

# 非小细胞肺癌的靶向治疗策略

姚舒洋 张毅 支修益

首都医科大学宣武医院胸外科 (北京 100053)

【摘要】在世界范围内,肺癌位居所有癌症致死的首位,且其中大部分为非小细胞肺癌。尽管大量有关含铂化疗或联合其他药物的临床研究不断涌现,非小细胞肺癌患者的预后仍然差强人意。晚期非小细胞肺癌患者的 5 年生存率约为 15%,在过去几年中未有明显提高。目前,肺癌治疗领域的主要成就在于靶向治疗的出现,例如针对表皮生长因子受体 (EGFR) 靶点的吉非替尼和厄罗替尼,以及针对抗血管内皮生长因子 (VEGF) 的贝伐珠单抗,均广泛运用于临床。

【关键词】非小细胞肺癌; 靶向治疗; 吉非替尼; 厄罗替尼

【中图分类号】R537.4; R734.1

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.04.009

**Targeted therapy for non-small cell lung cancer** Yao Shu-yang, Zhang Yi, Zhi Xiu-yi.

Department of Thoracic Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Abstract】Lung cancer continues to be the leading cause of cancer death worldwide, and non-small cell lung cancer is the most common lung cancers. Despite many clinical trials of platinum-based chemotherapy in combination with various drugs, the median survival of patients with non-small cell lung cancer remains poor. The overall 5-year survival rate of the patients is approximately 15%, and has improved only marginally in recent years. A recent milestone in this field has been the development of molecular-targeting drugs, among which gefitinib and erlotinib targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) have improved the efficacy for non-small cell lung cancer. Anti-angiogenetic drug, such as bevacizumab, has been used to treat non-small cell lung cancer.

【Key words】Non-small cell lung cancer; Targeted therapy; Gefitinib; Erlotinib

非小细胞肺癌约占肺癌的 80%, 一半以上的患者在初诊时即为晚期, 无法接受手术治疗, 预后很差<sup>[1]</sup>。尽管含铂两药方案的化疗中位生存时间为 8 ~ 10 个月, 只有 5% 的患者在患病 2 年时生存, 但是它目前仍是晚期肺癌的标准治疗<sup>[2]</sup>。近几年, 虽然根据肿瘤组织学类型以及前 4 个周期化疗疗效来进行个体化化疗, 但化疗的疗效提高甚微, 全身化疗的发展已经进入瓶颈。然而, 随着对分子靶向药物的深入了解, 以及层出不穷的靶向药物和治疗策略的出现, 靶向治疗给人们带来了希望, 进一步改善了非小细胞肺癌患者的预后, 已经成为非小细胞肺

癌治疗不可或缺的一部分。

## 1 靶向治疗能否用于辅助治疗

2003 年以来, 小分子的表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 吉非替尼和厄罗替尼, 大分子的血管内皮生长因子 (VEGF) 单克隆抗体贝伐珠单抗, 均先后显示出对晚期非小细胞肺癌的疗效, 由此开始分子靶向药物用于辅助治疗的研究。

2010 年美国临床肿瘤年会 (ASCO) 上加拿大学者 Goss<sup>[3]</sup> 公布了一项针对 IB-III A 期非小细胞肺癌患者根治术后安慰剂对照的 EGFR-TKI 双盲的

Ⅲ期临床研究(NCIC CTG BR.19)。结果显示两组不论是总生存时间(OS)还是无疾病生存时间(DFS)均无显著性差别,而且EGFR拷贝数、KRAS突变等生物标志物也无预测及预后意义。可见,从晚期患者中得到的结论是否能直接用于早期患者仍有待商榷。此研究结论为吉非替尼不能延长早期完全切除的非小细胞肺癌患者的DFS和OS。目前,还没有证据表明靶向药物用于辅助治疗可延长OS,化疗仍是身体状况(PS)评分较好患者辅助治疗的标准方案。

