

DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2010.09.016

Review · 综述

索拉非尼治疗非小细胞肺癌的临床研究进展

靳毅, 刘巍

(河北医科大学第四医院肿瘤内科, 石家庄 050011)

[摘要] 目前晚期非小细胞肺癌患者的治疗效果还不理想, 一线化疗的有效率为 20%~40%, 中位生存期为 8~10 个月, 现有的化疗方案已达到“化疗疗效的平台”。一系列靶向治疗药物的出现, 将非小细胞肺癌的治疗引向分子水平。然而, 目前用于治疗非小细胞肺癌的酪氨酸激酶抑制剂的疗效维持时间尚无法令人满意, 中位疾病进展时间为 6~8 个月。对于复发和进展的非小细胞肺癌, 在三线治疗之后, 多采用以最佳支持疗法为主的治疗方案。索拉非尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 能够同时作用于肿瘤细胞的多个分子靶点, 产生多种药理活性, 且患者的依从性也更好, 目前已被应用于肾癌、肝癌、胃肠间质瘤、乳腺癌和慢性粒细胞白血病的治疗, 开创了靶向治疗的新时代。本文综述了多靶点酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼治疗非小细胞肺癌的临床研究进展。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; 索拉非尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 多靶点

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1000-7431(2010)09-0795-03

Recent advances in clinical research of sorafenib for non-small cell lung cancer

JIN Yi, LIU Wei (Department of Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

[ABSTRACT] The current therapy of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) has not achieved satisfying effects. The effectiveness of first-line chemotherapy ranges from 20% to 40%, and the median survival time of NSCLC patients is 8 to 10 months. The existing chemotherapy regimen has reached the “platform”. The NSCLC therapy moves to the molecular level with the discovery of a series of target drugs. However, the patients are not satisfied with the efficacy of tyrosine kinase inhibitors because the time for maintaining positive effects is not long enough. The median time to progression (TTP) is 6 to 8 months. For the recurrent or advanced NSCLC best support care is used as the main therapeutic approach after the third line therapy. Sorafenib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, can target multiple kinases of tumor cells simultaneously and exert a variety of pharmacological activities. The patient compliance of sorafenib-based chemotherapy is better. It is widely used in the treatment of kidney cancer, liver cancer, gastrointestinal stromal tumor, breast cancer, and chronic myeloid leukemia, starting up a new generation of targeted therapy. In this paper, we summarize the advancement in the clinical research of sorafenib in the treatment of NSCLC.

[KEY WORDS] Carcinoma, non-small cell lung; Sorafenib; Tyrosine kinase inhibitors; Multi-target

[Tumor, 2010, 30(9):795-797]

目前在世界范围内, 非小细胞肺癌已成为癌症死亡的主要原因之一。已经上市的第一代酪氨酸激酶抑制剂只能阻断一种信号通路, 而其他通路则成为癌细胞的补救或逃逸途径。目前, 已确认了多水平交叉激活的数种可诱发恶性肿瘤的信号转导通路^[1]。多靶点治疗药物可作用于肿瘤细胞、肿瘤血管甚至是肿瘤淋巴管上的不同靶点, 通过不同环节抑制肿瘤细胞的生长和肿瘤微环境的形成。由于单一药物就具有多种抗肿瘤活性, 因此大大降低了同时使用两种单靶点药物可能导致不良反应叠加的风险, 患者的依从性也更好。多靶点治疗药物索拉非尼已在肾癌和肝癌的治疗中显示出一定的疗效, 而在非小细胞肺癌治疗方面也取得了令人瞩目的进展。

1 已被美国食品和药品管理局批准的索拉非尼适应证

目前, 索拉非尼已被美国食品和药品管理局批准用于转移性肾癌和肝细胞癌的治疗。Escudier 等^[2]进行的一项大

规模Ⅲ期临床试验研究显示, 索拉非尼组与安慰剂组的客观有效率分别为 10% 和 2%, 临床获益率分别为 84% 和 55%, 无进展生存时间分别为 5.5 和 2.8 个月 ($P < 0.01$)。在排除了试验交叉因素之后, 索拉非尼组与安慰剂组的总生存时间分别为 17.8 和 14.3 个月 ($P = 0.0287$)^[3]。正是基于这项Ⅲ期随机临床试验的结果, 美国食品和药品管理局批准将索拉非尼用于晚期肾细胞癌的治疗。

