

化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的地位和价值

陈 申¹, 马 锐²

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044;

2. 辽宁省肿瘤医院, 大连医科大学临床肿瘤学院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要:化疗于晚期非小细胞肺癌治疗依然具有举足轻重的作用。以 IPASS 研究为代表的一系列靶向治疗与化疗头对头对比研究, 也证实了化疗依旧是 EGFR 野生型及突变未明患者一线治疗的首要选择。DELTA 研究及 CTONG0806 研究结果则表明二线治疗中化疗比靶向治疗疗效更优。而 LUX-LUNG3/6 研究生存数据则表明 21 外显子突变患者可能更适合于一线化疗。总而言之, 化疗是晚期非小细胞肺癌治疗全程管理中不可或缺的。

关键词:非小细胞肺癌; 靶向治疗; 化疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)09-0737-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.09.A006

The Status and Value of Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Shen¹, MA Rui²

(1. Dalian Medical University Graduate College, Dalian 116044, China;

2. Clinical Oncology Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract: Today, chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer is still playing an important role. Represented by IPASS study, a series of RCT research between targeted therapy and chemotherapy confirmed that the chemotherapy remains the first choice for first-line patients with wild type EGFR or uncertain mutation. DELTA and CTONG0806 study results showed that the response with second-line chemotherapy was superior to that with targeted therapy. LUX - LUNG3/6 study results showed that patients with 21 exon mutation might be more suitable first-line chemotherapy. To sum up, chemotherapy is indispensable to the whole course of management for advanced non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer; targeted therapy; chemotherapy

肺癌严重威胁人类的生命健康^[1]。晚期肺癌的治疗经过长期探索, 自 20 世纪 70 年代铂类细胞毒药物首次被用于肺癌治疗, 迄今已经走过 40 余年, 近十余年来铂类联合方案发展迅速, 化疗成为晚期肺癌治疗的基石。即便在靶向治疗成为公众焦点的今天, 化疗依然占有不可动摇的一席之地。本文简要回顾晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 化疗的过去, 并系统阐述化疗的最新进展。

收稿日期: 2015-05-03; 修回日期: 2015-07-25

通讯作者: 马锐, E-mail: marui2222@sina.com

1 晚期 NSCLC 化疗的昨日今朝

1.1 从突破到平台

早在细胞毒药物出现之前, 人类对于肺癌的治疗只有最佳支持治疗 (best supportive care, BSC), 那时晚期 NSCLC 的中位生存期只有 4 个月左右^[2]。直到 20 世纪七、八十年代, 铂类药物出现并被用于晚期 NSCLC 的治疗, 生存期才被延长至 6~8 个月^[3]。到 90 年代初期, 一项荟萃分析^[4]证实了铂二联方案具有更佳的生存优势, 铂二联开始被肿瘤界认可并接受, 晚期肺癌的总生存延长到 8~10 个月。随着以

吉西他滨、多西他赛、紫杉醇、长春瑞滨等为代表的第三代化疗药物的出现,铂二联成为晚期 NSCLC 一线标准化疗方案,形成肺癌规范化治疗的雏形。

2002 年 ECOG1594 试验^[5]是肺癌化疗经典研究。试验入组初治的晚期非小细胞肺癌患者 1155 例被随机分成四组,并分别予以紫杉醇/顺铂(TP)、吉西他滨/顺铂(GP)、多西他赛/顺铂(DP)、紫杉醇/卡铂(TC)四种方案化疗,结果中位生存期(median overall survival,mOS)分别为 7.8、8.1、7.4 和 8.1 个月,四组间无统计学差异,客观缓解率(ORR)分别为 21%、22%、17%和 17%,四组间同样无统计学差异。该试验结果认为,四种铂二联方案在晚期非小细胞肺癌一线治疗无差异,并无哪一种方案更具明显优势。相似设计的 SWOG9505^[6]、ILCP^[7]研究也证实了相同的观点(Table 1)。

