

肺鳞癌治疗进展

李峻岭 石远凯[#]

中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所, 北京 100021

关键词: 肺鳞癌 化疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

1 组织学类型与治疗历史回顾

20多年前,医生多认为肺鳞癌的主要治疗手段是局部治疗,对肺鳞癌患者大多不考虑化疗。后来研究发现,晚期肺鳞癌患者也可从化疗中获益。

人们又简单地将鳞癌及腺癌等非小细胞类型的肺癌都统归为非小细胞肺癌,针对非小细胞肺癌的传统肿瘤治疗策略在各病理类型间(包括腺癌、鳞癌或大细胞癌)并无区别,但近年来此类观点受到不断挑战。不同的细胞亚型可有不同的生发中心(中央型或周围型),可能影响药物的转运、结合、生物活性及代谢,因此有必要根据不同病理类型来选择治疗方案。

Georgoulas 等^[1]在一项大型研究中发现病理类型对顺铂联合多西他赛及吉西他滨联合多西他赛疗效有预测作用,吉西他滨联合多西他赛方案对腺癌患者疗效较好,而非腺癌患者顺铂联合多西他赛方案治疗 ORR 明显增高,但两组 PFS 与 OS 无显著差异。随后的 ECOG1594 回顾性分析显示^[2]: 无论何种组织学类型,包括紫杉醇、多西他赛或吉西他滨在内的标准含铂两药一线化疗的总生存期相似。组织学类型与治疗疗效之间的关系尚不清楚。

而在 2008 年 Scagliotti 等报告了一项 III 期临床研究(JMDB 研究)^[3],其共有 1725 例初治的 III_B 或 IV 期非小细胞肺癌患者入组,随机后分别接受顺铂 + 吉西他滨(863 例)或顺铂 + 培美曲塞(862 例)治疗。研究结果表明,顺铂 + 培美曲塞组 OS

不劣于顺铂 + 吉西他滨组(10.3 个月 *vs* 10.3 个月; HR = 0.94, 95% CI 0.84 ~ 1.05)。但病理亚组分析表明,在腺癌患者(847 例)中,顺铂 + 培美曲塞组患者生存期优于顺铂 + 吉西他滨组患者(12.6 个月 *vs* 10.9 个月),在大细胞癌患者(153 例)中也得出相似结果(10.4 个月 *vs* 6.7 个月)。在鳞癌患者(473 例)中,情况恰恰相反,顺铂 + 吉西他滨组患者生存期优于顺铂 + 培美曲塞组(10.8 个月 *vs* 9.4 个月)。该研究是第一项显示不同病理亚型非小细胞肺癌患者生存差异的前瞻性 III 期临床研究。其结果显示患者总体疗效相同,但亚组分析表明腺癌患者疗效优于鳞癌,由于这项临床试验样本量大,而且亚组分析为事先设定,因此欧盟提出肺癌的组织学分型可作为选择不同化疗方案的标准。由此人们开始进一步探索组织学分型对治疗策略的影响。

此外,随着研究的开展,组织学类型与 NSCLC 治疗的安全性的关系也逐渐引起了人们的重视。

在一项化疗 ± 贝伐单抗随机 II 期研究中^[4],贝伐单抗治疗组患者中有 6 例发生咯血,其中 4 例为致命性的,有 9 例患者死于治疗相关毒性,主要原因为大咯血、肺出血、肝衰竭等。

该研究中观察到贝伐单抗治疗引起的致命性出血和鳞状细胞组织学间的关联,因此在后期的研究中入组标准排除鳞癌患者。随后的 ECOG4599 研究^[5]显示病理亚型对靶向联合化疗治疗选择的重要性,基于其结果,贝伐单抗联合化疗被推荐用于晚

