

非小细胞肺癌靶向治疗药物的临床研究进展

刘禹杉^{1,2}, 何馨彤^{1,2}, 杜荣蓉^{1,2}, 张紫箬^{1,2}, 曲连悦¹, 林建阳^{1*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

摘要: 非小细胞肺癌(NSCLC)是恶化程度高、治疗难度大的肺部癌症,其发生常与多种相关基因靶点突变或通路异常有关,如表皮生长因子受体突变、间变性淋巴瘤激酶重排等。靶向药物的出现为NSCLC治疗提供了新方向,吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼、劳拉替尼及多靶点抑制剂为常见的靶向治疗药,临床试验结果也显示出一定的疗效。对近年来国内外有关NSCLC相关靶向治疗药物中的部分值得引起注意的临床试验研究结果进行综述,以期制定相关的临床用药方案提供依据。

关键词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 间变性淋巴瘤激酶; 多靶点抑制剂; 靶向药物; 临床研究

中图分类号: R944.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)02-0432-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.028

Clinical research progress on target therapies for non-small cell lung cancer

LIU Yushan^{1,2}, HE Xintong^{1,2}, DU Rongrong^{1,2}, ZHANG Zizheng^{1,2}, QU Lianyue¹, LIN Jianyang¹

1. Department of Pharmacy, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a kind of high-deterioration as well as difficult-to-treat cancer, which is commonly associated with a variety kinds of targets' mutations and abnormal pathways, such as epidermal growth factor receptor, anaplasticlymphoma kinase, et al. The emergence of target therapies provides novel orientations for the treatments of NSCLC patients. Recently, several clinical trials show, to some extent, extraordinary efficacy, like gefitinib, erlotinib, osimertinib, lorlatinib, some multi-target inhibitors and so on. This article reviews some results of several trials at home and abroad which could give more evidence, so as to support doctors in designing a more effective clinical therapy for the patients.

Key words: non-small cell lung cancer(NSCLC); epidermal growth factor receptor; anaplasticlymphoma kinase; multi-target inhibitor; target therapy; clinical research

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是恶化程度高、治疗难度大的肺部癌症,其发病率占所有肺癌发病率的80%~85%^[1]。2018年统计数据显示,全球范围内新增肺癌患者超过200万人,而其中由肺癌导致的死亡事件高达近180万人^[2]。由此可见,NSCLC的发病率及致死率均较高,严重危及患者的生命健康。此外,NSCLC患者的5年生存率很低,常用的治疗方法包括手术切除、含铂化疗及放疗等,然而常用治疗手段并不能扭转NSCLC患者治疗获益较差的情况,含铂双药化疗后

患者的5年生存率低于5%等^[3-4]。

随着医药科学发展,近年来靶向治疗药物的出现为NSCLC患者的治疗提供了新方向。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)NSCLC诊疗指南^[5]、中国临床肿瘤协会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)NSCLC诊疗指南^[6]及有关文献报道,目前表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(anaplasticlymphoma kinase, ALK)重排及多靶点抑制剂等为NSCLC患

收稿日期: 2020-08-01

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81302841); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划资助项目(LJQ2014086)

第一作者: 刘禹杉(1994—),女,硕士研究生,主要从事临床药学的相关研究。Tel: (024)83282662 E-mail: 854153933@qq.com

*通信作者: 林建阳,主任药师,教授,博士生导师。Tel: (024)83282662 E-mail: linjianyangdydy@126.com

者常见突变靶点。吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼、劳拉替尼及一些有代表性的多靶点抑制剂(如安罗替尼、舒尼替尼、阿西替尼)等为常见的靶向治疗药,不同药物的作用靶点不同,与其相关的安全性和有效性也有所差异。这些药物的临床试验数据的归纳整理对后续临床合理用药以及开展临床试验具有重要的参考价值。本文对近年来国内外有关NSCLC相关靶向治疗药物中部分值得引起注意的临床试验研究结果进行综述,以期对NSCLC靶向治疗的用药方案制定以及新药研发提供参考。

1 EGFR突变抑制剂

EGFR通过其参与的相关通路活化后影响细胞的增殖和分化、信号的传导、血管的形成以及细胞凋亡的抑制等^[7-9]。外显子19和21是EGFR突变最常见的突变位点,占总发生率85%~90%,称为经典型突变;其余10%为少见突变,如T790M、20ins、L861Q等^[10]。

