

非小细胞肺癌靶向治疗研究进展

Advance in Targeted Therapies for Non-small Cell Lung Cancer
SONG Qi-bin

宋启斌 (武汉大学人民医院,湖北 武汉 430060)

摘要:靶向针对表皮生长因子受体(EGFR)和血管内皮生长因子受体(VEGFR)的药物已取得临床获益,部分针对其他通路的新药也已在临床试验阶段。通过对患者生物标志物的测定,对其进行合理的靶向药物治疗将取得更大的临床获益。文章对非小细胞肺癌生物靶向治疗药物的研究进展及靶向药物的联合治疗进行综述。

关键词:癌,非小细胞肺,靶向治疗;酪氨酸激酶抑制剂;C-MET 抑制剂

中国分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)12-0881-07

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 目前使用的一线治疗是基于铂类化合物的联合治疗,即顺铂或卡铂与紫杉醇、吉西他滨、多西他赛、长春瑞滨等药物的联合应用。不同国家对联合药物的使用组合不同,但是已有部分研究发现不同组合的治疗效果并无明显区别。然而化疗仅能延长患者的生存时间、改善生活质量,并不能使患者获得长期生存。

近年来,分子生物学和人类基因组学的发展使得人们对于肺癌的发生发展、侵袭转移机制有了更深入的了解,基于此应运而生的一系列分子靶向药物也陆续投入了临床应用,如贝伐单抗、厄洛替尼、吉非替尼等。此外,肿瘤细胞中其他异常信号通路分子亦是针对的潜在靶点,如胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)、PI3K/Akt/mTOR、MET 激酶、蛋白酶体、组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 和热休克蛋白 (heat-shock protein, HSP) 等。本文就有关 NSCLC 生物靶向治疗的研究进展作一综述。

1 多靶向酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)

肺癌是高度异质性的疾病,仅仅因为某一信号通路中的单一突变而使肿瘤获得所有的恶性特质是

不可能的。以在多数实体瘤细胞中存在过度激活的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路为例,EGFR 与其配体 EGF 结合后被激活,使得转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF α) 表达增加并进一步上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,这一过程说明 EGFR 信号通路通过上调 VEGF 而参与了肿瘤的血管发生过程。而在对 TKI 产生获得性耐药的患者体内,往往存在不依赖于 EGFR 活化的 VEGFR 信号通路的过度激活。多靶向 TKI 是实体瘤治疗的新一代药物,靶向针对 EGFR 和 VEGFR 信号通路中多个信号传递分子的 TKI 已被证明可在 NSCLC 的治疗中取得良好疗效。

1.1 凡德他尼

凡德他尼 (vandetanib) 是一种选择性针对 VEGFR、EGFR 和 RET 酪氨酸激酶的多靶向 TKI。临床前试验发现单独使用 300mg 凡德他尼或是 100mg 凡德他尼与化疗药物的联合使用均可使肿瘤消退。最近的一项 II 期临床试验比较了两剂量的联合多西他赛与单独治疗肺癌的疗效,发现 100mg 凡德他尼联合多西他赛较 300mg 的联合疗效好^[1],由此设计进行了 III 期临床试验,比较 100mg 凡德他尼+多西他赛与多西他赛+安慰剂对曾接受过抗瘤治疗的 NSCLC 患者的疗效。凡德他尼组无进展生存期 (progression free survival, PFS) 较对照组延长 26% (4 个月 vs 3.2 个月, HR=0.79, 95%CI 为 0.70-0.90), 凡德他尼、多西他赛联合用药较多西他赛单独使用

收稿日期:2012-07-26

更好地提高了患者的生活质量,有效控制了肺癌综合征的发生^[2]。两个大型的Ⅲ期试验探索了300mg凡德他尼单一疗法的疗效,ZEST中以厄洛替尼治疗为对照^[3],ZEPHYR中以最佳支持治疗(best supportive care, BSC)为对照^[4]。ZEST收录的为曾接受过抗肿瘤治疗的NSCLC患者,比较发现凡德他尼组与厄洛替尼组PFS无差别,凡德他尼与厄洛替尼对NSCLC的疗效相当。ZEPHYR收录的为EGFR-TKI治疗失败的NSCLC患者,与最佳支持治疗相比,PFS和总体反应率(overall response rate, ORR)都有明显改善(HR=0.63, 95%CI为0.54~0.74; 2.6% vs 0.7%),但总生存时间(overall survival, OS)却没有区别。

