

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.024

## 抗血管生成治疗在晚期 NSCLC 的应用与进展\*

韩睿综述,何勇<sup>△</sup>审校

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科,重庆 400042)

**[摘要]** 晚期非小细胞肺癌目前已进入“精准治疗”时代。然而驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌患者,目前治疗仍以化疗为主。尤其目前单纯含铂双药化疗治疗已经遇到瓶颈,严重影响该类患者的治疗效果。贝伐珠单抗联合化疗已成为一线晚期非鳞非小细胞肺癌患者的新的治疗方案选择,尤其是不能使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)和 PD-1/PD-L1 单抗治疗的患者。与此同时,抗血管生成治疗不仅可以和 EGFR-TKI 等靶向药物、免疫治疗药物强强联合产生协同作用增强疗效,而且可以发挥克服耐药的作用,使晚期非鳞非小细胞肺癌患者获益更多。抗血管生成治疗未来可极大改善驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌患者的生存周期且在肺癌治疗中扮演越来越重要的作用。

**[关键词]** 癌,非小细胞肺;抗血管生成;贝伐珠单抗;靶向治疗;免疫治疗

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)15-2064-04

肺癌是全球发病率及病死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,小分子靶向药物和免疫治疗药物的出现极大地改善了驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)患者的疗效<sup>[2-3]</sup>,但对于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者,作为有限治疗选择的含铂双药化疗疗效有限<sup>[4]</sup>。因此,如何改善化疗的疗效也成为备受关注的问题。抗肿瘤新生血管治疗因其使肿瘤血管退化、抑制肿瘤新生血管生成进而抑制肿瘤生长,因此成为除靶向治疗、免疫治疗外晚期 NSCLC 患者治疗方法的焦点研究方向。目前抗血管生成治疗药物已被广泛应用于晚期 NSCLC 患者的一线、二线治疗。同时,它还可与靶向药物、免疫治疗药物发挥协同作用。因此进一步认识抗血管生成治疗与化疗的联合用药策略及新型抗血管生成药物的进展显得尤为必要。

### 1 一线贝伐珠单抗联合化疗显著改善晚期非鳞 NSCLC 患者疗效

对驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者来讲,含铂双药化疗仍是主要治疗方案,但在疗效方面难以突破中位总生存期(overall survival, OS)7~10 个月的治疗瓶颈<sup>[5-6]</sup>。如何提高驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者的治疗效果是亟待解决的临床问题。SANDLER 等<sup>[7]</sup>研究发现采用贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂化疗的患者在总缓解率(overall response rate, ORR)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)均明显优于单用紫杉醇/卡铂化疗患者。其中,对腺癌亚组分析发现,该亚组中位 OS 更是达到 14.2 个月。该

研究充分说明一线化疗联用贝伐珠单抗可显著改善晚期非鳞 NSCLC 患者的治疗效果。该研究也奠定了全球首个抗血管生成药物贝伐珠单抗在一线晚期非鳞 NSCLC 治疗应用的地位,开启了抗血管生成治疗时代。随后 RECK 等<sup>[8]</sup>和 CRINÒ 等<sup>[9]</sup>的研究均进一步证实贝伐珠单抗联合含铂双药化疗在一线治疗可为晚期非鳞 NSCLC 患者带来 OS、PFS、疾病进展时间(time to progression, TTP)的获益。

ZHOU 等<sup>[10]</sup>的研究是关注贝伐珠单抗在中国人人群疗效验证的重要研究。结果显示,在中国人群中,贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇显著延长患者 PFS 及 OS, PFS 提高 2.7 个月(6.5 个月 vs. 9.2 个月)、OS 提高 6.6 个月(17.7 个月 vs. 24.3 个月), ORR 从 26% 提高到 54%。研究表明,一线贝伐珠单抗联合含铂双药化疗的确显著改善化疗的效果。因此,基于多个全球临床研究结果,一线使用贝伐珠单抗联合含铂双药化疗治疗晚期非鳞 NSCLC 疗效显著,尤其是 EGFR 野生型晚期非鳞 NSCLC 的患者能从中显著获益。

RECK 等<sup>[8]</sup>和 CRINÒ 等<sup>[9]</sup>牵头开展的全球临床研究发现亚裔晚期非鳞 NSCLC 患者使用贝伐珠单抗比欧美人群更能获益。从 OS 来看,上述研究中全球人群的 OS 为 12~15 个月,而亚裔人群的 OS 可以达到 18~28 个月。其中 RECK 等<sup>[12]</sup>的另一研究结果显示:亚裔人群 OS 为 28.2 个月,全球人群仅为 13.6 个月;BARLESI 等<sup>[13]</sup>和 DANSIN 等<sup>[14]</sup>研究结果提示:亚裔人群 OS 为 18.9 个月,全球人群仅为 14.6 个

