

美国临床肿瘤学会大会中的非小细胞肺癌研究新进展

【作者】 马春燕 宋勇

南京大学医学院临床学院 南京军区南京总医院呼吸科 (南京 210002)

【摘要】 美国临床肿瘤学会 (ASCO) 近年会议发布了大量的阳性和阴性结果, 一线治疗的非选择时代已经过去, 维持治疗也应该加以选择, 二线化疗、靶向治疗各有优势, 辅助治疗仍为主导。同时应该重视生物标志物的重要性, 生物标志物指导的靶向个体化治疗将大大改善晚期 NSCLC 患者的预后。

【关键词】 美国临床肿瘤学会; 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 维持治疗

【中图分类号】 R734.2;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2011) -06-0016-05

Research advances in non - small - cell lung cancer in ASCO

【Writers】 Chun - yan MA Yong SONG

【Abstract】 American society of clinical oncology (ASCO) recently published amounts of positive and negative clinical trial results of non - small - cell lung cancer (NSCLC), which pointed out that the era of first - line therapy to unselected patients has gone with the wind. Maintenance therapy should also be applied to the right patients. Regarding second - line therapy, chemotherapy and targeted therapy both have individual advantages while the adjuvant therapy remained dominant in chemotherapy. Biomarkers - based targeted therapy may dramatically improve the patients' survival so the importance of biomarkers should be highlighted.

【Key words】 ASCO 2010; NSCLC

2010 年、2011 年美国临床肿瘤学会会议召开, 内容非常丰富。2010 年会议与以往各届 ASCO

不同的是除了发布大量重要的阳性结果, 还有很多阴性结果也在大会上发布, 在一定程度上给临床工

[30] Shoemaker AR, Mitten MJ, Adickes J, et al. Activity of the Bcl-2 family inhibitor ABT-263 in a panel of small cell lung cancer xenograft models [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 3268-3277.

[31] Rudin CM, Oliveira MR, Caron EB, et al. A phase II study of ABT-263 in patients with relapsed small-cell lung cancer (SCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: Abstract 7046.

[32] M. Q. Bagstrom, R. Govindan, M. Koczywas, et al. Phase II trial of R-(-)-gossypol acetic acid (NSC 726190, AT-101) in patients with recurrent extensive stage small cell lung cancer (ES - SCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: Abstract e17523.

[33] Heist RS, Fain J, Chinnasami B, et al. A phase I/II (PI/P2)

study of AT-101 in combination with topotecan (T) in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer (SCLC) after prior platinum-containing first-line chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: Abstract 8106.

[34] Brown AB, Rudin C, Rizvi N, et al. Phase I study of obatoclax mesylate (GX15-070MS), a bcl-2 antagonist, plus topotecan in relapsed small cell lung carcinoma and other solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: Abstract 3054.

[35] Lara PN Jr, Chansky K, Davies AM et al. Bortezomib (PS-341) in relapsed or refractory extensive stage small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II trial (S0327) [J]. J Thorac Oncol, 2006, 1: 996 - 1001.

作者和研究者另一种方式的启示,提供了新的研究思路。现就 2010 年大会关于非小细胞肺癌的内科研究进展进行总结,下面按一线治疗,二线治疗,维持治疗,辅助治疗分类介绍。同时,简述 2011 年大会的内容。

1 一线治疗

晚期 NSCLC 一线治疗策略的选择一直是讨论的热点,化疗或靶向治疗各有利弊。下面介绍下有关一线治疗的重要研究结果。

1.1 一线酪氨酸蛋白激酶抑制药(TKI)与吉西他滨+顺铂方案(GP)交叉化疗,TKI 生存期差于 GP

2010 年 ASCO 发布了 TORCH 令人吃惊的研究结果,采用交叉治疗,比较一线埃罗替尼($150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)/二线吉西他滨+顺铂方案(试验组,顺铂 $80\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ d1+吉西他滨 $1200\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$, d1/8, q3w, 6 个周期)与一线吉西他滨+顺铂/二线埃罗替尼方案(标准治疗组)治疗晚期 NSCLC,前者生存期劣于后者。亚组分析提示,各个亚组一线采用 TKI 均无生存受益。一线埃罗替尼治疗与吉西他滨+顺铂化疗的中位无进展生存期(PFS)分别为 2.2 个月对 5.7 个月^[1]。该研究结论是对未经选择的晚期 NSCLC 患者,一线埃罗替尼二线吉西他滨/顺铂方案的疗效差于一线吉西他滨/顺铂二线埃罗替尼方案,表皮细胞生长因子受体-酪氨酸激酶抑制药(EGFR-TKI)一线治疗不是合理的治疗策略。鉴于以往研究的结果:对于 EGFR 突变的患者,EGFR-TKI 一线治疗也许是一种合理的治疗选择。

