

JCO：香港中文大学莫树锦对比分析 EGFR TKI 药物一二线治疗情况

在 2013 年 3 月 10 日出版的《临床肿瘤学杂志》(Journal of Clinical Oncology)杂志上，发表了香港中文大学莫树锦教授等人的一篇综述文章。该文部分摘译如下：

对于存在 EGFR 激活突变的患者，常规治疗方式为通过表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR TKI)进行一线治疗。目前已有六项随机研究表明，通过以铂制剂为基础的联合化疗，可取得肿瘤缓解率及无进展生存率等方面的改善。EGFR TKI 用于二线治疗的唯一原因是，这六项对比研究均未取得总生存率方面的改善。该现象可能原因是，较大比例的化疗组中患者因进展而转移至 EGFR TKI 组。尽管存在 EGFR 突变的患者可的确从二线治疗中获益，但并不能因此作出二线 EGFR TKI 治疗与一线治疗获益相当或者劣于一线治疗的结论。目前在一线及二线 EGFR TKI 治疗 EGFR 激活突变患者方面，尚无直接比较性文献。二线 EGFR TKI 治疗的肿瘤缓解率结论并不一致，其影响原因可能为：对存在 EGFR 激活突变的肿瘤细胞，一线治疗的机会较为充沛。尽管如此，在保证药物暴露、改善患者生活质量、改善功能状态较差患者的耐受性，以及推迟针对存在脑转移患者进行的全脑放疗等方面，大量论点均对 EGFR TKI 的一线普遍应用提供了支持。

Table 1. Clinical Outcomes of Seven Prospective, Randomized Phase III Trials Comparing First-Line EGFR TKI With Platinum-Based Chemotherapy in Advanced NSCLC Harboring EGFR-Activating Mutations									
Reference	Study Name	Treatment	No. of Patients	Response Rate		PFS		OS	
				%	P	Months	P	Months	P
Mok et al ⁹	IPASS (Iressa Pan-Asia Study)	Gefitinib	132	71.2	< .001	9.5	< .001	21.6	.99
		Chemotherapy	129	47.3		6.3		21.9	
Lee et al ¹⁴	First-SIGNAL (First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung)	Gefitinib	22	84.6	.002	8.4	.084	30.6	.648
Maemondo et al ⁹	NEJSG002 (A Phase III Trial Comparing Gefitinib to Carboplatin [CBDCA] Plus Paclitaxel [TXL] as the First-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [NSCLC] With EGFR Mutations)	Chemotherapy	6	37.5		6.7		26.5	
		Gefitinib	114	73.7	< .001	10.8	< .001	30.5	.31
Mitsudomi et al ⁶ ; Mitsudomi et al ⁷	WJTOG 3405 (West Japan Thoracic Oncology Group 3405; Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib With Cisplatin Plus Docetaxel as the First-Line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor)	Chemotherapy	110	30.7		5.4		23.6	
		Gefitinib	86	62.1	< .001	9.2	< .001	35.5	.44
Zhou et al ⁸	OPTIMAL (CTONG-0802)	Chemotherapy	86	32.2		6.3		38.8	
		Erlotinib	82	82.9	< .001	13.1	< .001	N/R	
Rosell et al ⁹	EORTC (European Tarceva [erlotinib] versus Chemotherapy)	Chemotherapy	72	38.1		4.6		N/R	
		Erlotinib	86	55	< .001	9.7	< .001	N/R	
Yang et al ¹⁰	LUX-Lung 3 (A Randomized, Open-Label, Phase III Study of Afatinib Versus Pemetrexed and Cisplatin as First-Line Treatment for Patients With Advanced Adenocarcinoma of the Lung Harboring EGFR-Activating Mutations)	Chemotherapy	87	11		5.2		N/R	
		Afatinib	230	56.1	< .001	11.1	< .001	N/R	
		Chemotherapy	115	22.6		6.0		N/R	

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; N/R, not reached; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
*Primary end point of First-SIGNAL was overall survival.

