

使用於非小細胞肺癌的標靶治療

作者:陳育民^{1,2,3}，彭瑞鵬^{1,2,4,5}

¹台北榮民總醫院胸腔部 ²陽明大學醫學院內科學系

³現任台灣臨床腫瘤醫學會理事長 ⁴前任台灣臨床腫瘤醫學會理事長

⁵台北市立聯合醫院總院長

通訊作者: 陳育民

地址: 台北市石牌路2段201號 台北榮民總醫院胸腔部

摘要

肺癌是全世界癌症死因的第一位。因 70%的非小細胞肺癌在初次診斷時已是局部擴展期或發生遠端轉移，這類病患的傳統治療原則為化學藥物治療或化學藥物治療合併放射治療。在千禧年後，我們有了標靶治療。目前標靶治療使用於非小細胞肺癌治療的藥品包括 epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI；上皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑)與抗血管增生劑(anti-angiogenesis)。目前可以使用的 EGFR-TKI 包括有 gefitinib (Iressa，艾瑞莎)與 erlotinib (Tarceva，得舒緩)。目前可以使用的抗血管增生劑的藥品包括 bevacizumab (Avastin，癌思停)。艾瑞莎與安慰劑比較的雙盲試驗顯示有吃艾瑞莎的病患中值生存期為 5.6 個月，而安慰劑是 5.1 個月。但是就亞洲黃種人的病患而言，有吃艾瑞莎是中值生存期 9.5 個月，而安慰劑是 5.5 個月。得舒緩與安慰劑比較的雙盲試驗顯示有吃得舒緩的病患中值生存期為 6.7 個月，安慰劑是 4.7 個月，而且亞洲黃種人的病患吃得舒緩的中值生存期超過一年。臨床上對 EGFR-TKI 較有效的特點為女性、腺癌、不吸菸、亞洲黃種人。EGFR 的 kinase domain exon18-21 有突變的病患對 EGFR-TKI 的反應較好，有反應的機率約 60%到 85%。EGFR 有較高的表現或放大者(overexpression 或 amplification)，有效的機率也比

較高。而有 T790M 突變，*k-ras* 突變，或 MET 活化的癌細胞對 EGFR-TKI 有效的機率極低。目前有很多前瞻性研究開始使用艾瑞莎或得舒緩於未曾接受化療的特定非小細胞肺癌病患。抗血管增生劑目前以 Avastin (anti-VEGF antibody) 為主。Avastin 在第三期隨機臨床試驗時，只收錄未曾接受化療的非鱗狀上皮癌病患，而且沒有咳血病史，或每次發生咳血的咳血量不到半湯匙的病患才可以加入臨床試驗。Avastin 有兩個第三期隨機臨床試驗。第一個第三期臨床試驗隨機分成控制組(paclitaxel + carboplatin)與試驗組(paclitaxel + carboplatin + Avastin 15mg/kg) 二組。結果顯示反應率，無疾病惡化期，與中值生存期在有加 Avastin 那一組均明顯變好。這個臨床隨機試驗是目前為止唯一的大型隨機臨床試驗的中值生存期超過一年的臨床試驗。在第一代的標靶治療藥品(EGFR-TKI, anti-VEGF antibody) 成功的使用於非小細胞肺癌治療以後，學者與藥廠又致力於研發第二代的標靶治療藥品。這些新藥品可以作用在二處或更多的靶上面，故而稱為多標靶治療。總結：標靶治療是當今與未來的趨勢。目前主要在找那些人比較合適使用，那些期別適合使用，如何與現有治療互相配合，與到底須用多久？新一代的多標靶治療也提供我們更多的標靶治療可以選擇的項目。

內文

肺癌是全世界癌症死因的第一位。[1] 台灣民國 95 年癌症死因的第一位也是肺癌。肺癌以非小細胞肺癌為大宗，占約 85-87%的所有肺癌病例。因 70%的非小細胞肺癌在初次診斷時已是局部擴展期或發生遠端轉移，這類病患的傳統治療原則為化學藥物治療（有惡性肋膜或心包膜積液的第三期或第四期病患）或化學藥物治療合併放射治療（無法手術切除的第三期病患）。[2]

