

基于EGFR基因突变状态的非小细胞肺癌的全程化管理

聂小蒙 综述, 白冲 审校

第二军医大学附属长海医院呼吸内科, 上海 200433

[摘要] 随着晚期非小细胞肺癌患者生存期的延长及治疗方法的增多, 全程化管理的重要性日益凸显。本文按表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因突变状况不同, 分别综述了*EGFR*基因突变阳性、阴性及未知的患者全程化管理策略。

[关键词] 全程化管理; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.05.014

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)05-0397-04

The whole-process management of advanced non-small cell lung cancer according to the *EGFR* gene mutation state NIE Xiaomeng, BAI Chong (Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: BAI Chong E-mail: bc7878@sohu.com

[Abstract] Along with prolongation of overall survival and increasing of therapeutic methods in advanced non-small cell lung cancer, whole-process management has become more and more important. We reviewed the whole-process management strategy according to difference of mutation state of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene.

[Key words] Management; Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor

2006年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将癌症定义为可控慢性疾病。慢性疾病是指病理变化缓慢、病程长、短期内不能治愈或终身不能治愈的疾病。慢性疾病虽然不能治愈, 但只要按规律用药就能够长期生存。肺癌是全球最常见癌症之一, 其发病率与病死率在过去的几十年内迅速增长, 迄今为止, 肺癌的病死率已居癌症之首^[1]。肺癌分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), NSCLC占所有肺癌的80%~85%, 近75%的NSCLC患者就诊时已经为中晚期, 5年生存率极低。随着近年来晚期NSCLC治疗的飞速发展, 患者中位生存期越来越长, 可以进行的治疗方案也越来越多。因此, NSCLC的长期治疗和全程化管理的重要性日益凸显。接受更多线治疗的晚期NSCLC患者较只

接受一线治疗的患者生存期更长^[2]。因此, 一线治疗后应进行维持治疗, 进展后改为二线治疗, 再次进展后考虑三线等治疗。

随着人们对肿瘤分子生物学和基因水平的深入研究, 分子靶向药物的研究和临床应用已成为当前肺癌领域的热点, 其中代表性药物是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)。来自NEJGSG002和WJTOG3405的两项研究结果显示, 对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因敏感突变患者, 应用TKI后, 其中位生存期已经延长到30.5和35.9个月^[3-4]。可见晚期NSCLC的治疗模式已经逐渐从以往单一的化疗时代发展到今天由生物标志物引领的个体化治疗时代。本文根据*EGFR*基因突变情况的不同将晚期NSCLC的全程化管理进行综述。

1 EGFR基因突变阳性晚期NSCLC患者的全程化管理

1.1 一线治疗

在所有NSCLC驱动基因中, 国外统计资料表明, EGFR基因敏感突变约占15%^[5], 而我国的1项研究发现中国患者的突变率约为28%^[6]。有基因突变并接受靶向治疗的NSCLC患者, 中位生存期约为3.5年, 而有基因突变但未接受靶向治疗的NSCLC患者, 中位生存期仅为2.4年^[5]。因此, 对EGFR基因突变患者应用TKI治疗早已达成共识。但这类患者不能仅使用TKI治疗, 也需要应用化疗才能获得更长的生存期, 因此, 化疗和TKI的顺序一直有争议。最新观点认为化疗会降低患者EGFR基因突变的发生率^[7]。IPASS研究结果显示, 对于有EGFR基因突变的肺癌患者, 一线使用TKI吉非替尼的无进展生存期(progression free survival, PFS)优于一线使用化疗, 疾病进展的风险降低了52% ($HR=0.48$, 95% CI : 0.36~0.64, $P<0.001$)^[8]。之后, 日本的两项研究确认了IPASS的结果。NEJGS002比较了吉非替尼和卡铂/紫杉醇在EGFR基因突变型患者一线治疗中的疗效, 吉非替尼的中位PFS为10.8个月, 化疗为5.4个月 ($HR=0.36$, 95% CI : 0.25~0.51, $P<0.001$), 吉非替尼一线治疗的缓解率达到73.7%, 高于吉非替尼二线治疗的58.5%; 而卡铂和紫杉醇一线与二线治疗的疗效差别不大, 分别为30.7%与28.8%^[3]。WJTOG3405比较了吉非替尼靶向治疗与顺铂+多烯紫杉醇联合化疗的疗效, 中位PFS分别为9.2个月和6.3个月, 差异有统计学意义 ($HR=0.49$, 95% CI : 0.34~0.71, $P<0.0001$)^[4], 提示一线TKI治疗能使更多EGFR基因敏感突变患者获益。IPASS研究还发现, 对于EGFR基因敏感突变患者, TKI较化疗能更好的提高生活质量^[9]。尽管目前尚未见到TKI在一线治疗中的总生存期(overall survival, OS)优于传统化疗, 但因其PFS的显著延长、生活质量提高和不良反应降低的优势, EGFR基因敏感突变患者中一线治疗应优先选择使用TKI。因此, 2014年版美国国立综合癌症网络(National

