

· 综述 ·

精准医疗背景下化疗在ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌治疗中的作用

梁岚, 陈维领, 周向东

陆军军医大学第一附属医院呼吸内科, 重庆 400038

摘要: 肺癌中非小细胞肺癌(NSCLC)占80%~85%,近十年NSCLC的治疗获得了长足发展,迎来个体化精准治疗的新时代。在这样的背景下,化疗仍是ⅢB/Ⅳ期NSCLC病患治疗的基石,对于驱动基因阴性的患者,以含铂的双化疗方案为主。对于驱动基因阳性的患者,化疗联合靶向药物可提高其疗效,且可以在出现靶向耐药后联合使用,改善患者的生存期。化疗药物同时联合免疫检查点抑制剂治疗可给患者带来生存获益。在ⅢB/Ⅳ期NSCLC患者的治疗中,化疗仍有不可撼动的作用。

关键词: 非小细胞肺癌; 化疗; 靶向治疗; 抗血管生成药物治疗; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 免疫原性

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1121-03

肺癌多种病理类型中非小细胞肺癌(NSCLC)占80%~85%。1964年,当美国临床肿瘤学会(ASCO)成立时,没有任何系统疗法能够改善肺癌患者的预后。在随后的几十年里进行的临床研究逐渐发现了可以减轻症状、延长寿命的药物和药物组合(即化疗)。随着靶向治疗的进一步推进,免疫治疗的新兴发展,ⅢB/Ⅳ期NSCLC病患的治疗策略由传统的化疗迎来了个体化精准医疗的新时代。在这样的环境下,NSCLC的传统化学治疗是不是会被慢慢边缘化,就此退出历史舞台呢?本文试图从ⅢB/Ⅳ期NSCLC患者当前的几种治疗模式中分析和阐述,化疗仍是ⅢB/Ⅳ期NSCLC患者治疗方案中的基石。

1 驱动基因阴性的ⅢB/Ⅳ期NSCLC病患的治疗

目前随着靶向治疗的深入开展,基因检测已成为NSCLC患者治疗方案选择的重要依据,对于检测阴性又无手术机会的晚期NSCLC患者,治疗方案的选择仍是以含铂为基础的双药化疗方案为主,其治疗的有效率约为30%,中位生存期在8~12个月,1年生存率仅为40%。后续选择化疗维持或调整为二线化疗方案继续治疗,进一步改善了晚期NSCLC患者的结局^[1-2]。随着化疗药物的发展,如培美曲塞等化疗药物的广泛应用也提高了非鳞NSCLC驱动基因阴性患者治疗的有效率,患者的生活质量得到明显改善,生存率得到提高。

2 驱动基因阳性的ⅢB/Ⅳ期NSCLC病患的治疗

2.1 一线治疗——化疗联合靶向

如今靶向治疗已得到各大权威指南的推荐,并被人们广泛认可,那么对于合适的患者一线使用靶向药物已成为大势所趋。而因化疗具有“广覆盖”的特性,将其作为治疗的基础,与靶向药物的联合使用已成为目前多项研究关注的焦点。

在2011年,我国的OPTIMAL研究中,其亚组分析指出采用联合治疗方案(靶向药物+化疗)的人群总生存期(OS)远远超过了只采用靶向药物单药治疗的人群,生存期分别为30.4个月和20.7个月^[3-4]。中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南(2017.V1)推荐:厄洛替尼/吉非替尼与化疗联合(交替或同步)可作为有表皮生长因子受体(EGFR)突变且体力状况(PS)0~1分的患者一线治疗的可选策略,证据级别2A类^[5]。对于有EGFR突变位点的患者,有研究表明,一线治疗方案选用培美曲塞二钠联合吉非替尼,与单独使用吉非替尼比较显著延长了患者的无进展生存期(PFS)(16.2个月 vs 10.9个月,HR=0.66,95%CI:0.47~0.93)^[6]。同时对EGFR突变研究中的亚组分析也发现,一线使用厄洛替尼交替化疗与安慰剂交替化疗比较,显著改善了PFS(16.8个月 vs 6.9个月,HR=0.25,P=0.000)和OS(31.4个月 vs 20.6个月,HR=0.48,P=0.009)^[7-8]。