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472189)。 作者简介:韩睿(1988-),医师,硕士,主要从事肺癌靶向药物耐药研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: heyong8998@126.com。

月。而在中国人群中研究结果显示:贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇化疗显著延长ⅢB/Ⅳ期非鳞癌 NSCLC 患者的 PFS 及 OS,且死亡风险下降了 32%,ORR 显著提高到 54%<sup>[10]</sup>。以上多个临床研究均提示亚裔人群联用贝伐珠单抗更能获得长期的生存获益。

## 2 化疗进展后二线使用抗血管生成治疗亦有效

ADJEL 等<sup>[15]</sup>研究结果显示使用贝伐珠单抗联合培美曲塞治疗一线化疗进展的晚期 NSCLC 患者疗效显著,联合用药组患者中位 PFS 达到 4 个月。除贝伐珠单抗外,一些新型的抗血管生成药物也在二线治疗中进行了探索性的研究。GARON 等<sup>[16]</sup>研究结果显示,雷莫芦单抗联合多西他赛治疗一线进展晚期 NSCLC 患者在 OS 和 PFS 方面均优于单用多西他赛,PFS 和 OS 均延长了 1.5 个月左右( $P < 0.05$ )。进一步的亚组分析发现,晚期非鳞 NSCLC 患者获益更大。HANNA 等<sup>[17]</sup>的另一个临床研究显示尼达尼布在晚期 NSCLC 患者一线化疗失败后的二线治疗中效果显著,PFS 有所提高(4.4 个月 vs. 3.6 个月, $P < 0.05$ ),但两组 OS 没有明显差异(12.0 个月 vs. 12.7 个月, $P = 0.8940$ ),初步证实尼达尼布在晚期 NSCLC 患者二线治疗中的疗效,因此欧盟批准尼达尼布联合多西他赛用于进展期或转移性肺腺癌的二线治疗。

综上,抗血管生成治疗联合含铂双药化疗不仅在一线使用疗效较好,而且在一线化疗失败的晚期非鳞 NSCLC 患者的二线治疗中同样取得了疗效的改善。

## 3 抗血管生成药物维持治疗有助于改善晚期 NSCLC 患者的预后

通过全球多个临床研究数据的进一步分析后发现接受贝伐珠单抗联合含铂双药化疗的晚期 NSCLC 患者,他们接受第 5 周期一线治疗或首周期维持治疗患者的比例显著高于未联用贝伐珠单抗的患者。而继续使用贝伐珠单抗维持化疗的患者较未使用患者有更长 PFS、OS 及 TTP<sup>[7,12-14,18]</sup>。正如 KOSTY 等<sup>[19]</sup>的临床研究结论:使用贝伐珠单抗维持治疗可进一步降低患者的死亡风险,且维持治疗时间越久,死亡风险降低越显著。同样 ZHOU 等<sup>[10]</sup>的研究中贝伐珠单抗联合化疗组中有 70% 的患者接受了后线治疗,在一定程度说明贝伐珠单抗可改善患者生存质量和一般身体状况。ROSELL 等<sup>[20]</sup>的临床研究亦得到类似结论。因此,晚期 NSCLC 患者在一线化疗完成后,继续使用贝伐珠单抗维持治疗,可使患者有更长时间获益,改善生活质量。

## 4 抗血管生成治疗在晚期 NSCLC 应用中的新方向

### 4.1 抗血管生成药物与靶向治疗药物或免疫治疗药

物的联用 贝伐珠单抗与化疗联合使用已取得显著疗效。而近期研究发现贝伐珠单抗与其他新的可行的联合用药策略。既往研究表明,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的耐药和血管内皮生长因子(VEGF)高水平表达相关<sup>[20]</sup>。抗血管生成药物贝伐珠单抗同时也是 VEGF 抑制剂,SETO 等<sup>[21]</sup>研究发现贝伐珠单抗联合 EGFR-TKI 厄洛替尼治疗 EGFR 敏感突变患者,可使 PFS 从 9.7 个月显著上升到 16.0 个月。ROSELL 等<sup>[22]</sup>的临床研究发现,对一代 EGFR-TKI 原发耐药的 T790m 阳性肺癌患者,贝伐珠单抗联合厄洛替尼中位 PFS 达到 16 个月,12 个月 PFS 率为 72.4%。这些结果都提示贝伐珠单抗对 EGFR-TKI 有增效甚至克服耐药的作用。目前正在开展的多个Ⅲ期临床研究将进一步验证贝伐珠单抗或雷莫芦单抗与厄洛替尼联合的疗效,结果值得期待<sup>[21]</sup>。

