

Research Progress of Erlotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展

湖北省肿瘤医院内科 杨彬 臧爱华

中图分类号 R730.5 文献标识码 A 文章编号 1672-2809(2012)15-0038-03

关键词 厄洛替尼; 肺肿瘤; 进展

YANG Bin, ZANG Ai-hua

Department of Medical Oncology, Hubei Provincial Tumor Hospital, Wuhan 430079, China

[Keyword] Erlotinib; Lung neoplasms; Progress

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,在全世界范围内,其发病率和死亡率均呈上升趋势,严重的威胁着人类的健康。其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总发病率的85%,就诊时75%的患者已是局部晚期或有远处转移^[1]。对于晚期NSCLC,一般状况好,铂类双药联合化疗是标准的一线治疗方案,但疗效不尽人意,有效率仅30%左右,患者常常由于不能耐受毒副作用限制继续使用,中位生存时间延长有限。尽管许多临床研究试图将不同的化疗方案联合运用到治疗中,结果都不理想,细胞毒类药物的治疗似乎进入一个瓶颈期。近年来对于分子靶向药物的探索研究已经成为肺癌治疗领域的研究热点。在众多研究中,靶向药物表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)厄洛替尼备受关注。本文仅对厄洛替尼在晚期非小细胞肺癌的各个临床试验中的数据和结论进行综述。

1 二线或三线治疗

BR21试验^[2]是一项由加拿大国家癌症机构在2004年针对标准化疗后进展的局部晚期或转移性NSCLC进行的Ⅲ期研究,也是第一个在TKI治疗中

同时观察症状是否缓解、近期有效率及生存时间的临床试验。共有731例一线或者二线化疗失败后NSCLC患者随机分组(2:1)接受厄洛替尼或安慰剂治疗,结果显示厄洛替尼组的缓解率为8.9%,安慰剂组小于1%($P<0.001$),厄洛替尼组中位生存期延长了2个月,总生存期分别为6.7个月和4.7个月($P<0.001$),治疗后一年,厄洛替尼治疗组存活率为31%,安慰剂组22%。厄洛替尼组和安慰剂组的无进展生存期分别为2.2个月和1.8个月(风险比:0.61; $P<0.001$)。厄洛替尼组的咳嗽,疼痛,气喘改善率分别为44%、42%和34%,该试验认为,厄洛替尼不但能够延长一线或者二线化疗失败的晚期非小细胞肺癌的生存时间,还能改善患者的生存质量。该实验中,厄洛替尼具有较好的耐受性,服药方便,皮疹和腹泻是最常见的不良反应,一般是轻到中度,容易处理。只有10%的患者由于皮疹而减少药量(有7%患者的药量减少超过7天)。

2010年ASCO会议上报道了一项培美曲塞与厄洛替尼用于二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究^[3],结果表明:培美曲塞组与厄洛替尼组客观应答率(11.6%和6.8%, $P=0.166$)、疾病进展时间(2.9个月和3.6个月, $P=0.434$)、中位生存期(8.9个月和7.7个月, $P=0.528$)均无显著性差异。

作为晚期NSCLC的二线或三线治疗方案,厄洛替尼单药治疗的总体生存率与其他二线化疗方案(如多西他赛、培美曲塞等)相似,但不良反应较细

作者简介:杨彬,男,主要从事恶性肿瘤的综合治疗。

通讯作者:臧爱华,女,主任医师、硕士生导师,主要从事肿瘤化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗以及癌症姑息治疗。

E-mail: dfeng12000@vip.sina.com

收稿日期:2012-03-12 接受日期:2012-04-06

胞毒药物小, 因此为晚期NSCLC二线治疗提供了新的治疗选择。

2 一线治疗

在BR.21和TRUST试验^[4]中, 通过亚组分析得出结论: 一些具有特殊分子生物学和临床特征的患者可能会更多的从厄洛替尼的治疗中获益, 如不吸烟, 女性, 亚裔, 腺癌等。因此, 更多相关研究在此基础上展开, 结果发现导致厄洛替尼治疗获益的主要原因是EGFR基因的突变。

2.1 亚裔、女性

通过对BR.21试验中91例东方患者进行亚组分析发现: 厄洛替尼治疗组的缓解率达18.9%, 中位OS为13.6个月, 东方患者的疗效优于西方患者。吴一龙教授等在国内进行的一项研究结果显示, 厄洛替尼治疗中国晚期NSCLC患者的总缓解率为26.7%, 疾病控制率为81.6%, 中位TPP为6.44个月, 中位OS为15.37个月。该结果与BR.21临床试验结果相比, 各项疗效参数均存在优势, 且与BR.21试验中东方患者的亚组分析结果一致。分析原因可能存在以下几点: (1)亚洲NSCLC患者中, EGFR基因的突变率约为30%^[5], 远高于欧美患者。(2)EGFR和K-ras基因突变均可导致肺腺癌的发生。有研究显示, 亚洲NSCLC患者中, 女性腺癌的比例逐年提高, 亚洲女性腺癌患者的吸烟比例低, 而EGFR突变多见于非吸烟者。在美国, 85%的女性腺癌患者吸烟, 而K-ras突变几乎只在吸烟的腺癌患者中出现, 且K-ras突变常与EGFR-TKI治疗耐药有关。