1.2 舒尼替尼

舒尼替尼(Sunitinib)是一种口服多靶向TKI,可以抑制VEGFR、血小板源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) α 、PDGFR β 、KIT、RET和Flt-3,已被应用于肾癌和胃肠间质细胞瘤的治疗。在一项Ⅱ期临床试验中,63例接受过铂类化合物化疗的NSCLC患者接受了舒尼替尼的治疗(50mg/d,连续给药4周停药2周),其中7例患者部分缓解,18例患者疾病稳定,1年生存率为20.2%^[5]。舒尼替尼单药治疗NSCLC的有效性在另一Ⅱ期临床试验中亦得到了证实,47例患者在接受舒尼替尼治疗(37.5mg/d,连续给药4周停药2周)后,11例患者获得疾病稳定状态,1年生存率为38.4%^[6]。

舒尼替尼与其他TKI合用治疗肺癌的临床试验正在进行。960例NSCLC患者被随机分配至两组,接受舒尼替尼+厄洛替尼或者厄洛替尼+安慰剂的治疗,中位OS为9个月(舒尼替尼+厄洛替尼)vs 8.5个月(厄洛替尼+安慰剂)(HR=0.922, 95%CI为0.797~1.067),虽然舒尼替尼与厄洛替尼联合治疗并没有改善OS,但是可以显著延长PFS并获得更好的客观有效率,但是3级以上的药物不良反应在联合治疗组中发生率增加^[7]。

1.3 索拉菲尼

索拉菲尼(sorafenib)是一种口服多靶向TKI,可以抑制丝氨酸苏氨酸激酶b-Raf、c-Raf及酪氨酸激酶受体VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3等。索拉菲尼通过直接抑制Ras/Raf/MEK/ERK通路影响肿瘤的生长,并间接抑制了肿瘤血管的发生。

Ⅱ期临床试验探索索拉菲尼单独用药治疗

NSCLC,发现在52例接受索拉菲尼的患者中,30例患者获得了疾病稳定状态,中位PFS为2.7个月,中位OS为6.7个月,不良反应多在3~4级,其药物毒性可以接受,治疗效果良好^[8]。在一项Ⅲ期临床试验中,索拉菲尼被用来与化疗药物合用治疗NSCLC,926例NSCLC患者被随机分为A组(索拉菲尼+紫杉醇)和B组(安慰剂+紫杉醇),中位OS为A组10.7个月、B组10.6个月(HR=1.15, 95%CI为0.94~1.41),期间分析发现主要评估指标OS改善无法满足,试验被迫中止。分析发现,接受A组治疗的鳞癌患者死亡风险较B组大(HR=1.85, 95%CI为1.22~2.81)。紫杉醇与索拉菲尼联合治疗NSCLC并未取得临床获益^[9]。索拉菲尼与铂类化合物联合治疗NSCLC,患者被随机分为联合化疗组(索拉菲尼+吉西他滨+顺铂)和化疗组(吉西他滨+顺铂),ORR分别为联合化疗组55.6%、化疗组41.7%,两组中位PFS和中位OS相近,不良反应可耐受,在这一临床试验中索拉菲尼联合化疗较单独化疗组并没有明显提高PFS和OS^[10]。

索拉菲尼与其他分子靶向药物联合治疗NSCLC的临床试验已在进行。在一项Ⅱ期临床试验中,未接受过治疗的50例患者接受索拉菲尼与厄洛替尼联合治疗,在第6周时,无疾病进展率为74%,50%的患者获得了疾病稳定状态。最终的中位PFS为5个月,中位OS为10.9个月。提示了索拉菲尼与厄洛替尼联合治疗的有效性^[11]。在另一项Ⅱ期临床试验中,168例NSCLC患者被随机分为两组,索拉菲尼+厄洛替尼联合治疗组和厄洛替尼+安慰剂组。中位PFS为联合治疗组3.38个月vs对照组1.94个月(HR=0.86, 95%CI为0.60~1.22),ORR为8%vs11%。虽然PFS和ORR在两组之间没有明显差别,但是对于EGFR野生型的患者,接受联合治疗的中位PFS为3.38个月,对照组为1.77个月,OS为8个月vs4.5个月。索拉菲尼与厄洛替尼的联合治疗使得EGFR野生型NSCLC患者获益^[12]。索拉菲尼单独治疗与厄洛替尼+索拉菲尼联合用药对NSCLC患者的疗效,以及厄洛替尼+索拉菲尼联合用药治疗NSCLC的Ⅲ期临床试验都在进行中。