1.1 奥希替尼

奥希替尼由阿斯利康研发,2015年11月13日通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的审查后在美国上市,是治疗NSCLC患者的第三代EGFR酪氨酸酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)^[11-12]。

有关奥希替尼一线用药的临床研究显示,奥希替尼剂量在80、160 mg的客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为67%、87%,中位无进展生存期(progress free survival, PFS)为22.1个月和19.3个月,因而该药在临床的给药方式为口服,推荐剂量为80 mg^[13]。

奥希替尼的II期临床试验(AURA试验)补充研究显示:有效纳入198名患者均 po 奥希替尼80 mg, 1次/d,无对照药。主要结局指标为通过盲法独立审查(blinded independent central review, BICR)的ORR;次要结局指标为缓解持续时间(duration of response, DoR)、肿瘤萎缩(tumor shrinkage)、PFS、总生存期(overall survival, OS)、安全性、耐受性及相关药动学指标。结果显示:ORR值为62%(122/198)。在次要结局指标的变化中,DoR为15.2个月;PFS方面,一线队列患者中位PFS为2.3个月,二线队列患者为11.0个月,三线及以上队列患者为12.4个月;在第6、9、12月,无进展患者比例分别为70%、58%、52%;OS方面,收集数据截止时54名患者已死亡(27%),未及中位OS;最常见的不良反应为腹泻、皮疹、甲沟炎和皮肤干燥。总的来说122名

应答者中有99名患者(98%)出现了有记录的首次应答,大多数(94%)患者可见肿瘤萎缩;其中在靶病灶的大小变化中,平均最佳百分比变化(较基线靶病灶大小)为缩小42.7%。该试验研究结果显示 po 奥希替尼80 mg、1次/d提供了更高的反应率,有效延长了患者的无进展生存时间^[14]。

在针对全球范围的奥希替尼或铂类联合培美曲塞在EGFR-T790M阳性突变的肺癌患者的随机III期开放性临床试验中,共纳入了419名晚期NSCLC患者,按照2:1比例接受奥希替尼(279名患者 po 奥希替尼80 mg, 1次/d)或铂类联合培美曲塞疗法[140名患者 iv 培美曲塞500 mg/m²+ iv 顺铂(75 mg/m²)], 1次/3周,直至6个周期(允许培美曲塞维持疗法)^[15]。该试验的主要指标为PFS,奥希替尼组患者的中位PFS(10.1个月)显著高于铂类联合培美曲塞组(4.4个月),两组比较有统计学差异($P<0.001$)。在次要结局指标中,奥希替尼组的ORR(71%)显著优于铂类联合培美曲塞组(31%),两组比较有显著差异($P<0.001$);在144名伴有中枢神经系统转移的NSCLC患者中,口服奥希替尼的患者中位PFS长于铂类联合培美曲塞疗法(8.5个月 vs 4.2个月);发生3级及以上不良反应的患者中,奥希替尼组患者的比例(23%)低于铂类联合培美曲塞疗法组(47%)。因此,对于经一线EGFR-TKI疗法进展的T790M突变的晚期NSCLC患者(包括中枢神经转移的患者)奥希替尼疗法相较于铂类联合培美曲塞疗法展现出了更好的疗效^[15]。

Ramalingam等^[16]通过双盲、随机III期临床试验(NCT02296125)报道,在纳入556名无既往治疗史的晚期EGFR突变(外显子19缺失或者L858R突变)的NSCLC患者中,按照1:1的比例给予患者奥希替尼(80 mg、1次/d)或1种EGFR-TKI(吉非替尼250 mg、1次/d或厄洛替尼150 mg、1次/d)。结果显示:奥希替尼组中位OS为38.6个月,对照组为31.8个月。经过3年试验,奥希替尼组28%(79/279)的患者和对照组中9%(26/277)的患者仍在接受试验方案;奥希替尼组和对照组患者中位暴露时间分别为20.7、11.5个月;在3级或以上的不良反应方面,奥希替尼组患者相关不良反应的发生率为42%,对照组不良反应发生率为47%。由此可见,在先前未经治疗的EGFR突变的晚期NSCLC患者中,相比于使用对照组EGFR-TKI治疗的患者来说,使用奥希替尼治疗的患者获得了更长的总生存期;同时,奥希替尼组获得了更长的药物暴露时间;然而,在药