但是，在千禧年後，我們有了更多的選擇。因為出現標靶治療的選項。標靶治療的概念在千禧年以前就有，主要是針對細胞表面的標記及各種訊息傳遞途徑之作用分子作為標靶的治療。分子標靶治療的產物，大多是以小分子化合物或是單株抗體的形式，來破壞或阻斷與癌細胞增生，分化，凋亡，轉移或是血管生成有關的信息傳導路徑。標靶治療使用於非小細胞肺癌的治療最成功的藥品就是 epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI；上皮細胞生長因素接收器-酪胺酸酶抑制劑)。目前可以使用的 EGFR-TKI 包括有 gefitinib (Iressa, 艾瑞莎) 與 erlotinib (Tarceva, 得舒緩)。[3] 有關 EGFR 與 EGFR-TKI 基礎與臨床方面的文章亦可參考文獻 3。艾瑞莎是最早研發出來有效的 EGFR-TKI。這兩種藥品在實驗室對不同癌細胞的試驗可發現對某些癌細胞的 EGFR-TK 是有很強的抑制能力，但對其他非 EGFR 的 TK 或其他

kinase 的抑制能力則較差，須較高的濃度才有抑制作用，代表這二種藥物對 EGFR-TKI 是同時具有很高的敏感度 (sensitivity) 與特異性 (specificity)。在動物試驗裡面發現，如果在老鼠皮下植入癌細胞一個月後，我們便可以用手觸摸確定老鼠皮下已有長腫瘤，如果此時開始餵食老鼠艾瑞莎，老鼠的腫瘤會變小消失，但餵食艾瑞莎滿三個月後如果停止餵食艾瑞莎，則腫瘤會再度長出。

學者接著利用老鼠腫瘤的模式進行單獨 EGFR-TKI 治療，單獨化學藥品治療，或合併使用 EGFR-TKI 與化學藥品治療，結果顯示合併使用 EGFR-TKI 與化學藥品治療組的治療效果最好，化學藥品治療組的效果其次，使用 EGFR-TKI 治療者再其次。[4] 接著兩種藥品(艾瑞莎,得舒緩)，便開始第一期的臨床試驗。[5-10] 在第一期的臨床試驗裡，學者發現這二種 TKI 對非小細胞肺癌病患的治療似乎較為有效，而發生 dose limiting toxicity (DLT；因某些特定較嚴重毒性而無法再增加藥量之情況)之劑量在艾瑞莎約為 1000 毫克，至於得舒緩則為 200 毫克。二種藥的 DLT 主要是腹瀉，少數病患則為疲倦。在學者清楚二種藥的 DLT 與最高忍受劑量後，艾瑞莎在第二期臨床試驗 [測試藥品對特定器官癌症是否有效(response rate)及其副作用(toxicity profiles)的試驗]所採取的策略是使用最佳生物劑量(optimal biological dose)，所以他們選擇第一期臨床試驗即可看到藥效的劑量再稍高一

點的劑量『250 毫克』為使用劑量，另外再加另一組病患接受 500 毫克劑量，以檢視是否更加有效。 IDEAL-1 與 IDEAL-2 便是基於這個想法而設計上的臨床試驗。[11,12] IDEAL-1 主要在日本與歐洲進行的臨床試驗，病患人數 210 位。 IDEAL-1 的病患主要是曾經接受一線或二線化療失敗的病患，給予 250 毫克或是 500 毫克的艾瑞莎治療，對於有效的病患，症狀很快就改善，達到症狀改善的中值時間 (median time) 是 8 天，生活品質的改善也是很快。 IDEAL-1 也發現日本人的效果比白種人好 (反應率 27.5% vs. 10.4%, $p=0.0023$)。 IDEAL-2 主要是在北美洲進行，病患人數 216 位，是延攬經二線化療失敗 (platinum 與 docetaxel) 後，又有症狀的病患給予艾瑞莎每日 250 毫克或 500 毫克的治療。 這二個研究 (IDEAL-1, IDEAL-2) 的反應率各為 18.4% 與 11.8%，500 毫克的效果與 250 毫克類似，而副作用較多。 經艾瑞莎治療症狀有改善的病患，存活的時間較症狀沒改善的為長。 治療有效 (complete or partial response) 的病患存活的時間也較長。 艾瑞莎副作用以皮疹和腹瀉最常見，其他副作用則尚有皮膚龜裂、變乾脫屑、皮膚癢、指牙溝發炎、睫毛亂長或變長引起結膜炎、疲倦、噁心等。 較少的有肝功能異常與間質性肺炎。 在 IDEAL 進行的同時，學者也同時將艾瑞莎 250 毫克或 500 毫克併入第一線化療 gemcitabine + cisplatin (INTACT-1) 或 paclitaxel + carboplatin

(INTACT-2)。[13,14] 很可惜的是，INTACT-1 與 INTACT-2 的結果顯示合併 EGFR-TKI 與化療無法增加腫瘤的反應率(response rate)，對無疾病惡化時間(progression-free survival)與存活(overall survival)也沒有幫忙。

