

# 非小细胞肺癌靶向治疗的应用与进展

董明 陈军

作者单位:300052 天津市,天津医科大学总医院肺部肿瘤外科

通讯作者:陈军, E-mail: huntercj2004@yahoo.com

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.04.015

肺癌已成为人类癌症发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一。在美国,肺癌每年新发病例超过 20 万例,同时,因肺癌死亡的病例超过 17 万例,占其发病率的 80%以上<sup>[1]</sup>。我国肺癌发病率和病死率也呈现逐年增加的趋势,成为恶性肿瘤死亡的首要原因。肺癌分小细胞肺癌(small cell lung carcinoma, SCLC)和非小细胞肺癌(non small cell lung carcinoma, NSCLC),NSCLC 包括鳞癌、腺癌、腺鳞癌、大细胞癌、类癌等。其中,NSCLC 占有所有肺癌病例的 75%~80%,严重威胁人类健康。近年来,对于晚期 NSCLC,以铂类药物为基础的一线化疗方案有效率为 30%,配合以多西他赛或培美曲塞为主的二线化疗方案,其治疗效果依旧不佳<sup>[2]</sup>。NSCLC 分子靶向治疗是基于肿瘤细胞信号转导等生物学途径的治疗手段,其高度精确的选择性使其毒副作用明显低于细胞毒性药物,同时,靶向治疗也表现出良好的治疗效果。因此,分子靶向治疗正逐渐成为 NSCLC 治疗的重要手段。本文对 NSCLC 分子靶向治疗药物的研究进展作一综述。

## 1 小分子酪氨酸激酶抑制剂

**1.1 吉非替尼** 吉非替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,单靶点阻断表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)信号传导通路,抑制肿瘤生长。2003 年美国食品与药品管理局批准吉非替尼用于既往化疗失败的晚期 NSCLC 患者的治疗。有研究<sup>[3]</sup>显示,吉非替尼对接受多次化疗后的患者依旧有较好的治疗效果,这个特性在亚裔非吸烟女性腺癌患者身上表现的尤为明显,对非亚裔患者的有效性还有待研究。Kim 等<sup>[4]</sup>提出,吉非替尼与多西他赛二线化疗药物相比,治疗效果相似,但吉非替尼的安全性和耐受性更好。有研究<sup>[5,6]</sup>表明吉非替尼对 EGFR 基因突变的患者治疗有效率更高,治疗效果较好,且总生存期明显长于 EGFR 基因正常的肺癌患者。

**1.2 厄罗替尼** 厄罗替尼是一种喹唑啉类化合物,具有水溶性特点,能穿过细胞膜,与细胞质内位于 EGFR 分子的酪氨酸激酶结构域的嘌呤核苷三磷酸(adenosine-triphosphate, ATP)特异性结合,阻止 ATP 与细胞内酪氨酸激酶结合,抑制

其磷酸化,阻断信号传导,可逆性抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性,抑制肺癌细胞的扩散、黏附、侵袭和血管新生,促使肺癌细胞凋亡。Rosell 等<sup>[7]</sup>对 2312 例肺癌患者进行研究,其中 307 例 EGFR 基因突变患者临床观测显示,厄洛替尼对 EGFR 突变患者较其他类型肺癌更为有效。由此可见,患者的基因检测结果对分子靶向治疗至关重要。

**1.3 凡德他尼** 凡德他尼是一种合成的苯胺喹唑啉化合物,为口服小分子酪氨酸激酶多靶点抑制剂,可同时抑制血管内皮生长因子受体-2(Vascular endothelial growth factor-2, VEGFR-2)以及 EGFR<sup>[8]</sup>。一项凡德他尼联合多西他赛的 III 期临床研究<sup>[9]</sup>中,1391 例患者被随机分成两组,一组为多西他赛联合凡德他尼治疗组(凡德他尼 100 mg/d+多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup> q21d, ≤ 6 个周期),另一组为多西他赛加安慰剂治疗组,结果显示凡德他尼治疗组中位无病生存期(disease free survival, DFS)是 4 个月,而对照组为 3.2 个月;凡德他尼治疗组总缓解率为 17%,对照组为 10%。该研究显示凡德他尼可改善缓解率、无进展生存期(progression free survival, PFS)和生活质量。凡德他尼是第一个在 III 期临床试验中被证实与标准化疗方案联合能达到显著临床疗效的口服靶向药物。

**1.4 索拉非尼** 索拉非尼是口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可通过靶向作用于 RAF 信号通路、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 等,通过阻断肿瘤细胞的增殖发挥抗血管生成作用。索拉非尼在临床前的试验中显示出对 NSCLC 细胞株的抗肿瘤活性。Blumenschein 等<sup>[10]</sup>报道索拉非尼单药治疗晚期 NSCLC,有 59%患者平均 PFS 延长,其中 93%达到病情稳定期(stationary phase, SD),中位 PFS 为 2.7 个月,中位总生存期为 6.7 个月,SD 患者的中位 PFS 为 5.5 个月。由此可见,索拉非尼单药治疗 NSCLC 效果良好。该药物最常见的不良反应是腹泻,手足皮肤反应,乏力以及恶心。

