

[ 文章编号 ] 1007-385X( 2004 )04-

## 靶向治疗在复发的非小细胞肺癌中的临床应用

梁 莉 综述, 马力文 审阅 ( 北京大学第三医院, 北京 100083 )

[ 摘 要 ] 对于复发的晚期非小细胞肺癌仅泰蒂在生存期及改善症状方面优于最佳支持治疗, 但泰索蒂相关的毒副作用也相应增加。随着对 NSCLC 分子生物学深入地了解, 已研发几种新型的生物制剂, 临床试验研究已显示出它们用于复发的 NSCLC 治疗好于传统的化疗, 本文就这些新药临床研究进行综述。

[ 关键词 ] 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 生物制剂

[ 中图分类号 ] R734.2 [ 文献标识码 ] A

进展期非小细胞肺癌 ( Non-small cell lung cancer, NSCLC ) 一线标准治疗为含铂类方案的化疗, 二线最佳支持治疗中位生存期为 4.5 ~ 5 个月, 仅泰索蒂在生存期及改善症状方面优于最佳支持治疗<sup>[1]</sup>。但泰索蒂相关的毒副作用也相应增加。因此, 需要一种新的、有效的及耐受性好的治疗方法来治疗复发的 NSCLC。

随着对 NSCLC 分子生物学深入地了解, 已研发几种新型的生物制剂, 在临床试验已经显示它们好于传统的化疗。本文对这些新的药物用于治疗复发的 NSCLC 的临床研究进行综述。

### 1 表皮生长因子受体 ( epidermal growth factor receptor, EGFR ) 抑制剂

过度表达的 NSCLC 与预后差、转移快和生存短等有关, 阻断 EGFR 的磷酸化, 可使肿瘤生长停止<sup>[1-2]</sup>。

ZD1839 ( Iressa, gefitinib ): 是一种口服的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗肿瘤活性, 与顺铂、卡铂、泰素、泰索蒂及阿霉素有协同的抑瘤效应, 而与健择则没有协同抑瘤效应<sup>[1,3-5]</sup>。

在 426 例进展期肺癌患者中进行的双盲、随机、多中心 II 期临床研究结果显示有效率为 9% ~ 19% ( 优于泰索蒂 7% ); 中位生存期为 7 月, 23.9% ~ 34.3% 的患者生活质量明显改善<sup>[1]</sup>。ZD1839 常出现皮疹和腹泻, 没有累积性, 可以长期服用。另一随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验显示 ZD1839 与两种化疗方案 ( 健择 + 顺铂或泰素 + 卡铂 ) 联合应用不能提高一线疗效, 但也没有增加化疗药物的毒性<sup>[1]</sup>, 因此不推荐 ZD1839 用于一线的治疗, 可作为二线或更晚期的 NSCLC 患者的治疗。

OSI-774 ( erlotinib, "tarceva" ): II 期临床试验显示, 56 例铂类耐药的进展期 NSCLC 患者治疗 12 周后 6 例 ( 11% ) 部分缓解, 19 例 ( 34% ) 进展。主要的副作用为胃肠道和皮肤的毒性, 44 例出现斑丘疹、痤疮样皮疹。6 例有反应的患者均出现皮疹, 或许提示为一种药效作用<sup>[1]</sup>。

### 2 血管生成抑制剂

抗血管生成的目的在于阻止新的肿瘤血管形成。VEGF 或其受体过表达与 NSCLC 病人的不良预后有关。VEGF 与它的受体已成为治疗新的靶点, 包括抗 VEGF 及受体的单克隆抗体和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂<sup>[6]</sup>。

抗 VEGF 单克隆抗体 ( bevacizumab, "auastin", anti-VEGF ): II 期随机临床试验结果见表 1<sup>[7]</sup>。高剂量的抗 VEGF 组有最高的反应率及最高的生存时间, 但 6 例出现了严重威胁生命的肺出血, 其中 4 例死亡。需要进一步试验明确它的毒性。

血管抑素和内皮抑素是天然的血管生成抑制剂, 血管抑素阳性的肿瘤病人生存期 ( 146 周 ) 长于阴性的病人 ( 77 周,  $P = 0.07$  )<sup>[8]</sup>。