物安全性方面,两组患者所得到的结果不相上下。因此,相比对照组的EGFR-TKI(吉非替尼或厄洛替尼),未经治疗的EGFR突变的晚期NSCLC患者使用奥希替尼可以为患者带来更好的生存获益。

1.2 吉非替尼

吉非替尼作为EGFR-TKI的第一代靶向抑制剂,由阿斯利康公司开发,于2002年7月在日本上市、2003年5月在美国上市,并于2004年12月在中国获批上市,其在临床也得到了广泛的应用^[17-20]。

Hosomi等^[21]报道了随机纳入345名新诊断的EGFR突变的转移性的NSCLC患者,单用吉非替尼疗法对比吉非替尼联合化疗(吉非替尼联用卡铂或培美曲塞)治疗患者的安全性和有效性。试验主要的结局指标为PFS、PFS2(从随机抽取之日起到理论上基于铂类治疗和吉非替尼治疗皆无效为止的一段时间)和OS;次要结局指标为ORR、安全性和生命质量(quality of life, QOL)。两组试验的剂量分别为:单用吉非替尼组 po 吉非替尼250 mg、1次/d;联合用药组(吉非替尼+卡铂+培美曲塞) po 吉非替尼250 mg、1次/d,联合 iv 卡铂及培美曲塞500 mg/m²,完成相关要求的治疗周期后,进行吉非替尼和培美曲塞的维持治疗。试验结果显示联合治疗组的ORR值及PFS值优于吉非替尼单用组(均 $P<0.001$);PFS2没有显著差别($P=0.092$);中位OS在联合治疗组显著长于单用吉非替尼组(50.9 vs 38.8个月, $P=0.021$)。在安全性方面,如血液毒性,联合治疗组治疗相关的3级及以上不良反应发生率高于单用吉非替尼组(65.3% vs 31.0%);QoL方面没有显著差异;联合治疗组发现1例与治疗相关的死亡病例。由此可知,与单用吉非替尼相比,尽管联用吉非替尼和卡铂及培美曲塞的OS获益需要进一步确证,但是在可接受的不良反应内,联用疗法延长EGFR突变的晚期NSCLC患者的PFS。

就OS获益情况而言,Yoshioka等^[22]在1项对比分别给予IIIB/IV期或术后复发的EGFR突变的NSCLC吉非替尼或顺铂联用多西他赛的化疗方案作为一线方案的随机III期试验(WJTOG3405试验)患者最终OS获益情况的临床试验中发现,吉非替尼较顺铂联合紫杉醇疗法,一线方案使用过程中患者在OS获益方面未见优势。将患者随机分为2组,分别按照G组: po 吉非替尼250 mg/d,CD组 iv 顺铂80 mg/m²+ iv 多西他赛60 mg/m²,每21天为1个周期,共给药3~6个周期。试验最终纳入172名患者(每组86名患者),G组的生存率为79.1%,CD组

的生存率为68.6%。除此以外,G组中位OS为34.9个月,CD组中位OS为37.3个月($P=0.2070$)。多因素分析确定IIIB/IV期和术后复发为疾病的独立预后因素,风险比(hazard ratio, HR)为0.459($P<0.001$)。而对比IIIB/IV期和术后复发患者中位PFS分别为G组45.5个月和CD组32.8个月。由此可见,在一线治疗中,相较于联用顺铂与多西他赛,单用吉非替尼组没有显示出明显的OS获益;此外,尽管术后复发患者都出现了转移性疾病,但是术后复发患者的OS获益情况优于IIIB/IV期的患者。

