

## ·临床肿瘤研究进展·

[编者按] 肿瘤领域的专业人员一直在不断地寻找更新、更好、更合理的诊治方法,以改善肿瘤患者的预后和生活质量。近年来,肿瘤的治疗取得了很大的进步,得益于多年来多学科的团队协作和一些重要的研究成果。为了进一步推动肿瘤的临床研究,促进学术交流,本刊组织广东省人民医院肿瘤中心肺癌、乳腺癌、血液肿瘤、胃肠肿瘤、头颈部肿瘤、儿童血液肿瘤、淋巴瘤专科的学科带头人,总结各自学科2015年临床肿瘤研究最有影响力、能改变临床实践的研究成果,刊于本刊新设的“临床肿瘤研究进展”栏目中,希望这些文章的刊出能让更多的肿瘤临床医生和患者受益,敬请关注。

# 2015年改变肺癌临床实践的研究进展

张一辰, 周清, 吴一龙

(广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院、广东省肺癌研究所,广州510080)

[关键词] 肺癌;研究进展;临床试验

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.2016.01.002

2015 Research Advance in Lung Cancer Clinical Practice//

ZHANG Yi-chen, ZHOU Qing, WU Yi-long

**Key words:** lung cancer; research advances; clinical trials

**Authors' address:** Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou 510080, China

2015年是肺癌的诊断、治疗百花齐放、硕果累累的一年,诊断分期、免疫治疗和靶向治疗都有崭新的突破。本文将对过去一年内已发表的肺癌相关文献以及国际学术会议中的重要肺癌研究进展报告做一综述。

## 1 新TNM分期——有亮点也有遗憾

2015年国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)提出了肺癌第8版TNM分期,中国、日本、韩国为制定本版分期作出了重要贡献,提供了10 294例

(79%)临床分期和23 838例(79%)病理分期的患者数据。目前的数据显示,腺癌已成为最常见的病理类型,在临床和病理分期中均占到64%,鳞癌在临床和病理分期中占25%和27%。在新版T分期中,最大的变化是把肿瘤大小划分得更细,每厘米划分为一个档次:T1分期细分为T1a( $\leq 1$  cm)、T1b( $> 1$  cm且 $\leq 2$  cm)和T1c( $> 2$  cm且 $\leq 3$  cm),T2分期细分为T2a( $> 3$  cm且 $\leq 4$  cm)和T2b( $> 4$  cm且 $\leq 5$  cm),T3为肿瘤最大径 $> 5$  cm且 $\leq 7$  cm,T4则定义为肿瘤最大径 $> 7$  cm<sup>[1]</sup>。N分期保留了第7版N0~N3的分期法,是否进一步根据转移淋巴结数目将各N分期细化到N1a、N1b、N2a、N2b、N3还需要更多数据支持<sup>[2]</sup>。新版M分期保留了第7版胸腔内转移定义为M1a,更重要的亮点是,将胸腔外远处转移细分为M1b(单个器官单个转移灶)和M1c(单个器官或多个器官的多个转移灶),而M1b的患者能从局部治疗中得到生存获益<sup>[3]</sup>,因此,本次将M分期的细化对临床治疗决策具有更好的指导意义。总体而言,新版分期更为精确,对临床实践具有较好的指导意义,但相对第7版分期更加繁琐。比较遗憾之处是,对临床治疗决策影响更大的因素——驱动基因状态没有被纳入本版分期中,目前的分期仍然被定位为“解剖分期”而不是“分子分期”。对于亚裔驱动基因高表达的群体来说,我们更加期待兼顾解剖与分子的新分期。