表 1 卡铂/紫杉醇 ( 抗 VEGF 抗体治疗 ) 进展期 NSCLC 的 II 期随机试验

治疗	病历数 ( 人 )	OR ( % )	中位生存期 ( 月 )	肺出血数
T/C	25	31	14.6	0
T/C + anti-VEGF7.5*	22	25	11.6	2
T/C + anti-VEGF15**	32	51	17.7	4

OR: 总反应率; T: 紫杉醇; C: 卡铂。\* 紫杉醇, 卡铂及抗 VEGF 抗体 ( 7.5 mg/kg ): 每 3 周 1 次。\*\* 紫杉醇, 卡铂及抗 VEGF 抗体 ( 15mg/kg ): 每 3 周 1 次。

### 3 血管靶向治疗剂

血管靶向治疗目的在于损坏现有的肿瘤血管, 阻止肿瘤的生长。

ZD6126: 结合于肿瘤内皮细胞骨架上的微管, 致血管阻

塞及广泛的肿瘤坏死。正在进行的 I 期显示,其主要的副作用有食欲减退、便秘、呼吸困难、头痛、恶心、呕吐及疼痛,与药物的剂量无关。与放疗有协同作用。疗效有待进一步报告<sup>[1,9]</sup>。

考布他汀( combretastain A4 phosphate, CA4P ):是一种微管解聚剂,静脉注射 CA4P 后,经内源性磷酸酶分解,进入内皮细胞与微管蛋白结合,诱导血管闭塞,肿瘤坏死。I 期临床试验显示 2 周期治疗后 NSCLC 患者肿瘤有 34% 缩小,最大耐受剂量为 50 ~ 60 mg/m<sup>2</sup>,没有骨髓抑制,轻度的心血管毒性,颜面潮红等,提示该药有良好的耐受性<sup>[10]</sup>。与顺铂、阿霉素及放疗有协同作用。目前正在进行 II 期临床试验。

#### 4 法尼基转移酶抑制剂

肺癌治疗中,Ras 是一个重要的靶,其激活需要蛋白的法尼基作用,使 Ras 容易黏附于细胞膜,参与扩增信号的传导。已经有几种法尼基转移酶抑制剂( farnesyl transferase inhibitors, FTIs )在临床试验。

Lonafarnib ( Sarasar, SCH66336 ):是一种有口服活性的 FTI, I 期试验显示 400 mg 每日 2 次口服出现剂量限制性毒性——暨胃肠道反应及乏力,1 例以前曾治疗的转移 NSCLC 病人 PR 已 14 个月<sup>[11]</sup>。SCH66336 + 紫杉醇的试验显示,以前曾接受过治疗的 22 例患者中 7 例转移的 NSCLC 患者达到 PR<sup>[1,12]</sup>,紫杉醇不影响其在体内的药物浓度,最大耐受剂量是 SCH66336 100 mg 每日 2 次及紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周重复<sup>[11]</sup>。

Tipifarnib( Zarnestra, R115777 ):是另一种具有口服活性的 FTI,主要的剂量限制毒性为骨髓抑制、血液学毒性及神经毒性。Tipifarnib 单药的 II 期试验中虽没有患者达到 CR 或 PR,但 16% ( 7/44 )患者 SD 持续 6 个月以上,中位生存期为 7.7 月,疾病进展时间为 2.7 月。在 83% 的病人中出现法尼基转移酶抑制作用<sup>[12]</sup>。提示进展期 NSCLC 病人对单药 tipifarnib 有较好的耐受,但临床疗效小。Tipifarnib 与泰索蒂联合的 I 期临床试验中,24 例患者中有 19 例曾接受过化疗。治疗后 1 例达到 CR,4 例 PR,6 例 SD。这个试验中包括 4 例 NSCLC 患者,其中 1 例达到 PR<sup>[11]</sup>。进一步的研究正在进行中。

#### 5 经类视黄醇 A ( retinoids ) 基因表达的调节

类视黄醇 A 调节细胞的繁殖、生长及分化。通过与核的 2 个激素受体即维甲酸受体和视黄醇类 X 受体( RXR )结合直接调节基因的表达,来实现这些效应的。

Bexarotene( Targretin, LGD1069 )结合于 RXRs,对鳞细胞癌和鳞状分化的支气管上皮细胞有抗增殖的活性。Bexarotene  $\geq 650$  mg/m<sup>2</sup> 后出现脱皮、胆红素升高、转氨酶升高、腹泻或延长出血时间等毒性<sup>[11]</sup>。2004 年 ASCO 会议上报道了 Bexarotene 与多种化疗药物有协同抗肿瘤作用,并且抑制多药耐药蛋白-1,从而预防、逆转紫杉醇的原发或获得性耐药;可以降低 EGFR 家族的表达,与 ZD1839 有协同抑制肿瘤作