线治疗相关研究

支持一线治疗的相关数据

IPASS—易瑞沙泛亚洲研究-首次证实，对于 EGFR 突变患者，EGFR TKI 一线治疗方案较以铂制剂为基础的联合化疗存在优势。其他对比可逆 EGFR TKI 药物与化疗的五项研究也取得同样结论(表 1)。这六项研究取得的一致结果证实，对于经生物标记物筛选后的患者群体，通过可逆 EGFR TKI 药物可获得较高的肿瘤缓解率以及较长的 PFS，藉此可建立针对晚期非小细胞肺癌患者个体化用药的模式。

Reference	Study Name	EGFR TKI	No. of Patients	Response Rate (%)	Time to Progression (months)	PFS (months)	OS (months)
Tamura et al ¹³	WJTOG 0403 (West Japan Thoracic Oncology Group 0403; Multicentre Prospective Phase II Trial of Gefitinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations)	Gefitinib	7	73	N/R	N/R	N/R
Sutani et al ¹⁴		Gefitinib	23	74	9.4	N/R	15.4
Sugio et al ¹⁵		Gefitinib	10	50	N/R	7.1	20
Kim et al ^{16*}		Gefitinib	9	66.7	N/R	N/R	N/R
Kim et al ^{16*}		Erlotinib	8	62.5	N/R	N/R	N/R
Han et al ^{17*}		Gefitinib	17	64.7	21.7	N/R	30.5
Cortes-Funes et al ^{18*}		Gefitinib	10	60	12.3	N/R	13
Ahn et al ^{19*}		Erlotinib	78	58.3	8.6	N/R	Not reached
Taroni et al ^{20*}		Gefitinib	17	94.1	N/R	N/R	Not reached
Rosell et al ^{21*}		Gefitinib	8	87.5	N/R	N/R	15.6

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; N/R, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
*Retrospective exploratory biomarker analysis.

二线治疗相关研究

支持二线 EGFR TKI 治疗的相关数据

与 EGFR TKI 一线治疗相关前瞻性临床 III 期随机研究的可信数据不同，支持 EGFR 突变患者进行二线或三线 EGFR TKI 治疗的相关研究则包括：前瞻性单组研究、针对临床 II 期研究进行的回顾性生物标记物分析以及有限数量的针对诊断临床 III 期研究进行的亚组分析(表 2)。二线、三线 EGFR 治疗结局的相关数据并不一致，而关于肿瘤缓解率较低的可能原因如下。

一线化疗对 EGFR 突变状态的可能影响

很明显，对于 EGFR 激活突变形成的肿瘤细胞，最为有效的治疗手段是 EGFR TKI。多项随机研究已经证实了在 EGFR 突变得得到证实后，通过 EGFR TKI 进行一线治疗的作用。经过一线化疗出现进展后，进行 EGFR TKI 治疗时，进展肿瘤的 EGFR 突变状态有可能已经与最初的肿瘤活检样本存在差异。突变呈阳性肿瘤的错配切除交叉互补修复酶 1 (ERCC1)基因表达水平较低，这意味着其对顺铂的敏感性较高，并且进行克隆选择的可能性也更高。早期文献认为，对于某些患者或肿瘤，一线化疗可能会改变其的 EGFR 突变状态；因此，EGFR TKI 一线用药可能保证更高的药效。尽管如此，该假说尚需进一步研究证实。

一线与二线 EGFR TK 治疗的对比性研究

针对一线与二线 EGFR TK 治疗的对比性研究较为有限。据笔者所知，尚无计划中的相关研究。在一项正在中国进行的研究中，对厄洛替尼与化疗的一线应用进行了比较，该研究允许患者在出现进展后交换到另外一组中进行治疗。针对该研究的亚组分析或可提供深刻而又有限的信息。鉴于目前在对比性研究方面尚缺乏较为明确的数据，因此目前只能对两种给药顺序间的潜在差异进行考察。

EGFR TKI 药物暴露间的差异

存在 EGFR 突变的患者只要在病程期间持续接受 EGFR TKI 治疗，就可获得中位时间为 20 至 24 个月的 OS。然而，相当比例的患者可能并没有机会接受二线治疗。一旦存在 EGFR 激活突变患者错过了接受 EGFR TKI 治疗的机会，那么其生存时间将会缩短(图 1)。对于存在相关靶点的患者，接受 EGFR TKI 一线治疗可最大程度地改善对靶向药物的暴露机会。