2007 年, Llovet 等^[4]报告了索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的Ⅲ期 SHARP 研究结果。索拉非尼组与安慰剂组的中位总生存时间分别为 10.7 和 7.9 个月, 无进展生存时间分别为 5.5 和 2.8 个月, 疾病控制率分别为 43% 和 32%, 且索拉非尼的耐受性良好。基于此项研究的良好结果, 索拉非尼又被美国食品和药品管理局批准用于治疗无法手术切除的肝细胞癌。

2 索拉非尼治疗非小细胞肺癌的研究进展

由于索拉非尼可以抑制非小细胞肺癌患者 *k-ras* 基因突变引起的 *Ras/Raf/MEK/ERK* 信号通路上调, 因此显示出独特的抗肿瘤活性^[5]。临床前实验显示了索拉非尼对非小

Correspondence to: LIU Wei (刘巍)

E-mail: hebeiliuwei@yahoo.com.cn

细胞肺癌细胞株的抗癌活性,与先前治疗非小细胞肺癌的药物(长春瑞滨、顺铂和吉非替尼)合用,显示出可延缓肿瘤生长的作用。Carter等^[6]发现,索拉非尼与长春瑞滨、顺铂或吉非替尼合用并不增加不良反应,且疗效不弱于单独用药。

2.1 索拉非尼单药治疗 索拉非尼单药治疗非小细胞肺癌显示出良好的效果。Liu等^[7]的一项Ⅱ期临床试验纳入人体力状况评分为0~1分、有可测量的病灶以及之前只接受过一线化疗的复发性非小细胞肺癌患者。索拉非尼的治疗剂量为400 mg/次,2次/d,每4周为1个化疗周期。6例患者出现不良反应,5例患者治疗有效(完全缓解、部分缓解和疾病稳定)。皮肤不良反应均为1~2度,停药后可缓解;1例出现2度血压升高。研究结果提示,索拉非尼的临床耐受性良好,对复发性非小细胞肺癌具有抗肿瘤活性。

Gatzemeier等^[8]在一项多中心的随机Ⅱ期临床试验中评价了索拉非尼治疗(400 mg/次,2次/d)复发和难治性非小细胞肺癌的有效性与安全性。52例患者接受索拉非尼治疗,其中49例为Ⅳ期患者。30例患者被评价为治疗有效,尽管无部分缓解患者,但有15例患者肿瘤缩小,其中4例缩小1/3以上。疾病稳定患者的中位无进展生存时间为23.7周。可评价疗效的51例患者的中位无进展生存时间为11.9周,中位总生存时间为29.3周。52例患者中,最常见的不良反应包括腹泻(40%)、手足综合征(37%)和疲乏(27%);有2例(4%)发生3度血压升高。3例患者因不良反应(手足综合征、脂肪酶升高和心肌梗死)而停用索拉非尼。9例患者在用药30 d内死亡(5例发生疾病进展,2例为呼吸心跳骤停,1例咯血,1例死因不明)。检测5种生物标志蛋白的水平,结果显示与肿瘤进展时间和肿瘤缩小相关。5种蛋白的质谱分析结果也支持其与肿瘤进展时间相关。为此,研究人员认为利用一些生物标志物有助于评估索拉非尼治疗非小细胞肺癌的效果;400 mg/次、2次/d的给药方法耐受性良好,治疗进展期非小细胞肺癌有效,可使60%的患者获得疾病稳定。

Adjei等^[9]进行了一项索拉非尼治疗进展期非小细胞肺癌的Ⅱ期临床试验。患者接受索拉非尼单药一线治疗,400 mg/次,2次/d,每4周为1个化疗周期。对前2个化疗周期内肿瘤进展迅速的患者,改用标准化疗方案。如果第1阶段招募的前20例患者治疗后有≥2例患者有效,则进入第2阶段。该试验最终未达到第1阶段的有效标准,在入组的前20例患者中只有1例患者为部分缓解。在纳入25例患者(15例为女性、10例为男性,其中4例为ⅢB期、21例为Ⅳ期,中位年龄67岁)后,该试验永久性关闭。最终有3例(12%)患者达部分缓解,7例(28%)为疾病稳定,7例(28%)在24周时未发现疾病进展;中位总生存时间和中位肿瘤进展时间分别为8.8个月和2.9个月。未发生3度或3度以上的血液学不良反应;有13例(52%)患者发生3度非血液学不良反应,包括疲乏、腹泻和呼吸困难等,1例发生4度肺出血。尽管最终未能达到本次试验的预定目标,但是12%的有效率与8.8个月的中位总生存时间提示,索拉非尼

