

The Genotype-Oriented Therapy Changed the Therapy Mode of Metastatic NSCLC

Juan Li¹, Lijian Zhang², Yuehui Wang³, Budong Zhu^{1*}

¹Day Ward of Beijing Cancer Hospital, Beijing

²Chest Surgery of Beijing Cancer Hospital, Key Laboratory of Ministry of Education for the Research of Malignant Tumour Pathogenesis and Transformation, Beijing Institute for Cancer Research, Beijing Cancer Hospital, Beijing

³Siping Cancer Hospital in Jilin Province, Siping

Email: *zhubd2008@gmail.com

Received: Dec. 5th, 2012; revised: Dec. 12th, 2012; accepted: Dec. 26th, 2012

Abstract: With the deepening acknowledge on the relation between tumour driver genomes and clinical treatment, NSCLC therapy has revolutionary changed. So this kind of patients could survive more comfortably. The treatment mode changed from chemotherapy to the combining treatment of genotype-oriented and chemotherapy. Meanwhile, the clinical researches of maintenance treatment, second-line treatment, immunochemistry (especially the antibody) treatment carried out vibrantly. The author expounds and analyzes the current situation and progress in NSCLC treatments.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); Therapy (Treatment)

以基因型为导向治疗改变了转移性非小细胞肺癌治疗模式

李娟¹, 张力建², 王跃辉³, 朱步东^{1*}

¹北京大学肿瘤医院日间病房, 北京

²北京大学肿瘤医院胸外科, 北京肿瘤医院北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京

³吉林省四平市肿瘤医院, 四平

Email: *zhubd2008@gmail.com

收稿日期: 2012年12月5日; 修回日期: 2012年12月12日; 录用日期: 2012年12月26日

摘要: 随着肿瘤驱动基因与临床关系的认识深化, 转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗模式发生了革命性变化, 患者的生存得益显著改善。治疗模式由过去的化疗过渡到基因型导向结合化疗治疗模式。与此同时, 维持治疗、二线治疗、免疫化学(特别是抗体)治疗的临床研究活跃。作者阐述和分析了上述NSCLC治疗现状和进展。

关键词: 非小细胞肺癌; 治疗

1. 引言

转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)指IIIb或IV期NSCLC。NSCLC基因型中, 人体表皮生长因子受体(human epidermal growth factor

receptor, HER1或EGFR)突变、ALK易位是疗效预测指标。采用靶向NSCLC这些异常基因型的小分子化合物和单克隆抗体、反义寡核苷酸、基因治疗具有显著疗效, 并且毒性较小, 从而取代细胞毒药物化学治疗(化疗)。全身化疗后中位总生存期(overall survival, OS)7.4月~9月, 1年生存率31%~43%, 客观缓解率

*通讯作者。

(objective response rates, ORR)为 20%~40%。

2. 靶向 EGFR 受体酪氨酸激酶的小分子化合物成为 EGFR 活化性突变 NSCLC 的一线治疗

靶向 EGFR 受体型酪氨酸激酶小分子化合物 (tyrosine kinases inhibitor, TKI)包括吉非替尼和厄洛替尼、国产盐酸埃克替尼, 它们与 EGFR 中的酪氨酸激酶结合并使其失活, 进而阻断 EGFR 通路的活化, 最终达到抑制瘤细胞增殖、转移、血管生成。

EGFR 突变位点很多, 但 EGFR 基因 19 外显子缺失或 21 外显子替代(L858R)突变与 TKI 疗效有关。临床上存在优势人群, 如亚洲妇女、不吸烟或以前轻微吸烟者, 因其 EGFR 基因活化性突变率高, 所以对 EGFR TKI 有效。例如不吸烟或以前轻微吸烟者中, 60%呈 EGFR 突变, 96%的突变者呈 19、21 外显子活化性突变。

2.1. 一线治疗

美国及 FDA 欧洲药品局已批准吉非替尼或厄洛替尼单药用于 EGFR 基因活化性突变的转移性 NSCLC 的一线治疗。

三个大型多国多中心试验(IPASS, West Japan Oncology Group, North-East Japan Study Group 试验)形成了吉非替尼一线治疗地位^[1-5]。二个大型多国多中心试验(OPTIMAL, EURTAC 试验)形成了厄洛替尼一线治疗地位^[6,7]。II 期研究根据 NSCLC 分子特征一线用厄洛替尼或吉非替尼 ORR 达 50%~90%^[8]。