[作者简介] 张一辰(1991-),女,沈阳人,医学硕士,主要研究方向为肺癌的多学科综合治疗。

[通讯作者] 吴一龙, Tel: 020-83827812; E-mail: syylwu@live.cn

## 2 免疫治疗——从水中望月到花开蒂落

2015年肺癌治疗的一项重要突破是免疫哨卡治疗药物正式获批进入临床。随着以Opdivo (Nivolumab) 和 Keytruda (Pembrolizumab) 为代表的PD-L1抑制剂在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 治疗中成功获批, 肺癌免疫治疗的时代已经到来。Checkmate 017是在晚期肺鳞癌二线治疗中对比Nivolumab与多西紫杉醇疗效的Ⅲ期随机对照研究, 结果显示Nivolumab组的中位总生存期 (overall survival, OS) 较多西紫杉醇组延长了3个月(9.2个月 vs. 6.0个月,  $P < 0.001$ ), 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 也显著延长(3.5个月 vs. 2.8个月,  $P < 0.001$ ), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 显著提高(20% vs. 9%,  $P=0.008$ )<sup>[4]</sup>。Checkmate 017的姐妹试验Checkmate 057对比了Nivolumab与多西紫杉醇二线治疗晚期非鳞癌的疗效, 也证实了Nivolumab可以延长中位OS(12.2个月 vs. 9.4个月,  $P=0.002$ )并提高ORR(19% vs. 12%,  $P=0.02$ ), 但两组间PFS无显著差异<sup>[5]</sup>。基于这两个试验, FDA于2015年3月批准了Nivolumab在以铂类为基础治疗失败后的晚期肺鳞癌患者中的应用, 2015年10月又将适应证扩大至晚期NSCLC。同样是PD-L1抑制剂, Pembrolizumab治疗晚期NSCLC的Ⅰ期多中心研究KEYNOTE-001的设计理念与Nivolumab的非选择人群不同, KEYNOTE-001选择了PD-L1表达阳性的患者入组, 结果提示, 总体患者的ORR为19.4%, 中位PFS为3.7个月, 中位OS为12个月, 而在PD-L1表达 $\geq 50\%$ 的患者中, ORR达到45.2%, 中位PFS为6.3个月, 中位OS截止目前尚未达到<sup>[6]</sup>。基于KEYNOTE-001的研究结果, Pembrolizumab获批用于既往治疗失败的PD-L1表达阳性的晚期NSCLC患者。纵观上述免疫哨卡抑制剂的研究结果, 可以说, 目前的免疫哨卡抑制剂尚不是精准治疗, 其一表现在免疫治疗的ORR、PFS、OS显著低于分子靶向治疗的数据, 其二表现在目前尚缺乏明确的指标选择获益人群。不够精准的根本原因在于肿瘤微环境以及人体免疫系统的复杂性, 免疫逃避不仅仅是PD-1/PD-L1通路的活化, 免疫激活也不仅仅是抑制免疫逃避。从生存曲线上看, 免疫治疗疗效存在“平台期”, 也就是说部分患者能够从免疫治疗中得到长久的生存获益, 如何更准确地选择靶向人群是

促进免疫治疗迈向精准治疗的必经之路, 正如非选择人群的Nivolumab有效率为20%, 而PD-L1高表达人群的Pembrolizumab有效率则达到45.2%, 可见, 如果能找到准确的生物标志物, 将会避免免疫治疗成为“试错治疗”。

## 3 EGFR TKI——新药登场, 明智选择

2015年肺癌治疗的另一个重要事件是第三代表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 正式获批。三代EGFR TKI家族中的明星Osimertinib (AZD9291) 在2105年4月登上了新英格兰医学杂志, AURU研究是该药的Ⅰ期剂量递增型研究 (剂量递增从20 mg至240 mg, 每日一次) 和扩展队列研究, 在EGFR敏感突变阳性、既往EGFR TKI耐药后NSCLC患者中显示了卓越疗效, 纳入的253例晚期NSCLC患者中, ORR为51%。其中127例T790M突变阳性患者的ORR达到64%, 61例未检测出T790突变患者的ORR也有21%, 该研究未发现剂量限制性毒性, 最常见的不良反应有: 腹泻(47%)、红疹(40%)、恶心(22%)<sup>[7]</sup>。2015年底, FDA批准AZD9291用于治疗T790M阳性、既往EGFR TKI治疗失败的晚期NSCLC。随着二代、三代EGFR TKI的相继获批, 如何从全程管理的角度进行明智选择显得尤为重要。对于一代EGFR TKI, 吉非替尼和厄洛替尼孰优孰劣争论已久。CTONG0901是在中国开展的一项比较吉非替尼和厄洛替尼治疗EGFR19或21突变晚期NSCLC的Ⅲ期随机对照临床研究。结果显示, 二者的PFS(13.0个月 vs. 10.4个月,  $P=0.108$ )、OS(22.9个月 vs. 20.1个月,  $P=0.250$ )、ORR(56.3% vs. 52.3%,  $P=0.530$ )均无显著差异<sup>[8]</sup>。另一项比较厄洛替尼与吉非替尼的日本临床研究WJOG5108L也报道了相似的结论<sup>[9]</sup>。至此, 两个一代EGFR TKI之间持续了多年的优劣之争似乎可以就此尘埃落定, 与此同时, 二代、三代EGFR TKI与一代EGFR TKI之间的一线地位之争则更加白热化。在2015年最后一个国际会议——ESMO Asia上发布了阿法替尼与吉非替尼头对头比较的前瞻性、随机、ⅡB期临床研究LUX-Lung 7的结果, LUX-Lung 7试验对比阿法替尼和吉非替尼在未接受过治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者的疗效与安全性, 该研究共入组319例携带常见EGFR突变(Del19或L858R)的晚期NSCLC患者, 其中一