1.4 其他多靶向TKI

BIBW-2992是口服的可逆性酪氨酸激酶抑制剂。发生T790M二次突变的EGFR往往对第一代

EGFR 抑制剂吉非替尼、厄洛替尼耐药,然而 BIBW-2992 对高表达突变 *EGFR* 的耐药实体瘤仍然有良好的疗效^[13]。在 BIBW-2992 的 I 期临床试验中,对于不同肿瘤类型其疾病稳定率约在 40%。药物耐受性良好,不良反应主要为皮疹、腹泻及转氨酶升高。

XL647 可抑制包括 EGFR、Her-2、VEGFR 等多种参与肿瘤发生与血管生成的酪氨酸激酶受体。临床试验显示,其对耐受吉非替尼和厄洛替尼的肿瘤细胞株仍有抑制生长作用。在 I 期临床试验中, XL647 剂量 300mg/d 可耐受,在 41 例患者中,对 15 例发挥了抗肿瘤效应,1 例患者获得部分缓解。II 期临床试验招募复发 NSCLC 或者存在 *EGFR* 的 T790M 变异而对厄洛替尼耐药的患者,对其使用 XL647 治疗^[14]。部分缓解率为 3%(90%CI 为 0~14%);对于存在 T790M 变异的患者,67%患者发生了疾病进展,而在无 T790M 变异的患者接受治疗后,14% 疾病进展。XL647 的临床治疗效力仍需要进一步地确证。

BMS-690514 靶向针对 EGFR、Her-2、VEGFR-1、Flt-3,通过抑制实体瘤的 VEGFR 和 EGFR 信号通路而阻抑肿瘤的生长及血管发生。在 I 期临床试验中,BMS-690514 抗癌效果好,不良反应可耐受。关于 BMS-690514 与厄洛替尼对 NSCLC 疗效比较的 II 期临床试验正在进行,主要观察接受过厄洛替尼或吉非替尼治疗的 *EGFR* 变异型患者对 BMS-690514 的反应。

BIBF-1120 作为口服多靶向酪氨酸激酶抑制剂,主要抑制 VEGFR、PDGFR 和 FGFR。肿瘤细胞通过分泌 FGF 激活 FGFR 信号通路而对 VEGFR 抑制剂耐受,而 BIBF-1120 因为可以同时阻断 VEGFR 和 FGFR 两条信号通路而对耐受 VEGFR 抑制剂的肿瘤仍有效。在临床前试验模型中,BIBF-1120 单独或者联合培美曲塞、多西他赛等细胞毒性药物均可产生肿瘤抑制效应^[15]。I 期临床试验中,NSCLC 患者对 BIBF-1120 与培美曲塞联合治疗耐受良好,50%的患者获得了疾病稳定状态,不良反应主要包括恶心、腹泻、呕吐等胃肠道反应^[16]。在 II 期临床试验发现,BIBF-1120 对晚期或转移 NSCLC 患者疗效好。73 例患者的中位 PFS 为 6.9 个月,中位 OS 为 21.9 个月。46%的患者获得了疾病稳定状态,1 例患者部分缓解^[17]。BIBF-1120 单独用药对 NSCLC 患者

PFS、OS 的影响有待更多临床试验的证实。

2 C-Met 抑制剂

C-Met 编码一跨膜酪氨酸激酶受体,其与配体肝细胞生长因子结合后触发受体二聚化,由此启动下游信号通路的激活。Met 酪氨酸激酶在肿瘤细胞生长、侵袭以及血管形成中发挥重要作用,多种恶性肿瘤中存在其调节异常。60%~80%的 NSCLC 患者存在 C-Met 的过度激活,20%存在基因的变异。而 Met 可以通过非 EGFR 依赖的信号通路激活 PI3K/Akt,其扩增使得肿瘤对靶向 EGFR 的药物产生耐药。已有人证实,由对吉非替尼或厄洛替尼耐药的患者获得的 NSCLC 细胞,存在 *Met* 基因扩增,其出现可独立于 EGFR 的 T790M 变异存在,提示 *Met* 基因扩增在 NSCLC 患者获得性耐药中可能发挥作用^[18]。

