

# 厄洛替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展

汪小沅<sup>#</sup> 石远凯

中国医学科学院 北京协和医学院 肿瘤医院内科, 北京 100021

关键词 厄洛替尼 一线治疗 非小细胞肺癌

中图分类号 R734.2/R730.54 文献标识码 A

世界范围内,肺癌是导致癌症患者死亡的第1位病因<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占新诊断肺癌的80%以上<sup>[2]</sup>。大多数患者在诊断时即为不可切除,根治性治疗后复发的患者也很常见<sup>[3]</sup>。目前标准的两药含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效不尽人意,随机临床试验显示中位生存期不到10个月,很少有患者能活过2年<sup>[4~6]</sup>。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,但结果显示患者从细胞毒类药物中获得的益处似乎进入了一个平台期。增加化疗药物剂量只能导致毒性的增加而不能改善生存<sup>[7]</sup>。因此,人们急切地需要新的药物治疗方式的出现。在众多探索性研究中,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。

厄洛替尼是小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,2004年11月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准在既往至少1种方案化疗失败的局部晚期或转移性NSCLC中使用<sup>[8]</sup>。加拿大的Ⅲ期临床试验BR.21<sup>[9]</sup>及稍后进行的更大规模的TRUST试验的中期数据分析<sup>[10]</sup>,均显示了厄洛替尼在晚期NSCLC二、三线治疗中的确定疗效,并且明显降低了传统化疗的毒副作用。亚组分析及其他研究结果提示,具有一些特殊分子生物学和临床特征的患者可能会更多地从中获益,如活化

EGFR基因突变或扩增、*K-ras*突变阴性、不吸烟、女性、亚裔、腺癌以及皮疹的发生及严重程度等<sup>[9~15]</sup>。因此人们对厄洛替尼一线治疗晚期NSCLC充满了期待。美国国家综合癌症网络(NCCN)2008年及2009年NSCLC的治疗指南中,均推荐对从未吸烟以及具有活化EGFR突变或基因扩增的晚期NSCLC患者,可以一线采用厄洛替尼(联合或不联合化疗)治疗。本文将对厄洛替尼一线治疗晚期NSCLC临床试验中获得的数据和结论进行总结。

## 1 有选择性的人群

### 1.1 不吸烟的患者

有2项大型随机、安慰剂对照Ⅲ期临床试验的亚组分析显示,厄洛替尼联合化疗一线治疗晚期NSCLC可使不吸烟患者受益<sup>[16,17]</sup>。在TRIBUTE试验中<sup>[16]</sup>,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22.5个月 vs. 10.1个月( $P=0.01$ ),在至疾病进展时间(TTP)和客观有效率(RR)上也有显著差异(分别为6.0个月 vs. 4.3个月, $P=0.002$ ;30% vs. 11%, $P=0.02$ )。在TALENT试验中<sup>[17]</sup>,不吸烟的患者接受厄洛替尼治疗也显示出了更长的疾病无进展生存期(PFS)(7.9个月 vs. 5.4个月, $P=0.02$ )和中位生存期(尚未达到

<sup>#</sup>通讯作者 (Corresponding author), e-mail: yuan1190@sina.com

vs. 11.4个月)。这些试验结果均提示,对于不吸烟的晚期 NSCLC 患者,厄洛替尼联合传统化疗似乎是一个更好的一线治疗选择。目前正在进行的1项Ⅱ期临床试验(CALGB30406)是在不吸烟的晚期 NSCLC 患者,运用厄洛替尼单药对照厄洛替尼与化疗(紫杉醇+卡铂)联合序贯厄洛替尼单药维持作为一线治疗,其结果令人期待。值得注意的是,在4项运用 EGFR-TKIs 与化疗联合一线治疗晚期 NSCLC 的Ⅲ期临床试验中(TRIBUTE, TALENT, INTACT-1, INTACT-2)<sup>[16-19]</sup>,女性、亚裔、病理类型为腺癌等临床病理特征,均没有成为能筛选可能获益的优势人群的指标。

## 1.2 EGFR 突变

2006年 Paz-Ares 等<sup>[20]</sup>报告了1项将厄洛替尼用于有 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,初步数据显示在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。Gandara 等<sup>[21]</sup>也报告 TRIBUTE 研究亚组分析显示 EGFR 突变状态与疗效有关,13%的肿瘤组织检测到 EGFR 突变,在突变人群中,厄洛替尼联合化疗的总体有效率为53%,在未突变人群中的总有效率为18%。目前正在进行的将厄洛替尼用于有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 一线治疗中的Ⅱ期临床试验还有 FLELT、GECP0601、ML20981 等<sup>[22]</sup>。西班牙肺癌组织正在进行的1项在有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者中一线运用厄洛替尼对比一线运用4个周期含铂方案化疗的Ⅲ期临床试验,试验的主要研究终点是 PFS<sup>[22]</sup>。这些研究将会进一步揭示厄洛替尼在有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 中进行一线治疗的地位。