[#]通信作者 (Corresponding author), e-mail: syuankai@yahoo.cn

期非鳞型 NSCLC。而 EGFR 突变的腺癌患者也对 EGFR-TKI 治疗非常敏感。

2 肺鳞癌治疗进展

肺鳞癌治疗方面一直没有突破性的进展,在治疗选择方面也相对局限。而近年来一些临床试验的结果逐渐引起了人们对于鳞癌治疗的重视,其结果也值得临床医生进一步思考。

2.1 Figitumumab

2008 年 ASCO 年会上报告的一项 I 型胰岛素样生长因子受体抗体 (CP-751, 871, 10 或 20 mg/kg) 联合紫杉醇卡铂对比单独化疗治疗非小细胞肺癌的 II 期临床研究^[6], 在肺鳞癌患者中显示出了高活性, 联合治疗组对比对照组不良反应没有增加。这让人们看到了肺鳞癌靶向治疗的希望。I 型胰岛素样生长因子受体 (IGF-IR) 在调节正常细胞的生长发育上起着重要的作用, 这也暗示着 IGF-IR 在肿瘤细胞生长发育中的调节作用。2009 年 ASCO 会上 Karp 报告的后续研究^[7]也进一步证实了该结果。42 例肺鳞癌患者接受紫杉醇 (200 mg/m²)、卡铂 (AUC 6) 和 figitumumab (20 mg/kg) 3 周方案, 最多 6 周期化疗取得了 64% 客观缓解率。

基于 IGF-1R 在肺鳞癌中的高表达和既往 II 期临床结果, IGF-1R 单抗 figitumumab (CP-751, 871) 联合化疗对照单纯化疗的随机开放性 III 期临床研究 A1016 得以开展^[8]。其主要入组条件为非腺癌患者。计划入组 820 名晚期非小细胞肺癌患者随机 1:1 分组到联合组: 紫杉醇 (200 mg/m²), 卡铂 (AUC 6) 和 figitumumab (20 mg/Kg) (PCF) 或者单纯化疗组: 紫杉醇/卡铂 (PC) 两组方案均为 3 周方案, 最多 6 个周期。主要研究终点为总生存 (OS)。中期分析结果显示: PCF 组和 PC 组的 OS 分别为 8.5 个月和 10.3 个月, (HR: 1.23, $P=0.051$), PCF 组未获益, 且 HR 显示更有利于 PC 组。PCF 组出现高糖血症、咯血和脱水等严重副反应, 相对于 PC 组, PCF 出现治疗相关死亡 (8 名), 基于以上因素, 当入组到 681 名患者时, 研究被永久性中止。但进一步分析显示: 当患者游离 IGF-1 ≥ 1.0 ng/ml 时, OS 更有利于 PCF 组 (PCF 组: 10.2 月; PC 组: 7.0 月)。研究结论: figitumumab 联合标准化疗并不能提高非腺癌患者的总生

存, 虽然游离 IGF-1 ≥ 1.0 ng/ml 时, OS 更有利于 PCF 组, 但 PCF 组的严重副反应不容忽视; 目前尚需进一步的研究来证实 figitumumab 对于高浓度游离 IGF-1 患者的潜在优势, 也期待更好的标志物来指导 figitumumab 在肺鳞癌中的使用。

2.2 白蛋白结合型紫杉醇

白蛋白结合紫杉醇 (nab-P) 可通过 gp60 穿胞途径以及结合于肿瘤细胞外间质的富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (SPARC) 途径来提高肿瘤外药物浓度^[9-10]。

美国北卡大学 Socinski 报告的一项 III 期随机临床研究^[11]显示, 与传统紫杉醇联合卡铂一线治疗晚期 NSCLC 相比, 白蛋白结合紫杉醇联合卡铂治疗的客观缓解率 (ORR) 更高, 不良反应相当。

该研究共入组了 1052 例初治的 ECOG 评分 0~1 分的 III_B 或 IV 期 NSCLC 患者, 随机接受卡铂 (AUC 6, 每 3 周一次) 联合 nab-P (100mg/m², 每周一次, 无预处理用药, 521 例) 或紫杉醇 (200mg/m², 每 3 周一次, 需预处理, 531 例)。主要终点为 ORR。

结果显示, nab-PC 方案给予的紫杉醇剂量强度高于 PC 方案 (82 vs 65mg/m²/w) nab-PC 组的 ORR 显著高于 PC 组, ORR 提高了 31% (33% vs 25%, $P=0.005$)。进一步的组织学亚组分析表明, 对于鳞癌患者, nab-PC 组 (228 例) 的 ORR 较 PC 组 (221 例) 提高 67% (41% vs 24%, $P<0.001$), 然而, 对于非鳞癌患者, nab-PC 组与 PC 组疗效相似 (ORR: 26% vs 25%)。

不良反应方面, nab-PC 组仅增加了贫血及血小板减少等血液学毒性, 而中性粒细胞减少, 感觉神经病、肌痛等方面的发生率明显较低, 显示出 nab-PC 有较好的安全性和耐受性。