2012年ASCO上SELECT研究探讨了厄洛替尼在EGFR突变型肺癌辅助化疗后维持治疗中的应用,该研究纳入EGFR突变、IA-ⅢA期非小细胞肺癌患者,术后接受常规化疗或放化疗后,口服厄洛替尼每天150 mg,持续2年,目前入组36例患者,计划入组100例。初步结果显示,厄洛替尼维持治疗后患者中位2年DFS率达94%。仅有1例患者在接受厄洛替尼辅助治疗期间出现进展,10例患者停药6个月后出现进展,接受厄洛替尼二次治疗的5例患者均敏感。然而,厄洛替尼的毒性反应使部分患者治疗期间剂量减小或停药。研究者认为,厄洛替尼辅助治疗至少对微转移病灶有细胞生长抑制作用。但值得注意的是,该研究中53%为Ⅰ期患者,患者DFS的生存曲线甚至在Ⅲ期患者之下,提示相对早期的患者获益并不明显;此外,该研究是Ⅱ期单组研究,难以确定EGFR-TKI术后治疗能使患者获益。因此,EGFR-TKI是否可改善可手术患者的术后DFS和OS仍有争议。因此,目前辅助化疗仍是患者辅助治疗的选择。

## 2 个体化的靶向治疗是一线治疗的中坚力量

以IPASS<sup>[4]</sup>、日本的WJTOG3405<sup>[5]</sup>、NEJSG002、TORCH<sup>[6]</sup>、OPTIMAL<sup>[7]</sup>等多项大型临床试验的研究结果为依据,2013版美国国家综合癌症网络(NCCN)指南指出在一线治疗开始前,建议非鳞以及不吸烟的鳞癌患者接受EGFR突变以及ALK状态的检查,如在一线化疗前发现EGFR突变,则进行一线EGFR-TKI治疗,如

在一线化疗过程中发现EGFR突变,可以进行EGFR-TKI的维持治疗,或者在化疗过程中加用EGFR-TKI药物治疗;而对于ALK表达阳性的患者,直接给予克唑替尼(小分子的EML4-ALK抑制剂)治疗<sup>[8]</sup>。

贝伐珠单抗是首个证实联合化疗可提高晚期肺癌生存的血管生成抑制剂。在ECOG4599试验<sup>[9]</sup>中,878例患者随机分成两组,一组(444例)接受PC(紫杉醇200mg·m<sup>-2</sup>+卡铂:AUC=6;每3周1次)化疗,一组(434例)接受PC联合贝伐珠单抗(15mg·kg<sup>-1</sup>,每3周1次,化疗第1天用)。该研究排除了鳞癌,有明显咳血以及脑转移的患者。最多接受6周期化疗,贝伐珠单抗组化疗结束后继续行贝伐珠单抗治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。与其他化疗药物相比,贝伐珠单抗改善了OS, PFS和有效率(RR)。化疗组中位OS为10.2个月,而贝伐珠单抗组为12.5个月,贝伐珠单抗降低了20%的死亡风险。两组的中位RR分别为10%、27%,PFS分别为4.5个月、6.4个月。该研究首次证实抗血管生成靶向药显著提高了非小细胞肺癌患者的OS,这奠定了贝伐珠单抗在肺癌治疗中的重要地位。基于该项临床研究结果,美国食品药品监督管理局(FDA)批准紫杉醇/卡铂联合贝伐珠单抗方案作为进展期非鳞非小细胞肺癌的一线方案。此后,一项在欧洲进行的多中心Ⅲ期临床研究(AVAIL)<sup>[10]</sup>进一步证实贝伐珠单抗联合吉西他滨/卡铂(GC)方案化疗在晚期非鳞肺癌一线治疗的可行性,因此,贝伐珠单抗联合含铂两药化疗推荐用于EGFR阴性或状态未知的、PS=0-1的非鳞癌患者一线治疗,而且,贝伐珠单抗应该一直应用到疾病进展为止。