处于临床试验阶段的 Met 抑制剂包括 ARQ197、AMG102、MP470、MK-2461、MGCD265、PF-02341066、PF-04217903、XL-184 等,其中部分为多靶向的酪氨酸激酶抑制剂。ARQ197 为特异靶向 Met 酪氨酸激酶的药物, I 期临床试验中用于对实体瘤的治疗,使得患者临床获益,常见的不良反应为疲劳、黏膜炎、低血钾及发热性中性粒细胞减少^[19]。ARQ197 与厄洛替尼共同治疗 NSCLC 患者的疗效已经 II 期临床试验证实^[20]。67 例患者被随机分配至联合治疗组 (ARQ197+厄洛替尼) 和安慰剂组 (安慰剂+厄洛替尼)。联合治疗组中位 PFS 为 3.8 个月 vs 安慰剂组 2.3 个月 (HR=0.81,95%CI 为 0.57~1.16),进一步分析发现联合治疗使得存在 *K-ras* 变异的患者 PFS 获益显著,ARQ197 的加入并没有提高不良反应的发生率。基于 II 期临床试验的结果,ARQ197 与厄洛替尼联合治疗 NSCLC 的 III 期临床试验正在进行^[21],患者可能由于病理类型、*EGFR* 变异、*K-ras* 变异等诸多因素而导致联合治疗获益不同,通过探索这些因素对联合治疗疗效的影响,指导临床合理用药是下一步研究的方向。

3 雷帕霉素靶蛋白抑制剂

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of ra-

pamycin, mTOR) 是一种色氨酸苏氨酸激酶, 是细胞增殖、代谢及血管信号通路中的核心调节蛋白。关于雷帕霉素及其类似物替西罗莫司对不同肿瘤作用的临床试验仍在进行。虽然 mTOR 在许多生物反应中发挥重要作用, 但患者对雷帕霉素的耐受性良好。不良反应主要包括无力、黏膜炎、恶心、腹泻、高甘油三脂血症、高血糖、高胆固醇血症和腹膜炎。这些不良反应均可逆, 在停药后即会消失。

临床前试验中, mTOR 抑制剂依维莫司抑制 NSCLC 细胞系及荷瘤小鼠肿瘤生长, 且对吉非替尼耐药的 NSCLC 细胞系仍有效果^[22], 提示 mTOR 抑制剂可与吉非替尼合用治疗 NSCLC。在 I/II 期临床试验中, mTOR 抑制剂表现出了良好的抗癌能力, 使得部分 NSCLC 患者获得了疾病稳定期的延长和肿瘤的消退^[23]。在一项 II 期临床试验中, 依维莫司用来治疗曾接受过化疗(1 组) 或者化疗联合吉非替尼治疗(2 组) 的 NSCLC 患者^[24]。患者口服依维莫司 10mg/d 直至疾病进展或不可耐受的不良反应发生。ORR 为 1 组 7.1% vs 2 组 2.3%, 中位 PFS 为 2.6 个月 vs 2.7 个月。依维莫司与吉非替尼联合用药治疗 NSCLC 发现^[25], 62 例患者中仅 8 例患者获得部分缓解, 其中 3 例存在 EGFR 变异, 2 例存在 K-ras 变异的患者获得了部分缓解。依维莫司与药物联合治疗 NSCLC 需要更多临床试验的验证。

新型 mTOR 抑制剂已被研发。与雷帕霉素类似物不同的是, 新型抑制剂针对 mTOR 催化部位, 能够同时抑制 mTORC1、mTORC2, 而对 mTORC2 的抑制将会影响 Akt 活化, 通过 PI3K/Akt 通路对肿瘤细胞增殖产生影响, 如 BEZ235、EX147。这些新型 mTOR 抑制剂对肿瘤的药效以及机体对其耐受情况正在接受临床试验的检验。