1.2 卡铂双药治疗晚期老年 NSCLC 优于单药

卡铂(AUC=6)与紫杉醇($90\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)联合化疗对比单药吉西他滨($1150\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)或长春瑞滨($30\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$, d1, d8, q3w, 5 个周期)治疗 70~89 岁的晚期 NSCLC。两组在疾病进展或患者不能耐受毒性时都改用埃罗替尼 $150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。联合化疗组平均 PFS 6.1 个月,1 年 PFS 15.4%;相对于单药治疗组平均 PFS 3.0 个月,1 年 PFS 2.3%,有显著统计学差异。总生存期(OS)也是联合化疗组显著优于单药治疗(10.3 个月对 6.2 个月)。这是第一

项完全针对晚期 NSCLC 老年患者的临床研究,证明卡铂双药的疗效优于单药。卡铂为基础的双药可使 PFS 延长 2 倍。这引起有关晚期 NSCLC 老年患者新的治疗模式的思考,每月 1 次卡铂联合每周 1 次紫杉醇能否进入临床使用,尚需更多的临床试验。2009 年 ASCO 指南推荐:没有证据支持根据年龄来选择某特定一线单药或联合化疗。有关老年肿瘤患者的治疗还期待更多基础和临床研究^[2]。

1.3 埃罗替尼与 ECP 治疗晚期 NSCLC 疗效相当

CALGB 30406 试验是一线采用埃罗替尼或紫杉醇+卡铂+埃罗替尼(ECP 组)治疗晚期 NSCLC 的研究。两者 PFS 和 OS 相当,亚组分析显示 EGFR 突变者,E 组和 ECP 组的中位 PFS 分别达到 16.4 个月和 17.2 个月,中位 OS 分别为 27.6 和 39 个月^[3]。该研究结论:对于不吸烟的晚期 NSCLC 高加索裔患者,埃罗替尼与埃罗替尼联合紫杉醇/卡铂具有相似的疗效。最有可能从埃罗替尼或埃罗替尼联合紫杉醇/卡铂中获益的人群为 EGFR 突变的患者。埃罗替尼的耐受性好于埃罗替尼联合紫杉醇/卡铂。对于未加选择的晚期 NSCLC,EGFR TKI 联合化疗不是最佳选择。

1.4 埃罗替尼与安慰剂治疗化疗不能耐受者相当

TOPICAL 研究是一线采用埃罗替尼对比安慰剂治疗不能接受化疗者,两组 OS 和 PFS 分别为 3.8 个月对 3.6 个月(HR=0.97, $P=0.69$)和 2.7 个月对 2.8 个月(HR=0.85, $P=0.038$)。亚组分析显示女性在中位 OS 受益更大($P=0.025$)^[4]。TOPICAL 的研究结论:埃罗替尼联合最佳支持治疗可延长 PFS 但不能延长 OS,尤其是女性患者的 OS 和 PFS。值得注意的是本研究高加索的比例很高, > 1/3。EGFR 突变率为 3.5%。我们不禁好奇亚裔人群的结果会是如何,以往研究都反复证实亚裔的突变率远远高于高加索人,TKI 的联合治疗疗效是否会有不同值得继续研究和关注。

1.5 纳米紫杉醇缓解率优于普通紫杉醇

2010 年 ASCO 大会的一项口头报告是纳米紫

杉醇和卡铂联合治疗与普通紫杉醇与卡铂联合治疗晚期 NSCLC 的Ⅲ期临床研究。该研究的结论是纳米紫杉醇组缓解率高于对照组(33% 对 25%, $P < 0.001$)。在鳞癌亚组中,缓解率提高更为显著(41% 对 24%, $P < 0.001$)。该研究的 PFS 结果在 2010 年公布^[5]。纳米紫杉醇有如此明显的疗效,将其归结为一种新药还是老药的新剂型仍值得进一步的研究,考察其是否有异于普通紫杉醇的药理效应和药代动力学。