1217 例 IPASS 试验入组者均为 EGFR 突变优势人群(不吸烟或以前轻微吸烟者、晚期肺腺癌), 一线使用吉非替尼, 与卡铂和紫杉醇联合化疗组比较, 提高了 ORR(43% vs 32%; HR 0.74, 95% CI 0.65~0.85)和延长了无进展生存时间(progress-free survival, PFS)(PFS HR 0.74, 95% CI 0.65~0.85); EGFR 突变者获益更明显(PFS HR 0.48, 9.5 月 vs 6.3 月); EGFR 无突变者疗效更差(PFS 1.5 月 vs 6.5 月, HR 2.85), 但未能延长 OS。西班牙 III 期 2105 例研究针对非亚洲人口, EGFR 突变率为 17%, 厄洛替尼一线治疗 113 例 EGFR 突变者的 PFS 14 月和 ORR 71%, 19 号外显子缺失者疗效优于 21 外显子 L858R 突变者。NEJGSG 002 和 First-SIGNAL 研究也支持 IPASS 试验结果。厄洛替尼

作为晚期 NSCLC 的一线治疗, 同样获得延长 PFS 和提高 RR 效果。OPTIMAL 试验结果显示厄洛替尼 PFS (13.1 vs 4.6 月, HR 0.16, 95% CI 0.10~0.26), RR (83% vs 36%)。

在无明显毒性时, EGFR TKI 连续使用至无效为止。EGFR TKI 联合铂类为基础双药化疗用于一线治疗, III 期研究的 ORR、PFS、OS 无明显差异^[6,7], 即使选择 TKI 敏感者, 也不延长生存期。

Herbst RS 评价了 274 例 k-ras 和 EGFR 突变, EGFR 突变率 13%, EGFR 突变者用吉非替尼或厄洛替尼治疗较野生型 PFS 和 OS 明显延长; EGFR 突变者厄洛替尼 + 化疗较单用化疗 PFS 有延长趋势; 野生型 EGFR 单用化疗较厄洛替尼 + 化疗联合者 PFS 有延长趋势; k-ras 突变率 21%, 几乎只出现在 EGFR 野生型患者中; k-ras 突变者中, 厄洛替尼 + 化疗组与化疗组比较, PFS 明显缩短和生存率明显降低。

Afatinib 为第 2 代 TKI, 不可逆抑制 TKs, RR 56%, 而化疗 RR 22%、PFS 11.1 月, 而化疗 6.9 月^[9,10]。TKI 耐药或脑转移, 使用 Afatinib 有效。

2.2. TKI 维持治疗

Cappuzzo 等 SATURN III 期研究晚期 NSCLC 一线治疗后厄洛替尼维持治疗, 较安慰剂明显延长 PFS(HR 0.71); EGFR 突变者使用厄洛替尼维持治疗后, 死亡危险减少约 90%。

2.3. 二线治疗

美国 FDA 及欧洲已批准吉非替尼或厄洛替尼单独用于晚期或转移性 NSCLC 的二线治疗。二线用吉非替尼或厄洛替尼能明显延长生存, 其疗效与单药多西他赛相近, 明显优于最佳支持治疗; 稳定者的生存期也得到延长。Maruyama 2008 年和 INTEREST 试验支持该结果(吉非替尼或厄洛替尼、Doc 的 OS 分别为 7.6 月、8.0 月)。美国 FDA 批准吉非替尼用于既往用过吉非替尼或对吉非替尼有效者, 是基于 1692 例 ISEL 研究未发现全组吉非替尼的 OS 益处, 但在未吸烟者亚组 OS 有差异(8.9 月 vs 6.1 月); 亚洲人 OS 有差异(9.5 月 vs 5.5 月)。2 线或 3 线治疗用厄洛替尼的 731 例 III 期研究, 与安慰剂比较, ORR 明显升高(9% vs <1%); OS 明显延长(6.7 月 vs 4.7 月); 症状明显减少; 大于或等于 70 岁患者的疗效与小于 70 岁者比较

疗效相同。对厄洛替尼或吉非替尼耐药后，两者相互换用，仍可能有效，Kaira 总结 11 项研究，吉非替尼无效后换用厄洛替尼，ORR 10%~29.2%。

3. 克唑替尼是含 ALK 融合基因的 NSCLC 的一线治疗药物

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因者，采用口服克唑替尼(Crizotinib) 治疗有效率 55%；1、2 年生存率分别为 74%、54%^[11,12]。II 和 III 期试验仍在研究中。约 4% 美国腺癌阳性，非吸烟和年轻者较常见。检测融合基因的金标准方法是荧光原位杂交(FISH)。采用 TSATM 信号放大、抗体增强聚合物的免疫组化仍在研究中。