4 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 调控组蛋白氨基末端赖氨酸的乙酰化, 其抑制剂对实体瘤及血液系统肿瘤的治疗作用正在探索当中。HDAC 抑制剂通过使组蛋白高度乙酰化而增强基因表达, 近年研究发现, HDAC 抑制剂不仅作用于染色体, 还通过改变某些蛋白质——p53、 α -微管蛋白、HSP 等的乙酰化程度而影响肿瘤的发生和

增长。患者可对 HDAC 抑制剂耐受, 常见的不良反应为食欲不振、疲乏、恶心、腹泻和呕吐。正在临床试验阶段的 HDAC 抑制剂包括: pivanex、CI-994、伏立诺他 (vorinostat)、帕比司他 (panobinostat) 等。

II 期临床试验中, 16 例 NSCLC 患者接受了伏立诺他 400mg/d 的治疗, 伏立诺他虽未产生客观抗肿瘤效应, 但对 NSCLC 的治疗获得了与其他靶向治疗药物相近的疾病进展期^[26]。伏立诺他与其他化疗药物如卡铂/紫杉醇、多西他赛, 合用治疗 NSCLC 的临床试验正在进行^[27]。在一项 II 期临床试验中^[28], 卡铂、紫杉醇和伏立诺他合用治疗晚期 NSCLC 患者。94 例患者分为伏立诺他组 (卡铂+紫杉醇+伏立诺他) 和安慰剂组 (卡铂+紫杉醇+安慰剂), 伏立诺他组的 PFS、OS 较安慰剂组有所延长, 中位 PFS 伏立诺他组 6.0 个月 vs 安慰剂组 4.1 个月, 中位 OS 为 13.0 个月 vs 9.7 个月, 药物不良反应在伏立诺他组更为常见。伏立诺他与靶向治疗药物索拉菲尼联合治疗实体瘤正在摸索阶段, 对肾细胞癌的治疗有一定的效果, 对 NSCLC 治疗时应用的药物剂量、给药方案仍要进一步试验证明^[29]。

5 蛋白酶体抑制剂

硼替佐米 (bortezomib) 是一种合成的高选择性的 26S 硼酸盐蛋白酶体抑制剂, 通过干扰蛋白酶体的正常功能发挥而影响细胞内蛋白的平衡状态和细胞信号通路传导。

近期一项 II 期临床发现, 硼替佐米单独用药对 NSCLC 患者并不合适^[30], 而其与化疗药物和靶向药物的联合用药治疗 NSCLC 仍在探索。II 期临床试验^[31] 探讨了硼替佐米与吉西他滨/卡铂共同治疗晚期 NSCLC 的疗效, 中位 OS 为 11 个月, 1 年生存率和 2 年生存率分别为 47% 和 19%, 疾病控制率为 68%。最常见的不良反应为血小板减少和中性粒细胞减少。这一临床试验证明硼替佐米与吉西他滨/卡铂联合用药使得 NSCLC 患者有显著的生存获益, 预期的主要不良反应为骨髓抑制。而硼替佐米与培美曲塞的联合治疗却没有取得理想疗效^[32], 155 例患者被随机分配至 3 组, 分别为培美曲塞+硼替佐米联合治疗组 (A 组)、培美曲塞组 (B 组)、硼替佐米组 (C 组), 3 组的疾病控制率分别为 73%、62% 和 43%; 中

位 OS 为 8.6、12.7、7.8 个月;中位 PFS 为 4.0、2.9、1.4 个月。虽然患者对于硼替佐米与培美曲塞的联合治疗可以耐受,但是联合治疗组患者较培美曲塞组并未获得显著的临床获益。硼替佐米与厄洛替尼治疗 NSCLC 疗效在Ⅱ期临床试验中证实,与厄洛替尼单独用药相比,硼替佐米的加入并没有使得患者取得显著的临床获益^[33]。硼替佐米与卡铂、贝伐单抗共同治疗 NSCLC 已经通过Ⅰ期临床阶段,在Ⅱ期临床试验中发挥良好的疗效^[34]。虽然硼替佐米在临床前试验中显示了强大的抗肿瘤作用,但是临床试验却显示其单独用药对 NSCLC 患者临床获益不大。治疗肺癌的新药不断出现,硼替佐米究竟与何种药物配伍才能取得最大疗效,这仍然需要进一步的探索。