1.6 间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合靶向对 ALK 阳性患者有效

ALK 与棘皮动物微管相关蛋白样 4 蛋白(EML4)形成 EML4-ALK 融合蛋白基因而活化,相关的靶向药物正在研发中,例如 crizotinib(PF02341044)。韩国的 Bang 的Ⅰ期临床试验采用该药治疗 82 例 ALK 融合阳性,在 50 例可评价患者中 RR 达 64%,疾病控制率为 90%,中位无进展生存期(PFS)尚未达到,但中位治疗时间已 > 25.5 周,主要不良反应是胃肠反应。这些研究数据说明 crizotinib 治疗 ALK 阳性患者有效,耐受性较好,反映了 NSCLC 的个体化治疗。尽管 ALK 融合基因在肺癌中的发生率仅在 4% 左右,但仍旧会有众多患者因此受益。由于 ALK 融合变异是 crizotinib 明确的作用靶点,它即有可能成为疗效预测分子标志物,类似 EGFR 突变^[6]。

2 维持治疗

当今维持治疗在非小细胞肺癌领域也是研究热点之一。以往的研究结果多令人欢欣鼓舞。然而 2010 年 ASCO 会议公布的阴性试验结果很好地说明了维持治疗并非都能成功。带来的问题和思考是晚期 NSCLC 维持治疗的证据是否充分,能否改变现有的治疗模式。

Ⅲ期临床试验 IFCT - GFPC 0502 一线吉西他滨 + 卡铂治疗后,随机分为观察组,吉西他滨组和埃罗替尼组继续治疗,进展后二线采用培美曲塞治疗。主要治疗相关不良反应在吉西他滨组为粒细胞减少和血小板较少^[7]。该研究的结论是吉西他

滨和埃罗替尼维持治疗可显著延迟疾病进展,两种药物在维持治疗阶段的不良反应可控,OS 的数据目前还不成熟。

Belani 等^[8]报告了一项比较一线吉西他滨 + 卡铂化疗后采用吉西他滨维持治疗对比 BSC 的Ⅲ期临床试验数据。两者 PFS, OS 无显著性差异。同时维持治疗组的 3/4 级血液学毒性(贫血,粒细胞减少,血小板减少)较高。研究结论是吉西他滨/卡铂一线治疗后,对未进展的患者用吉西他滨维持治疗未能带来生存获益。吉西他滨维持治疗的耐受性良好。值得注意的是该研究入组的 2/3 的患者 ECOG PS2,由于功能状态评分(PS)较差,很少患者能再接受后续治疗。

另外 Gaafar 等^[9]报告了一项一线化疗后采用吉非替尼或安慰剂维持治疗的Ⅲ期临床研究。主要终点中位 OS 无统计学差异,次要终点中位 PFS 前者优于后者,但该研究被提前中止,尚未达到统计学需要的 598 例病例。吉非替尼治疗的耐受性良好。

Riely 等^[10]也报告采用西妥昔单抗联合埃罗替尼治疗接受埃罗替尼 > 3 个月疾病进展的患者,有效率为 0,中位 PFS 为 3 个月,OS 尚未达到。

这些研究和以往研究启示:如患者 PS 可以耐受,可考虑维持治疗。出现治疗症状或 PS 较差,休息并密切观察也许更合理。维持治疗需要选择 PS 较好的患者。毕竟生活质量决定生存时间。

3 二线治疗

二线治疗选择更改化疗方案还是启用靶向治疗一直是治疗的热点和疑点。2010 年 ASCO 大会关于二线治疗的一项重要Ⅲ期研究对比了培美曲塞和埃罗替尼治疗晚期 NSCLC。研究结论是两药二线治疗晚期 NSCLC 的 TTP, OS 和 ORR 相近。埃罗替尼治疗鳞癌患者的 TTP 优于培美曲塞,两组的耐受性均很好,培美曲塞 3/4 级血液性毒性和乏力的发生率较高,埃罗替尼 3/4 级皮疹的发生率较高。两药均是二线治疗晚期 NSCLC 的有效方案。也许两药各有特长,相互补充会受益更大^[11]。