由於 IDEAL-1 與 IDEAL-2 的結果比較於相似情況而不治療的病患(historical control)可增加二至三個月壽命(median survival 7.6 months, 6.5 months, and 4 months, respectively, for 250 mg Iressa arm in IDEAL-1, IDEAL-2, and historical control) ，副作用少，針對某些人症狀改善明顯，所以美國食品藥物管理局(FDA)就讓它加速上市，但是要求再補二個臨床研究：(1)使用艾瑞莎 250 毫克或安慰劑的雙盲試驗 (2)使用艾瑞莎 250 毫克或歐洲紫杉醇的治療(docetaxol)。第一個補做的與安慰劑比較的雙盲試驗，總收集人數 1692 名病患，但是有吃艾瑞莎的病患中值生存期才 5.6 個月，而安慰劑是 5.1 個月， $p=0.0871$ ，是失敗的結果。[15] 但是就東方黃種人的病患而言，有吃艾瑞莎是中值生存期 9.5 個月，而安慰劑是 5.5 個月，有明顯延長壽命。所以，美國 FDA 又事後重新規定在美國只有原先吃艾瑞莎有效的病患才可以繼續使用，其他未加入臨床試驗的病患則不可以使用艾瑞莎。在亞洲則因艾瑞莎對黃種人是有效的，所以大部份的東亞國家均可以繼續使用艾瑞莎。雖然艾瑞莎對亞洲人有效，最有效的還是以不吸菸的病患為主。至於 FDA 要求補做的第 2 個臨床試驗，全

球性的數據還沒有出來。但是日本人所做的艾瑞莎(病患人數 244)與歐洲紫杉醇(病患人數 245)的比較則顯示艾瑞莎反應率明顯較好(22.5% vs. 12.8%, $p=0.009$)，生活品質較好 ($p=0.023$)，副作用較少，到治療失敗的時間較長，到疾病惡化的時間(time to disease progression)則與歐洲紫杉醇一樣(median 2 months)，但是存活時間反而比歐洲紫杉醇短(11.5 months vs. 14 months, $p=0.33$)。[16] 由於本試驗歐洲紫杉醇失敗後，又接受艾瑞莎或其他治療的人比艾瑞莎失敗後接受其他治療的人數比例多，overall survival 因此顯地不客觀。另外一個更大的比較愛瑞莎與歐洲紫杉醇的隨機試驗 (INTEREST) 總共在 24 個國家收集 1466 位病患。亞洲人只佔 22%。其結果也顯示艾瑞莎對生活品質的改善比歐洲紫杉醇好，而對症狀的改善則不相上下。中值生存期在愛瑞莎是 7.6 個月、歐洲紫杉醇是 8 個月。有 EGFR gene copy 增加的病患，使用艾瑞莎或歐洲紫杉醇的中值生存期 (8.4 個月 vs. 7.5 個月) 或一年存活率 (32% vs. 35%) 並沒有明顯的差異。[17]

得舒緩採取的方式與艾瑞莎不一樣，它在第一期臨床試驗知道 DLT 發生在每日 200 毫克的劑量後，便使用傳統化學治療建議的方式：用比 200 毫克低一級的劑量，也就是每日 150 毫克口服進行第二期臨床試驗。[18] 病患人數 57 人，反應率 12.3%，中值存活時間 8.4

個月，一年的存活率 40%。得舒緩並非第二期臨床試驗做完就向 FDA 申請 indication，而是進入第三期隨機臨床試驗，與安慰劑比較，結果顯示得舒緩的反應率(response rate) 為 9%，與艾瑞莎使用於白種人或是大部份白種人的效果類似。但是中值存活時間是 6.7 個月，比安慰劑的 4.7 個月增加 42.5%，一年的存活率也從 21%增加到 31%。

[19] 得舒緩因此第三期的隨機試驗拿到 FDA 使用於第二線或第二線以後的非小細胞肺癌治療。在這個研究裡面，學者也發現女性、腺癌、不吸菸與亞洲人的效果較好，而且不吸菸也是有關存活的有意義的指標之一。與艾瑞莎相似地，在進行單獨得舒緩治療的第二線或第二線以後的隨機臨床試驗時，也已進行得舒緩合併使用化療比較單獨使用化療於第一線非小細胞肺癌的隨機臨床試驗(TRIBUTE，TALENT)。

[20] 結果與艾瑞莎的 INTACT-1 與 INTACT-2 一樣，令人失望，得舒緩無法加強第一線化療的藥效，也無法延長壽命。但是，針對不吸菸病患接受得舒緩合併 paclitaxel 與 carboplatin 治療，其 response rate(30% vs. 11%, $p=0.02$)與 median survival (22.5 months vs. 10.1 months, $p=0.01$)均比只接受化療的病患有有意義延長。[21]