4. 非 EGFR 突变、非 EML4-ALK 融合基因者，采用联合化疗作为一线治疗

1) 铂类为基础的两药化疗使用 4 周期是标准治疗(1A 级证据)^[13]。与最佳支持治疗或单药化疗比较，铂类为基础当代双药化疗延长生存期^[14]。培美曲塞不用于鳞癌中。铂类包括顺铂或卡铂。III 期随机试验显示顺铂为基础化疗，较卡铂为基础化疗或者非铂类方案疗效稍提高。老年人，双药铂类一线化疗 OS，优于单药化疗。无单一方案适合所有 NSCLC。常用方案包括顺铂 + 长春瑞滨，顺铂 + 紫杉醇、吉西他滨 + 顺铂、顺铂 + 培美曲塞，顺铂 + 伊立替康，顺铂 + 多西他赛。

2) 单药培美曲塞维持治疗显著延长 NSCLC 的 OS。

一部分 NSCLC 一线治疗有效或稳定者适用维持治疗。PARAMOUNT 研究针对一线使用顺铂 + 培美曲塞达到病情控制后，改为单药培美曲塞继续维持用药直至病情进展，可显著延长 OS 至 16.9 月(安慰剂组 14.0 个月)^[15]。另有研究发现健择单药继续维持治疗显著延长 KPS 体力评分大于 80 分患者的 OS。

3) 多西他赛二线治疗能改善生存和生活质量。

一线治疗后病情进展仍良好体力状态者改为二线治疗，二线治疗只用单药治疗(为 1A 级证据)。多西他赛二线化疗增加生存，每周用法比每三周，耐受性更好。

5. 贝伐单抗联合铂类化疗作为转移或复发性 NSCLC 一线治疗提高 PFS 和 OS

III 期随机试验显示，贝伐单抗联合铂类为基础化

疗提高无进展生存期、提高总生存，美国 FDA 已批准用于非鳞癌、PS 0~1、无咯血、转移性或复发 NSCLC 的一线治疗(2B 级证据)^[16]。在 AVAiL 研究中贝伐单抗未显著延长 OS 的原因也待阐明。

二线治疗中，吉非替尼或厄洛替尼联合贝伐单抗是否优于单药的研究结果不一致。Hainsworth 等 2008 年的 636 例接受(厄洛替尼 + 贝伐单抗)或厄洛替尼的 III 期研究：OS 虽无改善(9.3 月 vs 9.2 月)，但 PFS 和 ORR 明显改善。

6. EGFR 免疫组化阳性 NSCLC，西妥昔单抗抗表皮生长因子受体治疗联合化疗，提高总生存，但不延长无进展生存时间

使用前要衡量获益/坏处比，评价毒性后，有选择性使用西妥昔。在 FLEX 试验和 BMS-099 中未见西妥昔与 EGFR 或 k-ras 状态的关系。

西妥昔和帕尼(panitumumab)单克隆抗体：两者均与 EGFR 胞外区结合，使 EGFR 不能活化。1125 例 III 期 FLEX 试验显示西妥昔添加至(NVB + 顺铂)化疗一线治疗 EGFR 蛋白表达的 NSCLC^[7]，OS 明显延长(11.3 月 vs 10.1 月)，ORR 明显升高(36% vs 29%)，但 PFS 无差别(均为 4.8 月)。但是 BMS-099 III 期试验 676 例一线治疗添加西妥昔至卡铂 + 紫杉类中，PFS 和 OS 无差别。预见西妥昔疗效指标仍有争论，76 例 II 期研究显示肿瘤组织 EGFR 基因 FISH 阳性是预见西妥昔疗效指标^[9]，(西妥昔 + 化疗)治疗 EGFR FISH 阳性与阴性者的 ORR 分别为 45%与 26%、12 个月 PFS 为 20%与 3%、OS 为 15 月与 7 月。

7. 其他治疗

1) 脑转移：预后差异很大。年龄、KPS 评分、颅外转移存在或不存在、脑转移瘤的数量是独立影响生存因素。中位生存期为 3 个月至 15 个月。部分 EGFR 活化突变者脑转移，对吉非替尼或厄洛替尼治疗有效。

2) 脑膜转移：脑膜转移预后特别差，中位生存期约 3 个月。全脑 RT 和/或鞘内化疗没有影响生存。有证据表明，突变者表皮生长因子受体抑制剂治疗可能有益。

3) 短疗程的放射治疗能减轻症状。

8. 实验治疗

针对 NSCLC 靶向治疗大量研究结果相互冲突，仍需继续行多中心III期研究。

1) RAS 基因突变后治疗研究很多。约 20%~25% 的美国肺腺癌呈激活性 KRAS 突变。激活性 KRAS 突变常与有吸烟史有关。KRAS 突变肿瘤对厄洛替尼疗效有冲突。55 例 KRAS 突变，卡铂和紫杉醇化疗 RR 23%；而化疗联合厄洛替尼 RR 8%，OS 更差(HR 2.1)。