Comprehensive Cancer Network, NCCN)关于NSCLC指南提出, EGFR基因突变阳性的晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗应首选TKI。

1.2 维持治疗

Cappuzzo等^[10]维持治疗研究结果显示, 在晚期EGFR基因突变的NSCLC患者一线化疗获益(完全缓解、部分缓解或疾病稳定)后给予厄洛替尼维持治疗, 较安慰剂降低了90%的进展风险 ($HR=0.10$, 95% CI : 0.04~0.25, $P<0.0001$), 但OS无差别, 提示对这一亚组患者维持治疗是可取的。

1.3 二线治疗

EGFR基因敏感突变的患者, 如果一线未使用TKI, 在一线治疗失败后, 二线治疗仍可以选用TKI。有研究证实厄洛替尼作为二线治疗较多西他赛的中位PFS及OS都有延长^[11]。如果一线使用TKI, 平均经过10~14个月会产生继发性耐药, 疾病进展^[8,12]。继发性耐药多数是由EGFR基因20外显子上的T790M突变造成的, 继发性耐药后, 换为化疗或停用一段时间TKI后再次应用也可能有效^[13]。还有研究表明, 进展后继续使用TKI超过3个月能够明显延长生存期^[14]。进展后继续应用TKI的患者较换为化疗的患者生存期长^[15]。2014年版NCCN指南将服用TKI后进展的患者分为有症状进展及无症状进展, 无症状进展患者的二线治疗应继续应用TKI, 有症状进展的患者如果是出现脑转移或孤立的其他部位转移, 给予有效的局部治疗后, 同时可以继续应用TKI。

因此, EGFR基因突变阳性患者的全程化管理是以EGFR-TKI为基础的一系列治疗方案的结合。全程化管理的关键是TKI的尽早暴露及暴露的最大化。

2 EGFR基因突变状况未知或阴性NSCLC患者的全程化管理

2.1 一线治疗

对于EGFR基因突变状况未知或阴性的NSCLC患者, 一线使用TKI的死亡风险增加18%, 而一线使用化疗的PFS明显延长 ($P<0.001$), 因此, 一线应接受化疗^[8]。有关

化疗方案的选择, JMDB研究发现非鳞癌患者应用培美曲塞+顺铂联合化疗较吉西他滨+顺铂联合化疗能明显延长OS, 且3~4级的中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、发热和脱发等不良反应都明显减少^[16]; 西妥昔单抗与长春瑞滨+顺铂联用对于免疫组化中EGFR基因高表达的患者可轻度延长中位OS($P=0.044$), EGFR基因突变阴性的患者疗效无差别^[17]。由于化疗的不良反应较大, 几个规模较小的随机II期临床试验对突变状况未知的老年或一般情况较差的患者一线使用了TKI, 结果发现吉非替尼在OS和PFS方面与安慰剂相当^[18]; 而厄洛替尼联合比泰素+卡铂方案OS缩短($P=0.018$)^[19]。TOPICAL试验证实对于确实有化疗禁忌症的患者, 可以选用厄洛替尼进行治疗^[20]。厄洛替尼与安慰剂相比虽然不能延长OS, 但可以明显延长PFS, 且提高生活质量。由于TOPICAL试验证实在服药早期(28 d内)出现皮疹与OS和PFS延长有关, 因此, 如果没有在服药28 d内出现皮疹, 应终止TKI治疗^[20]。

2.2 维持治疗

四次含铂一线治疗后未进展的患者, 培美曲塞单药维持较安慰剂相比具有更长的PFS($P<0.0001$)和OS($P=0.012$)^[21]。有荟萃分析显示, 无论是同药维持还是换药维持, 化疗的PFS和OS都比安慰剂或不用药观察长; 同药维持和换药维持对OS的影响差异无统计学意义($P>0.05$); 亚组分析显示, 换药维持无论是换成化疗药还是TKI, 对OS和PFS的影响差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 而化疗药物毒性更大^[22]。因此, 维持治疗可以将一线治疗的疗效最大化, 维持治疗药物可以是化疗药物或TKI。