2008年ASCO会上公布的一项大型Ⅲ期随机对照FLEX试验<sup>[11]</sup>评估了长春瑞滨/顺铂化疗与西妥昔单抗(EGFR单克隆抗体)联合长春瑞滨/顺铂化疗一线治疗Ⅳ期肺癌的疗效。研究发现加用西妥昔单抗能延长患者的OS。因此,不管患者的组织学类型如何,对于PS=0-1的肺癌患者来说,长春瑞滨/顺铂化疗联合西

妥昔单抗是晚期无 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排患者的一种治疗选择。但考虑到此方案的不良反应大, 患者耐受性欠佳, NCCN 指南仅作为 2B 类的推荐。2013 版 NCCN 指南中还指出, 部分临床专家认为虽然 FLEX 试验结果有统计学意义, 但是在临床工作中没有观察到相似结果。

部分有 *EML4-ALK* 融合基因 (*alk-met* 易位, 约占腺癌的 4%) 的患者对 *MET* 和 *ALK* 口服抑制药克唑替尼的治疗反应甚好。Kwak 等<sup>[12]</sup> 进行的 I 期试验发现, 58 例具有 *alk-met* 易位的晚期非小细胞肺癌患者的 RR 为 57%, 这部分患者多为男性、年纪较轻、非吸烟或轻度吸烟者以及 *EGFR* 野生型。随访发现, 1 年和 2 年的 OS 率分别高达 74% 和 54%<sup>[8]</sup>。

### 3 靶向药物是基因突变状况不明肺癌患者二线治疗的优先选择

近几年, 二线化疗的疗效始终不能让人满意, 而 *EGFR*-TKI 的问世揭开了新的篇章。IPASS 研究结果提示, 晚期肺癌一线治疗中 *EGFR* 突变状态对治疗的选择起着至关重要的作用, 但在二线治疗中其作用大打折扣。多项临床研究结果提示, 对于 *EGFR* 敏感突变的患者来说, *EGFR*-TKI 二线治疗疗效优于标准化疗。而对 *EGFR* 野生型患者来说, 2002 年 ASCO 会议上的 TAILOR 研究<sup>[13]</sup> (一项比较厄洛替尼与多西他赛二线治疗 *EGFR* 野生型非小细胞肺癌患者的 III 期研究) 发现, 化疗组患者的 PFS 和 RR 都显著优于 *EGFR*-TKI 组患者。尽管 TAILOR 研究的 OS 数据还不成熟, 但似乎仍在提示: 患者在进行二线治疗前也应进行 *EGFR* 突变检测, *EGFR* 野生型患者的二线治疗存在个体化差异, 即单药化疗疗效优于 *EGFR*-TKI。

在二线治疗中, 如果近期疗效和远期生存类似的话, 生活质量显得更为重要。而与化疗相比, 显然 *EGFR*-TKI 药物对患者生活质量的改善更好, 患者对药物有更好的耐受性。从患者的成本效益来看, *EGFR*-TKI 药物在服用半年仍可获益时可申请慈善赠药, 会大大减轻

患者的经济负担。在没有进一步研究结果前, *EGFR* 突变与否不作为二线 *EGFR*-TKI 治疗选择的前提条件。因此, 对于基因突变状况不明的肺癌患者, 二线治疗时可优先选择 *EGFR*-TKI, 有可能在不降低疗效的同时, 获得更好的生存质量。基于现有证据, 2011 版《中国肺癌临床指南》与卫生部制定的《原发性肺癌诊疗规范》仍推荐: *EGFR*-TKI 可作为 *EGFR* 野生型或突变状态未明晚期非小细胞肺癌患者的二线或三线治疗。