研究者认为, nab-PC 方案在鳞癌患者中疗效更好, 可能与其 CAV1 异常过表达从而导致 nab-PC 通过 gp60-CAV1 通路高浓度聚集于肿瘤内有关^[12]。

2.3 S-1

一项 III 期随机临床试验 LETS (WJTOG3605), S-1 联合卡铂对比卡铂紫杉醇一线治疗晚期 NSCLC, 在中期分析时报道其主要终点 OS 达到非劣效性^[13], 整体人群疗效相当, 毒性反应相似。

在2011年ASCO其更新结果显示,S-1联合卡铂在鳞癌亚组获得更长生存^[14]。

该研究共入组了564例初治的ECOG评分0~1分的Ⅲ_B或Ⅳ期NSCLC患者,随机接受卡铂(AUC 5,每2周一)联合S-1(80mg/m²/d,40 mg/m² BID,第1~14天)或卡铂(AUC 6,每3周一)紫杉醇(200mg/m²,每3周一)。每组各282例患者,主要终点为OS。Cox回归分析分期(Ⅲ或Ⅳ期),性别,组织学类型(腺癌 vs 非腺癌),在ITT人群中,S-1联合卡铂对比卡铂紫杉醇其中位生存为15.2个月和13.1个月,HR 0.956,(95% CI 0.793~1.151),在鳞癌亚组中,中位生存为14.0个月和10.55个月,HR 0.713,(95% CI 0.476~1.068)。其结果为鳞癌治疗带来新的曙光,有S-1联合卡铂可以作为一线治疗NSCLC选择之一,也为后续进一步研究其在不同组织学类型疗效提供了方向。

2.4 TKI

吉非替尼在EGFR突变腺癌患者治疗的疗效已经得到了人们的肯定,但其在治疗EGFR突变非腺癌非小细胞肺癌患者的疗效尚不清楚,通常临床试验入组的患者中仅有一小部分为非腺癌。

一项2011年发表的pooled analysis^[15]分析了吉非替尼治疗EGFR突变非腺癌患者的疗效。该研究共15项研究,33例患者,其中27例为鳞癌,3例为腺鳞癌。大细胞癌,多型细胞癌,梭形细胞癌各1例。21例(64%)具有敏感EGFR突变。RR 27%,DCR 67%~70%,PFS 3.0个月。其结果均显著低于EGFR突变腺癌患者(RR: 27% vs 66%, $P=0.000028$;DCR: 67%~70% vs 92%~93%, $P=0.000014$;mPFS: 3.0个月 vs 9.4个月, $P=0.0001$)。这项研究提示,与腺癌相比,鳞癌患者的EGFR突变率很低,且没有明确的预测意义。

在2011版NCCN非小细胞肺癌治疗指南中推

荐,对于腺癌患者推荐进行EGFR基因突变检测,而鳞癌患者EGFR突变实际发生率不到3.6%,观察到的发生率2.7%^[16]。故鳞癌患者中不推荐常规做EGFR突变检测。

2.5 预测因子

鳞癌患者EGFR突变率很低,鳞癌患者的靶向治疗以及预测因子的研究的进展也给医生带来了新的启示,一项研究发现^[17],纤维母细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1 tyrosine kinase,FGFR1)基因在鳞癌中显著扩增,而在其他组织学类型里未见。

该研究入选232例肺癌标本,其中鳞癌155例,以荧光原位杂交法检测FGFR1,观察到在22%的鳞癌中FGFR1有扩增,而其他病理亚型没有扩增,并以FGFR抑制剂(PD173074)作用于肺癌细胞系(83例),观察到该药物可以诱导细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长,特别在FGFR1扩增细胞系中。病灶FGFR1扩增在鳞癌中常见且与肿瘤生长相关,提示FGFR抑制剂可能成为该类患者治疗新的选择,但其尚需要进一步临床试验研究。

临床绝大部分患者均能获得病理学检测结果,病理组织类型曾是一种理想的非小细胞肺癌疗效预测指标。但应该认识到非小细胞肺癌的发生发展不仅在病理,且在遗传及基因表型等方面也具有异质性,病理类型可能仅是影响治疗选择的一项潜在的因素,病理类型结合分子生物学标志等预测指标,可更好地指导临床个体化治疗。

综上所述,肺癌的治疗正在经历一场新的变革,这场变革是分子靶向治疗引领的治疗策略的变革,乃至是以基因组学检测提供个体化治疗的新策略,这些新治疗策略的临床应用是提高肺癌治疗效果及改善生存的坚实基础,也使我们在治疗肺癌的斗争看到了新的曙光。

参 考 文 献

- [1] Georgoulas V, Samonis G, Papadakis E, et al. Comparison of docetaxel/cisplatin to docetaxel/gemcitabine as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: early results of a randomized trial [J]. Lung Cancer, 2001, 34 (Suppl 4): 47-51.
- [2] Hoang T, Suzanne D, Joan H S, et al. Does Histology Predict Survival of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Standard Platin-Based Chemotherapy? Retrospective Analysis of E1594. 13th World Conference on Lung Cancer [A]. 2009: PD6. 4. 1.