单药治疗的疗效与双药联合化疗的疗效相仿。

在E2501这项Ⅱ期临床试验中,纳入342例接受过二线或更多化疗后发生进展的非小细胞肺癌患者。给予这些患者索拉非尼治疗2个化疗周期,其中治疗有效的患者继续接受索拉非尼治疗,而将疾病稳定的患者随机分为索拉非尼组和安慰剂组,并将疾病进展的患者剔除出组。最终,83例患者治疗有效;107例疾病稳定的患者接受了随机分组,30例安慰剂组患者中有8例被交叉至索拉非尼组。在对55例患者进行随机分组之后,研究人员发现了随机差错,但主要的研究终点(随机分组后2个月时,患者的疾病控制率)并不会受到影响。随机分组后2个月,索拉非尼组的疾病控制率较安慰剂组明显提高(分别为47%和19%, $P=0.01$),中位无进展生存时间明显延长(分别为3.6和2.0个月),总生存时间也显示出延长趋势(分别为11.9和9.0个月)。主要的3或4度不良反应(>10%的患者)包括腹泻和疲乏;2例发生治疗相关性死亡,其中1例为咯血,另1例为肾功能衰竭^[10]。

Gondek等^[11]开展了一项国际多中心的单一干预Ⅱ期临床试验,以评价索拉非尼对进展期非小细胞肺癌患者健康相关生活质量和症状的影响。采用肺癌治疗量表评定健康相关生活质量。结果显示,在治疗过程中未发现索拉非尼会对患者的体力状况和症状带来不良影响。

2.2 索拉非尼联合治疗 已有多项临床试验探讨了索拉非尼与其他靶向药物或化疗药物联合用药的疗效。一项Ⅰ期剂量递增试验的结果显示,局部进展或复发的非小细胞肺癌患者接受索拉非尼联合吉非替尼治疗的耐受性良好,推荐剂量为索拉非尼400 mg/d、2次/d,吉非替尼250 mg/d、1次/d^[12]。

一项有关紫杉醇或卡铂联合索拉非尼治疗非小细胞肺癌的Ⅰ/Ⅱ期临床试验结果显示,中位无进展生存时间为8.5个月,有29%的患者可达部分缓解,50%的患者为疾病稳定。最常见的不良反应与单独用药的不良反应相似,包括皮疹、手足综合征和消化系统反应等;有3例患者发生1或2度出血事件;不良反应可以耐受^[13]。

一项大规模的随机Ⅲ期临床试验ESCAPE因中期分析结果显示索拉非尼组无生存优势,因此提前终止了试验。该研究共纳入926例未接受过化疗的非小细胞肺癌患者,比较紫杉醇或卡铂联合或不联合索拉非尼治疗的疗效,对于治疗有效的患者继续使用索拉非尼治疗直至疾病进展。联合索拉非尼治疗组与单纯化疗组相比,相对风险比分别为30%和24%、无进展生存时间分别为5.1和5.4个月,风险比为1.0($P=0.514$);总生存时间分别为10.7和10.6个月,风险比为1.16($P=0.930$)。亚组分析结果显示,联合索拉非尼治疗组中鳞癌患者的无进展生存时间和总生存时间均不如单纯化疗组。两组的3或4度不良反应(>10%患者)相似,主要包括中性粒细胞减少和血小板减少;有2例患者发生致死性出血,其中1例单纯化疗组的患者发生食管出血,1例联合索拉非尼治疗组患者发生腹腔动脉出血。联合索拉非尼

