

分子靶向治疗在Ⅲb/Ⅳ期非小细胞肺癌 一线治疗中的应用

The Application of Molecular Target Therapy as First-line Treatment for Non-small Cell Lung Cancer Stage Ⅲb/Ⅳ //XU Bin,PENG Min,SONG Qi-bin

许斌,彭敏,宋启斌

(武汉大学人民医院,湖北 武汉 430060)

摘要:Ⅲb/Ⅳ期非小细胞肺癌一线化疗的疗效已进入瓶颈期。分子靶向药物的出现,给晚期非小细胞肺癌的一线治疗带来了划时代的变革,极大地改善了晚期非小细胞肺癌患者的生活质量、提高了生存期。全文就分子靶向治疗在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的应用作一综述。

关键词:靶向治疗;癌,非小细胞肺;一线治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)12-0913-04

目前全身化疗仍被视为是晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的基本治疗手段。但是传统的化疗方案的发展已进入瓶颈期,且其治疗效果依旧不如人意。因此,各种分子靶向药物应运而生。目前,靶向针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的药物已取得理想的效果,与此同时部分针对其他通路的新药也已在逐步进入临床试验。本文对部分有关贝伐珠单抗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor kinase inhibitor, EGFR-TKI)、西妥昔单抗、多靶点药物以及部分新兴靶向药物等一线治疗晚期NSCLC的临床试验及其结果简单作一综述。

1 贝伐珠单抗

ECOG 4599^[1]为avastin用于Ⅲb/Ⅳ期NSCLC一线化疗的首个Ⅲ期临床试验。结果显示总体人群的总生存期(overall survival, OS)首次超过1年(12.3m vs 10.3m, $P=0.003$);无进展生存时间(progression free survival, PFS)显著延长(6.2m vs 4.5m, $P<0.001$);客观缓解率提高1倍以上(35% vs 15%, $P<0.001$)。前瞻性的亚组分析显示以贝伐珠单抗为基础的治疗在腺癌患者中达到前所未有的生存获益,OS长达14.2m。AVAL研究^[2]是avastin用于晚期NSCLC一线治疗的第2个Ⅲ期临床研究。结果显示

加用aavstin(7.5mg/kg;15mg/kg)后,总体人群PFS显著延长、缓解率与缓解期显著提高,与单用吉西他滨+顺铂方案化疗之间存在统计学差异。AVAL亚洲人群总结显示:贝伐珠单抗联合GC方案化疗在亚洲人群获得显著的生存获益,整体结果、安全性等甚至有优于总体人群的趋势。SAiL研究^[3]中所有人群的总OS达到14.6m,avastin+顺铂两药化疗方案的患者总OS达到15.3m。总体人群疾病控制率达88.7%,达进展时间(time to progression, TTP)7.8个月。相对于E4599、AVAL研究,SAiL研究在大规模真实临床应用环境下再次证实了贝伐珠单抗在晚期NSCLC一线治疗中的价值。自ECOG 4599研究开始,至AVAL、SAiL研究等,贝伐珠单抗不断证明了其联合化疗在晚期非鳞NSCLC一线治疗中的价值所在。

2 EGFR-TKI

2004年Lynch等^[4]及Paez等^[5]分别在《新英格兰医学杂志》和《科学》上发表了具有里程碑意义的文章,报道了有关EGFR突变、EGFR-TKI在肺癌中的应用等相关内容。至此,NSCLC的靶向治疗开启了一个崭新的时代。

针对吉非替尼,Mok^[6]等发起了IPASS研究。4条IPASS曲线显示:EGFR突变患者接受吉非替尼治疗的mPFS比接受紫杉醇/卡铂化疗患者的mPFS显著延长,而无EGFR突变的患者接受化疗的mPFS比接受吉非替尼治疗患者的mPFS显著延长。

收稿日期:2012-09-18

因此,对于 *EGFR* 突变患者,推荐一线使用 *EGFR*-TKI 治疗。IPASS 最终分析结果^[7]显示 *EGFR* 突变阴性的晚期 NSCLC 患者,吉非替尼一线治疗的 PFS 明显高于紫杉醇/卡铂化疗患者,但 OS 差异不显著。但是 OS 数据受后续治疗的影响很大,以往几个重大的临床研究在对 OS 数据进行解读时也都遇到了相同问题。但是,IPASS 研究顺利地达到了主要终点:PFS。更长的 PFS,意味着更佳的生活质量,从而也使得后续化疗等治疗手段也变成了可能。周彩存、吴一龙等学者发起了 OPTIMAL 研究^[8],比较厄洛替尼或 GEM+CBP 一线治疗晚期 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者的有效性。结果类似于 IPASS 研究:对于 *EGFR* 活化突变的 NSCLC 患者,厄洛替尼是高效一线治疗药物;中位 PFS 延长 3 倍(13.1 个月 vs 4.6 个月)。