半以上是亚洲患者,研究结果显示,与吉非替尼组相比,阿法替尼组PFS(风险比0.73,95%可信区间0.57~0.95, $P=0.0165$ )显著得到提高,随着时间的推移,PFS改善更加显著,治疗开始第18个月(27%与15%)和第24个月(18%与8%)时阿法替尼组患者的无进展生存率显著高于吉非替尼组,显示了更好的长期获益,阿法替尼组和吉非替尼组的中位至治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)分别为13.7个月和11.5个月( $P=0.0073$ ),OS数据尚不成熟<sup>[10]</sup>。看起来二代EGFR TKI的不可逆抑制似乎使得长期获益比一代EGFR TKI显出优势,但这一结论能否最终成立还有待于另一个二代EGFR TKI Dacomitinib与吉非替尼在EGFR突变晚期NSCLC一线对比研究(Archer1050)的验证。三代EGFR TKI AZD9291也不满足于“克服耐药”的这一定位,一线对比一代EGFR TKI治疗晚期EGFR突变阳性NSCLC的Ⅲ期临床研究FLAURA也在火热进行中。未来,EGFR突变阳性患者的全程管理将变得更加复杂,但不管怎样,有更多药物可以选择对于患者来说总是福音。此外,一种EGFR单克隆抗体Portrazza(Necitumumab)于2015年被FDA批准用于一线联合化疗治疗晚期肺鳞癌的Ⅲ期随机对照临床研究SQUIRE显示,Necitumumab一线联合吉西他滨和顺铂治疗晚期肺鳞癌患者的中位OS为11.5个月,显著优于单纯化疗组的9.9个月( $P=0.01$ )<sup>[11]</sup>,晚期肺鳞癌患者也多了一种靶向药物可以选择。

#### 4 篮子试验——汇小流成江海

篮子试验(basket design)是针对同一驱动基因治疗不同类型肿瘤的研究方法,尤其对于一些发生频率很低的基因变异来说,篮子试验是一种高效、快捷、充分利用临床资源、快速改变临床实践的研究设计。针对BRAF V600E突变设计的篮子试验就是一个代表性研究,2015年新英格兰医学杂志发表了Vemurafenib治疗BRAF V600E突变阳性的多种非黑色素瘤肿瘤的Ⅱ期临床研究的数据,结果显示,Vemurafenib在多种肿瘤中显示了较好的疗效,其中以NSCLC最具代表性,ORR达42%,中位PFS达7.3个月<sup>[12]</sup>。目前,美国癌症研究所正在牵头开展更大的篮子试验(MATCH CLINICAL TRIAL),计划在全美筛选3 000例肿瘤患者,针对143种基因变异开展有针对性的靶向治疗,ORR超过40%

的药物有望快速进入临床实践,相信这样的临床试验结果将会为临床实践带来风暴式的冲击。

#### 5 早期肺癌——手术与放疗之争

长久以来,手术一直被视为早期肺癌治疗的金标准,然而,1篇对2项立体定向放疗对比手术治疗的Ⅰ期NSCLC随机对照研究的汇集分析对这一金标准提出了挑战。2015年发表在Lancet Oncology上的对2项Ⅲ期随机对照临床研究STARS和ROSEL的汇集分析显示,对于Ⅰ期NSCLC,立体定向放疗和手术的3年无进展生存率无显著差异(86% vs. 80%, $P=0.54$ ),立体定向放疗的3年生存率优于手术治疗(95% vs. 79%, $P=0.037$ )<sup>[13]</sup>,该研究提出,立体定向放疗可以作为可手术Ⅰ期NSCLC的治疗选择。这一结果引起早期肺癌领域的轩然大波,Lancet Oncology随后发表多篇述评讨论该研究的意义,放疗界和外科界分别对该文褒贬不一。当然,单纯一个这样的汇集分析确实很难改变临床实践,这一颠覆性结论需要更多两者对比的前瞻性随机对照临床研究进一步检验。