尼治疗组的感染率和疲劳发生率均有所升高,有21例患者发生5度不良反应(16例发生感染,2例发生血栓,2例发生肺炎,1例发生心肌缺血);单纯化疗组中有7例患者发生5度不良反应(4例发生感染,1例发生血栓,2例发生心肌缺血)^[14]。不过,目前除贝伐单抗联合紫杉醇或卡铂可以改善特定(非鳞癌、无脑转移以及无出血的患者)的晚期非小细胞肺癌患者的生存以外,其他各种靶向药物联合化疗与单用化疗的一线治疗相比,均未显示出生存获益。目前已经批准上市的针对非小细胞肺癌的小分子酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼和厄罗替尼)均未显示出与化疗联合使用,可以获得生存受益。推测原因,一是可能未根据药物针对的靶点预选合适的患者,即在“非特定人群”中进行“靶向治疗”,因此难以发挥应有的疗效;二是酪氨酸激酶抑制剂和化疗药物虽然在作用机制上有所不同,但二者合用可能存在拮抗作用^[15]。

因此,尽管单药索拉非尼治疗进展期非小细胞肺癌患者显示出临床获益,但是与其他酪氨酸激酶抑制剂一样,与化疗药物联合使用时并未显示出生存获益。目前,研究索拉非尼与健择或顺铂联合治疗的Ⅲ期临床试验正在进行之中。

3 展望

索拉非尼作为首个主要针对 Raf 激酶的口服多靶点治疗药物,显示出较为广泛的抗肿瘤效应。目前,已将转移性肾细胞癌作为索拉非尼治疗的适应证,并已同步开展了多项索拉非尼治疗其他肿瘤的临床研究。索拉非尼单药治疗非小细胞肺癌显示出良好的应用前景,而与化疗药物或其他分子靶向药物联合治疗的效果,尚有待进一步的临床试验予以验证。

【参考文献】

- [1] GRIDELLI C, MAIONE P, DEL CAIZO F, et al. Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2007, 12(2):191-200.
- [2] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER W M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2):125-134.
- [3] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER W M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3312-3318.
- [4] LLOVET J, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S):LBA1.
- [5] GOLLOB J A, WILHELM S, CARTER C, et al. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway [J]. *Semin Oncol*, 2006, 33(4):392-406.
- [6] CARTER CA, CHEN C, BRINK C, et al. Sorafenib is efficacious and tolerated in combination with cytotoxic or cytostatic agents in preclinical models of human non-small cell lung carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59(2):183-195.
- [7] LIU B, BARRETT T, CHOYKE P, et al. A phase II study of BAY 43-9006 (Sorafenib) in patients with relapsed non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S):17119.
- [8] GATZEMEIER U, BLUMENSCHNEIN G, FOSELLA F, et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S):7002.
- [9] ADJEI A A, MOLINA J R, HILLMAN S L, et al. A front-line window of opportunity phase II study of sorafenib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S):7547.
- [10] SCHILLER J, LEE J, HANNA N, et al. A randomized discontinuation phase II study of sorafenib versus placebo in patients with non-small cell lung cancer who have failed at least two prior chemotherapy regimens: E2501 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S):8014.
- [11] GONDEK K, DHANDA R, SIMANTOV R, et al. Health-related quality of life measures in advanced non-small cell lung cancer patients receiving sorafenib [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S):17085.
- [12] ADJEI A A, MANDREKAR S, MARKS R S, et al. A phase I study of BAY 43-9006 and gefitinib in patients with refractory or recurrent non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16S):3067.
- [13] SCHILLER J H, FLAHERTY K T, REDLINGER M, et al. Sorafenib combined with carboplatin/paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer: a phase I subset analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(5):7194.
- [14] SCAGLIOTTI G, PAWEL J, RECK M, et al. Sorafenib plus carboplatin/paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with stage III B-IV non-small cell lung cancer (NSCLC): interim analysis (IA) results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, ESCAPE (evaluation of sorafenib, carboplatin, and paclitaxel efficacy in NSCLC) trial, 1st European Lung Cancer Conference [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(4S1):S1-S106.
- [15] 徐欣,张新.表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂与化疗联合应用治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2008, 28(10):626-629.

【收稿日期】 2010-03-16

【修回日期】 2010-04-14

【本文编辑】 黄文华