Table 1 Some RCT study on the first-line treatment

Trial	Regimen	Case	ORR(%)	mOS(month)
SWOG 9509	TC	206	25	8.0
	VC	202	28	8.0
ECOG1594	TP	288	21	7.8
	GP	288	22	8.1
	DP	289	17	7.4
	TC	290	17	8.1
ILCP	VP	203	30	9.5
	GP	205	30	9.8
	TC	204	32	9.9

可见,ECOG1594、SWOG9505、ILCP 研究的 mOS 均不到 10 个月,虽然化疗的中位生存较最初的 BSC 年代的仅 4 个月有了飞跃式突破,但三代新药铂二联方案的疗效在此刻已达到平台,ORR 约 17%~32%,中位生存期为 7.4 个月~9.9 个月,难以突破。

1.2 从平台到突破

2006 年日本的 ECOG4599 研究^[8],将传统铂二联化疗联合血管靶向抑制剂贝伐单抗的三联方案取得生存期 12.3 个月的佳绩,晚期 NSCLC 的生存期首次突破 1 年。2008 年的 FLEX 研究则将贝伐单抗替换为另一种非血管抑制剂西妥昔单抗,也取得 11.3 个月的生存期,且其中的皮疹亚组的生存期甚至达到 15 个月^[9]。

1.3 从突破到巅峰

培美曲塞以叶酸代谢的三种酶作为靶标,即胸

苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)、甘氨酸核糖核苷酸甲酰基转移酶(GART),通过靶向抑制这三种酶的活性而影响叶酸代谢,从而影响肿瘤细胞的复制增殖,抑制肿瘤生长。

2008 年的 JMDB 试验^[10]全球纳入晚期肺癌患者 1725 例,随机进入吉西他滨联合顺铂组(GP)与培美曲塞联合顺铂(AP)组。虽然中位生存期数据在总人群中无统计学差异,但亚组分析却发现,在腺癌亚组中,AP 和 GP 方案的中位生存期分别为 12.6 个月和 10.9 个月,大细胞癌亚组分别为 10.4 个月和 6.7 个月,但在鳞癌组却是 9.4 个月和 10.8 个月。该研究首次证实 NSCLC 人群中病理类型与预后的相关性,由此开创了病理指导下的 NSCLC 化疗方案的选择,同时改变了传统的 NSCLC 治疗策略。2009 年的 NCCN 指南中首次加入了培美曲塞的腺癌的适应证。

2011 公布的 Paramount 试验是一线培美曲塞与顺铂联合方案获益后继续单药培美曲塞维持治疗,在 2013 年报告的最终生存数据中位生存期升至 16.9 个月^[11],晚期 NSCLC 化疗生存期达到巅峰。

2 化疗在晚期 NSCLC 一线治疗中的地位与价值

2.1 EGFR 突变人群

IPASS 研究^[12]是在优势人群,也就是亚裔不吸烟肺癌人群中进行研究。虽然无进展生存期(progress free survival,PFS)在靶向治疗较化疗取得超过 3 个月的优势,分别为 9.5 个月和 6.3 个月,但这样的优势最终并没有转成生存优势,中位生存期分别为 21.6 个月和 21.9 个月^[13]。同样入组优势人群的研究还有 2012 年来自韩国的 First Signal 研究^[14],且也得到相似的结果(Table 2)。

2011 年,我国的 OPTIMAL 研究则是在 EGFR 突变人群中进行,结果表明靶向治疗较化疗组的中位无进展生存期优势显著(13.1 个月 vs. 4.6 个月),但该优势并未能体现在生存期上(32.1 个月 vs. 37.5 个月),死亡风险甚至提高了 18.5%(HR=1.185)^[15]。类似的研究还有欧洲高加索人群中的 EURTAC^[16]和两项日本研究,NEJ002^[17]和 WJTOG3405^[18],且均和 OPTIMAL 试验取得相似的结论。