6 细胞核因子 κ B 受体活化因子配基

65%的晚期肺癌患者会发生骨转移,由此产生严重的骨痛、病理性骨折、高钙血症及神经功能损伤等一系列临床症状。根据“种子土壤”学说,肿瘤细胞与骨髓内环境必然存在相互作用,这种相互作用使得骨质重构,发生包括破骨作用的增强和成骨作用的减弱等反应,使得骨骼局部微环境更适合转移灶的形成。

新近研究发现,在生理或病理的骨骼重构中细胞因子系统发挥了重要的调控作用。细胞核因子 κ B 受体活化因子配基 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 是肿瘤坏死因子配体超家族的一员,多由成骨细胞和肿瘤细胞产生, RANK 则是表达于破骨细胞表面的受体。RANKL 对破骨细胞的形成、功能行使、存活至关重要,参与破骨过程。护骨素 (osteoprotegerin, OPG) 主要由成骨细胞产生,是 RANKL 的可溶性诱饵受体,可与 RANKL 结合阻止其功能的发挥,由此调节破骨成骨过程,抑制破骨过程。

临床前试验发现, RANK 或 RANKL 基因缺失的小鼠发生了严重的骨质疏松病,破骨细胞形成受阻。而缺失 OPG 基因的小鼠则骨质缺乏,破骨细胞生成活跃。在生理状态下, RANKL 和 OPG 相对平衡共同调节骨质重构过程,然而在肿瘤诱导的骨转移发生时,这种微妙的平衡关系被打破, RANKL 相对增多,使得破骨过程增强导致溶骨疾病发生。由于骨质溶解而释放大量的生长因子如骨形成蛋白、转化生长

因子等,刺激肿瘤细胞的迁移并支持其在转移部位的存活增殖,由此造成了骨质溶解和肿瘤转移过程的恶性循环(图 1)。最近有研究证实, RANKL 还可作为趋化因子诱导表达 RANK 受体的肿瘤细胞迁移至骨。

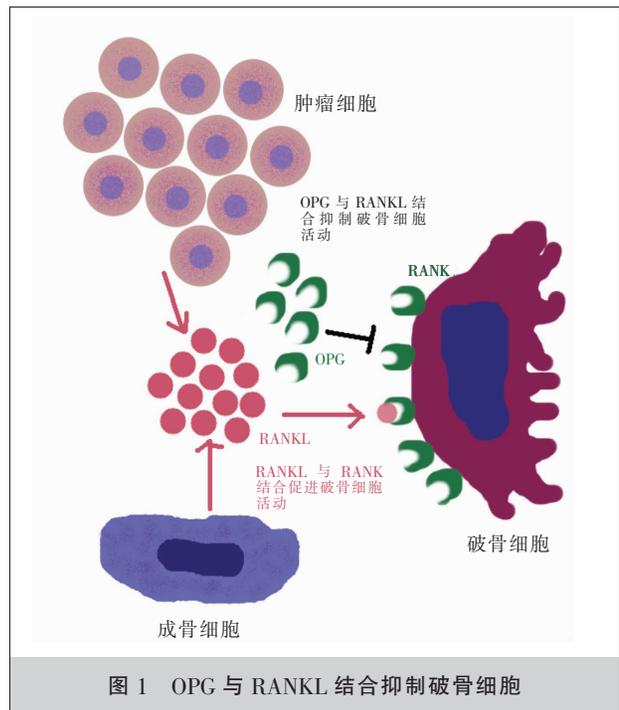


图 1 OPG 与 RANKL 结合抑制破骨细胞

临床前试验已经证实,重组人 OPG 通过抑制 RANKL 功能使得实验动物肺癌骨转移病减少。在Ⅰ期临床试验中,重组人 OPG 很好地抑制了实体瘤的骨转移发生。但是,重组人 OPG 作为抗原可以诱导机体产生中和抗体,长期、反复用药使得半衰期缩短,影响疗效。狄诺塞麦是一种新型抗 RANKL 抗体,通过与 RANKL 特异性结合而阻抑 RANKL 与 RANK 的相互作用。在Ⅱ期临床试验中,10 000 余名患有肺癌、乳腺癌等癌症的患者接受了狄诺塞麦的治疗,狄诺塞麦显著提高了骨密度,降低了骨转化的生化标志水平,并降低了骨转移造成的疾病发生率^[35]。