**1.5 舒尼替尼** 属于多靶点酪氨酸激酶抑制剂的一种,以 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\alpha$ 、PDGFR- $\beta$ 、Fit-3 以及 c-Kit 为主要靶点,对于肿瘤生长及血管生成具有一定的抑制作用。Socinski 等<sup>[11]</sup>报道一项 II 期临床试验结果表明,

63 例一线化疗失败的 NSCLC 患者口服舒尼替尼 50 mg/d, 连续 4 w, 结果 6 例 (9.5%) 获得部分缓解, 12 例 (19.0%) 病情稳定, 目前有关舒尼替尼的临床试验正在进行, 用以评价舒尼替尼联合铂类化疗的治疗效果。

## 2 单克隆抗体

**2.1 西妥昔单抗** 属于人鼠嵌合型 IgG1 单抗, 由鼠抗 EGFR 抗体和人 IgG1 的重链和轻链的恒定区域组成, 它作用于 EGFR, 阻断内源性配体介导的 EGFR 信号传导通路, 从而抑制肿瘤的生长。有报道<sup>[12]</sup>称西妥昔单抗治疗已发生转移的 NSCLC 其有效率为 29.0%~53.0%; 对化疗治疗效果不佳及复发的 NSCLC 患者, 西妥昔单抗与多西他赛联合用药, 有效率为 28.0%, 较多西他赛单独使用效果更好。有一项多中心调查研究<sup>[13]</sup>指出, 采用顺铂+长春瑞滨与顺铂+长春瑞滨+西妥昔单抗治疗首次化疗的 EGFR 阳性 NSCLC 患者进行比较, 两组患者 PFS 差异无统计学意义, 但实验组生存期明显延长。

**2.2 贝伐单抗** 为一种重组的人源抗 VEGF 单克隆抗体, 通过与 VEGF 结合抑制肿瘤血管生成。Johnson 等<sup>[14]</sup>研究紫杉醇+卡铂联合或不联合贝伐单抗对 IIIb 或 IV 期 NSCLC 的疗效, 贝伐单抗组疗效更好, 其 PFS 延长 25%。另一项试验<sup>[15]</sup>评估吉西他滨联合顺铂 (GP) 方案+贝伐单抗治疗晚期非鳞癌 NSCLC 的效果, 1043 例受试者随机分为 3 组, 均接受 6 个周期的 GP 方案化疗, 分别联合低剂量 7.5 mg/kg 或高剂量 15 mg/kg 贝伐单抗或安慰剂, 3 组有效率分别为 20.1%、34.2% 和 30.4%; 且无论是低剂量组还是高剂量组中位 DFS 均明显高于安慰剂组, 差异均有统计学意义。

## 3 血管内皮细胞生长抑制剂

恩度为重组人血管内皮抑素, 是国家药品监督管理局批准的治疗晚期 NSCLC 患者靶向用药。恩度通过抑制血管内皮细胞迁移来抑制肿瘤新生血管形成, 从而阻断肿瘤的营养供给, 达到抑制肿瘤增殖或转移的目的。王金万等<sup>[16]</sup>用长春瑞滨联合顺铂 (NP) 方案联合恩度和 NP 方案联合安慰剂治疗晚期 NSCLC, 发现恩度与 NP 方案联合用药能有效提高患者中位 DFS。

## 4 前列腺素合成酶抑制剂

环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 是炎症反应过程中的重要因素, 同时与肺癌的发生、发展和预后密切相关。有研究<sup>[17]</sup>提出, 口服非甾体类抗炎药可降低不同人群患肺癌的危险性, 且随着药量增加, 肺癌的发病率随之下降。同时, 选择性 COX-2 抑制剂的抗血管生成作用得到了证实, 且与 EGFR 或 HER2 抑制剂有协同作用。COX-2 抑制剂通过抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞凋亡来抑制肿瘤细胞的侵袭和转移, 因此, COX-2 的研究为 NSCLC 分子靶向治疗提出了一个新的方向。

## 5 促凋亡药物

大多数 NSCLC 都呈现出细胞凋亡失调现象, 同时, 肿瘤在经过化疗后抗凋亡蛋白和细胞周期调节蛋白产生增多。临床前研究和 I 期临床试验表明抑制 NF- $\kappa$ B 可明显缓解 NSCLC 对凋亡的抵抗程度, 提高其化疗敏感性。蛋白酶体是具有多催化活性位点的蛋白酶复合体, 可降解包括细胞周期调控蛋白和细胞凋亡蛋白在内的大部分胞内蛋白质。临床前研究显示蛋白酶体抑制剂具有诱导细胞凋亡、化疗增敏等作用。基于此, NF- $\kappa$ B、蛋白酶体均可作为靶点联合传统化疗或者作为新的治疗策略。