Table 2 RCT study on targeted therapy and chemotherapy

Trial	Population	TKI	PFS(month)		OS(month)	
			TKI	Chemotherapy	TKI	Chemotherapy
Lung adenocarcinoma						
IPASS	Asia	G	9.5	6.3	21.6	21.9
First Signal	Korea	G	8.4	6.7	30.6	26.5
Mutation						
NEJ002	Japan	G	10.8	5.4	27.7	26.6
WJTOG3405	Japan	G	9.6	6.6	35.5	38.8
OPTIMAL	China	E	13.1	4.6	32.1	37.5
EURTAC	Caucasus	E	9.7	5.2	19.3	19.5
LUX-lung3	Global	A	11	5.6	28.2	28.2
Lux-lung6	Asia	A	13.6	6.9	23.1	23.5

由以上研究我们可以看出,在优势人群和突变人群中,靶向治疗较化疗均有更佳的无进展生存获益,但都未能转为生存优势。OPTIMAL 研究亚组分析表明接受过 TKI 与化疗联合方案治疗的人群总生存远超过只接受过 TKI 一种治疗的人群,分别为 30.4 个月和 20.7 个月,可见化疗对于突变患者总生存的改善有着举足轻重的贡献。

第二代靶向药物阿法替尼的临床研究 Lux-Lung3^[19]、Lux-Lung6^[20]分别对比了其与培美曲塞/顺铂、多西他赛/顺铂的疗效。2014 年 ASCO 会议上公布的最终生存数据在总体人群中并无统计学差异,分别为 28.2 个月、28.2 个月、23.1 个月和 23.5 个月^[21]。但亚组分析中,EGFR 21 外显子突变亚组的生存数据表明一线化疗优于靶向治疗,Lux-lung3 研究中分别为 40.3 个月和 27.6 个月,lux-lung6 研究中则为 24.3 个月和 19.6 个月,靶向组较化疗组的死亡风险分别增加了 30%和 22%(Table 3)^[21]。该结果颠覆了传统观念对于 EGFR 突变的认识,表明 19 外显子缺失与 21 外显子突变可能分属两种不同疾病类型,不能再简单的只用突变阳性一以概之。虽然差异并未取得统计学意义,可能是样本量不够所致,扩大样本量或许有阳性结论。

Table 3 Comparison of survival between various mutation

Mutation	Chemotherapy Regimen	Trial	OS(month)		HR	P
			TKI	Chemotherapy		
Del-19	AP	Lux-lung3	33.3	21.1	0.54	0.001
	DP	Lux-lung6	31.4	18.4	0.64	0.023
L858R	AP	Lux-lung3	27.6	40.3	1.30	0.290
	DP	Lux-lung6	19.6	24.3	1.22	0.340

2.2 EGFR 野生型或突变未明人群

IPASS 研究^[12]中 EGFR 基因野生型患者 176 例,化疗组的 ORR 值为 23.5%,靶向治疗的 ORR 仅为 1.1%。靶向治疗组的疾病进展风险而且增加 185% (HR=2.85, $P<0.0001$),可见化疗是野生型人群的首选。

TORCH 研究^[22]是在未经选择的肺癌人群中进行的,对比一线厄洛替尼续二线吉西他滨/顺铂(E-GP)与一线吉西他滨/顺铂

续二线厄洛替尼(GP-E)的疗效,结果 E-GP 组与 GP-E 组的中位生存期分别为 8.7 个月和 11.6 个月 ($P=0.002$),死亡风险增加了 24%。由此可见,对于 EGFR 野生型及突变未明的晚期 NSCLC 一线化疗依然首选化疗。

3 化疗在晚期 NSCLC 二线治疗中的地位与价值

3.1 非选择人群

INTREAST 研究^[23]是在非选择人群中进行的二线靶向药物(吉非替尼)与化疗(多西他赛)头对头对比的研究。两组的中位生存期分别为 7.6 个月、8.0 个月,在高 EGFR 基因拷贝的亚组分别为 8.4 个月和 7.5 个月 ($P=0.62$)。TITAN 研究^[24]与 INTREAST 研究^[23]有着相似的设计,只是化疗组的方案替换为多西他赛或培美曲塞,结果显示靶向治疗组与化疗组的中位生存期分别为 5.3 个月和 5.5 个月 ($P=0.73$)。同样无统计学差异。