TOPICAL 研究^[9]是针对 PS 评分差的患者一线应用厄洛替尼的随机对照研究。研究结果显示,厄洛替尼组相对于安慰剂组仅获得了 PFS 的改善。亚组分析显示:女性患者 PFS 与 OS 均明显获益;对于腺癌患者,PFS 有改善,且腺癌患者的 PFS 改善大部分是由于其中女性患者的 PFS 改善;*EGFR* 野生型的女性患者也能获益。因此根据本研究结果,推荐厄洛替尼可以考虑用于不适合一线化疗的女性 NSCLC 患者,特别是 PS 评分差的女性患者。

FAST-ACT 研究^[10]入组了 150 例初治的 IIIb/IV 期 NSCLC 病例,随机入组接受 GEM+DDP 后厄洛替尼序贯(d₁₅₋₂₈)、GEM+DDP+安慰剂方案治疗。结果显示化疗序贯厄洛替尼一线治疗组显著延长了 PFS (31.3w vs 23.7w, $P=0.005$)、提高肿瘤缓解率(36.8% vs 24.4%)、提高第 8 周无进展生存率(80.3% vs 76.9%)。目前,FAST-ACT II 正在进行中 ($n=450$ 例),2012 年 ASCO 公布的初步结果显示序贯厄洛替尼组 PFS 相对于安慰剂组存在统计学差异(7.6m vs 6.0m, $P<0.0001$)。

TORCH 研究^[11]结果表明,在不经选择的人群中,一线吉西他滨+顺铂/二线厄洛替尼方案与一线厄洛替尼/二线吉西他滨+顺铂方案相比,中位 OS 分别为 10.9 个月和 7.7 个月 ($P=0.002$, HR=1.4, 95%CI 为 1.13~1.73),各个亚组一线采用厄洛替尼治疗均无生存获益。进一步分析发现,标准治疗组与试验组的中位 PFS 分别为 5.7 个月和 2.2 个月。研究结果表明,对于非选择的人群,一线吉西他滨+顺铂/二线厄洛替尼方案的生存期优于一线厄洛替尼/二线吉西他滨+顺铂方案。

台湾学者 Tseng 等^[12]回顾性研究了厄洛替尼对

于晚期肺鳞癌患者的疗效。该研究回顾性分析了 92 例接受过厄洛替尼治疗的晚期肺鳞癌患者,16 例部分缓解 (PR),9 例稳定 (SD),总有效率 (ORR) 17.4%,疾病控制率 (DCR) 27.2%。疾病得到控制的患者 PFS (7.8m vs 1.3m, $P<0.0001$) 及 OS (20.7m vs 2.7m, $P<0.0001$) 均大于疾病进展的患者。由此可见,一部分鳞癌患者亦可从厄洛替尼中获益,但具体机制尚需进一步研究。

Mok 等^[13]教授报告了 PF299804 一线治疗 NSCLC 的 II 期试验初步结果,疗效令人满意。不同于目前临床上使用的可逆型 *EGFR*-TKI 药物,PF299804 可不可逆阻断 Her 家族中包括 *EGFR*、Her-2 和 Her-4 等多个靶点。治疗后 4 个月的 PFS 率在所有患者中为 73.3%,在有 *EGFR* 突变患者中为 95.7%,而治疗后 9 个月的 PFS 率在所有患者中为 57.1%,在有 *EGFR* 突变患者中为 84.7%。

3 Crizotinib

Crizotinib 作为新近发现的靶向针对间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 的药物,在特定的 NSCLC 人群中有显著的客观缓解率,已获得 FDA 批准治疗晚期 NSCLC。这是 6 年来美国批准的第一个治疗肺癌的新药,同时也证明了分子标志物检测在非小细胞肺癌中的重要性,成为个体化治疗药物研发的新里程碑^[14,15]。Shaw 等^[16]入组了 82 例 ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者,1 年生存率为 74%,2 年生存率为 54%。

4 西妥昔单抗

Fischer 等^[17]进行了一项 II 期临床研究结果显示:多西紫杉醇+卡铂+西妥昔单抗一线治疗 IIIb/IV 期 NSCLC 患者,其 PR+SD 为 79.1%,1 年 PFS 率为 11.2%,1 年 OS 率为 64.4%。中位 PFS 为 4.8m,中位 OS 为 12.9m。该研究显示在晚期 NSCLC 一线化疗中,加入西妥昔单抗显示出了良好的临床获益,其毒性亦可被接受。Gridelli 等^[18]进行的 II 期临床研究,采用吉西他滨+西妥昔单抗治疗至进展或吉西他滨化疗 6 周期后序贯西妥昔单抗的治疗方案。CALC1-E 联合用药组 1 年生存率为 41.4%,序贯治疗组 1 年生存率为 31.0%,CALC1-PS2 联合用药组 1 年生存率为 27.3%,序贯治疗组 1 年生存率为 35.0%。Pirker 等^[19,20]进行的 FLEX 研究显示,相对于单纯化