1.3 厄洛替尼

厄洛替尼作为EGFR-TKI的第一代靶向抑制剂,于2004年11月在中国上市,在临床治疗中得到了广泛的应用^[5]。

Zhong等^[23]发现在对比厄洛替尼和吉西他滨联合顺铂(GC化疗方案)作为IIIA-N2期晚期EGFR突变阳性的NSCLC患者新辅助疗法获益情况的随机化的开放性II期临床试验中,共纳入有效患者71例,其中厄洛替尼组患者37名(po 厄洛替尼150 mg/d,给药42 d后手术,术后 po 厄洛替尼150 mg/d共12个月或至患者疾病进展),GC化疗组患者34名(进组第1~8天 iv 吉西他滨1250 mg/m²及第1天 iv 顺铂75 mg/m²,3周为1个周期,共2周期,并在切除术后给予同样方案至2个周期),试验的主要结局指标为ORR,次要结局指标为PFS、OS、不良反应的发生和耐受性等。试验结果显示ORR方面,厄洛替尼组为54.1%、GC化疗组为4.3%($P=0.092$);中位PFS方面,厄洛替尼组21.5个月,GC化疗组为11.4个月,两组比较差异显著($P<0.001$)。说明厄洛替尼组患者的PFS值显著提高,展现了良好的获益情况。

1.4 厄洛替尼和吉非替尼安全性及有效性的对比研究

在1项对比厄洛替尼和吉非替尼在晚期NSCLC患者治疗过程中安全性及有效性的III期临床试验中^[24],共纳入256名患者,其中厄洛替尼组128名(po 给药150 mg/d),吉非替尼组128名(po 给药250 mg/d),2组均给药直至患者疾病进展或出现不耐受的不良反应,PFS为主要结局指标。试验结果显示,厄洛替尼与吉非替尼的中位PFS分别为13.0、10.4个月($P=0.108$),中位OS分别为22.9、20.1个月($P=0.250$),响应率(response rate, RR)为56.3%和52.3%($P=0.530$);两组中的3~4级不良反应无显著差异($P=0.172$)。在两药不良反应情况相似的情况下,其疗效及安全性在EGFR(外显子19或21基因)突变的晚期NSCLC患者中无明显差异。因此,

在相关患者的临床方案制定中,当涉及厄洛替尼和吉非替尼的治疗方案选择时,建议应仔细斟酌。

2 ALK重排抑制剂

ALK含有29个外显子,在NSCLC患者中的阳性率为4%~5%^[25-28]。研究表明既往少量或无吸烟史的年轻患者相较其他患者更加容易出现ALK基因突变,且当其突变时,其他驱动基因通常不会发生变异^[29]。

劳拉替尼由辉瑞公司研发,于2018年11月在美国由FDA通过审评批准上市,研究发现其可透过血脑屏障,并在脑内可检出药物活性,适用于伴脑转移的ALK耐药的晚期NSCLC患者^[30-31]。

劳拉替尼作为第三代ALK激酶抑制剂,Solomon等^[32]报道考察了其对ALK阳性突变或者ROS-1阳性突变的晚期NSCLC患者的II期临床试验,将276名患者分为7组:第1组($n=30$):ALK(+),无既往治疗史;第2组($n=27$):ALK(+),既往使用过克唑替尼治疗且无化疗史;第3a组($n=32$):ALK(+),既往使用过克唑替尼治疗且有化疗史;第3b组($n=28$):ALK(+),既往使用过1次非克唑替尼的ALK酪氨酸激酶抑制剂治疗,有无化疗史均可;第4组($n=66$):ALK(+),既往使用过2种ALK酪氨酸激酶抑制剂治疗,有无化疗史均可;第5组($n=46$):ALK(+),既往使用过3种ALK酪氨酸激酶抑制剂治疗,有无化疗史均可;第6组($n=47$):ROS1(+),有相关既往治疗史。试验结果显示,第1组ORR为90.0%,颅内缓释率66.7%;第2组ORR为69.5%;第2~3a组ORR为32.1%,颅内缓释率87.0%;第3b组ORR为90%,颅内缓释率55.6%;第4~5组ORR为38.7%,颅内缓释率53.1%;第2~5组ORR为47.0%,颅内缓释率63.0%。在安全性方面,最常见的不良反应为高胆固醇血症和高三酰甘油血症。其中,高胆固醇血症的总发生率为81%(224/275),3~4级不良反应发生率为16%(43/275);高三酰甘油血症的总发生率为60%(166/275),3~4级不良反应发生率为16%(43/275)。严重不良反应事件发生率为7%(19/225);3%($n=7$)的患者由于治疗相关的不良反应停止治疗。试验中无治疗相关的死亡病例报道。由此可见,劳拉替尼展现了其在ALK阳性突变NSCLC患者(无既往治疗史、既往克唑替尼治疗后续进展、既往二代ALK酪氨酸激酶抑制剂治疗后续进展、既往使用3种ALK酪氨酸激酶抑制剂治疗后续进展)中可观的整体活性及颅内活性,符合其广泛地用于ALK突变患者和中枢