生活质量差异

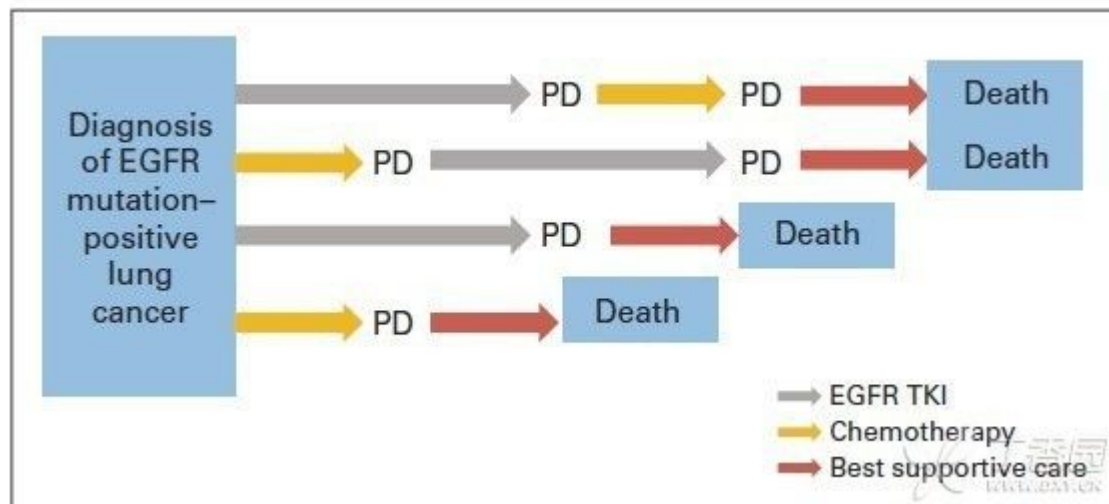
健康相关的生活质量(QoL)是抗肿瘤治疗的一个重要终点。在本文中的六项随机研究中，有 4 项将 QoL 定为次要终点。鉴于 EGFR TKI 具有低毒高效的特点，接受 EGFR TKI 一线治疗患者的 QoL 优于接受一线化疗的患者。相关差异则表现为不同患者面对疾病时的个体性；因此医师应就治疗手段与其患者进行探讨。在选择一线治疗方式是，患者对 QoL 的倾向性不可或缺。

特定患者群体间的差异

当某患者无法耐受或不能挨过一线化疗时，进行 EGFR TKI 二线治疗也不大现实。EGFR TKI 一线治疗可对以下三类患者产生重大影响：功能状态较差的患者、老龄患者及存在脑转移的患者。对于功能状态较差的患者，不推荐进行以铂制剂为基础的双药化疗方案。

由于可能存在的并发症 老龄患者对全身化疗的耐受力相对较差 对于此类患者 一项研究推荐单药化疗(如长春瑞滨) 该研究表明 与最佳支持性治疗相比 该方案可取得生存获益(21 v 28 周) 。

对于未接受过治疗的脑转移患者 常规控制手段为全脑放疗(WBRT)后 在神经症状得到稳定化的情况下进行全身化疗 °EGFR TKI 或可改变这一治疗模式 °鉴于化疗对肿瘤的缓解率相对较低 因此 化疗并不能代替 WBRT °而与之相反 对于存在脑转移的 EGFR 突变患者 °EGFR TKI 可取得较高的缓解率 因此有望延缓 WBRT 的时间 °



针对 EGFR 突变患者的治疗模式

PD:病情进展

实践应用

通过上述富有启发性的文献 并不能认定 EGFR TKI 为唯一合格的常规一线治疗手段 °因此 医师或可以一种务实的方式处理这一困境 °一种方式是在等候 EGFR 突变分析结果时 开始进行全身性化疗 °另外一种方式就是分插进行化疗及 EGFR TKI 治疗 第三种方式就是通过肿瘤缓解率作为 EGFR 突变的存在指标 对患者群体(亚洲患者 非吸烟者 腺癌) 进行临床筛选 并展开经验性 EGFR TKI 尝试治疗 °