疗组(n=568)来说,化疗联合西妥昔单抗组(n=557)在 OS 上存在统计学差异 (10.1m vs 11.3m, $P=0.044$)。

此外,另有诸如 GemTax IV 等研究尚在进行中。总结起来,西妥昔单抗联合标准化疗显示生存获益,为晚期 NSCLC 患者一线治疗提供了新的选择机会。

5 多靶点药物

Paz-Ares 等^[21]比较了Ⅲb/Ⅳ期非鳞 NSCLC 一线治疗中索拉非尼+吉西他滨+顺铂方案与单纯化疗之间在有效性、安全性的差异。结果显示联用组与安慰剂组在 OS 上并无统计学差异 (12.4m vs 12.5m, $P=0.401$); 但是联用组相对于安慰剂组提高了 PFS (6.0m vs 5.5m, $P=0.008$) 及 TTP (6.1m vs 5.5m, $P<0.001$)。Gervais 等^[22]进行的研究选取了晚期 NSCLC 一线经过紫杉醇+卡铂方案化疗后,序贯舒尼替尼靶向治疗的 84 例患者。结果显示 1 年生存率为 40.5%,中位生存为 10.4m,ORR 为 27.4%。具体结果尚待进一步研究。Motesanib 是一个选择性抑制 VEGF-1、2、3,PDGFR 和 Kit 的口服靶向药物。Scagliotti 等^[23]进行的一项针对晚期 NSCLC 一线治疗的Ⅲ期临床研究(MONET1)显示:一线应用紫杉醇+卡铂方案化疗,加用 Motesanib 组的患者整体 OS 并未获得改善 (13.0m vs 11.0m, $P=0.14$)。Xiao 等^[24]进行了一项有关晚期 NSCLC 化疗联用多靶点药物的 Meta 分析,结果显示,化疗与靶向治疗联合用药组仅改善了患者的 PFS 及 ORR,在整体人群的 OS 上并无获益。

因此,目前在晚期 NSCLC 一线治疗中,加用诸如索拉非尼、舒尼替尼等多靶点靶向药物治疗,我们尚未发现整体人群在 OS 上的获益,而仅可能存在 PFS、TTP 及 ORR 方面的改善。

6 其他靶向药物

6.1 Ipilimumab

Ipilimumab 是一种单克隆抗体,能有效阻滞一种叫做细胞毒性 T 细胞抗原-4(CTLA-4)的分子。该Ⅱ期临床研究^[25]比较了紫杉醇+卡铂联合 ipilimumab 或者安慰剂一线治疗Ⅲb/Ⅳ期 NSCLC 患者。结果显示,相对于安慰剂组,联用 Ipilimumab 提高了患者的 irPFS (immune-related progression free survival, irPFS)及 PFS。

6.2 Talatoferrin

Digumarti 等^[26]发表的一项有关 ialactoferrin 联合紫杉醇+卡铂方案一线治疗 NSCLC 的Ⅱ期临床研究结果显示,联用 ialactoferrin 可以获得 RR、PFS 和 OS。但是 2012 年 8 月公布的Ⅲ期临床数据显示,相对于安慰剂组,联用组患者的病情出现了更为严重的恶化。这一数据使得该靶向药物在肺癌中的应用情景并不明朗。

6.3 胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor receptor,IGFR)

IGFR-1 及其信号下游的部分成分在 NSCLC 中的应用亦受到广大学者的关注^[27]。现已有Ⅲ期研究^[28]在不断更新有关 IGFR-1 晚期 NSCLC 一线治疗中价值的数据库。

7 2012 ASCO 最新数据

2012 年 ASCO 报道了几项靶向治疗在晚期 NSCLC 的一线治疗中的应用的数据库,作一简要介绍。

7.1 贝伐单抗联合厄洛替尼治疗 NSCLC 安全有效

SWOG 开展的两项Ⅱ期临床试验 (S0635、S0636)结果显示^[29,30]:S0635 和 S0636 中位无进展生存期分别为 5 个月和 8 个月;中位总生存期分别为 17 个月和 26 个月。初步证明贝伐单抗联合厄洛替尼治疗非小细胞肺癌安全有效。