另一方面,基础研究表明:VEGF 升高可影响 T 淋巴细胞功能、抑制肿瘤微环境的免疫细胞和基质细胞,形成一个免疫抑制的肿瘤微环境<sup>[23]</sup>。而抗肿瘤血管生成药物对 VEGF 的抑制作用使其与免疫治疗药物可能具有协同作用。因此有相关临床研究对雷莫芦单抗联合 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗在后线治疗晚期 NSCLC 患者的疗效及安全性进行了观察。其初步的实验数据提示 80% 患者出现了肿瘤退缩。另外,阿特朱单抗与贝伐珠单抗联合治疗晚期非鳞 NSCLC 的Ⅲ期临床研究也在进行,该研究有望证实抗血管生成治疗与免疫检查点抑制剂的联合治疗前景。

### 4.2 抗血管生成药物的开发

随着抗血管生成治疗研究的深入,更多的新型抗血管靶向药物的开发也如火如荼。索拉非尼作为一种多靶点抑制剂,主要抑制靶点是血管内皮生长因子受体 2/3 及血小板衍生生长因子受体- $\beta$ 。PAZARES 等<sup>[24]</sup>的临床研究评分别评估了索拉非尼在一线和二线联合化疗治疗晚期非鳞 NSCLC 的疗效,结果提示索拉非尼联合化疗不论一线或二线治疗均可显著改善患者的 PFS。血管内皮生长因子受体 2 靶点抑制剂阿帕替尼被证实治疗二线化疗失败的晚期非鳞 NSCLC 患者,可使其中位 PFS 延长 2.8 个月<sup>[25]</sup>。除此之外,使用血管内皮生长因子受体 2/3 和血小板衍生生长因子受体- $\beta$  靶点抑制剂安洛替尼治疗二线化疗失败的晚期非鳞 NSCLC 患者,可使其延长 3.6 个月的 PFS<sup>[26]</sup>。针对血管内皮生长因子受体 1-3 的呋喹替尼的临床研究也在进行。相信随着抗血管生成靶向药物的发展,将有更多、更有效、更安全的抗血管生成药物与化疗、靶向治疗以及免疫治疗等发挥更好地协同抗肿瘤效应。

综上所述,抗血管生成治疗联合化疗已成为中国晚期 NSCLC 患者的一线治疗新标准,尤其对于驱动基因阴性的晚期非鳞 NSCLC 患者,他们可能更适合联用抗血管生成治疗。目前靶向血管生成治疗不仅可以和化疗药物联合应用,和靶向药物、免疫检查点抑制剂的联合也能产生协同作用,增强疗效。新型抗血管生成药物的进一步开发将使抗血管生成治疗在肺癌治疗中发挥越来越重要的作用。

## 参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] THONGPRASERTT S, DUFFIELD E, SAIJO N, et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS) [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(11): 1872-1880.
- [3] DE MARINIS F, PASSARO A. Nivolumab in second-line treatment of squamous non-small cell lung cancer [J]. *Recenti Prog Med*, 2016, 107(12): 634-640.
- [4] ZHANG G, Wang H, Zhang M, et al. Current status and development of traditional chemotherapy in non-small cell lung cancer under the background of targeted therapy [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18(9): 587-591.
- [5] SCAGLIOTTI G V, GRIDELLI C, Marinis F D E, et al. Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(3): 408-414.
- [6] HOANG T, DAHLBEG S E, SCHOLLER J H, et al. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platin-based chemotherapy? An analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594 [J]. *Lung Cancer*, 2013, 81 (1): 47-52.
- [7] 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(24): 2542-2550.
- [8] RECK M, VON J P, 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]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1804-1809.
- [9] CRINÒ L, DANSIN E, GARRIDO P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (8): 733-740.
- [10] ZHOU C, WU Y L, 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): 2197-2204.
- [11] GAUTSCHI O, MACH N, ROTHSCCHILD S I, et al. Bevacizumab, pemetrexed, and cisplatin, or bevacizumab and erlotinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer stratified by epidermal growth factor receptor mutation: phase II trial SAKK19/09 [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(5): 358-365.
- [12] RECK M, VON PAWEL J, ZATLOUKAL P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1227-1234.
- [13] BARLESI F, SCHERPEREEL A, GORBUNOVA V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5): 1044-1052.
- [14] DANSIN E, CINIERI S, GARRIDO P, et al. MO19390 (SAiL): bleeding events in a phase IV study of first-line bevacizumab with chemotherapy in patients with advanced non-squamous NSCLC [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76 (3): 373-379.
- [15] ADJEI A A, MANDREKAR S J, DY G K, et al. Phase II trial of pemetrexed plus bevacizumab for second-line therapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer: NCCTG and SWOG study N0426 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 614-619.
- [16] GARON E B, CIULEANU T E, ARRIETA O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9944): 665-673.
- [17] HANNA NH, KAISER R, SULLIVAN R N, et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial [J]. *Lung Cancer*, 2016, 10(2): 65-73.
- [18] SPIGEL D R, PATEL J D, REYNOLDS C H, et al. Quality of life analyses from the randomized, open-label, phase III PointBreak study of pemetrexed-carboplatin-bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-2204.

