

哪种患者使用Tagrix奥西替尼（9291）更高效？

Tagrix奥希替尼（9291）在临床前数据和160 mg的临床研究中显示出了对难治性软脑膜转移瘤（LM）的有希望的疗效，但标准剂量80 mg的数据有限。入选经典表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）衰竭后疑似LM的T790M阳性患者。

我们调查了13例患者（5例确诊和8例可能的LM病例）。在5例中枢神经系统（CNS）内外有T790M的确诊病例中，奥希替尼对两种病变均有效，脑脊液（CSF）清除癌细胞并敏感/ T790M突变。在三例确诊的病例中，没有CSF T790M的额外CNS T790M，在奥希替尼起始后，癌细胞和CSF中的敏感突变仍然存在。所有13名患者的中位无进展生存期为7.2个月。尽管表现不佳，但奥希替尼的耐受性总体良好，但在一名患者中证实了间质性肺疾病（2级）。根据来自13例患者的25个样本，奥希替尼CSF渗透率为 $2.5 \pm 0.3\%$ 。

结论：奥希替尼80 mg是经典EGFR-TKI失败后难治性LM的有用治疗选择。在CSF T790M阳性病例中似乎更有效。

我们的研究表明标准剂量的奥希替尼（80毫克）对T790M阳性EGFR突变的NSCLC患者难治性LM的疗效和安全性。它在两个CSF T790M阳性确诊病例中特别有效，并且在响应持续过程中证实了癌细胞的CSF清除和敏感/ T790M突变。相反，在3例CSF T790M阴性定性病例中，奥希替尼启动后，CSF癌细胞和敏感突变仍保持连续阳性。Yang等（2017）证实了大剂量（160毫克）奥希替尼对CSF T790M阳性患者难治性LM的疗效。值得注意的是，仅在他们研究的两名CSF T790M阳性患者中证实了CSF清除率。这些结果表明，奥希替尼在CSF T790M阳性患者中具有优越的疗效。



观察到一个ILD（2级），但尽管LM的PS人群较差，但奥希替尼通常是安全的。尽管阿法替尼和大剂量厄洛替尼可能对难治性LM有效，但它们的毒性可能不适用于LM较差的PS。在三例CSF T790M阴性的确诊病例中，奥希替尼可以控制疾病约5个月，并且在没有CSF清除的情况下耐受良好。因此，奥希替尼可能是患有LM的PS较差患者的合适选择。

我们的研究结果估计，奥希替尼的CSF渗透率为 $2.5 \pm 0.3\%$ 。EGFR-TKI渗透性差是中枢神经系统“药代动力学衰竭”的主要原因。据报道，经典EGFR-TKIs的脑脊液渗透率为0.7-2.8%（Pareek等，2016）。其中，厄洛替尼对难治性LM有效（Grommes等，2011；Hata等，2011）。在我们的研究中，奥希替尼的CSF渗透率与厄洛替尼相当。从药代动力学的角度来看，奥希替尼可能是LM的合理选择。

我们的研究有一些局限性。首先，样本量很小。但是，对难治性LM患者进行大规模研究非常困难。实际上，只有少数病例报告已经发表（Takeda等，2017）。其次，我们不能直接将160毫克的临床试验数据与80毫克的结果进行比较。先前的奥希替尼160 mg试验估计脑脊液渗透率更高（16%）（Yang等，2017）比我们的结果更好，并且向中枢神经系统提供更高的剂量可能更好。但是，奥希替尼160 mg在临床实践中不可用，其渗透率基于不同的定义。尽管先前的研究使用相同的方法（LC-

MS / MS) 并显示了相似的脑脊液和奥希替尼血浆浓度 (Planchard等, 2016;Yang等, 2017) , 他们的研究假设血浆游离奥希替尼的比例为 5.3% , 并采用血浆游离奥希替尼作为分母。我们决定包括所有血浆奥希替尼, 因为尚无血浆游离奥希替尼的准确测量方法。这个剂量是有效和安全的; 23例患者中有10例显示放射学改善, 所有AE均为 $\frac{1}{2}$ 级, 研究中除1例3级腹泻和恶心外, 与我们的发现相当。

总之, 与经典的EGFR-TKIs相比, 80 mg的奥希替尼具有相似或更高的CSF渗透率, 是T790M阳性EGFR突变的NSCLC患者经典EGFR-TKI失败后难治性LM的重要治疗选择。在CSF T790M阳性病例中似乎更有效。有必要进行进一步的研究来评估标准剂量的奥希替尼治疗难治性LM的临床疗效。