

## 转移性非小细胞肺癌的化疗时限：或许多多益善

Joan H. Schiller, *The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX*  
Suresh S. Ramalingam, *Emory University, Atlanta, GA*

张力 译

非小细胞肺癌(NSCLC)是为数不多的进行了大量随机临床试验比较化疗和最佳支持治疗的肿瘤<sup>[1,2]</sup>。这些研究均显示：体力状态良好的患者使用以铂类为基础的化疗较最佳支持治疗能够改善生存。这些研究开展至今，我们已经目睹了全身治疗对生存的影响，包括二线药物(多西他赛、厄洛替尼、培美曲塞)和三线药物(厄洛替尼)对复发肿瘤的治疗。

尽管我们已观察到一线及二线化疗带来的生存优势，但迄今为止，多数随机研究都未能证明延长一线化疗时间有确凿的生存获益，大多只显示能改善无进展生存期(PFS)，而且不良事件发生率也往往增高。Soon等<sup>[3]</sup>在本期 *Journal of Clinical Oncology* 上发表的文章指出，对于完成了4至6疗程一线化疗后评价有效或稳定的患者，可继续给予以下治疗：1. 继续原一线方案化疗直至肿瘤进展；2. 继续原一线方案化疗，但限定疗程数；3. 完成既定疗程数的一线化疗后再换用另一种方案继续治疗。已有多种术语被用于表述这几种不同的方案。有人将前两种方式称为维持治疗，而第三种则称为早期二线治疗，亦有人将前两种方式称为延长化疗，第三种方式为诱导化疗后的巩固治疗。尽管尚未形成统一的标准术语，早期二线治疗是指在进展间歇提前用药，维持治疗指原方案的继续使用，而巩固治疗则意味着转用另一种方案治疗。我们更倾向于将前两种方式称为维持治疗，第三种方式称为巩固治疗。

暂不论术语的统一，考虑到预后差的疾病(如肺癌)应用化疗时所伴随的毒性反应，在额外周期的化疗被常规采纳之前，至关重要的是要考虑能否给患者带来生存益处。据推测，只有PFS的延长而没有总生存的改善提示第一和第二个方案均有效，而关于第二个方案是出现进展时再给予还是第一个方案化疗后立即给予，时机并不重要。尽管目前仅有一项关于晚期NSCLC的临床试验研究了二线化疗给药的次序问题<sup>[4]</sup>，但其他肿瘤如结直肠癌和乳腺癌已在这方面进行了广泛的研究<sup>[5,6]</sup>。这些研究认为，如果只有PFS延长而生存未得到相应的改善，则巩固治疗或二线治疗的用药时机显得并不重要，二线化疗可延至疾病进展时再给予仍为

时未晚。

抛却对其机制的探讨，最为重要的是延长化疗是否有效(即是否改善生存)。如果没有取得确切的生存益处，很难说化疗所增加的费用及毒性物有所值。然而，近期的几项研究显示在4到6个疗程的一线化疗后给予额外的化疗可能令患者有所获益。在Fidias等<sup>[4]</sup>报道的一项关于晚期NSCLC的临床试验中，所有患者均接受吉西他滨联合卡铂的一线化疗，4程化疗后没有出现进展的患者被随机分为两组，一组立即接受6程多西他赛单药化疗，另一组遵循当前指南推荐的治疗标准(即不给予进一步化疗，直至疾病进展时再接受多西他赛二线化疗)。结果显示：即刻多西他赛组的中位PFS(5.7个月)较延迟多西他赛组(2.7个月)明显延长( $P=0.0001$ )。虽然即刻多西他赛组的生存期(12.3个月)较延迟组(9.7个月)有延长的趋势，但并未达到统计学差异( $P=0.0853$ )。

Fidias等<sup>[4]</sup>的研究中，延迟组患者生存期较短的原因可能是相当一部分随机进入该组的患者最终并未接受多西他赛治疗：156例患者中实际上仅有98例(63%)在进展时接受了多西他赛治疗；而随机进入即刻多西他赛组的患者，153例中有145例(95%)接受了至少1个疗程的多西他赛治疗。在未接受延迟多西他赛的58例患者中，有30例是由于疾病进展或死亡而未能治疗。该组真正接受了延迟多西他赛的98例患者的生存期是12.5个月，与立即接受多西他赛二线治疗的145例患者的生存期(12.5个月)相同。这种差异提示，就整组患者来说即刻组的生存期有改善的趋势，可能仅仅是由于更多的患者能够接受有效药物的治疗。因此，早期治疗可能会有优势，并不是因为这种方案能在肿瘤尚未进展时更好地杀灭肿瘤细胞，而是因为它能让患者在出现各种疾病相关并发症而失去化疗的指征前就得到治疗。

Ciuleanu等<sup>[7]</sup>以摘要形式报道的一项研究指出：一线化疗结束后可能存在一个施行有效二线方案的机会窗口期。这项III期研究比较了培美曲塞与安慰剂作为巩固治疗的疗效。虽然两组的生存期亦未达到统计学差异[初步报道的

中位生存期, 培美曲塞13.0个月 vs 安慰剂10个月; 风险比(HR), 0.798; 95% CI, 0.63~1.01;  $P=0.060$ ], 但组织学类型为非鳞癌的患者, 培美曲塞组的生存期较安慰剂组延长了将近5个月。实际上安慰剂组有50%的患者在进展后接受了任何形式的挽救治疗, 这也许是一个影响预后的原因。该试验的最终结果仍待揭晓。