2) ROS1 的酪氨酸激酶对克唑替尼高度敏感。ALK 和 ROS 的酪氨酸激酶结构域高度同源性。8 例 (57%)ROS1 易位者使用克唑替尼后有效。

3) 靶向 HER2 治疗：曲妥珠是针对 HER2 人源化单抗，治疗 NSCLC 研究结果不一致。拉帕替尼是抑制 EGFR 和 HER2 的 TKs 小分子化合物，治疗 NSCLC 效果不明确。初治，HER2 蛋白阳性表达的 NSCLC 使用曲妥珠 + 化疗的 3 个 II 期研究中 2 个获益。

4) 靶向胰岛素样生长因子-1 受体(IGF1R)的单克隆抗体：CP-751871(Figitumumab)单抗能结合 IGF1R。CP-751871 治疗晚期 NSCLC 156 例 II 期研究显示，加用 CP-751871 至(紫杉醇 + 卡铂)后 ORR 明显升高 (54% vs 42%)^[12]；21%(20 例/97 例)发生严重高血糖症。

5) 靶向干细胞因子受体的小分子化合物(尼罗替尼和伊马替尼)对 NSCLC 作用不明确。

6) p53 基因治疗：早期的 I 期试验显示：9 例复发性 NSCLC p53 基因突变者的肿瘤灶，局部注射携带野生型 p53 基因的逆转录病毒后，3 例肿瘤灶 PR，3 例肿瘤灶 SD。瘤内注射递加剂量野生型 p53 基因腺病毒载体治疗 + 顺铂治疗 24 例晚期 NSCLC 病人，17 例 SD，2 例 PR。之后的 1 线治疗晚期 NSCLC II 期研究显示，接受(卡铂 + 紫杉醇)或(顺铂 + 长春瑞滨)者，直接瘤内注射腺病毒介导的野生型 p53 基因，与自身的未注射 p53 基因的肿瘤病灶比较，结果未见 p53 基因治疗的益处。由于病毒载体的高免疫原性和发生交叉反应抗体，p53 基因治疗宜局部注射。

7) 蛋白酶体抑制剂(硼替佐米)：II 期研究硼替佐米单药治疗晚期 NSCLC 患者有效。114 例初治 NSCLC，在(硼替佐米 + GEB + 卡铂)4 周期后，继续单用硼替佐米 1 年，ORR23%，OS11 月，1 和 2 年生存率分别为 47%和 19%。另一 II 期试验 155 例复治患者单用硼

替佐米，与硼替佐米 + TXT 比较，ORR 和 OS 相似。

参考文献 (References)

- [1] T. S. Mok, Y. L. Wu, S. Thongprasert, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(10): 947-957.
- [2] M. Fukuoka, Y. L. Wu, S. Thongprasert, 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 Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [3] T. Mitsudomi, S. Morita, Y. Yatabe, 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. *Lancet Oncology*, 2010, 11(2): 121-128.
- [4] M. Maemondo, A. Inoue, K. Kobayashi, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [5] S. Oizumi, K. Kobayashi, A. Inoue, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Quality of life analysis of north east Japan study group 002 trial. *Oncologist*, 2012, 17(6): 863-870.
- [6] R. S. Herbst, D. Prager, R. Hermann, et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(25): 5892-5899.
- [7] U. Gatzemeier, A. Pluzanska, A. Szczesna, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: The tarceva lung cancer investigation trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(12): 1545-1552.
- [8] S. Morita, I. Okamoto, K. Kobayashi, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(13): 4493-4498.
- [9] F. R. Hirsch, R. S. Herbst, C. Olsen, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(20): 3351-3357.
- [10] J. V. Heymach, L. Paz-Ares, F. De Braud, et al. Randomized phase II study of vandetanib alone or with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(33): 5407-5415.
- [11] G. Goss, F. A. Shepherd, S. Laurie, et al. A phase I and pharmacokinetic study of daily oral cediranib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *European Journal of Cancer*, 2009, 45(5): 782-788.
- [12] D. D. Karp, L. G. Paz-Ares, S. Novello, et al. Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751, 871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27: 2516-2522.
- [13] M. Reck, J. von Pawel, P. Zatloukal, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(8): 1227-1234.
- [14] H. Wakelee. Antibodies to vascular endothelial growth factor in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008, 6(Suppl. 2): S113- S118.

以基因型为导向治疗改变了转移性非小细胞肺癌治疗模式

- [15] L. Paz-Ares, F. de Marinis, M. Dediu, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 2012, 13(3): 247-255.
- [16] R. Porta, J. M. Sánchez-Torres, L. Paz-Ares, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: The importance of EGFR mutation. *European Respiratory Journal*, 2011, 37(3): 624-631.