2.2 不吸烟的患者

研究发现: 吸烟者与不吸烟者癌变的机制不同, 不吸烟者接受厄洛替尼治疗具有更高的有效率。在TRIBUTE试验中, 不吸烟患者接受厄洛替尼联合化疗治疗, 相对单独接受化疗患者, 显示出明显的生存优势, 中位生存期分别为22.5个月和10.1个月($P<0.01$)。原因可能是由于不吸烟者EGFR突变率较高而K-ras突变率较低, 还有研究认为是由于吸烟可以诱导细胞色素P450 1A1/A2酶的活性, 从而改变了厄洛替尼的药代动力学参数。

2.3 EGFR突变

PaZ-Ares^[6]等报告了将厄洛替尼用于有EGFR突

变的晚期NSCLC一线治疗的临床试验结果, 297例患者的肿瘤组织中有37例检测到EGFR突变, 在21例可评价疗效的患者中, 有效率达90% (6例CR, 3例PR)。这项在有选择性的人群中进行的小样本试验结果, 优于传统化疗的疗效。2009年, 在美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上, 西班牙肺癌协作组公布了一项多中心的临床研究数据, 其结果提示: 厄洛替尼单药一线治疗EGFR基因突变的IV期NSCLC患者, 总缓解率为73.1%。其中13.2%患者完全缓解, 总体中位生存时间为24个月。该研究提示, 对于EGFR突变的NSCLC患者, 给予厄洛替尼单药一线治疗, 可获得较高的缓解率和较长的生存时间。

2.4 OPTIMAL研究

OPTIMAL研究^[7]是一项中国学者一线用厄洛替尼治疗晚期NSCLC的III期研究, 研究目的是比较厄洛替尼单药与吉西他滨+卡铂(GC)对EGFR基因突变的晚期NSCLC患者的疗效和安全性。研究入组165例EGFR突变晚期NSCLC患者, PS评分0~2分, 未经化疗, 主要研究终点是PFS。最新研究结果在2011年ASCO会议上报道, 厄洛替尼组一线治疗的PFS明显优于化疗组(13.7个月vs4.6个月, $HR=0.164$, $p<0.0001$), 厄洛替尼组的有效率为83%, 化疗组的有效率36%。与化疗组相比, 厄洛替尼组获得临床相关的生活质量的改善。

目前的研究已经证实: 厄洛替尼一线治疗选择性的晚期NSCLC的患者, 疗效优于标准的一线化疗, 在临床运用过程中, 需要根据病理类型及分子生物学标志等进行治疗方案的选择, 实现个体化治疗。

3 维持治疗

近年来, 维持治疗的模式被越来越多的专家重视, 鉴于厄洛替尼在EGFR突变患者中肯定的疗效, 良好的耐受性, 其在维持治疗中的运用也成了研究的热点。在SATURN试验^[8]中: 对III和(或)IV期NSCLC患者先给予含铂两药方案一线化疗4个周期, 达到疾病控制的患者, 按照1:1的比例随机再分别给予厄洛替尼和安慰剂直至疾病进展, 结果显示: 厄洛替尼组的PFS较安慰剂组显著延长(12.3周vs11.1周, $HR=0.71$, $P<0.0001$), RR显著提高(12%和5%), 疾病控制率(完全缓解+部分缓解+疾病稳定时

间>12周)分别为40.8%和27.4%。亚组分析显示,不同性别、病理类型、人种、吸烟状况及EGFR突变状态均能从厄洛替尼维持治疗中获益。在该试验中,最常见的三级及以上的不良反应是皮疹(9%)和腹泻(2%)。由此可以看出,一线化疗后采用厄洛替尼进行维持治疗,可以使患者临床获益,且副反应可以耐受。

4 小结

目前已有的实验证实:厄洛替尼在晚期非小细胞肺癌的二线或者三线治疗中,与安慰剂相比,具有更高的生存获益,与化疗药物相比,疗效相似,副反应轻,安全性更好。在一线治疗中,厄洛替尼在选择性患者中具有优势,推荐具有EGFR突变的患者一线使用,而在维持治疗中,厄洛替尼可以显著的延长患者的PFS,且疗效不受患者性别,病理类型,吸烟状况以及EGFR突变状态的影响,由此看出,厄洛替尼在晚期非小细胞肺癌治疗中正在改写细胞毒药物治疗的历史。在临床运用中,如何正确的选择靶向治疗的时机,选择合适的人群,厄洛替尼耐药后如何选择都是我们面临的问题,有待于进一步的研究,相信,在不久的将来,晚期非小细胞肺癌的个体化治疗将会进入一个新的时代。

参考文献:

- [1] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 360(13): 1367-1380.
- [2] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciulescu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N End J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [3] Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK, et al. Pemetrexed compared with erlotinib pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15s): Abstr 7519.
- [4] Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, et al. An expanded access program of erlotinib in patients with advanced non-smallcell lung cancer: Data report from Italy[J]. Lung Cancer, 2009, 64 (2): 199.
- [5] Shigematsu H, Lin L, Takaharhi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5): 339-346.
- [6] PaZ-AresL, Sanchez JM, Garcia-Velasco A, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in adVanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: Abstra 7020.
- [7] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol. 2011, 12(8): 735-472.
- [8] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN: a double-blindrandomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15s): abstr 8001.

2012年生物技术药物创新发展论坛

专业: 药学

会议类型: 专题会议

会议日期: 2012-06-26

会议地点: 上海--上海

主办单位: 上海市药学会、上海浦东生产力促进中心、上海美迪西生物医药有限公司、中国医药

保健品进出口商会、欧洲博闻展览咨询有限公司

联系人: 刘婷

手机: 13764387674

电话: +86-21-58591500-8952

传真: +81-21-58596369

E-mail: tliu@medicilon.com.cn