR突变型蛋白可逆性地结合,抑制酪氨酸激酶活性,阻断EGFR信号通路的传导,从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖。临床前的研究结果显示,佐利替尼可以

在血液、脑脊液和脑组织中达到相同浓度,可以100%透过血脑屏障,能够有效地作用于颅内肿瘤细胞。

佐利替尼的获批是基于一项随机、开放、国际多中心II/III期研究(EVEREST)。研究招募了EGFR敏感突变、未经治疗、未接受放疗、有或无神经症状、伴脑转移的晚期NSCLC患者,并按1:1比例随机接受佐利替尼或第一代EGFR-TKI(对照组)治疗,主要研究终点是无进展生存期(PFS)。结果显示:佐利替尼的中位PFS为9.6个月,对照组为6.9个月;疾病进展或死亡风险降低28%;佐利替尼组的ORR为68.6%,对照组为58.4%;佐利替尼组的中位持续缓解时间(DoR)为8.2个月,对照组为6.8个月。从脑转移病灶控制来看,佐利替尼组的颅内PFS、ORR和DoR均优于对照组。目前,尽管总生存期(OS)数据尚未成熟,但值得注意的是,佐利替尼组60%的患者后续可序贯第三代EGFR-TKI药物治疗。

安全性方面,佐利替尼治疗组和对照组任何级别治疗相关性不良事件(TRAES)的发生率均相似(97.7% vs. 94.0%),3级及以上TRAES的发生率分别为65.9%和18.3%。研究中没有出现新的安全信号。

值得期待的是,随着全新脑内转移瘤测量标准的制定及新型治疗药物的开发,预计未来几年关于脑转移药物治疗的临床研究将越来越多,患者的治疗需求也将在很大程度上被满足,最终改善患者的生存质量甚至延长患者的生命。

药物与人