2.2 二线治疗——靶向药物耐药后联合化疗

随着靶向治疗在NSCLC医治进展方面的突飞猛进,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的医治范围囊括了ⅢB/Ⅳ期NSCLC的一、二、三线治疗^[9-10],甚至是后期的维持治疗,但病患早晚均会出现疾病进展,且大多数病患是在使用EGFR-TKI治疗时间达14~18个月时出现,可能与机体耐药有关^[11-14]。有一些研究观察发现肿瘤细胞在发生获得性耐药时是不均一的,其中有部分细胞对EGFR抑制剂耐药,但还有一部分细胞对EGFR抑制剂存在敏感性^[14-15]。另有研究表明,在机体肿瘤细胞产生耐药后,若突然停止EGFR-TKI的使用,会使进展更为迅速,甚至导致短期内死亡,称为“疾病爆发”^[13]。因此有学者提出对于缓慢进展或耐药的患者,不需要立即停用EGFR-TKI,那么靶向耐药后的下一步治疗方案该如何选择呢?

有研究发现,有 EGFR 突变的病患且经 EGFR-TKI 治疗后逐渐出现进展的 III B/IV 期 NSCLC 病患的后续医治上,EGFR-TKI 联合化疗相比单纯化疗,其有效性、安全性均体现出优势^[13]。对于有 EGFR 突变的肺腺癌病患,在出现厄罗替尼或吉非替尼获得性耐药后,为避免突然停药引起疾病爆发,一般会建议患者继续使用原 TKI,为改善疗效可同时联合传统化疗^[8]。在一项病例对照研究中,TKI 联合化疗与不再采用 TKI 医治相比,其进展后 OS(14.5 个月 vs 2.0 个月)与确诊肺癌 OS(54.5 个月 vs 28.3 个月)均有显著改善。IMPRESS 研究结果表明,如出现广泛进展,含铂双药化疗应继续作为一线吉非替尼耐药后疾病进展患者的标准治疗。在患者耐受的情况下,可考虑再次活检,明确耐药机制。目前研究显示,EGFR-TKI 耐药大致可分为 4 类:(1)出现 T790M 耐药突变;(2)旁路激活,如 HER2、c-MET 扩增等;(3)表型改变,如向小细胞肺癌转化,上皮细胞向间叶细胞转化(EMT);(4)下游信号通路激活。

3 化疗联合抗血管生成药物

最早产生通过抗血管生成治疗肿瘤的设想的是 Folkman,他在 1971 年系统阐述了新生血管形成与发生肿瘤转移的关系^[16]。2004 年贝伐珠单抗成为第一个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床的抗血管生成的靶向药物。有 III 期临床研究显示,贝伐珠单抗联合化疗使用可使晚期非鳞 NSCLC 病患的中位无进展生存期(mPFS)明显延长,并且第一次使晚期非鳞 NSCLC 病患的中位总生存期(mOS)超过 13 个月^[17]。另有研究表明,中国晚期非鳞或复发 NSCLC 患者,一线贝伐珠单抗 + 紫杉醇卡铂,对比安慰剂 + 紫杉醇卡铂,显著改善 PFS(9.2 个月 vs 6.5 个月,HR = 0.40, P = 0.001)和 OS(24.3 个月 vs 17.7 个月,HR = 0.68, P = 0.015)^[18]。该药已获得 FDA 和中国食品药品监督管理局(CFDA)等全球广泛批准。