#### 6 辅助治疗——抗血管生成治疗之殇

相对于肺癌放疗的突破性结果,抗血管生成和靶向药物在辅助治疗上的探索遭遇瓶颈。ECOG1505是一项对比NSCLC术后辅助化疗加或不加贝伐单抗疗效的Ⅲ期随机对照研究<sup>[14]</sup>,该研究于2005年启动,历时10年完成,终于在2015年9月的世界肺癌大会中发布了众人期待已久的结果。该研究总计纳入IB(肿瘤直径大于或等于4 cm)~ⅢA期患者1 501例,对照组接受标准的4周期含铂双药化疗,研究组在标准化疗基础上加用贝伐单抗治疗1年,结果显示,两组的OS(风险比0.99, $P=0.93$ )和无病生存期(disease-free survival, DFS)(风险比0.98, $P=0.75$ )均无显著差异,因而这一阴性结果说明术后辅助治疗不应加入贝伐单抗。RADIANT的研究结果同样不尽人意<sup>[15]</sup>,该研究纳入IB~ⅢA期手术后完全切除、EGFR蛋白表达阳性或EGFR扩增的NSCLC患者,研究组在术后辅助化疗后接受2年厄洛替尼治疗,对照组则在辅助化疗后接受安慰剂治疗。由于近年来EGFR突变被证实是更好的疗效预测因子,该研究转而将EGFR突变状态与疗效的相关性纳入分析。结果显示,就总体而言,厄洛替尼与安慰剂组的DFS无显著差异(50.5个月 vs. 48.2个月, $P=0.324$ ),在



EGFR 突变阳性患者中,厄洛替尼组 DFS 优于安慰剂组(46.4个月 vs. 28.5个月,  $P=0.039$ ),但由于两组患者分期构成不均衡,且例数较少,结果经校正后 DFS 差异无统计学意义,两组的 OS 也无显著差异( $P=0.8153$ )。这意味着基于目前证据,尚不推荐对 EGFR 突变阳性的早期 NSCLC 患者术后辅助使用 EGFR TKI 治疗。

## 7 展 望

随着精准医学时代的到来,肺癌的诊疗从诊断技术到治疗策略都有很大飞跃,当然也面临诸多挑战,比如,液体活检的瓶颈问题,肿瘤微环境的奥妙何在,表观遗传学在癌症中的作用,免疫治疗的疗效如何迈上新台阶,新型临床试验的设计与实施,等等。肺癌目前已经成为精准癌医学的发展标杆,肺癌领域诸多问题的逐步解决也必将推动癌症研究的整体发展。

### [参 考 文 献]

- [1] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(7): 990-1003.
- [2] Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1675-1684.
- [3] Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(11): 1515-1522.
- [4] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous - cell non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- [5] Borghaei H, Paz - Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [6] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
- [7] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [8] Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A randomized controlled trial of Erlotinib versus Gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (CTONG0901) [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(S321): Abstr MINI 1613.
- [9] Katakami N, Morita S, Roshioka H, et al. Randomized phase III study comparing Gefitinib with Erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15s): Abstr 8041.
- [10] Park K, Tan E-H, Zhang L, et al. Afatinib versus Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Results of the global, randomized, open-label, phase II b trial LUX-Lung 7 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(S9): ix161-ix162.
- [11] Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus Gemcitabine and Cisplatin versus Gemcitabine and Cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): An open-label, randomised, controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 763-774.
- [12] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 726-736.
- [13] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 630-637.
- [14] Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with or without Bevacizumab in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of E1505 [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(S66): Abstr PLEN 0403.
- [15] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant Erlotinib versus placebo in patients with stage I B-III A non-small-cell lung cancer (RADIANT): A randomized, double-blind, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4007-4014.

[收稿日期] 2016-01-25