學者很快由臨床上對 EGFR-TKI 較有效的特點(女性、腺癌、不吸菸、亞洲人)發現到 EGFR 的細胞內 kinase domain 的 exon18-21 有突變的病患對 EGFR-TKI 的反應較好，有反應的機率約 60%到 85%

(Table 1)。[22-31] 接著也發現 EGFR 有較高的表現或放大者 (overexpression 或 amplification)，有效的機率也比較高。[32-34] 再進一步研究發現，吸菸的人相對有 EGFR 突變的較少，有 *k-ras* 突變的較多，而有 *k-ras* 突變的對 EGFR-TKI 有效的機率幾乎是零。而沒吸菸的人有 EGFR 突變的機率較高，約 30% 有突變。為何吸菸的人 EGFR-exon 突變的機率較低，最可能的原因是因吸菸使病患得到與 EGFR 突變不相關或是與 *k-ras* 突變相關的肺癌的機率增加。而且人數較多，導致有 EGFR 突變的吸菸人數被相對稀釋所造成的假象。[35] 一般而言，女性、腺癌、不吸菸三個因素，單獨一種存在時，病患有 EGFR 突變的機率是 30%，有二種時，約 40% 到 50%，三種臨床特性均有時，約有 60% 突變的機率，這種情況在亞洲的黃種人較明顯，在白種人則機率稍微降低。至於 exon18-21 的突變有無差異，一般發現 exon19 突變 (deletion) 最多，exon21 突變 (point mutation) 其次。Exon19 突變對 EGFR-TKI 的藥效反應最好，也有文獻發現 exon19 突變的病患接受 TKI 治療的存活時間最久。

學者很快的也發現，在 EGFR-TKI 治療發生抗藥性後，約有 50% 是因繼發性的 T790M 突變造成 EGFR-TKI 無法再與 EGFR 結合而失效。[26,36-38] 但是也有些病患在未開始服藥時，便有 T790M 突變。[39] 最近又發現另外一半的非 T790M 突變的病例內，又以 MET 活

化造成 EGFR-TKI 失效為主。[40] 針對這些繼發性突變或是下游路徑的活化或失活化問題，新的藥品已經研發出來或是在研發當中，例如 BIBW2992 就是可能可以克服 T790M 突變的新型不可逆性 EGFR-TKI。

有許多學者試著用 EGFR 有無突變，基因過度表現或擴大(一般用 FISH 檢查)與 EGFR 蛋白質的表現(一般用 immunohistochemistry, IHC)，來進行回溯性(retrospective)檢查這些方式是否可以預測病患對 EGFR-TKI 是否較有效，甚至是否可拿來預測病患的存活(survival)。剛開始時，西方學者多認為 FISH 檢查此突變檢查較有意義或是較準確，而亞洲學者則以研究突變為主，或是認為突變比 FISH 重要。經過二年多的研究，現在似乎以突變被認為較重要，但是我們還須等待前瞻性(prospective)研究結果出來(也就是先知道病患是否有突變與/或 FISH 有過度表現或倍增現象，才進行治療)，才能較客觀了解那一些指標才是預測病患治療是否有效最好的工具。

由於 EGFR-TKI 在第二線或二線以後使用的確對病患有很大的幫助，尤其是東方人，便有很多前瞻性研究開始使用艾瑞莎或得舒緩於未曾接受化療的非小細胞肺癌病患。一般而言，這類研究可以分四大類：(1)使用於體力較差(performance status 2)或年紀較大(≥ 70 歲)的病患。[41] 這類病患並沒有再做特殊的事前篩檢(不須有 EGFR 突

變、過度表現、或倍增)，便開始接受 EGFR-TKI 治療。(2)事前先做篩檢，只選擇有 EGFR 突變、過度表現或擴大的病患接受 EGFR-TKI 治療。(3)事前未做篩檢，而是選擇有 EGFR 突變機率較高的族群，例如只選擇不吸菸的肺線癌病患、女性、尤其是東方人、然後給予 EGFR-TKI 合併化療的治療。[42] (4)不做事前篩檢，但特地將化療與 EGFR-TKI 給予的時間錯開、讓病患在化療之前數天、就不接受 EGFR-TKI 治療。第一類方式 在白種人的反應率約 10%。一般而言，副作用不大，效果也類似單獨使用一種第三代抗癌藥的治療。在東方人的反應率則較高，可達 20%上下，我們可預測如此方式的治療或許在東方人比白種人合適，但在隨機試驗比較單獨一種化療與 TKI 的數據還沒有出來以前，我們不能妄加斷論說在東方人使用 EGFR-TKI 一定比單獨化療好。第二類 事前先做篩檢，而只選擇特定對象的治療、在東西方國家均有初步報告出來，一致認為是可行的治療，而且、副作用少、反應率介於 55%~85%，有較長的無疾病惡化期，而且有些研究的中值生存期也很長（許多報告尚無中值生存期可供參考、因為許多研究大多是近兩年內才從事，追蹤時間太短）。[39] 第三類的治療，包括多個大型隨機臨床研究，第三期臨床研究 (phase III randomized study) 目前尚無數據可供參考，相信第二期臨床實驗或第二期隨機臨床試驗的結果很快就出來。第四類方式 主要是