7 HSP90 抑制剂

HSP90 为细胞质内活跃的分子伴侣,通过与其他辅助伴侣蛋白 HSP70、HSP60 等形成蛋白复合体作用于靶蛋白,促进蛋白高级结构的形成和稳定存在。其靶蛋白包括参与肺癌形成过程的多个蛋白质,

如酪氨酸激酶受体、转录因子等。HSP90 受体蛋白在信号传导、细胞周期调控、凋亡途径中发挥的重要作用,使得 HSP90 已成为抗癌药物作用的新靶点。第一个 HSP90 抑制剂是格尔德霉素(gledanamycin),其不良反应包括一过性转氨酶升高、恶心、呕吐、腹泻和头痛,虽然抗肿瘤效应显著,但是其较高的肝毒性和在动物体内快速代谢失活的缺点限制了其在临床中的应用。新型的 HSP90 抑制剂瑞塔霉素(re-taspimycin, IPI-504)正在临床试验阶段。瑞塔霉素单独用药治疗 NSCLC 使患者取得临床获益,在此基础上进行的 II 期临床试验收录了曾接受过厄洛替尼或吉非替尼治疗的 NSCLC 患者 76 例,使用瑞塔霉素对其进行治疗。总体的客观有效率为 7%,EGFR 野生型患者的客观有效率为 10%,EGFR 变异型患者的客观有效率为 4%,而在 3 例存在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排的患者中,有 2 例获得了部分缓解,1 例疾病稳定期延长^[36]。瑞塔霉素对于存在 ALK 基因重排或其他癌基因突变的 NSCLC 患者的治疗,仍然需要更多的临床试验证明。

8 问题与展望

近年来针对 NSCLC 治疗的药物层出不穷,在对靶向药物的研制过程中,人们对肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成等过程的信号通路有了深刻了解,并进一步促进了新靶点的发现和新药物的合成。传统化疗药物不良反应严重,NSCLC 患者常常因为严重的不良反应而停止治疗,而靶向治疗药物由于不良反应轻、治疗效果好易于被患者接受。较传统化疗药物,靶向治疗药物具有不可比拟的优点,但其临床疗效仍然有限。参与肿瘤生长、增殖、存活过程的信号分子构成了复杂网络,单独抑制其中的一员很难达到根治肿瘤的目的;同时,由于不同的个体信号分子存在变异的可能,使得靶向药物在治疗过程中存在个体差异。未来,在开发新药物的同时,还应通过分析个体的临床表现、分子标志来指导临床的合理用药,以取得更好的治疗效果。

参考文献:

[1] Heymach JV, Johnson BE, Prager D, et al. Randomized,

- placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(27): 4270-4277.
- [2] Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(7): 619-626.
- [3] Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(8): 1059-1066.
- [4] Lee JS, Hirsh V, Park K, et al. Vandetanib versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10): 1114-1121.
- [5] Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 650-656.
- [6] Novello S, Scagliotti GV, Rosell R, et al. Phase II study of continuous daily sunitinib dosing in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2009, 101(9): 1543-1548.
- [7] Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2070-2078.
- [8] Blumenschein GJ, Gatzemeier U, Fossella F, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4274-4280.
- [9] Scagliotti G, Norello S, von Pawel J, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1835-1842.
- [10] 王燕, 汪麟, 刘羽桃, 等. 吉西滨顺铂联合索拉非尼或安慰剂一线治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(3): 239-244.
- [11] Lind JS, Dingemans AM, Groen HJ, et al. A multicenter phase II study of erlotinib and sorafenib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(11): 3078-3087.
- [12] Spigel DR, Burris HR, Greco FA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(18): 2582-2589.
- [13] Minkovsky N, Berezov A. BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2008, 9(12): 1336-1346.
- [14] Pietanza MC, Lynch TJ, Lara PJ, et al. XL647-a multitargeted tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II study in subjects with non-small cell lung cancer who have