- [3] Scagliotti G V , Parikh P , Pawel J v. et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy – Naïve Patients With Advanced – Stage Non – Small – Cell Lung Cancer [J]. *J Clin Oncol* , 2008 , 26 (21) : 3543 – 3551.
- [4] Johnson D H , Fehrenbacher L , Novotny W F , 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]. *J Clin Oncol* , 2004 , 22 (11) : 2184 – 2191.
- [5] Sandler A , Gray R , Perry M C. et al. Paclitaxel – Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non – Small – Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med* , 2006 , 355 : 2542 – 2550.
- [6] Karp D D , Paz – Ares L G , Novello S , et al. High activity of the anti – IGF – IR antibody CP – 751 , 871 in combination with paclitaxel and carboplatin in squamous NSCLC [A]. *J Clin Oncol* , 2008 , 26 (Suppl 15) : 8015.
- [7] Karp D D , Novello S , Cardenal F , et al. Continued high activity of figitumumab (CP – 751 , 871) combination therapy in squamous lung cancer [A]. *J Clin Oncol* , 2009 , 27 (Suppl 15) : 8072.
- [8] Jassem J , Langer C J , Karp D D , et al. Randomized , open label , phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non – small cell lung cancer (NSCLC) [A]. *J Clin Oncol* , 2010 , 28 (Suppl 15) : 7500.
- [9] Yoo S H , Park Y S , Kim H R , et al. Expression of caveolin – 1 is associated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the lung [J]. *Lung Cancer* , 2003 , 42 (2) : 195 – 202.
- [10] Koukourakis M I , Giatromanolaki A , Brekken R A , et al. Enhanced expression of SPARC/osteonectin in the tumor – associated stroma of non – small cell lung cancer is correlated with markers of hypoxia/acidosis and with poor prognosis of patients [J]. *Cancer Res* , 2003 , 63 : 5376 – 5380.
- [11] Socinski M A , Bondarenko I N , Karaseva N A , Results of a randomized , phase III trial of nab – paclitaxel (nab – P) and carboplatin (C) compared with cremophor – based paclitaxel (P) and carboplatin as first – line therapy in advanced non – small cell lung cancer (NSCLC) [A]. *J Clin Oncol* , 2010 , 28 (S18) : LBA7511.
- [12] Chen H L , Fan L F , Gao J , et al. Differential expression and function of the caveolin – 1 gene in non – small cell lung carcinoma [J]. *Oncol Rep* , 2011 , 25 (2) : 359 – 366.
- [13] Okamoto I , Yoshioka H , Morita S , et al. Phase III trial comparing oral S – 1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy – naïve patients with advanced non – small – cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study [J]. *J Clin Oncol* , 2010 , 28 (36) : 5240 – 5246.
- [14] Hirashima T , Okamoto I , Yoshioka H , et al. Phase III study comparing the effects of carboplatin plus S – 1 and carboplatin plus paclitaxel in chemotherapy – naïve patients with advanced non – small cell lung cancer: An updated report of the LETS study (WJTOG3605) . *J Clin Oncol* , 2011 , 29 (Suppl) : 7552.
- [15] Shukuya T , Takahashi T , Kaira R , et al. Efficacy of gefitinib for non – adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports [J]. *Cancer Sci* , 2011 , 102 (5) : 1032 – 1037.
- [16] Forbes S A , Bharna G , Bamford S , et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC) . *Curr Protoc Hum Genet* , 2008: chapter 10 : unit 10. 11.
- [17] Weiss J , Sos M L. , Seidel D , et al. Frequent and Focal FGFR1 Amplification Associates with Therapeutically Tractable FGFR1 Dependency in Squamous Cell Lung Cancer [J]. *Sci Transl Med* , 2010 , 2 (62) : p62ra93.