要印證 EGFR-TKI 對 EGFR 屬於野生性 (wild type) 的癌細胞，無法導致凋亡，反而讓癌細胞卡在細胞周期 G1 期，所以化療與 TKI 合用，則應先用化療，然後接著每天吃 EGFR-TKI，在下次化療開始前數天或一週，再把 EGFR-TKI 停掉。初步的臨床試驗結果已經出來，但是是使用於先前一線化療失敗的病患，然後換成化療藥加 EGFR-TKI 的研究，真正的第一線合併治療的研究還沒有報告。[43]

另外還有一種較少見的方式，將 TKI 合併抑制血管增生的藥品 (anti-angiogenesis)，使用於第一線或第二線病患，病患可能事前篩選也可能沒有，目前只有少數零星初步報告。

Monoclonal antibody against EGFR

Erbix 是 EGFR 的單株抗體，經由阻斷 EGFR，也可達到類似 EGFR-TKI 的效果，但是 Erbix 是每週靜脈注射乙次。實驗室的檢查也發現 Erbix 除了 EGFR-TKI 的效果以外，較具特異性，也較不會使 EGFR 減少(downregulation)。[44,45] 話雖如此，Erbix 目前只拿到 FDA 對大腸直腸癌與頭頸部癌症的適應症，在非小細胞肺癌的研究，大多數是第二期的臨床試驗，與化療一起同時給予，效果似乎也很好，但第三期的與化療併用比較標準化療的隨機臨床試驗雖然試驗已結束，但結果當未公佈。

Anti-angiogenesis 抗血管增生劑

細胞內很多訊號傳導路徑可能與血管增生相關，或直接造成或抑制血管增生。這些相關路徑目前以 VEGF 與 VEGFR 的路徑最為學者所熟悉，並進而發展出相關抑制此系統路徑的藥品。VEGFR 主要有 3 種，VEGFR-1 與 VEGFR-2 主要負責血管增生，而 VEGFR-3 主要負責淋巴管增生。可以抑制此系統(VEGFR pathway)的藥品包括用抗體 bevacizumab (Avastin) 或抗體的部份 (trap) 結合 VEGF，使 VEGF 無法作用於 VEGFR。或用抗體阻斷 VEGFR，或是用類似 EGFR-TKI 的小分子作用於細胞內 VEGF pathway 的 tyrosine kinase，阻斷其作用，進而阻斷血管增生。這些不同作用的藥品，以 bevacizumab (Avastin)發展地最完整，Avastin 半衰期約 17 至 21 天。

我們知道，經大部份 target therapy 與化療藥品合併使用第一線非小細胞肺癌治療時，均以無法提昇療效結束。例如艾瑞莎與得舒緩與化學合併的第三期臨床試驗均以失敗收場(INTACT-I、INTACT-II、TRIBUTE、TALENT)。但是 Avastin 則完全不一樣。ECOG 首次使用 Avastin 於非小細胞肺癌第二期的臨床隨機試驗將病患隨機分為三組：使用 paclitaxel + carboplatin (n=32)，paclitaxel + carboplatin 加上 Avastin 7.5mg/kg 每三週注射乙次(n=32)，與 paclitaxel + carboplatin 加上 Avastin 15mg/kg 每三週注射乙次(n=35)。[46] 結果發現使用 Avastin 15mg/kg 那一組效果最好，無論是反應率(31.3%，21.9%，40%)

或存活時間(中值存活 14.9 比 11.6 比 17.7 個月)均是。但是這個臨床試驗也發生 6 個大咳血，其中四人死亡。鱗狀上皮癌 (squamous cell carcinoma) 的病患比較容易發生大咳血。腫瘤較靠近肺門，開洞，與有咳血病史病患，也較容易發生大咳血。基於上述因素，在第三期隨機臨床試驗時，只收錄非鱗狀上皮癌病患，而且沒有咳血病史，或每次發生咳血的咳血量不到半湯匙的病患才可以加入臨床試驗。隨機分組也只分成控制組(paclitaxel + carboplatin)與試驗組(paclitaxel + carboplatin + Avastin 15mg/kg) 二組而已。[47] 總共有 878 位病患參加此臨床試驗。結果顯示反應率(15% 比 35%， $p<0.001$)，無疾病惡化期(4.5 比 6.2 個月， $p<0.001$) 與中值生存期 (10.3 比 12.3 個月， $p=0.003$)，在有加 Avastin 那一組均明顯變好。這個臨床隨機試驗是目前為止唯一的大型隨機臨床試驗的中值生存期超過一年的臨床試驗。Avastin 也因此拿到 FDA 在非小細胞肺癌第一線與化學藥品合用的適應症。因為這試驗是化療結束後 Avastin 並未停止，而是繼續使用到疾病惡化，是否可以在化療結束時，同時停止 Avastin，目前沒有答案。此試驗也發現女性病患在反應率與無疾病惡化期，均因加上 Avastin 而明顯進步，但女性的存活時間並沒有明顯進步，為何有此現象，也不清楚。70 歲以上老人也似乎沒有幫助。[48] 由於 Avastin 在大腸直腸癌也有通過適應症，証實對病患的存活有幫忙，