- progressed after responding to treatment with either gefitinib or erlotinib[J]. *J Thorac Oncol*,2012,7(1): 219–226.
- [15] Hilberg F,Roth GJ,Krssak M,et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy[J]. *Cancer Res*,2008,68(12): 4774–4782.
- [16] Ellis PM,Kaiser R,Zhao Y,et al. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120,a triple angiokinase inhibitor,and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*,2010,16(10): 2881–2889.
- [17] Reck M,Kaiser R,Eschbach C,et al. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*,2011,22(6): 1374–1381.
- [18] Bean J,Brennan C,Shih JY,et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2007,104(52): 20932–20937.
- [19] Yap TA,Olmos D,Brunett O,et al. Phase I trial of a selective c-MET inhibitor ARQ 197 incorporating proof of mechanism pharmacodynamic studies [J]. *J Clin Oncol*,2011,29(10): 1271–1279.
- [20] Sequist LV,von Pawel J,Garmey EG,et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(24): 3307–3315.
- [21] Scagliotti GV,Novello S,Schiller JH,et al. Rationale and design of MARQUEE: a phase III ,randomized,double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic,nonsquamous,non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*,2012,13(5):391–395.
- [22] La Monica S,Galetti M,Alfieri RR,et al. Everolimus restores gefitinib sensitivity in resistant non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Biochem Pharmacol*,2009,78(5): 460–468.
- [23] Gridelli C,Maione P,Rossi A. The potential role of mTOR inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*,2008,13(2): 139–147.
- [24] Soria JC,Shepherd FA,Douillard JY,et al. Efficacy of everolimus (RAD001) in patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy alone or with chemotherapy and EGFR inhibitors [J]. *Ann Oncol*,2009,20(10): 1674–1681.
- [25] Price KA,Azzoli CG,Krug LM,et al. Phase II trial of gefitinib and everolimus in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*,2010,5(10): 1623–1629.
- [26] Traynor AM,Dubey S,Eickhoff JC,et al. Vorinostat (NSC# 701852) in patients with relapsed non-small cell lung cancer: a Wisconsin Oncology Network phase II study[J]. *J Thorac Oncol*,2009,4(4): 522–526.
- [27] Schneider BJ,Kalemkerian GP,Bradley D,et al. Phase I study of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid,NSC 701852) in combination with docetaxel in patients with advanced and relapsed solid malignancies [J]. *Invest New Drugs*,2012,30(1): 249–257.
- [28] Ramalingam SS,Maitland ML,Frankel P,et al. Carboplatin and paclitaxel in combination with either vorinostat or placebo for first-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*,2010,28(1): 56–62.
- [29] Dasari A,Gore L,Messersmith WA,et al. A phase I study of sorafenib and vorinostat in patients with advanced solid tumors with expanded cohorts in renal cell carcinoma and non-small cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*,2012.[Epub ahead of print]
- [30] Besse B,Planchard D,Veillard AS,et al. Phase 2 study of frontline bortezomib in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2012,76(1): 78–83.
- [31] Davies AM,Chansky K,Lara PJ,et al. Bortezomib plus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0339) [J]. *J Thorac Oncol*,2009,4(1): 87–92.
- [32] Scagliotti GV,Germonpre P,Bosquee L,et al. A randomized phase II study of bortezomib and pemetrexed,in combination or alone,in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*,2010,68(3): 420–426.
- [33] Lynch TJ,Fenton D,Hirsh V,et al. A randomized phase 2 study of erlotinib alone and in combination with bortezomib in previously treated advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*,2009,4(8): 1002–1009.
- [34] Piperdi B,Walsh WV,Bradley K,et al. Phase- I / II study of bortezomib in combination with carboplatin and bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*,2012,7(6): 1032–1040.
- [35] Fizazi K,Lipton A,Mariette X,et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer,breast cancer,or other neoplasms after intravenous bisphosphonates[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(10): 1564–1571.
- [36] Sequist LV,Gettinger S,Senzer NN,et al. Activity of IPI-504,a novel heat-shock protein 90 inhibitor,in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*,2010,28(33): 4953–4960.

致谢

本期肺癌靶向治疗研究专题由武汉大学人民医院宋启斌教授组稿,在此对宋教授及各位专家辛勤劳动表示感谢!