

·循证评价·

吉非替尼与标准化疗对 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者疗效和安全性的比较

评价者:王洁¹

文献合成者:黄玲²

(1. 北京大学肿瘤医院, 北京 100036;

(2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省肺癌研究所、广东省医学科学院, 广州 510080)



王洁, 内科学博士, 肿瘤学博士后。北京医科大学临床肿瘤学院 & 北京肿瘤医院主任医师、教授、胸部肿瘤内科主任, 博士研究生导师。中国抗癌协会肺癌专业委员会常委, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心执行委员, 北京医学会肿瘤专业委员会委员, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心肉瘤专家委员会副主任委员, 中华结核与呼吸杂志、中国肺癌杂志、Clin Lung Cancer 编委。

十多年来一直致力于肺癌规范化、个体化多学科综合治疗及相关研究。在转化研究方面围绕多药耐药, 从组织及外周血探寻能预测分子靶向治疗和化疗疗效、预后的分子标志, 部分研究成果已应用于临床实践。作为课题负责人多次承担国家自然科学基金、国家 863 科技支撑项目、北京市首发基金等研究。在国内外肿瘤学核心期刊 J Clin Oncol、Cancer Res、Clin Cancer Res 等杂志上发表论文 80 余篇。参编专著 3 部。2010 获得国家杰出青年科学基金资助。荣获第七届中国青年女科学家奖。

[关键词] 肺肿瘤; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 敏感突变; 标准化疗; 疗效; 安全性

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2011)01-0025-03

The Efficacy and Safety Profile of Gefitinib versus Standard Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Mutated EGFR // Reviewer: WANG Jie¹, Literature Co-worker: HUANG Ling²

Key words: lung pneoplasms; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; sensitive mutations; standard chemotherapy; efficacy; safety profile

Reviewer's address: Peking University School of Oncology, Beijing 100036, China

1 文献来源

Makoto M, Akira I, Kunihiko K, et al. Gefi-

tinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (25): 2380-2388.

2 证据水平

2b。

3 背景

• 晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者采用传统细胞毒药物化疗有效, 但同时会伴随严重不良反应的发生, 如脱发、血液恶性疾病和神经毒性等。

• 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 吉非替尼对亚裔、非吸烟、EGFR 敏感突变的女性腺癌患者有较好疗效, 但可引起皮

疹、腹泻和转氨酶升高等不良反应。

• 吉非替尼的疗效与安全性是否优于标准化疗方案目前尚不清楚。

4 目的

比较吉非替尼与标准化疗用于治疗 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者疗效与安全性的差异。

5 研究设计

• 研究条件:日本东北大学医院、宫城肿瘤中心、日本东北大学医学研究所、埼玉医科大学国际医学中心、北海道大学医学研究所、日本东北研究协作组等日本的 43 家研究机构联合进行研究。

• 研究方法:多中心、随机、Ⅲ期临床试验。

• 研究时间:2006 年 3 月至 2009 年 5 月。

• 研究对象:EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者,年龄 ≤ 75 岁,无 EGFR T790M 耐药突变,并且从未接受过化疗。

• 干预措施:见图 1。

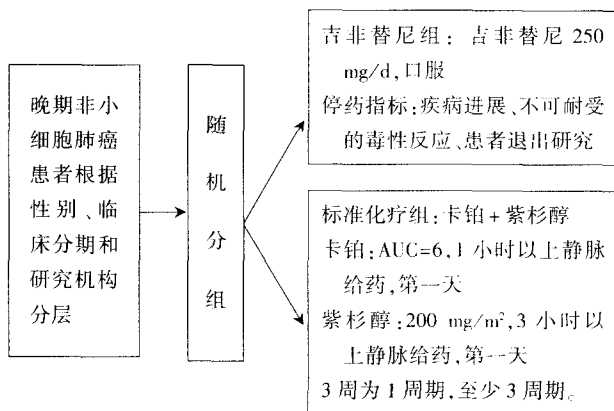


图 1 研究的随机分层方案与治疗方法

• 评价指标:主要终点指标为无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。次要终点指标包括总生存期 (overall survival, OS)、有效率 (response rate, RR) 和毒性反应。

6 主要结果

• 吉非替尼组的 PFS、中位 PFS 显著长于标准化疗组 (10.4 个月 vs. 5.5 个月, 10.8 个月 vs. 5.4 个月, 风险比分别为 0.36 和 0.3, P 值均 < 0.001), 客观有效率为 73.7% vs. 30.7% ($P < 0.001$); 吉非替尼组的中位 OS 为 30.5 个月, 标准化疗组为

23.6 个月, 两组间差异无统计学意义 ($P = 0.31$)。

• 在吉非替尼组, 71.1% 的患者发生皮疹, 55.3% 转氨酶升高, 5.3% 的患者发生间质性肺病。化疗组常见的不良反应为中性粒细胞减少症 (77.0%)、贫血 (64.6%)、食欲减退 (56.5%) 和感觉神经病 (54.9%)。化疗组的毒性反应远高于吉非替尼组 (71.7% vs. 41.2%, $P < 0.001$)。