但與化療合併使用的劑量是 7.5mg/kg，而且非小細胞肺癌第一線化療藥品有很多種，所以，學者又做了一個很大的臨床試驗：AVAIL。[49] 此大型第三期臨床隨機試驗(人數 1043)，包括有三組治療方式：單獨使用 gemcitabine+cisplatin (GC) 化療，GC 加上每三週 Avastin 7.5mg/kg 化療，GC 加上每三週 Avastin 15mg/kg 化療。結果發現加上低或高劑量 Avastin 均可以增加反應率(20%，34%，30%)，也可以有意義增加無疾病惡化期(6.1，6.7，6.5 個月)。(使用 Avastin 的 HR 0.75 與 0.82； $p=0.002$ 與 0.003)。由於此臨床試驗剛完成不久，目前尚不知存活時間改善的情況如何。由於 Avastin 這 2 個重要的臨床試驗均採 Avastin 在化療結束後每三週持續繼續注射，直到惡化，是否可以在化療結束後就停止 Avastin，並不知道。目前我們知道，Avastin 與不同的第一線標準化療合用是有效的，而且低劑量 (7.5mg/kg) 與高劑量 (15mg/kg) 均有效。目前也有很多研究探討它與其他非小細胞肺癌藥品，如 docetaxel，vinorelbine，或 pemetrexate 合用情況，相信效果也會比單獨使用化療效果好。也有臨床隨機試驗比較 EGFR-TKI 或 EGFR-TKI 加上 Avastin 的試驗，結果也顯示 EGFR-TKI 合併 Avastin 效果比單獨 EGFR-TKI 好。

Multi-targeted therapy 多標靶治療

在第一代的標靶治療藥品(EGFR-TKI，anti-VEGF antibody)成功

的使用於非小細胞肺癌治療以後，學者與藥廠又致力於研發第二代的標靶治療藥品。這些新藥品絕大多數已不像第一代藥品（有較高的專一性或特異性）而是可以作用在二處或更多的靶上面，故而稱為多標靶治療。有同時作用在 EGFR 與 VEGFR 位置者，例如 ZD6474 (Zactima, Vandetanib) 在去年的美國臨床醫學會年會 (ASCO2006) 就有發表與艾瑞莎相比的臨床隨機試驗，它的無疾病惡化期較艾瑞莎長(11 週比 8.1 週)，副作用也不多。今年(2007)的 ASCO 又有將它單獨使用於第一線，或合併化療(paclitaxel + carboplatin)，或單獨化療的第二期臨床隨機試驗初步報告。[50] 原則上，單獨使用它效果還是不夠。合併使用或單獨使用化療的效果無明顯差異 (progression-free survival, overall survival)。它也有隨機試驗合併 docetaxel 或單獨 docetaxel 治療曾經化療失敗者，合併 Vandetanib 與 docetaxel 效果較好。Sunitinib (Sutent) 也是多標靶藥品，作用於 VEGFR (-1, -2, -3)，PDGFR- α ，PDGFR- β ，RET，KIT，FLT-3，可因此影響癌組織血管內皮細胞 (neovascular endothelium)，血管包圍細胞 (pericyte)，與癌細胞本身。此藥已拿到 FDA 對晚期的腎癌與對 imatinib 已無效的胃腸道間皮瘤(GIST)的適應症。它在去年 ASCO (2006)也有一篇第二期臨床試驗報告，每日使用 50 毫克於曾接受化療失敗的病患(也可以曾用過 EGFR-TKI)，連續四週，再休息二週。反