用;与健择/卡铂方案联合 II 期试验显示,无病生存时间 7.5 月( 对照 3.9 月,  $P = 0.04$  ),6 月无病进展为 66% ( 既往为 27% ,  $P = 0.003$  ),中位生存 12.7 月( 对照组 9.2 月 );可以增强抗肿瘤的免疫反应;其与诺维本/顺铂或卡铂/紫杉醇联合应用的研究初步结果显示 Bexarotene 可以增加 NSCLC 患者的生存期,最后结果将在 2005 年第一季度揭晓<sup>[13-15]</sup>。

#### 6 基因治疗

40% ~ 70% 的 NSCLC 存在 p53 基因异常。由于 P53 蛋白具有多种作用,肿瘤的基因治疗首选 p53 缺陷的替代治疗。

1996 年 Roth 等<sup>[16]</sup>首先公布了在 NSCLC 患者中进行的逆转录病毒-p53 基因的替代治疗,证明了这种治疗的安全性,同时也观察到了 p53 的表达、肿瘤的凋亡及退缩。随后相继报告了腺病毒作为载体的安全性及疗效,载体相关反应是轻微的<sup>[17-18]</sup>。

人们进一步探索了 p53 基因治疗与放化疗的联合治疗的疗效。Nemunaitis 等<sup>[19]</sup>在 24 例携带无功能 p53 基因的患者( 75% 对铂类耐药 )中进行了 p53 基因转染与顺铂联合应用的研究,结果显示 17 例稳定达 2 个月以上,2 例部分缓解,5 例进展。凋亡分析显示 14% 没有变化,7% 凋亡减少,79% 凋亡细胞数增加。16 例局部进展的 NSCLC 患者进行 p53 基因转染与放疗联合治疗 II 期临床试验研究<sup>[20]</sup>显示 19% 的病人出现 3 ~ 4 级的毒性( 贫血、心律失常、恶心或呼吸抑制 )。治疗 3 个月后进行疗效评价,可评价的 13 个病人中,5 例( 39% )完全缓解,2 例( 15% )部分缓解,1 例稳定( 8% )及 5 例( 39% )进展;一年生存率为 65%,一年无进展生存为 45.5%。11 例活检中有 8 例( 62% )为阴性。所有失败为转移进展而非治疗的局部失败。这个试验结果显示腺病毒介导的 p53 基因治疗可以安全地与放疗联合应用。

在 I、II 期临床试验中已经显示 p53 替代治疗的安全性及特异性,但需要大样本临床试验进一步证实。

#### 4 问题与展望

在 NSCLC 二线治疗中缺乏有效的治疗选择,而生物制剂已经显示明显的临床益处。这些新的药物与传统的治疗相比具有较小的毒性及较强针对性。良好的耐受性使得它们可以长期应用于标准治疗耐药后复发的患者,以预防转移到其它部位并延长生命。但生物治疗受多种因素影响,包括肿瘤血管、抗体及载体的专一性、肿瘤大小与剂量、还有机体是否产生针对载体的抗体、基因转染率偏低的问题等。肿瘤的生物治疗仍有待于进一步完善。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Roy SH, Edward SK. Novel therapeutic options for non-small-cell lung cancer ( second-line and subsequent therapy ) [ J ]. Am Soci Clin Oncol, 2003, 39: 654-666( edu book ).
- [ 2 ] Hsieh ETK, Shepherd FA, Tsao M-S. Co-expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor a is independent of ras mutations in lung adenocarcinoma [ J ]. Lung Cancer,