4 辅助治疗

4.1 早期 NSCLC 切除患者 TKI 辅助治疗不佳,已知生物标志物意义不大

加拿大学者 Goss 公布了一项针对 Ib - III a 期 NSCLC 患者完全切除后服用 EGFR - TKI 的双盲、安慰剂对照 III 期临床研究 (NCIC CTG BR. 19), 结果显示两组 OS 和 DFS 均无显著差异, EGFR 基因拷贝数、KRAS 基因突变等生物标志物无预测及预后意义。之前多项研究显示 EGFR 敏感突变状态, KRAS 突变状态均会研究 TKI 的疗效及预后具有重要预测作用。可见, 在晚期患者中得到的结论是否就能直接用于早期患者仍有待商榷。这也是以后研究值得注意的。研究结论为对完全切除的早期 NSCLC, 吉非替尼不能延长 DFS 和 OS。目前还不能证明靶向药物用于辅助治疗可延长 OS, 化疗仍是 PS 评分较好患者辅助治疗的选择。也许可以期待埃罗替尼辅助治疗 RADIANT 临床研究数据^[12]。

4.2 新辅助化疗或有远期生存益处

法国 Westeel 报告了一项随访 > 10 年的研究结果表明, 对于可切除的 NSCLC 患者, 新辅助化疗有可能增加远期生存率。该研究纳入 355 例患者, 随机分成新辅助化疗和单独手术组, 前者术前接受 2 周期 MIP (丝裂霉素 + 异环磷酰胺 + 顺铂) 方案新辅助化疗, 化疗有效者术后再化疗 2 周期。化疗显著增加了肺叶切除患者生存率, 但全肺切除者则不然。尽管单变量分析显示新辅助化疗不能显著增加远期生存率, 但新辅助化疗能为患者带来 8% 的生存益处并且可以稳定持续 > 10 年, 而多变量分析提示新辅助化疗能使患者远期受益^[13]。

今后研究的方向之一是研究新辅助化疗 + 手术与手术 + 新辅助化疗的疗效对比。另外该研究随访期之长也值得我们学习。

5 生物标志物的重要性

2010 年 ASCO 会议上大部分靶向药物试验均为阴性。其中无明确标志物研究多为阴性。这可能从另一方面说明合适标志物筛选入组的重要性。其中包括针对 *cMET*, 胰岛素样生长因子 I 受体 (IGF1R), 细

胞死亡受体 DR4 (TRAIL - R1) 的靶向治疗。

晚期肺癌一线治疗的 III 期临床试验选用胰岛素样生长因子 I 受体 (IGF1R) 抗体 figitumumab 联合紫杉醇 + 卡铂治疗与双药化疗相比缩短了 OS, 毒副作用增大。没有明确标志物筛选可能是潜在的失败原因。亚组分析外周血 IGF1 基线水平 > $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 者, figitumumab 联合化疗有获益趋势, 也许这为后期研究提供了线索^[14]。

针对细胞死亡受体 DR4 (TRAIL - R1) 的激动药抗体 mapatumumab 联合紫杉醇 + 卡铂的 III 期研究在 RR, PFS, OS 方面均无获益, 原因也可能是前期靶向机制研究不明确, 缺乏有效的分子筛选来指导临床试验^[15]。

cMET 靶向药物 ARQ197 的 II 期临床试验, TKI - naïve 的病人用 ARQ197 联合埃罗替尼的 PFS 和 OS 均优于 TKI 联合最佳支持治疗 (BSC)。其中 *EGFR* 野生型和 *KRAS* 突变型的患者受益最大, 与 *EGFR* 获益人群不同, 其分子机制有待进一步研究, 以找到合适的标志物, 用于合适的病人^[16]。