接受延长化疗的患者何以能生存得更久的原因是否重要? 答案也许是否定的, 那些存活更久的患者并不会去追究为什么自己能活得更久——是因为增加了一种新的交叉耐药的药物, 还是延长了化疗的持续周期, 抑或其他原因——只要他们确实可以更持久地活着就行, 特别是如果他们的生活质量没有受到明显的影响, 并且药物治疗也没有带来累积的毒性。因此无论使用的是何种给药方式(即, 提前进行二线治疗或延长一线治疗), 患者都有机会接受更有效的治疗。

本期JCO中, Soon等<sup>[3]</sup>报道了一项纳入了13项随机对照试验涵盖了3 000多例患者的荟萃分析, 分析了在标准疗程数化疗后接受延长或额外化疗的疗效。该荟萃分析显示, 延长化疗时间的确能大大改善无进展生存期(HR, 0.75; 95% CI, 0.69~0.81;  $P<0.001$ ), 使用第3代化疗方案较使用老药改善尤为明显(HR, 0.70 vs 0.92; 交互作用检验 $P=0.003$ )。就我们所知, 该荟萃分析首次观察到了延长化疗带来的虽小但有统计学意义的生存优势(HR, 0.92; 95% CI, 0.86~0.99;  $P=0.03$ )。然而, 只有将培美曲塞对照安慰剂的III期临床试验<sup>[7]</sup>的结果纳入荟萃分析时生存优势才更显著。尽管Soon等的荟萃分析的结果提示使用维持或巩固化疗能够延长生存期, 但能够在培美曲塞研究中观察到绝对生存获益将是至为重要的。

对预后较差的肿瘤实施姑息化疗时, 通常需要考虑化疗相关的毒性。然而, 在上述Soon等<sup>[3]</sup>的荟萃分析中有7项临床试验报道了患者生活质量, 其中的5项研究均显示治疗组与对照组并没有太大差异。因此, 延长化疗可能并未改善患者的生活质量, 但它似乎也没有负面影响。

Soon等<sup>[3]</sup>的荟萃分析未明确揭示哪一种试验设计较其他设计更好。采用先前所讨论的第一和第二种维持治疗方案时, 不同的试验设计对PFS的影响最大, 但对总生存却影响不大。或许这其中的某种试验设计较其他设计更有效, 但因每一类别的数量太少而很难被证实。每个试验方案的设计是否应依据药物作用靶点的差异而有所区别亦有待探讨。随着针对新药和新延长化疗方案的临床试验不断涌现, 这个问题也变得尤为重要。许多试验会应用不良反应较小的靶向药物, 其中有些药物仅需口服给药, 这大大方便了延长治疗的实施。

尽管有人认为持续治疗或巩固治疗的优势不大, 但残

酷的事实提醒我们, 对于大多数患者来说, 肺癌仍然是一种预后差的致死性疾病。在联合化疗基础上加用靶向药物是一种新的治疗手段, 可延长晚期NSCLC患者的生存期。同样, 对患者进行分子筛选以确定其是否适合接受表皮生长因子受体拮抗剂作为一线治疗是目前正在开展且很有前景的一个新治疗策略。对这些NSCLC患者而言, 在此基础上增加额外治疗或者延长治疗时间也是延长生存的另一种途径。

长久以来, 肿瘤医生认为肿瘤治疗的目标是使其成为一种慢性疾病。这意味着需要一个持久的治疗。持久治疗在肿瘤界并不是一个新概念。虽然没有大量I类证据支持, 但是持续化疗至肿瘤进展已被作为多种晚期肿瘤患者的一种常规治疗。例如, 长期的内分泌治疗是乳腺癌和前列腺癌的标准治疗。在过去, 治疗的毒性反应使NSCLC患者接受延长化疗受到限制。但随着越来越多耐受性良好的靶向药物或细胞毒药物的不断诞生, 药物的毒性反应可能已不再是问题, 肺癌患者现在已有机会接受更多的有效治疗。

虽然Soon等<sup>[3]</sup>的荟萃分析所报道的生存获益甚微, 然而, 只要有其他研究能证实这个生存优势, 尤其在无严重毒副作用的前提下, 晚期NSCLC的治疗模式将被改写。尽管我们期盼肿瘤病理生理学的新进展让我们能研发出更有效、更低毒的靶向药物, 但现阶段我们仍需继续运用手头上所有的武器使肿瘤变为一种慢性疾病。NSCLC延长化疗的开展只是我们向这个目标迈进的一小步。

#### AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

*Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.*

**Employment or Leadership Position:** None **Consultant or Advisory**

**Role:** Joan H. Schiller, Eli Lilly (C), Genentech (C), AstraZeneca (C), Pfizer (C); Suresh S. Ramalingam, Genentech (C), Eli Lilly (C), Roche (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** Suresh S. Ramalingam,

Genentech, Eli Lilly **Research Funding:** None **Expert Testimony:** None

**Other Remuneration:** None

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Conception and design:** Joan H. Schiller

**Administrative support:** Joan H. Schiller

**Manuscript writing:** Joan H. Schiller, Suresh S. Ramalingam

**Final approval of manuscript:** Joan H. Schiller, Suresh S. Ramalingam

参考文献

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials—Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311:899-909, 1995
2. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al: Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: Improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 59:828-836, 2004
3. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, et al: Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 27:3277-3283, 2009
4. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al: Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:591-598, 2009
5. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22:1209-1214, 2004
6. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21:588-592, 2003
7. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP, et al: Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. *J Clin Oncol* 26:426s, 2008 (suppl; abstr 8011)