神经渗透作用的报道。因此,劳拉替尼可作为伴有ALK阳性突变的NSCLC患者,尤其是脑转移患者在一线或后续治疗中有效的治疗选择。

3 多靶点酪氨酸激酶抑制剂

多靶点酪氨酸激酶抑制剂通常作用于肿瘤细胞和血管的多个靶点,并对各靶点产生协同作用,通过抑制肿瘤组织血管的生成,从而抑制肿瘤细胞生长^[33-34]。

3.1 安罗替尼

安罗替尼是由正大天晴研发,于2019年5月在中国通过审批予以上市,通过抑制肿瘤血管生成从而抑制肿瘤生长^[35-37]。

Han等^[38]报道了多中心、随机化的关于安罗替尼作为三线治疗方案对于晚期难治性NSCLC患者的II期临床试验,共纳入了117名患者,按照1:1的比例随机分为两组,分别为安罗替尼组($n=60$,*po*安罗替尼12 mg,1次/d,服药2周停药1周,3周1循环)或安慰剂组($n=57$),主要结局指标为PFS。结果显示,安罗替尼组和安慰剂组的中位PFS分别为4.8、1.2个月($P<0.0001$),安罗替尼组延长了患者中位PFS;安罗替尼组和安慰剂组ORR值分别为10%、0%($P=0.028$);中位OS分别为9.3、6.3个月($P=0.2316$);不良反应方面,安罗替尼组的发生频率高于安慰剂组,其中安罗替尼组3~4级不良反应的发生率为21.67%。因此认为安罗替尼作为三线治疗方案对于晚期难治性NSCLC患者在PFS获益方面显著优于安慰剂组,并展现了良好的耐受性。

为进一步探索安罗替尼的相关疗效,Han等^[39]报道了晚期NSCLC患者的三线及以上治疗方案的III期临床试验,从中国的31家三甲医院纳入有效患者439名,按照2:1比例随机分成2组,分别为安罗替尼组(296名,其中女性患者106名、男性患者188名)和安慰剂组(143名,女性患者46名、男性患者97名),安罗替尼组及相关安慰剂组按照*po*给药12 mg、1次/d,服药2周停药1周及3周1循环的方案,主要结局指标为OS,次要结局指标为PFS、ORR及安全性等。试验结果显示:安罗替尼组和安慰剂组的中位OS分别为9.6、6.3个月($HR=0.68$, $P=0.002$);安罗替尼组和安慰剂组的中位PFS分别为5.4、1.4个月($HR=0.25$, $P<0.001$);安罗替尼组最常见的3级及以上的不良反应为高血压和低钠血症。根据该试验结果可以发现,安罗替尼组的患者在中位OS方面和中位PFS方面都获得了明显的改善;除此以外,安罗替尼对于晚期NSCLC患者表现出了

良好的耐受性并展现出了其用于相关患者三线及以上治疗方案的潜力。

3.2 舒尼替尼

舒尼替尼由辉瑞公司研发,2006年在美国通过审查上市,于2007年在中国上市;其具有抗肿瘤和抗血管生成作用,主要以血管内皮生长因子受体、c-Kit、PDGFR- α 受体、PDGFR- β 等受体为靶点发挥作用^[40]。