7 结论

• 与标准化疗相比, EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者采用吉非替尼一线治疗可以明显延长 PFS。

• 吉非替尼的毒性低于标准化疗, 患者可耐受。

8 评论

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的应用, 虽仅短暂数年, 但如横空出世的黑马, 一经问世即显示出强大的生命力和活力, 与已有半个多世纪历史的传统化疗并驾齐驱, 代表着晚期肺癌两种迥然相异、但又具千丝万缕联系的治疗模式。

纵观 EGFR-TKI 的临床研究轨迹, 折射出靶向药物从临床非选择性 (如 BR21、ISEAL、INTEREST 等) 到选择性 (IPASS、First-SIGNAL 等), 并最终进入分子标志物选择 (NEJ002、WJTOG3405、OPTIMAL 等) 的个体化治疗的必然发展历程^[1-8]。而其中来自日本的 NEJ002 研究是第一组基于前瞻性 EGFR 突变筛选的Ⅲ期随机临床研究, 在基因分型的个体化 EGFR-TKI 治疗史上必将留下深深的痕迹。

该研究预计入组 320 例 EGFR 突变的晚期初治非小细胞肺癌患者, 随机接受吉非替尼或标准紫杉醇与卡铂一线化疗。其主要研究终点为 PFS。但在对 200 例入组患者的中期分析中, 吉非替尼治疗组 PFS 的优势已尘埃落定, 故该研究提前结束。结果显示在 EGFR 突变的患者中吉非替尼治疗组较标准化疗组 PFS 显著改善 (风险比 0.36, 95% 可信区间 0.25~0.51, $P < 0.001$), 有效率明显提高 (73.7% vs. 30.7%, $P < 0.001$)。中位总生存时间吉非替尼治疗组具延长趋势 (30.5 个月 vs. 23.6 个月), 但差异未达到统计学意义 ($P = 0.31$)。

能否改善晚期肺癌的中位生存是评价一个新药疗效优劣的重要指标, 亦是临床抗肿瘤治疗追求的最高境界。目前有关 EGFR 突变者的治疗, 两

大问题困扰临床医生。其一,几组有关一线 EGFR-TKI 与标准化疗头对头比较的Ⅲ期随机临床研究,包括 IPASS、NEJ002、WJTOG3405 等,尽管吉非替尼治疗组 PFS 显著延长,但 OS 的延长差异无统计学意义,原因何在?众所周知,后续治疗极大地影响 OS,试验组与对照组后续治疗的不均衡可能影响 OS 的结果。因此未来富有挑战性的研究应对两组所有的后续治疗进行限定,使之均衡,只有这样才具可比性,获得真实的 OS。但如此严格的临床研究在实践中很难进行。其二,对 EGFR 突变患者,什么是 EGFR-TKI 和化疗的理想治疗顺序?在 NEJ002 研究中,一线化疗失败者 94.6% 接受吉非替尼治疗,而一线吉非替尼治疗失败者 67.5% 交替至化疗组,交替治疗的机率远远大于其它研究(IPASS 组仅 39%)。但尽管如此,两治疗组的中位 OS 仍未达显著差异。有专家推测 EGFR 突变者无论 EGFR-TKI 置于一线抑或二、三线,总的中位生存时间应该相似,因 EGFR 突变不仅是预测因素,亦系预后因素。Rosell 等^[9]的 SLCC 研究显示 EGFR 突变者,厄洛替尼一线治疗和二线治疗的 PFS 和中位 OS 相似,似乎支持此种推测。但尚需一线及其后续交替治疗均设计严格的前瞻性临床研究证实。

该研究让人耳目一新又略感意外的是其入组标准不仅要求 EGFR 有敏感性突变,且须无耐药性突变(T790M)。既往研究显示 T790M、C-MET 与继发耐药有关。但近期研究表明在未经 EGFR-TKI 治疗的组织标本中,亦有低克隆的 T790M、C-MET 等耐药基因的变异^[10-11]。这些细胞克隆因对 TKI 的抵抗性在随后的治疗中被筛选和放大而导致耐药。故对 EGFR-TKI 的系列敏感与耐药基因而非单一基因进行同步检测,将使个体化靶向治疗更加精准与丰满。尤其新近针对 EGFR-TKI 耐药的不可逆抑制剂已经进入Ⅱ/Ⅲ期临床研究,相信不久的将来,基于多基因分析的、作用机制不同的靶向药物的联合应用将为患者带来更大的受益。

EGFR 突变作为 EGFR-TKI 最强有力的预测因子已经成为不争的事实。但临床实践中兼具高度的特异性与敏感性、快速简便且价格低廉的 EGFR 突变检测方法尚在探索中。经典的测序法能发现所有已知与未知突变,但灵敏度低,检测限为 20%~30%;笔者所在中心常用的 DHPLC 方法相对于 DNA 测序法,所需时间短,费用低,灵敏度高