應率 9.5%，中值存活 5.6 個月。今年則有連續每日 37.5 毫克不休息的用法報告。[51] Sorafenib (Nexavar)則作用於 Raf, VEGFR(-2, -3), PDGFR- β , FLT-3, c-KIT, 與 p38a。此藥已拿到 FDA 對晚期腎癌的適應症，今年 ASCO 年會也發表了對肝癌治療有效的精彩數據。它對 NSCLC 作用可能主要經過 Raf/MEK/ERK 路徑，也經由 VEGFR 與 PDGFR 抑制血管增生。去年 ASCO 的第二期臨床試驗報告有 59% 控制率(control rate)。今年 ASCO 也有使用於第一線未治療病患的報告，使用 “window of opportunity” 設計，有 12% 反應率，中值存活 8.8 個月，一年存活 36% (病患用 sorafenib 無效後，有接受含鉑的化療)。[52] 今年 ASCO 又有另一新藥 axitinib (AG-013736) 第二期臨床試驗，此藥作用於 VEGFR(-1, -2, -3), PDGFR- β , 與 KIT。共 32 人加入，其中 72%曾接受化療。藥品每天 2 次 5 毫克。反應率為 9.4%，中值存活為 12.8 個月。[53] 一般而言，這些多標靶的藥品之藥效最多或最好只能說與 EGFR-TKI 類似，並未能如當初由化療跳到 EGFR-TKI 有明顯的進步。

結論：

標靶治療是當今與未來的趨勢。但是，事實上，標靶治療也已遇到瓶頸。現在只是在找那些人比較合適使用，那些期別適合使用，如何與現有治療 (手術、化療、放療) 互相配合，與到底須用多久？

至於新一代的多標靶治療雖然無法往前躍進一大步，至少提供我們更多的標靶治療可以選擇的項目。

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
3. Chen YM. Clinical application of epidermal growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) against non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Cancer Mol* 2005; 1: 83-91.
4. Sirotiak FM, Zakowsky MF, Miller VA, et al. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenographs is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 ('Iressa') an inhibitor of tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4885–92.
5. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2240-50.
6. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor

- receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292-302.
7. Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa) in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2002; 7 (suppl 4): 9-15.
 8. Herbst RS. Erlotinib (Tarceva): an update on the clinical trial program. *Semin Oncol* 2003; 30 (suppl 7): 34-46.
 9. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD 1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3815-25.
 10. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol* 2003; 14: 922-30.
 11. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
 12. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with

- non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-58.
13. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib (ZD1839) in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 1). *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84.
 14. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib (ZD1839) in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 2). *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
 15. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
 16. Niho S, Ichinose Y, Tamura T, et al. Results of a randomized Phase III study to compare the overall survival of gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in Japanese patients with non-small-cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: LBA7509.
 17. Douillard JY, Kim ES, Hirsh V, et al. Gefitinib (Iressa) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label phase III study (INTEREST). *J Thorac Oncol* 2007; 2 (suppl 4): s305.

18. Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3238-47.
19. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non--small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
20. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (osi-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-99.
21. Miller VA, Herbst R, Prager D, et al. Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with erlotinib HCl (OSI-774) and chemotherapy: Sub-group analysis of TRIBUTE. *J Clin Oncol* 22:631S, 2004 (suppl; abstr 7061).
22. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
23. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
24. Shigematsu H, Gazdar A. The epidemiology of EGFR mutations. *Signal* 2005;

6: 4-8.

25. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 13306-11.
26. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-792.
27. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2493-501.
28. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-20.
29. Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8195-203.
30. Chou TY, Chiu CH, Li LH, Hsiao CY, Tzen CY, Chang KT, et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive

- and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3750-57.
31. Giaccone G. Selection of patients with non-small cell lung cancer for epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors: The post-EGFR mutation era. *Am Soc Clin Oncol Ed Book* 2005: 684-88.
 32. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer I, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *New Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
 33. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 643-55.
 34. Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, et al. Increased epidermal growth receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6838-45.
 35. Mitsudomi T, Yatabe Y. Adenocarcinoma in never-smokers associated with a lower incidence of genetic alterations. *Edu Book of Am Soc Clin Soc* 2007; 25: 406-410.

36. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al: Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med 2005; 2: 1-11.
37. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor - mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. Clin Cancer Res 2006;12: 6494-6501.
38. Kwak EL, Sordella R, Bell DW, et al. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 7665-70.
39. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. iTARGET: A phase II trial to assess the response to gefitinib in epidermal growth factor receptor (*EGFR*)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25: a7504.
40. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. Science 2007; 316: 1039-43.
41. Hesketh PJ, Chansky K, Wozniak AJ, et al. Erlotinib as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and a performance

- status (PS) of 2: A SWOG phase II trial (S0341). *Pro Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: a7536.
42. Jackman D, Lindeman NI, Lucca J, et al. Phase II study of erlotinib in chemo-naive women with advanced pulmonary adenocarcinoma. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: a7591.
43. Davies AM, Ho C, Lara PN Jr, et al. Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006;7:385-88.
44. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-99.
45. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2445-59.
46. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, 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 Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
47. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2006; 355:

2542-50.