- 2000, 29: 151-157.
- [ 3 ] Baselga J, Pfister D, Cooper MR, *et al.* Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody alone and in combination with cisplatin[ J ]. J Clin Oncol, 2000, 18: 904-914.
- [ 4 ] Baselga J, Averbuch SD. ZD1839( 'Iressa' ) as an anticancer agent[ J ]. Drugs 2000, 60 suppl: Discussion 41-42.
- [ 5 ] KrisMG, Herbst r, Rischin D, *et al.* Objective regressions in non-small cell lung cancer patients treated in phase I trials of oral ZD1839 ( Iressa ), a selective tyrosine kinase inhibitor that blocks the epidermal growth factor receptor( EGFR ) [ J ]. Lung cancer, 2000, 29: 72 ( suppl 1, abstr ).
- [ 6 ] Rosen L. Antiangiogenic strategies and agents in clinical trials[ J ]. The Oncologist, 2000, 5: 20-27( suppl 1 ).
- [ 7 ] DeVore RF, Fehrenbacher L, Herbst RS, *et al.* A randomized phase II trial comparing Rhumab VEGF ( recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor ) plus carboplatin/paclitaxel ( CP ) to CP alone in patients with stage II-IB/IV NSCLC[ J ]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2000, 19: 485a( abstr 1896 ).
- [ 8 ] Volm M, Mattern J, Koomagi R. Aneurostatin expression in non-small cell lung cancer[ J ]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 3236-3240.
- [ 9 ] Sridhar SS, Shepherd FA. Targeting angiogenesis: a review of angiogenesis inhibitors in the treatment of lung cancer[ J ]. Lung Cancer, 003, 42: S81-S91.
- [ 10 ] Catharine MLW, Pricea P. Combretastatin A4 phosphate[ J ]. Anti-Cancer Drugs, 2004, 15:179 - 187.
- [ 11 ] Phase I study of the farnesyltransferase inhibitor lonafarnib with paclitaxel in solid tumors[ J ]. Clin Cancer Res, 2004, 10: 2968-2976.
- [ 12 ] Adjei AA, Mauer A, Bruzek L, *et al.* Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with advanced non-small-cell lung cancer[ J ]. J Clin Oncol, 2003, 21: 1760-1766.
- [ 13 ] Enelman MJ, Kendaul J, Smith R, *et al.* Improved event free survival ( EFS ) with the novel retinoid, bexarotene( BEX ) and gemcitabine/carboplatin ( G/c ) in non-small cell lung cancer ( NSCLC ) [ J ]. J Clin oncol( Meeting Abstracts ), 2004, 22: 7104.
- [ 14 ] Fan B, Negro-Vilar, Lamph WW, *et al.* A retinoid X receptor ( RXR( -selective agnoist bexarotene produces synergistic growth inhibitory activity with gefitinib in non-small-cell lung cancer ( NSCLC ) cell lines[ J ]. J Clin Oncol ( Meeting Abstracts ) 2004, 22: 7157.
- [ 15 ] Cantwell MJ, Spears CP, Robbins JM. Antitumor activity of combination 5, 10-methylenetera-hydrafolate, 5-fluorouracil, k and anti-vascular endothelial gooth factor against human colorectal HT-29 tumor in nude mice [ J ]. J clin Oncol ( Meeting Abstracts ), 2004, 22: 14s( abstr3768 ).
- [ 16 ] Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD. Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer[ J ]. Nat Med, 1996, 2: 985-991.
- [ 17 ] Kauczor HU, Schuler M, Heussel CP, *et al.* CT-guided intratumoral gene therapy in non-small-cell lung cancer[ J ]. Eur Radio 1999, 19: 292-296.
- [ 18 ] Daniel JC, Smythe WR. Gene Therapy of Lung Cancer[ J ]. Seminars in Surgical Oncology, 2003, 21: 196-204.
- [ 19 ] Nemunaitis J, Swisher SG, Timmons T, *et al.* Adenovirus-mediated p53 gene transfer in sequence with cisplatin to tumors of patients with non-small cell lung cancer[ J ]. J Clin Oncol, 1999, 18: 609-622.
- [ 20 ] Swisher S, Roth JA, Komaki R, *et al.* A phase II trial of adenoviral mediated p53 gene transfer ( RPR/INGN 201 ) in conjunction with radiation therapy in patients with localized non-small cell lung cancer ( NSCLC ) [ J ]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2000, 19: 461a ( abstr 1807 ).
- [ 收稿日期 ] 2004 - 02 - 03 [ 修回日期 ] 2004 - 06 - 10