(检测限 3%~5%),已知和未知突变均能检测,但在未知突变检测方面需要一定的经验,且需特殊的仪器设备;而在 IPASS 等研究中大显身手的 ARMS 法,因其具有高度的特异性和敏感性(检测限 1%)而被推崇备至。但检测费用高限制了临床的使用。NEJ002 研究应用核酸肽锁核酸(peptide nucleic acid-locked nucleic acid)的聚合酶链式反应检测 EGFR 基因已知位点的突变,该法具有较高的特异性与灵敏度,对检测组织的要求低,细胞学标本亦能利用。但在层出不穷的方法中,怎样标化和优化 EGFR 的突变检测,是实现个体化 EGFR-TKI 治疗的基石。

原发瘤和转移病灶 EGFR 突变的异质性及其对 EGFR-TKI 治疗的影响有多大?化疗或辅助化疗是否部分改变 EGFR 突变状态?这些热点问题目前见仁见智、缺乏深度探索。日本的 WJTOG3405 研究因 41.3%(71 例)患者系术后复发转移,其中 59.2%(42 例)具有辅助化疗历史,而分子分析所用标本为复发转移前的手术标本,有专家质疑此部分标本检测能否真实反映复发转移且化疗后的 EGFR 突变状态?^[12]NEJ002 研究虽术后复发转移患者的比例低于 WJTOG3405 (仅 17.6%),异质性的潜在影响可能有限,但在未来的临床研究中我们应尽可能利用复发转移或疾病进展后的即时标本进行基因检测以避免异质性可能的干扰。

毋庸置疑,IPASS、NEJ002、OPTIMAL 等研究的相继问世,宣告肺癌个体化治疗的时代已经到来。未来更多靶向药物的临床研究将风起云涌。然看潮涨潮落,大浪淘沙,最终的胜者一定是那些有明确预测和预后分子标志的药物!

[参 考 文 献]

- [1] Atcher 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) [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9496): 1527-1537.
- [2] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- [3] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus Docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9652): 1809-1818.

(下转第 30 页)

加该项研究,中位PFS在吉非替尼组为9.2个月,在化疗组为6.3个月,风险比0.489, $P < 0.0001$ 。此外,吉非替尼组的缓解率 and 安全性均显著优于化疗组。总体生存数据尚未成熟,但两组总体生存的初步结果无明显的差异。

WJTOG3405是一个随机对照Ⅲ期临床研究,有足够的统计学能力来检测吉非替尼在这组人群中疗效显著优于化疗,但设计中存在下列问题:(1)研究方案经过多次修改,将中心实验室检测EGFR突变改为在各中心进行,将统计假设风险比0.54改为0.48,将样本量由200例改变为177例。(2)预设中期分析,但未进行。(3)原定筛选人群为术后复发人员,后修改为所有存在肿瘤组织的患者。(4)术后复发患者占了41%,远高于临床实际情况。

同样,文章也提示中位随访时间只有81天,中位暴露时间只有165天,远低于中位PFS的

9.3个月。是由于不良事件导致治疗中断引起,还是其它什么原因引起的药物暴露时间缩短,原因不详。

该研究发现EGFR 19外显子缺失与21外显子点突变患者接受吉非替尼治疗时,疗效相似。这一点与其它研究有点差异,多数研究提示EGFR 19外显子缺失患者的疗效要优于21外显子缺失患者。

总结现有资料,我们可以肯定地说,对于EGFR突变晚期NSCLC患者,一线EGFR-TKI治疗可以取得优于化疗的缓解率、PFS和生活质量。因此,晚期NSCLC个体化治疗真正向前迈进了一大步,从现在开始,应该将晚期NSCLC分为EGFR突变型和EGFR野生型NSCLC,两者一线治疗策略应该有所不同。

[收稿日期] 2010-12-15

(上接第27页)

- [4] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009,361(10):947-957.
- [5] Lee JS, Park K, Kim SW, et al. A randomized phase III study of Gefitinib versus standard chemotherapy (Gemcitabine plus Cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the Lung [abstract] [J]. *J Thorac Oncol*, 2009,4(Suppl 1):PRS4.
- [6] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010,362(25):2380-2388.
- [7] Itsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus Cisplatin plus Docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010,11(2):121-128.
- [8] Zhou C, Wu Yi-Long, Lu Shun, et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line Erlotinib versus Carboplatin plus Gemcitabine, in chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations [J]. *ESMO*, 2010, Abstract LBA13.
- [9] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009,361(10):958-967.
- [10] Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells [J]. *N Engl J Med*, 2008,359(4):366-377.
- [11] Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC [J]. *Cancer Cell*, 2010,17(1):77-88.
- [12] Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2010,11(5):412-413.

[收稿日期] 2011-01-19