因此,在非选择人群的晚期 NSCLC 患者的二线治疗中,靶向治疗与化疗并没有明确的孰优孰劣,基本持平。

3.2 选择人群

2012 年 TAILOR 研究^[25]试验入组晚期野生型 NSCLC 患者 222 例,进入二线治疗后随机进入多西他赛组 110 例或厄洛替尼组 112 例。结果 PFS 分别为 2.9 个月和 2.4 个月 ($P=0.02$),中位生存期为

8.2个月和5.4个月($P=0.05$),化疗组较靶向药物组的死亡风险下降27%($HR=0.73$, $P=0.05$)。

2013年的DELTA研究^[26]结果显示在野生型人群中,多西他赛组较厄洛替尼组的中位无进展生存期分别为2.9个月和1.3个月($P=0.010$),ORR分别为20%和5.6%($P=0.003$),研究表明在野生型患者中,多西他赛较厄洛替尼可以带来更多的获益。而且此研究还证实,在未选择人群中,厄洛替尼较多西他赛并没有表现出PFS的优势,这与前面述及的INTREAST研究^[23]、TITAN研究^[24]结论也基本一致。

我国的CONG0806研究^[27]则证实了野生型人群的二线治疗中,培美曲塞较吉非替尼的疗效更优。中位无进展生存期分别为4.8个月和1.6个月($P<0.001$),中位生存期分别为12.4个月和9.6个月,差异无统计学意义($P=0.077$)。

综上所述,野生型患者二线接受化疗的死亡风险和进展风险均明显下降,二线接受化疗较靶向治疗获益更为明显。

4 小结与展望

化疗是晚期肺癌患者全程治疗中必不可少的部分。EGFR野生型患者一线首选化疗对于突变未明的人群,一线接受化疗较一线接受靶向治疗可以明显降低死亡风险。二线非选择人群,化疗与靶向药物的生存获益不分上下,而对于野生型人群化疗则胜过靶向治疗。值得强调的是,在EGFR突变人群中,21外显子L858R突变者一线接受化疗显示了更优的生存期,提示在未来的研究中需要与19外显子缺失突变区别开来。

晚期非小细胞肺癌生存期已经有很大改善,但距离彻底被攻克还任重而道远。在靶向治疗如火如荼的今天,免疫治疗也开始崭露头角,而化疗作为一种传统古老的治疗手段,依然有着固不可摧的基石地位。CA031研究^[28]是新型化疗制剂白蛋白结合型纳米紫杉醇在肺癌中进行的临床试验,在鳞癌亚组显示出较传统化疗药物更高的缓解率、生存期以及更低的毒性反应,期待未来有更广泛的临床研究对其探索和更多相似机制的新型化疗药物不断问世。

参考文献:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J].

CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5–29.

- [2] Bunn PA Jr. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. Semin Oncol, 1989, 16(4 Suppl 6): 10–21.
- [3] Bunn PA Jr. Review of therapeutic trials of carboplatin in lung cancer [J]. Semin Oncol, 1989, 16(2 Suppl 5): 27–33.
- [4] Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature [J]. Chest, 1994, 106(3): 861–865.
- [5] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92–98.
- [6] Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13): 3210–3218.
- [7] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21): 4285–4291.
- [8] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542–2550.
- [9] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial [J]. Lancet, 2009, 373(9674): 1525–1531.
- [10] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543–3551.
- [11] Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(23): 2895–2902.
- [12] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947–957.
- [13] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958–967.

- [14] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1122–1128.
- [15] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735–742.
- [16] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multi centre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239–246.
- [17] Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 54–59.
- [18] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121–128.
- [19] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327–3334.
- [20] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213–222.
- [21] Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 141–151.
- [22] Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 3002–3011.
- [23] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9652): 1809–1818.
- [24] Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase III study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 300–308.
- [25] Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 981–988.
- [26] Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1902–1908.
- [27] Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial [J]. *Annals Oncol*, 2014, 25(12): 2385–2391.
- [28] Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2055–2062.