中国医学科学院肿瘤医院在 2002 年展开的 II 期临床研究表明,在 NP 方案(长春瑞滨 + 顺铂)化疗的基础上联合应用重组人血管内皮抑制素(恩度,该药物是国内学者在内源性血管生成抑制因子——内皮抑素的基础上,采用基因重组技术开发的多靶点新型抗血管生成药物)对 III B/IV 期肺癌具有良好疗效,随后该团队进行的 III 期临床研究,得出结论证实恩度与 NP 方案联合对初次治疗和复治的 III B/IV 期 NSCLC 病患都有较好的治疗效果,同时安全性良好^[16],其长期随访结果显示联用恩度的患者较单用 NP 方案的患者 mOS 延长 4 个月^[19],进一步确定了这种联合治疗方案的远期预后价值,目前中国版肺癌诊疗指南已将其推荐为晚期 NSCLC 的一线用药。

4 化疗在免疫治疗中的作用

NSCLC 中非腺癌患者由于较为有效的靶向药物治疗很少,目前只能取得有限的总生存期获益^[20],而随着逐渐加深的对免疫系统的认识和研究,近年来开发的一些免疫检查点抑制剂,已在一部分 NSCLC 病患身上证明其治疗效果,且不

限于肺腺癌等特定的病理类型。同时近年来对化学治疗药物的研究,发现部分化学治疗药物对免疫具有调节功能。

4.1 化疗与免疫检查点抑制剂的联合使用 研究发现,肿瘤细胞通过免疫系统丧失部分能力来逃避肿瘤免疫^[21]。肿瘤免疫逃逸的机制之一是肿瘤可通过表达免疫检查点分子抑制 T 细胞激活。免疫检查点(checkpoint)是表达与包括 T 淋巴细胞表面上的分子,通过抑制或者刺激信号来调节对抗原的免疫反应。当前肺癌中研究最广泛的两个免疫检查点是细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)和程序性死亡受体 1(PD-1)。这两种受体的激活都可能引起免疫反应的下调和抑制^[22]。

CTLA-4 是 T 淋巴细胞的一种负调节器,可影响 T 淋巴细胞的免疫效应^[23]。Ipilimumab 是针对 CTLA-4 的全人源化单克隆抗体,其与 CTLA-4 结合起来可影响后者与其配体(CD80/CD86)之间的相互作用。已有一项 II 期临床试验评估 Ipilimumab 与紫杉醇与卡铂联合使用作为一线治疗方案应用于晚期 NSCLC 的治疗效果,证实患者可取得临床获益^[24]。有研究表明,紫杉醇 + 卡铂联合 Ipilimumab,与单纯应用紫杉醇和卡铂相比,患者的不良反应轻微,可耐受^[25]。

对于将 PD-1 的抑制剂用于一线治疗,其限定条件为程序性死亡配体 1(PD-L1)蛋白表达 > 50%,而研究表明,其与培美曲塞二钠联用,无论 PD-L1 蛋白表达如何,患者均能从中获益,一线 PFS 可以达到 19 个月^[26],已获得 FDA 批准。目前关于 PD-1 的抑制剂一线联合化疗使用,国内已有多个研究正在进行当中,其安全性及治疗的有效性将进一步得到证实。

4.2 化疗药物对免疫的调节作用 大多数化疗药物对于免疫系统存在不同程度的抑制,造成免疫细胞不同程度的降低。然而,近年来研究证实部分化疗药物除直接的细胞毒作用外,可通过改变肿瘤细胞免疫途径的某个环节在杀死细胞的同时会发挥免疫原性的作用,产生免疫原性的细胞死亡(ICD)^[27],实现抗肿瘤作用。已有研究表明许多在临床上广泛使用的传统化疗药物具有免疫原性,如博来霉素^[28]、环磷酰胺^[29]、阿霉素^[30]、奥沙利铂^[31]。同时晚期 NSCLC 患者化疗的一线药物——吉西他滨也被证实具有免疫原性。许斌等^[32]用吉西他滨分别作用在离体与在体的肿瘤细胞,结果发现在动物体内与体外抗肿瘤效果不具有相关性,而与肿瘤的免疫原性相关。随着对化疗药物的深入研究,已经发现除吉西他滨外紫杉烷类、环磷酰胺、氟尿嘧啶、多柔比星等多种化疗药物均有免疫调节作用。