Baggstrom等^[41]的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验研究中,对比铂类联合化疗后使用舒尼替尼作为维持疗法对于晚期IIIB/IV期NSCLC患者疗效。共计纳入晚期经4个周期的一线铂类双重化疗(是否使用贝伐单抗均可)的无进展的晚期NSCLC患者210名(其中10名患者未接受维持治疗:4名接受安慰剂治疗,6名接受舒尼替尼治疗)。试验开始时患者被随机分组分别接受舒尼替尼(37.5 mg/d)或安慰剂治疗,治疗持续至不可接受的不良反应或疾病进展或患者死亡等情况发生,主要结局指标为PFS。结果显示:舒尼替尼和安慰剂的中位PFS分别为4.3、2.6个月(HR=0.62, $P=0.0006$);舒尼替尼和安慰剂的中位OS分别为11.7、12.1个月,两组比较无统计学意义($P=0.89$);不良反应方面,舒尼替尼组患者3~4级不良反应发生率大于5%的为疲劳(25%)、血小板减少(12%)、高血压(12%)、皮疹(11%)、黏膜炎(11%)、嗜中性白细胞减少(7%)以及贫血(6%),安慰剂组无相关的不良反应发生;5级不良反应方面,舒尼替尼组共报告3例(分别为1例出血事件、1例肺部相关事件、1例死亡),安慰剂组报告2例(1例为肺部相关事件、1例为血栓栓塞)。总的来说,舒尼替尼作为维持疗法是安全的并增强了IIIB/IV期NSCLC患者的PFS,但是并未对患者的总生存期产生影响。从目前已有的舒尼替尼对患者总生存期的结果来看,该研究认为舒尼替尼没有进一步研究的空间。

3.3 阿西替尼

阿西替尼于2015年4月在中国批准上市,主要以VEGFR受体、c-Kit受体和PDGFR- β 受体为靶点,在VEGFR相关通路展现出了良好的抑制能力^[42-43]。

Twelves等^[44]报道在1项随机化的多中心、开放性的关于晚期NSCLC的II期临床试验中,使用阿西替尼联合紫杉醇及卡铂对比贝伐单抗联合紫杉醇及卡铂治疗作为一线治疗方案,按照辅助疗法及性别对IIIB/IV期NSCLC患者(有效纳入118名患

者)进行1:1随机化分层,分别给予阿西替尼(58名患者,5 mg/次,2次/d)或贝伐单抗(60名患者,15 mg/kg,1次/3周),两组均给予紫杉醇(200 mg/m²,1次/周)或卡铂(AUC=6 mg·min/mL,1次/3周)。该试验在初步分析后中断。初步分析结果显示,阿西替尼联合疗法与贝伐单抗联合疗法的中位PFS分别为5.7、6.1个月($P=0.64$),阿西替尼联合疗法与贝伐单抗联合疗法的中位OS分别为10.6、13.3个月($P=0.70$),未见显著提高;2组的ORR分别为29.3%、43.3%;主要的3~4级不良反应包括嗜中性白血球减少症(28% vs 20%)、疲劳(14% vs 7%)以及高血压(14% vs 7%)等。该研究认为相较于贝伐单抗联合疗法,阿西替尼联合方案的使用引起患者3~4级不良反应发生率相对更高,由此可见阿西替尼疗法并没有改善疗效,且耐受性较差,临床使用时应予以慎重考虑。

4 结语

在国内外众多的关于NSCLC的临床试验中,一些靶向治疗方案的加入使患者的用药方案更加个体化,且具有针对性,在临床使用过程中展现出了良好的生存获益。其中,一些靶向药物在近年来取得的研究成果值得引起重视。

4.1 临床研究结果的启示

首先,在EGFR-TKI方面,奥希替尼取得的研究成果令研究者为之振奋^[14-16],其为患者带来的突出生存获益,即有效延长了PFS和OS,使其在NSCLC指南中的地位由三线用药,跃居为一线用药;此外针对诸如有关不同EGFR-TKI之间安全性和有效性对比的临床试验研究也在进行,部分试验也取得阶段性结果,如厄洛替尼与吉非替尼的比较^[24],临床上可用以参考。

其次,发生脑转移的NSCLC患者,由于血脑屏障的存在使得相关药物在脑内的作用受到限制,而在ALK重排抑制剂方面,劳拉替尼表现出较好的颅内活性,也为伴脑转移的NSCLC患者带去了更多的选择和福音^[32]。

最后,在多靶点抑制剂方面,越来越多的多靶点抑制剂投入到临床使用中,多以三线及以上用药为主。在有关安罗替尼的II期和III期临床试验中^[38-39],均可见明显的PFS和(或)OS受益,为三线及以上NSCLC患者带去了更多的用药选择;在舒尼替尼的相关临床试验中^[41],研究人员发现由于并未对患者总生存期的延长产生影响,认为舒尼替尼没有进一步研究的空间,对于相关临床研究及基础