2.3 二线治疗

在EGFR基因突变状况未知或阴性的NSCLC患者的二线治疗上, 多个临床试验对比了化疗与TKI的疗效, 结果说明化疗比TKI更加有效^[23-25]。其中, Garassino等^[25]比较了一线含铂化疗方案失败后, 厄洛替尼和多西他赛作为二线治疗对于EGFR基因突变阴性的晚期NSCLC

的疗效, 发现使用多西他赛进行化疗的中位OS为8.2个月(5.8~10.9个月), 而厄洛替尼为5.4个月(4.5~6.9个月; $HR=0.73$, $95\%CI: 0.53\sim1.00$, $P=0.05$); 多西他赛的中位PFS为2.9个月(2.4~3.8个月), 明显优于厄洛替尼的2.4个月(2.1~2.6个月, $HR=0.71$, $95\%CI: 0.53\sim0.95$, $P=0.02$)。还有多个临床试验比较了TKI与安慰剂在基因突变状况未知或阴性患者二线治疗中的疗效, 如Zhu等^[26]研究发现, 尽管使用TKI的反应率仅8%, TKI的中位生存时间明显长于安慰剂($P<0.001$), 且至症状恶化时间也延长。ISEL试验同样证实吉非替尼较安慰剂延长了生存期, 在亚洲人群中差异有统计学意义($P<0.01$)^[27]。

在EGFR基因突变状况未知或阴性患者的治疗中, 化疗较TKI在PFS方面更有优势, 但部分患者的二线治疗可以使用TKI。

3 结语

为了使晚期NSCLC患者获得更长的生存期, 我们需要对其制定全程化管理策略。全程化管理以EGFR基因突变与否作为第一依据, EGFR基因突变的患者一线应使用TKI, 影像学进展后如果没有症状或是可以控制的局部进展仍应继续使用TKI, 即TKI的尽早暴露及暴露的最大化。而对于占大多数的EGFR基因突变状况未知或阴性的患者, 一线治疗仍以化疗为主, 二线治疗中化疗较TKI似乎仍有优势。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] SUN J M, PARK J O, WON Y W, et al. Who are less likely to receive subsequent chemotherapy beyond first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer? Implications for selection of patients for maintenance therapy [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(4): 540-545.
- [3] 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.
- [4] MITSUDOMI 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.
- [5] KRIS M G, JOHNSON B E, BERRY L D, et al. Using

- multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs [J]. *JAMA*, 2014, 311(19): 1998–2006.
- [6] AN S J, CHEN Z H, SU J, et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e40109.
- [7] BAI H, WANG Z, CHEN K, et al. Influence of chemotherapy on EGFR mutation status among patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25): 3077–3083.
- [8] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947–957.
- [9] THONGPRASERT S, DUFFIELD E, SAIJO N, et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS) [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(11): 1872–1880.
- [10] CAPPUZZO F, CIULEANU T, STELMAKH L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 521–529.
- [11] KAWAGUCHI T, ANDO M, ASAMI K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1902–1908.
- [12] 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.
- [13] OXNARD G R, ARCILA M E, CHMIELECKI J, et al. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17): 5530–5537.
- [14] ASAMI K, OKUMA T, HIRASHIMA T, et al. Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations [J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(3): 276–282.
- [15] NISHIE K, KAWAGUCHI T, TAMIYA A, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11): 1722–1727.
- [16] SCAGLIOTTI G V, PARIKH P, VON PAWEL J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543–3551.
- [17] O'BYRNE K J, GATZEMEIER U, BONDARENKO I, et al. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: A retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 795–805.
- [18] GOSS G, FERRY D, WIERZBICKI R, et al. Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13): 2253–2260.
- [19] LILENBAUM R, AXELROD R, THOMAS S, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6): 863–869.
- [20] LEE S M, KHAN I, UPADHYAY S, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11): 1161–1170.
- [21] CIULEANU T, BRODOWICZ T, ZIELINSKI C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2009, 374(9699): 1432–1440.
- [22] ZHANG X, ZANG J, XU J, et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Chest*, 2011, 140(1): 117–126.
- [23] CIULEANU T, STELMAKH L, CICHENAS S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 300–308.
- [24] DOUILLARD J Y, SHEPHERD F A, HIRSH V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 744–752.
- [25] GARASSINO M C, MARTELLI O, BROGGINI M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 981–988.
- [26] ZHU C Q, DA CUNHA SANTOS G, DING K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(26): 4268–4275.
- [27] HIRSCH F R, VARELLA-GARCIA M, BUNN P A, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced nonsmall-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 5034–5042.

(收稿日期: 2014-03-03 修回日期: 2014-08-18)