综上所述, NSCLC 靶向治疗的相关研究已经达到一定水平, 然而, 在治疗特异性以及有效性作用仍需要进一步深入研究, 治疗过程中可能导致的毒副作用也不容忽视, 对于部分肿瘤调控过程仍需进一步深入了解, 全面掌握肺癌靶向治疗药物以及治疗分子生物学基础, 对比分析性别、民族以及生活习惯等方面的差异对治疗药物的影响, 以促进靶向治疗针对性的不断提升; 除此之外, 靶向治疗药物与相关治疗方式的配合应用的研究也要引起足够重视, 尽可能提升 NSCLC 患者生活质量以及生存期限。

## 6 参考文献

- 1 Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics 2010 CA. Cancer J Clin, 2010, 60: 277-300.
- 2 Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. Clin Lung Cancer, 2009, 10: 281-289.
- 3 林彬, 张轶. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析. 中国临床医学, 2010, 17: 807-808.
- 4 Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet, 2008, 372: 1809-1818.
- 5 Ulahannan SV, Brahmer JR. Antiangiogenic agents in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Invest, 2011, 29: 325-337.
- 6 Moiseyenko VM, Procenko SA, Ievchenko EV, et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian Patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. Onkologie, 2010, 33: 231-238.
- 7 Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med, 2009, 61: 958-967.
- 8 Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. Cancer Res, 2002, 62: 4645-4655.
- 9 Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for

(下接第 221 页)

- 2 Salem-Berrabah OB, Mrissa R, Machghoul S, et al. Hyperhomocysteinemia, C677T MTHFR polymorphism and ischemic stroke in Tunisian patients. *Tunis Med*, 2010, 88:655-659.
- 3 中华医学会神经病学分会. 各类脑血管疾病诊断要点-脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995). *中华神经科杂志*, 1996, 29:379-383.
- 4 Campbell DJ, Neal BC, Chalmers JP, et al. Low-density lipoprotein particles and risk of intracerebral haemorrhage in subjects with cerebrovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14:413-418.
- 5 Man BL, Baum L, Fu YP, et al. Genetic polymorphisms of Chinese patients with ischemic stroke and concurrent stenoses of extracranial and intracranial vessels. *J Clin Neurosci*, 2010, 17:1244-1247.
- 6 They-They TP, Nadifi S, Rafai MA, et al. Methylenehydrofolate reductase (C677T) polymorphism and large artery ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Scand*, 2011, 123:105-110.
- 7 肖艳群, 蒋玲丽, 陆青, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与脑血管病的关系. *检验医学*, 2006, 21:201-204.
- 8 Kawamoto R, Kohara K, Oka Y, et al. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2005, 14:67-74.
- 9 Somarajan BI, Kalita J, Mittal B, et al. Evaluation of MTHFR C677T polymorphism in ischemic and hemorrhagic stroke patients. A case-control study in a Northern Indian population. *J Neurol Sci*, 2011, 304:67-70.
- 10 Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mirzadeh S, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with ischemic stroke. *Neurol Res*, 2010, 32:953-956.
- 11 Woo KS, Chook P, Chan LL, et al. Long-term improvement in homocysteine levels and arterial endothelial function after 1-year folic acid supplementation. *Am J Med*, 2002, 112:535-539.
- 12 He K, Merchant A, Rimm EB, et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke*, 2004, 35:169-174.
- 13 Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, et al. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocysteinemia: restoration by folic acid. *Clin Sci*, 1999, 96:235-239.

(收稿日期:2012-10-30)

(本文编辑:杨军)

(上接第 251 页)

- patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11:619-626.
- 10 Blumenschein GR Jr, 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 Clin Oncol*, 2009, 27:4274-4280.
  - 11 Socinski MA. The current status and evolving role of sunitinib in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2008, 3:119-123.
  - 12 Govindan R. Cetuximab in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:S4241-S4244.
  - 13 Ramlau R, Thomas M, Plummer M, et al. Phase I study of lapatinib, a dual-kinase inhibitor tyrosinepr, and pemetrexed in the second-line treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27:1927-1936.
  - 14 Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22:2184-2191.
  - 15 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 lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 2009, 27:1227-1234.
  - 16 王金万, 孙燕, 刘永焯, 等. 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究. *中国肺癌杂志*, 2005, 8:283-290.
  - 17 Nugent FW, Mertens WC, Graziano S, et al. Docetaxel and cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib advanced non-small-cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: a multicenter phase II trial. *Lung Cancer*, 2005, 48:267-273.

(收稿日期:2012-09-29)

(本文编辑:张志成)