研究的工作无疑也提供了很好的参考与警示;同样,在阿西替尼的临床试验中^[44],该试验的研究者发现阿西替尼疗法没有改善疗效,且耐受性差,临床使用时应予以慎重考虑。

由此可见,相关临床试验的稳步开展与进行的确为临床用药提供了更多的证据支撑。此外,由阿西替尼和舒尼替尼等临床试验的试验结果也可以看出,研究者对一些靶向药物的药效研究中,得到的临床获益并不显著或突出的试验结果同样对相关的科研工作具有一定的指导意义。

4.2 临床研究应注意的问题

尽管目前关于NSCLC靶向治疗药物的临床研究取得一定进展,但是也存在一些问题,应辩证地看待这些问题以及可能隐含的问题。

一方面,近年来国内外的各项有关NSCLC药物如火如荼地开展,同时一些药物的临床试验结果也取得了可喜的成绩,然而针对目前关于NSCLC药物疗效的问题仍有很多亟待后续研究者解决和讨论的问题。例如,(拟)新上市药物的联合用药效果,无论是其与铂类药物的疗效对比,或是与常见的一线或二线用药方案的对比都还需要进一步探索研究。其次,对新药在NSCLC患者临床上有争议的问题,如其用药顺序的问题(是否有可能在一线治疗方案失败后就采取新的相关药物介入?或是在相关二线药物无效时介入新药疗法?哪种方案对患着未来长期的病情改善效果更好?)是否有机会通过多种用药方案的合理使用,使得NSCLC患者的用药管理趋向慢病管理化?因此,从根本上改善NSCLC患者的生存状态和生存质量,使NSCLC患者的常态走向慢病状态,而非高死亡率的危急状态,显得尤为关键。

另一方面,NSCLC药物的不良反应问题也值得引起重视。临床一些靶向药物确实展现出了优良的临床获益,但是肿瘤患者身体虚弱,其发生的不良反应却令患者苦不堪言。如何通过建立有效临床应对或预防机制改善相关不良反应的发生,如何通过及时的干预措施避免NSCLC患者相关不良反应的进展(避免进展为严重的不良反应),从而最大限度地减轻NSCLC患者的痛苦显得尤为重要。因此,对NSCLC相关药物不良反应的探索的重要性也是毋庸置疑的。

除此以外,目前对NSCLC靶向治疗方案仍存在一些争议,需要相关研究者共同解决和讨论。首先,在临床相关治疗方案制定时,常对吉非替尼以

及涉及厄洛替尼的用药选择存在困惑,而研究结果显示^[24],二者的疗效在晚期NSCLC(EGFR外显子19或21基因突变)患者中的疗效和安全性方面无显著差异,因此在涉及这两种药物使用时,期待相关医药工作者将相关结果作为参考,以制定更加完善且适合患者的治疗方案^[14]。其次,由于血脑屏障的存在,NSCLC患者伴有脑转移发生的治疗仍是临床治疗中的棘手问题,因此仍需要更多的可用于伴有脑转移NSCLC患者的药物的研发和探索,从而延缓相关的疾病进展和改善其生活状态。最后,多靶点酪氨酸激酶抑制剂方面也依旧存在一些问题亟待讨论和处理,如是否多靶点酪氨酸激酶抑制剂的加入会更易引发NSCLC患者耐药及其他不良反应事件的发生;相关多靶点抑制剂是否可以用于二线用药方案当中及相关临床试验的探索;是否有更多的临床用药方案可以用来预防严重的(3~4)级不良反应的发生发展及患者耐药的产生等。

综上,随着近几年来新的靶向药物投入临床使用及其数量的增加,更多的临床方案被纳入进相关指南中,探索NSCLC靶向用药,对控制疾病进展和提高患者生存质量以及对指导临床合理用药具有重要的现实意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jiang J, Huang L, Liang X, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Acta Oncol, 2011; 50(4): 582-588.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] Li N, Ou W, Ye X, et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage III A-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(6): 2091-2096.
- [4] Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1675-1684.
- [5] Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [S]. 2019.
- [6] 2020 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 [S]. 2020. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Non-Small Cell Lung Cancer [S]. 2020.
- [7] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer

- statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [8] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63: 11-30.
- [9] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 1: E359-E386.
- [10] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [11] Finlay M R, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor [J]. J Med Chem, 2014, 57(20): 8249.
- [12] Ward R A, Anderton M J, Ashton S, et al. Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR) [J]. J Med Chem, 2013, 56 (17): 7025-7048.
- [13] Ramalingam S S, Yang J C, Lee C K, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(9): 841-849.
- [14] Yang J C, Ahn M J, Kim D W, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(12): 1288.
- [15] Mok T S, Wu Y L, Ahn M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629.
- [16] Ramalingam S S, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (1): 41-50.
- [17] 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): 104-105.
- [18] Patil V M, Noronha V, et al. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR mutated advanced lung adenocarcinoma [J]. ESMO Open, 2017, 2(1): 1-9.
- [19] Mok T, Wu Y L. Phase III, gefitinib or carboplatin-paclitaxel in plmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [20] Sun J M, M D, Lee K H, et al. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patient with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSGLU08-01) [J]. Cancer, 2012, 118(24): 6234-6242.
- [21] Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 115-123.
- [22] Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1978-1984.
- [23] Zhong W Z, Chen K N, Chen C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage III A-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2235-2245.
- [24] Yang J J, Zhou Q, Yan H H, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations [J]. Br J Cancer, 2017, 116(5): 568-574.
- [25] Johung K L, Yeh N, Desai N B, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis [J]. J Clin Oncol, 2016, 34: 123-129.
- [26] Kang H J, Lim H J, Park J S, et al. Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma [J]. Respir Med, 2014, 108: 388-394.
- [27] Fallet V, Cadranet J, Doubre H, et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status [J]. Eur J Cancer, 2014, 50: 1239-1246.
- [28] Chia P L, Mitchell P, Dobrovic A, et al. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors [J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 423-432.
- [29] Grande E, Bolos M V, Arriola E. Targeting oncogenic ALK: a promising strategy for cancer treatment [J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(4): 569-579.
- [30] Solomon B J, Kim D W, Wu Y L, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(22): 2251-2258.

- [31] Zhu V W, Upadhyay D, Schrock A B, et al. TPD52L1-ROS1, a new ROS1 fusion variant in lung adenosquamous cell carcinoma identified by comprehensive genomic profiling [J]. Lung Cancer, 2016, 97: 48-50.
- [32] Solomon B J, Besse B, Bauer T M, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1654-1667.
- [33] Tiseo M, Franciosi V, Ardizzoni A. Multi-target inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Ann Oncol, 2006, 17(Suppl 2): ii55-ii57.
- [34] Herbst R S. Role of novel targeted therapies in the clinic [J]. Br J Cancer, 2005, 92(Suppl 1): S21-S27.
- [35] Zhong C C, Chen F, Yang J L, et al. Pharmacokinetics and disposition of anlotinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in experimental animal species [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39: 1048-1063.
- [36] 谷耀伟, 李 箐, 宋丽杰. 安罗替尼联合AP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1869-1873.
- Gu Y W, Li Z, Song L J. Clinical study on anlotinib combined with AP chemotherapy regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Drugs Clin, 2020, 35(9): 1869-1873.
- [37] Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor [J]. Cancer Sci, 2018, 109(4): 1207-1219.
- [38] Han B, Li K, Zhao Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302) [J]. Br J Cancer, 2018, 118(5): 654-661.
- [39] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1569-1575.
- [40] 张 坦, 王艺瞳, 方 翼. 非小细胞肺癌靶向治疗药物的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 1054-1057.
- Zhang T, Wang Y T, Fang Y. Research status of targeted agents for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(11): 1054-1057.
- [41] Baggstrom M Q, Socinski M A, Wang X F, et al. Maintenance sunitinib following initial platinum-based combination chemotherapy in advanced-stage III B/IV non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study-CALGB 30607 (Alliance) [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(5): 843-849.
- [42] Houk B E, Bello C L, Poland B, et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(2): 357-371.
- [43] Lankheet N A, Knapen L M, Schellens J H, et al. Plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors imatinib, erlotinib, and sunitinib in routine clinical outpatient cancer care [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(3): 326-334.
- [44] Twelves C, Chmielowska E, Havel L, et al. Randomised phase II study of axitinib or bevacizumab combined with paclitaxel/carboplatin as first-line therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2014, 25(1): 132-138.

[责任编辑 李红珠]