48. Ramalingam SS, Dahlberg E, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with bevacizumab (B) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P): Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4599 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: a7535.
49. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: LBA7514.
50. Heymach J, Paz-Ares L, De Braud F, et al. Randomized phase II study of vandetanib (VAN) alone or in combination with carboplatin and paclitaxel (CP) as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: a7544.
51. Brahmer JR, Govindan R, Novello S, et al. Efficacy and safety of continuous daily sunitinib dosing in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: a7542.

52. Adjei AA, Molina JR, Hillman SL, 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. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: a7547.
53. Schiller JH, Larson T, Ou SI, et al. Efficacy and safety of axitinib (AG-013736; AG) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II trial. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: a7507.

Table 1. Clinical Predictors of EGFR-TKIs Responsiveness.

| Setting | Response rate, %* | | |
|----------------------------------|-------------------|----------|----------|
| | 1st line | 2nd line | 3rd line |
| Chemotherapy (single or doublet) | 20-45 | 10-20 | <10 |
| TKI (East Asian population) | 20-35 | 20-35 | 20-35 |
| TKI (Caucasian) | 10 | 10 | 10 |
| TKI (EGFR mutation+) | 60-85 | 60-85 | 60-85 |
| TKI (EGFR mutation-) | 10-15 | 10-15 | 10-15 |

*Response to EGFR-TKI treatment correlated well with survival.

Table 2. Anti-angiogenic agents in clinical development for NSCLC.

| Drug | Mechanism of action | Main molecular target(s) | Stage of development |
|---------------------------|---------------------|---|----------------------|
| Bevacizumab | Anti-VEGF antibody | VEGF | Phase III |
| Sorafenib (BAY43-9006) | TKI | Raf-1, VEGFR-2, -3, PDGFR- β , Flt-3, c-Kit | Phase III |
| Sunitinib (SU11248) | TKI | VEGFR-1, -2, -3, Flt-3, PDGFR- α , - β , c-Kit | Phase II |
| Vatalanib (PTK787) | TKI | VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- β , c-Kit, c-Fms | Phase II |
| CP-547,632 | TKI | VEGFR-2 | Phase II |
| AZD2171 | TKI | VEGFR-2 | Phase II–III |
| Vandetanib (ZD6474) | TKI | VEGFR-2, -3, HER1/EGFR | Phase II |
| AG-013736 | TKI | VEGFR-1, -2, -3 | Phase II |

Title: Target Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer

Authors: Yuh-Min Chen, Reury-Perng Perng.

Affiliation of authors: Chest Department, Taipei Veterans General Hospital, School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, R.O.C.

Correspondence to: Dr. Yuh-Min Chen,

Chest Department, Taipei Veterans General Hospital,

Shih-pai road, Taipei 112, Taiwan

Fax: +886-2-2875-2380

Tel: +886-2-2875-7563

e-mail: ymchen@vghtpe.gov.tw

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer death in the world. Seventy percentage of non-small-cell lung cancer (NSCLC) was diagnosed with advanced or metastatic disease. The standard or conventional treatment for these patients is chemotherapy alone or with radiotherapy. Target therapy was available after millennium. Target therapy that is available for the treatment of NSCLC includes epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) and anti-angiogenesis. Available drugs that had been approved for use in NSCLC in Taiwan included gefitinib and erlotinib as EGFR-TKIs, and bevacizumab as anti-angiogenesis. Median survival was 5.6 months in patients received gefitinib comparing 5.1 months in those who received placebo treatment in a randomized phase III study. However, it was 9.5 months and 5.5 months, respectively, in subgroup analysis of Asian patients. In contrast, median survival was 6.7 months in those who received erlotinib treatment comparing 4.7 months in those who received placebo treatment in another phase III randomized trial. In addition, median survival was longer than one year in Asian patients who received erlotinib treatment in this study. Female, adenocarcinoma, non-smoker, and East Asian patients had a better response to EGFR-TKI. Those with EGFR mutation, over expression or amplification also had a better response to EGFR-TKI treatment. Those with T790M mutation, *k-ras* mutation, or MET activation had poorest response.

Regarding anti-angiogenesis, combine Avastin with paclitaxel and carboplatin had significantly better survival than paclitaxel and carboplatin treatment in non-squamous, chemo-naïve, advanced NSCLC. Multi-targeted therapy is second generation targeted therapy and whether or not they are more effective in the treatment of lung cancer is still undetermined and we have to wait until more matured data available. In conclusion, targeted therapy is the main treatment modality of NSCLC right now and in the future. Who, when, and how to incorporate targeted therapy with other treatment modalities is the main issue we need to resolve.