zumab followed by maintenance pemetrexed-bevacizumab versus paclitaxel-carboplatin-bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage III B or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(2): 353-359.

- [19] KOSTY M P, WOZNIAC A J, JAHANZEB M, et al. Effectiveness and safety of post-induction phase bevacizumab treatment for patients with non-small-cell lung cancer: results from the ARIES observational cohort study[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(4): 509-516.
- [20] ROSELL R. What new therapeutic targets exist for EGFR-mutant NSCLC? [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1184-1185.
- [21] SETO T, KATO T, NISHIO M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1236-1244.
- [22] ROSELL R, DAFNI U, FELIP E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lan-*

*cet Respir Med*, 2017, 5(5): 435-444.

- [23] WANG X Q, ZHOU W J, LUO X Z, et al. Synergistic effect of regulatory T cells and proinflammatory cytokines in angiogenesis in the endometriotic milieu[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(6): 1304-1317.
- [24] PAZARES L, HIRSH V, ZHANG L, et al. Monotherapy administration of sorafenib in patients with non-small cell lung cancer (MISSION) trial: a phase III, multicenter, placebo-controlled trial of sorafenib in patients with relapsed or refractory predominantly nonsquamous non-small-cell lung cancer after 2 or 3 previous treatment regimens[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1745-1753.
- [25] SCOTT A J, MESSERSMITH W A, JIMENO A, et al. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2015, 51(4): 223-239.
- [26] SUN Y, NIU W, DU F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105.

(收稿日期: 2017-11-06 修回日期: 2018-01-14)

(上接第 2063 页)

中国组织工程研究, 2014, 2(2): 177-182.

- [20] 黄永明, 潘建科, 郭达, 等. II 型胶原蛋白酶诱导 SD 大鼠膝关节关节炎模型的建立[J]. *广东医学*, 2015, 36(8): 1145-1148.
- [21] 许世兵, 单乐天, 郭燕威, 等. 多光谱小动物活体成像技术在骨性关节炎模型评价中的应用[J]. *中国骨伤*, 2014, 6(6): 466-470.
- [22] 马玉峰, 祁印泽, 王庆甫, 等. 关节内注射药物建立骨性关节炎动物模型研究进展[J]. *中国骨伤*, 2015, 28(1): 90-95.
- [23] 陈志达, 林瀚洋, 余志毅, 等. 膝关节关节炎动物模型研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(1): 67-70.
- [24] 高宁阳, 曹月龙, 刘婷, 等. C57 黑鼠骨关节炎模型的关节病理积分与血清及滑膜中基质金属蛋白酶-3 白细胞介素-1 水平的相关性研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(3): 195-198.
- [25] MURAOKA T, HAGINO H, OKANO T, et al. Role of subchondral bone in osteoarthritis development: a comparative study of two strains of Guinea pigs with and

without spontaneously occurring osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(10): 3366-3374.

- [26] 杜国庆, 丁道芳, 李玲慧, 等. 骨关节炎软骨退变基因调控的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(11): 1089-1093.
- [27] RODRIGUEZ R, SEEGMILLER E, STARK R, et al. A type XI collagen mutation leads to increased degradation of type II collagen in articular cartilage[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(4): 314-320.
- [28] HYTTINEN M, TÖYRÄS J, LAPVETELÄINEN T, et al. Inactivation of one allele of the type II collagen gene alters the collagen network in murine articular cartilage and makes cartilage softer[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(3): 262-268.
- [29] 于斐, 雷鸣, 曾晖, 等. 高龄小鼠沉默信息调节因子 1 基因敲除后膝关节关节炎模型的建立[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(49): 7895-7901.

(收稿日期: 2017-11-02 修回日期: 2018-01-10)