5 小结

化疗可以改善晚期 NSCLC 患者的症状,延长寿命,安全地与驱动基因阳性患者的靶向药物联合使用,提高其疗效,也可在出现靶向药物耐药后联合使用,延长病患的生存期。化疗药物本身具有重要的免疫调节作用,可以增强细胞毒性 T 细胞的抗癌活性,一线联合免疫检查点抑制剂治疗可给患者带来生存获益。在这个精准医学治疗的年代,化疗仍是 III B/IV 期 NSCLC 患者全程治疗中不可缺少的部分。

参考文献

[1] Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung

- cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 Suppl 5: v1 - v27.
- [2] Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(s4): iv1 - iv21.
- [3] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735 - 742.
- [4] 陈申, 马锐. 化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的地位和价值 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(9): 737 - 741.
- [5] 吴一龙, 程颖, 周清, 等. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肺癌诊疗指南 (2017. V1) [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [6] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3258 - 3266.
- [7] Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 777 - 786.
- [8] 王启明. 精准医学背景下肺癌化疗的新角度和新思考 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(11): 1151 - 1154.
- [9] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380 - 2388.
- [10] 王芳, 王德全, 柳江. 晚期 NSCLC 患者一线 EGFR-TKI 治疗失败后原 TKI 联合化疗的临床观察 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(8): 14 - 16.
- [11] 李剑英, 吴晓敏, 何灵慧, 等. EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR-TKI 获得性耐药的晚期非小细胞肺癌疗效分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(6): 462 - 466.
- [12] 李鹏. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂质量晚期非小细胞肺癌疗效的预测及监测因素研究 [D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [13] 张裘, 沈倩. EGFR 突变阳性且经 EGFR-TKI 治疗后缓慢进展的晚期非小细胞肺癌患者联合化疗对疗效的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(11): 1105 - 1107.
- [14] 王惠临, 宋向群, 周韶璋, 等. EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR-TKI 获得性耐药晚期非小细胞肺癌的临床分析 [J]. *广西医学*, 2014, 36(11): 1532 - 1534.
- [15] Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(90): 90ra59.
- [16] 李里, 张世军, 姜秋颖. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗肺癌的临床研究进展 [J]. *癌症进展*, 2017, 15(3): 234 - 237.
- [17] Reck M, Von JP, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer; results from a randomised phase III trial (AVAiL) [J]. *Annals Oncol*, 2010, 21(9): 1804 - 1809.
- [18] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197.
- [19] Sun Y, Wang JW, Liu YY, et al. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase III trial: endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2013, 4(4): 440 - 448.
- [20] 吴颖芳, 王懿娜. 非小细胞肺癌免疫治疗的临床研究进展 [J]. *浙江医学*, 2017, 39(2): 133 - 138.
- [21] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646 - 674.
- [22] Thomas A, Jakopovic M. Immunotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(8): 1061 - 1064.
- [23] Swanson MS, Sinha UK. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer-review of current data [J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(1): 12 - 15.
- [24] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2046 - 2054.
- [25] 胡章国, 周严, 刘显勋, 等. Ipilimumab 联合化疗治疗晚期肺鳞癌的单中心安全性观察 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(1): 31 - 35.
- [26] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497 - 1508.
- [27] 尹利梅, 庞琛, 卢轴. 放疗联合免疫治疗的生物学基础及研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(22): 1151 - 1154.
- [28] Bugaut H, Bruchard M, Berger H, et al. Bleomycin exerts ambivalent antitumor immune effect by triggering both immunogenic cell death and proliferation of regulatory T cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65181.
- [29] Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, et al. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 768 - 778.
- [30] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 54 - 61.
- [31] Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin [J]. *Oncogene*, 2010, 29(4): 482 - 491.
- [32] 许斌, 张倩玉. 吉西他滨在恶性肿瘤治疗中的免疫调节作用 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(23): 3293 - 3296.