2010 年美国癌症研究学会 (AACR) 年会报告的 BATTLE 研究以 *RAS/RAF*, *EGFR*, *KDR/VEGFR1*, *RXR/CCND1* 四种通路分子标志状态作为入组标准, 分别采用索拉非尼、埃罗替尼、凡德他尼及埃罗替尼 + β 胡萝卜素四种靶向治疗方案, 疾病控制率分别为 58%, 34%, 33% 及 50%, 进一步提示肿瘤分子标志物筛选选择用药明显受益, 优于无分子标志物用药选择模式^[17]。

总之, 2010 年 ASCO 会议发布了大量的阳性和阴性结果, 提示一线治疗的非选择时代已经过去, 维持治疗也应该加以选择, 二线治疗化疗、靶向各得其所, 辅助治疗化疗仍为主导。同时应该重视生物标志物的重要性, 生物标志物指导的靶向个体化治疗将大大改善晚期 NSCLC 患者的预后。

6 2011 年美国临床肿瘤学会会议亮点

2011 年的 ASCO 会议也已经过去, 发布了大量的一线、二线、维持治疗的新进展, 一线治疗方面, TKI *EGFR* 突变病人优于化疗, 能显著提高生活质量, 埃罗

替尼联合贝伐珠单抗一线治疗未经选择的晚期非鳞癌非小细胞肺癌疗效不佳;二线治疗培美曲赛与厄罗替尼联合有益,吉非替尼优于培美曲赛。埃罗替尼可用于 EGFR 突变阳性腺癌病人的无症状性脑转移;维持治疗方面,培美曲赛能作为 EGFR 突变阳性病人的维持治疗,也给我们带来了许多启迪和展望。非小细胞肺癌内科治疗仍有巨大潜力,我们充满信心,展望美好的个体化时代将到来。

(作者简介:宋勇,现任南京军区南京总医院呼吸内科副主任、肺癌综合诊治中心主任、教授、主任医师,南京大学博士研究生导师,南京大学、南方医科大学临床医学院硕士研究生导师。中华医学会呼吸病学会全国中青年委员和肺癌学组委员,中国医师协会内镜分会专家委员会委员,中华医学会江苏省呼吸病学会委员,江苏省呼吸病学会肺癌和纤支镜学组副组长,解放军医学科学委员会呼吸专业委员会委员,南京军区呼吸病专业委员会副主任委员。《中华医学杂志(英文版)》、《中华肺病学杂志(电子版)》、《临床肿瘤学杂志》、《医学研究生杂志》等杂志的编委或审稿专家。)

【参考文献】

- [1] Gridelli C, Ciardiello F, Feld R, et al. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; 15s, (suppl; abstr 7508)
- [2] Quoix E A, Oster J, Westeel V, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S2.
- [3] Janne PA, Wang XF, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib (E) alone or in combination with carboplatin/paclitaxel (CP) in never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7503.
- [4] 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; S7504.
- [5] Socinski MA, Bondarenko IN, Karaseva N A, et al. Results of a randomized, phase III trial of nab-paclitaxel (nab-P) and carboplatin (C) compared with cremophor-based paclitaxel (P) and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7511.
- [6] Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S3.
- [7] Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7507.
- [8] Belani CP, Waterhouse DM, Ghaza HI, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7506.
- [9] Gaafar RM, Surmont V, Scagliotti G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib (G) in patients (pts) with advanced NSCLC, non-progressing after first-line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021-ILCP 01/03) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7518.
- [10] Riely J, Janjigian YY, Azzoli CG, et al. Phase II trial of cetuximab and erlotinib in patients with lung adenocarcinoma and acquired resistance to erlotinib [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7557.
- [11] Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7519.
- [12] 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-III non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7005.
- [13] Westee VI, Milleron BJ, Quoix EA, et al. Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7003.
- [14] Jassem J, Langer CJ, Karp DD, et al. Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S 7500.
- [15] Von Pawel J, Harvey JH, Spigel DR, et al. A randomized phase II trial of mapatumumab, a TRAIL-R1 agonist monoclonal antibody, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7501.
- [16] Schiller JH, Akerley WL, Brugger W, et al. Results from ARQ 197-209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S7502.
- [17] Herbst RS, Blumenschein Jr GR, Kim ES, et al. Sorafenib treatment efficacy and KRAS biomarker status in the Biomarker-Integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination (BATTLE) trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28; S 7609.