7.2 阿法替尼用于肺癌的 LUX-Lung3 研究结果

阿法替尼是一种不可逆性 erbB 家族抑制剂。LUX-Lung 3 研究结果显示^[31]:肺癌患者一线治疗接受阿法替尼可使 PFS 达到将近 1 年(11.1 个月),而接受标准化疗(培美曲塞/顺铂)的患者则为 6.9 个月。伴有最为常见的 EGFR 突变类型 (del19 和 L858R)的患者中,接受阿法替尼治疗的患者 PFS 为 13.6 个月,而对照组患者则为 6.9 个月。

针对不同靶标的单靶点、多靶点分子靶向药物的面世与临床研究正在不断更新着广大科研工作者和临床医生的治疗理念。随之,这些靶向药物也必能在Ⅲb/Ⅳ期非小细胞肺癌患者一线治疗中予以我们更多、更优的选择。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell

- [3] lung cancer: AVAIL [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8):1227-1234.
- [4] Crino L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):733-740.
- [5] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21):2129-2439.
- [6] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304(5676):1497-1500.
- [7] Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957.
- [8] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asian (IPASS) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21):2866-2874.
- [9] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (Suppl):abstr 7520.
- [10] Lee S, Rudd R, Khan I, et al. TOPICAL: randomized phase III trial of erlotinib compared with placebo in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and unsuitable for first-line chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(Suppl):abstr 7504.
- [11] Lee JS, Ignacio J, Yu C, et al. FAST-ACT: a phase II randomized double-blind trial of sequential erlotinib and chemotherapy as 1st-line treatment in patients with stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(Suppl):abstr 8031.
- [12] 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, July 9. [Epub ahead of print]
- [13] Tseng JS, Yang TY, Chen KC, et al. Retrospective study of erlotinib in patients with advanced squamous lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(1): 128-133.
- [14] Mok PSK, Spigel DR, Park K, et al. Efficacy and safety of PF299804 as first-line treatment (TX) of patients (PTS) with advanced (ADV) NSCLC selected for activating mutation (MU) of epidermal growth factor receptor (EGFR) [Z]. *Swiss:EMSO*, 2010.
- [15] Scagliotti G, Stahel RA, Rosell R, et al. ALK translocation and crizotinib in non-small-cell lung cancer: an evolving paradigm in oncology drug development [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(7):961-973.
- [16] Gerber DE, Minna JD. ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(6):548-551.
- [17] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11):1004-1012.
- [18] Fischer JR, Griesinger F, Fink T, et al. Docetaxel-carboplatin chemotherapy combined with cetuximab in patients with locally advanced or metastatic non small-cell lung cancer (NSCLC)—results of the nonrandomized phase II study TaxErb [J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(3):348-352.
- [19] Gridelli C, Morabito A, Gebbia V, et al. Gefitinib and gemcitabine in elderly or adult PS2 patients with advanced non-small-cell lung cancer: the cetuximab in advanced lung cancer (CALC1-E and CALC1-PS2) randomized phase II trials [J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(1):86-92.
- [20] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9674):1525-1531.
- [21] Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):33-42.
- [22] Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, Jul 30. [Epub ahead of print]
- [23] Gervais R, Hainsworth JD, Blais N, et al. Phase II study of sunitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Lung cancer*, 2011, 74(3):474-480.
- [24] Scagliotti GV, Vynnychenko I, Park K, et al. International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23):2829-2836.
- [25] Xiao YY, Zhan P, Yuan DM, et al. Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, Jun 24. [Epub ahead of print]
- [26] Lynch TJ, Bondarenko I, Luff A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2046-2054.
- [27] Digumarti R, Wang Y, Raman G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of oral talactoferrin in combination with carboplatin and paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(6):1098-1103.
- [28] Scagliotti GV, Novello S. The role of the insulin-like growth factor signaling pathway in non-small cell lung cancer and other solid tumors [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(4):292-302.
- [29] Jassem J, Langer CJ, Karp DD, et al. Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel, carboplatin versus paclitaxel, carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(Suppl):abstr 7500.
- [30] Mack PC, Moon J, West H, et al. Molecular marker analysis of SWOG S0636, a phase II trial of erlotinib and bevacizumab in never-smokers with advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl):abstr 7552.
- [31] West HJ, Moon J, Hirsch F, et al. SWOG S0635 and S0636: phase II trials in advanced-stage NSCLC of erlotinib OSI-774 and bevacizumab in bronchioloalveolar carcinoma (BAC) and adenocarcinoma with BAC features (adenoBAC), and in never-smokers with primary NSCLC adenocarcinoma (adenoCa) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl):abstr 7517.
- [32] Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX-LUNG 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activation mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl):abstr LBA 7500.