在 2012 年 9 月的 ESMO 会议上发布了一项 III 期 PROFILE1007 试验<sup>[14]</sup>, 评估克唑替尼与多西他赛或培美曲塞作为二线治疗的有效性。在 342 例 *ALK* 阳性的患者中, 与化疗相比, 克唑替尼能明显改善 PFS (7.7 比 3.0 个月, HR 0.49, 95% CI : 0.37 ~ 0.64 ;  $P < 0.0001$ ) 和 RR (65% 比 20% ;  $P < 0.0001$ ), 而且毒性反应可耐受。交叉治疗比例高达 87%, 所以两组的 OS 没有观察到差异, 然而, 该试验的 OS 非常长 (初步的中位 OS 预计为 20.3 比 22.8 个月)。这一结果再次确定了克唑替尼作为 *ALK* 阳性患者的标准治疗药物。目前研究还发现活性氧 (ROS) 也是克唑替尼的靶点。

此外, 贝伐珠单抗联合含铂两药化疗可用于 *EGFR*-TKI 或克唑替尼一线治疗失败的非鳞肺癌的二线治疗。

### 4 肺癌治疗模式的变革, 靶向药物的维持治疗

据文献报道, 近 50% 的患者在一线治疗进展后无法进入二线治疗, 这其中也包括一线治疗获得疾病缓解或稳定的患者。那么如何在延长治疗的同时尽可能不增加毒性, 而使患者获益, 这就是近年来提出的维持治疗。

SATURN<sup>[15]</sup> 研究中, 与安慰剂相比, 厄洛替尼维持治疗明显延长了 PFS 和 OS (分别为 HR 0.71,  $P < 0.0001$  和 HR 0.81,  $P = 0.0088$ )。生物标志物分析结果发现 *EGFR* 突变患者的治疗效果更好 ( $P < 0.001$ )<sup>[16]</sup>。INFORM 研究<sup>[17]</sup> 发现吉非替尼能改善患者 PFS, 但对 OS 没有影响, 值



得注意的是, *EGFR* 突变患者与野生型相比, 从吉非替尼维持治疗中获益更多。上述两项试验结果均证明 *EGFR* 突变检测的重要性, 对于那些 *EGFR* 突变的一线化疗有效或稳定的患者, *EGFR*-TKI 维持治疗是一种非常有效的方法。

此外, NCCN 指南指出, 对于无 *EGFR* 突变或 *ALK* 融合基因的非鳞非小细胞肺癌来说, 贝伐珠单抗<sup>[9]</sup>或西妥昔单抗<sup>[11]</sup>联合 4 ~ 6 周期化疗后获益的患者, 应给予贝伐珠单抗或西妥昔单抗的维持治疗直至疾病进展或者出现不能耐受的毒性。

## 5 总结

各国都在面临这样一个不争的事实, 肺癌已经成为男女性恶性肿瘤死亡的主要原因, 治疗效果差、生存期短。近年针对肿瘤重要分子途径的肺癌靶向药物的研究取得很大进步。靶向药物在肺癌的各阶段治疗中起着举足轻重的作用, 人们对肿瘤的理解已经进入分子水平, 临床诊治实践也已走入分子时代, 针对特定靶点的个体化靶向治疗是未来的治疗方向。

### 【参考文献】

- [1] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(4): 765-781.
- [2] 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.
- [3] Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer(NSCLC): NCIC CTG BR.19[EB\OL]. J Clin Oncol, 2010, 28(18s): suppl: abstr LBA7005. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18\\_suppl/LBA7005](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA7005)
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [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] 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.
- [10] Reck M, von Pawel J, Zatlouk P et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL)[J]. Ann Oncol, 2010, 21(9): 1804-1809.
- [11] 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.
- [12] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1693-1703.
- [13] Garassino MC, Martelli U, Bettini A, et al. TAILOR: A phase III trial comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type (wt) EGFR [EB\OL]. J Clin Oncol 2012, 30: (suppl; abstr LBA7501). [2013-7-2]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/95535-114>.
- [14] Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 59-66.
- [15] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(6): 521-529.
- [16] Bruggen W, Triller N, Blasinska-Morawiec M et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(31): 4113-4120.
- [17] Zhang L, Ma S, Song X et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 466-475.