## 1.3 老年患者

由于传统化疗所导致的不良反应,厄洛替尼成为一线药物治疗老年晚期 NSCLC 的选择之一。2007年 Jackman 等<sup>[23]</sup>报告1项在老年晚期 NSCLC 患者中进行的Ⅱ期临床试验结果,试验入组了80例年龄≥70岁未接受过化疗的晚期 NSCLC 患者,接受厄洛替尼单药治疗。部分缓解(PR)率为10%,还有41%的患者保持疾病稳定状态至少2个月以上。中位生存期、1年生存率、2年生存率分别为

11个月、46%和19%。相对于评估一线化疗治疗晚期 NSCLC 老年患者临床试验所得到的结果<sup>[24,25]</sup>,此试验结果是令人鼓舞的。至少可以认为,在一部分老年患者中,首选厄洛替尼治疗所取得的疗效与单药化疗相似。

## 1.4 行为状态评分较差的患者

2008年 Lilenbaum 等<sup>[26]</sup>报告了1项在 ECOG PS 评分为2的晚期 NSCLC 患者中给予厄洛替尼单药一线治疗对比传统的含铂两药方案一线化疗(卡铂+紫杉醇)的Ⅱ期临床试验结果,显示厄洛替尼组的 PR 率、PFS 及中位生存时间均低于化疗组(4% vs. 12%; 1.9个月 vs. 3.5个月,  $P=0.06$ ; 6.5个月 vs. 9.7个月,  $P=0.018$ )。SWOG 也在 PS 评分为2的晚期 NSCLC 患者中进行了1项厄洛替尼作为一线治疗的Ⅱ期临床试验(SWOG 0341)<sup>[27]</sup>。对可评价的72例患者有效率为8%,中位生存期为5个月。以上数据不支持单独根据 PS 评分选择厄洛替尼一线治疗晚期 NSCLC。TOPICAL 试验是1项正在英国进行的Ⅲ期临床试验,入组了 PS 评分为2或3,或有肾功能不全的患者<sup>[22]</sup>。我们期待着这个试验的结果。

## 1.5 细支气管肺泡癌

细支气管肺泡癌(BAC)是腺癌的一种组织学亚型,在Ⅱ期临床试验中,EGFR-TKIs 显示出对其有特殊的良好疗效。尽管病理生理学方面的机制目前仍未清楚,假设的机制包括在纯的 BAC、BAC 有局部浸润以及腺癌具有 BAC 特征的患者肿瘤组织中存在更常见的 EGFR 突变和扩增<sup>[28]</sup>。在1项厄洛替尼一线治疗未经选择的晚期 NSCLC 患者的Ⅱ期临床试验中<sup>[11]</sup>,亚组分析发现 BAC 与更长的 OS 相关。6例 BAC 患者的中位生存期超过607天,在统计学上与腺癌、鳞癌或其他组织学类型有显著差异。2003年 Miller 等<sup>[29]</sup>报告了1项前瞻性Ⅱ期临床研究结果,试验入组了33例 BAC 患者,厄洛替尼一线治疗的客观有效率达27%。2007年 Bearz 等<sup>[30]</sup>报告了另外1项临床试验结果,试验入组了16位 BAC 患者,均为白人、女性、不吸烟,一线运用厄洛替尼或吉非替尼治疗取得了44%的客观有效率。尚无在 BAC 人群中进行关于厄洛替尼一线治疗晚期 NSCLC 的Ⅲ期临床试验,但是从已获得的证据来看,BAC 患者是选择厄洛替尼作为一线药

物治疗晚期 NSCLC 的合理人选。

## 2 未经选择的患者

### 2.1 单药

由于两药含铂方案化疗在疗效方面到达平台期,化疗药物带来的相关不良反应,以及厄洛替尼在二、三线治疗晚期 NSCLC 中已取得的明确疗效,人们开始在未经选择的晚期 NSCLC 人群中探索性使用厄洛替尼作为一线治疗的药物。2006 年 Giaccone 等<sup>[11]</sup>报告了 1 项在 53 例未经化疗的晚期 NSCLC 患者中使用单药厄洛替尼作为一线治疗药物的 II 期临床试验结果,结果显示客观有效率为 23%,中位 TTP 为 84 天,中位 OS 为 391 天。入组患者未经过任何临床预测指标筛选,在试验中患者显示出良好的耐受性。目前还没有已发表的关于单药厄洛替尼用于一线治疗晚期 NSCLC 的 III 期随机临床试验数据。正在进行的含有单药厄洛替尼一线治疗晚期 NSCLC 试验组的较大规模临床试验有 TOPICAL 和 TORCH<sup>[22]</sup>,后者是在非选择性的晚期 NSCLC 患者中,对比一线使用厄洛替尼单药治疗至病情进展后二线给予顺铂 + 吉西他滨 (GEM + DDP) 化疗与一线使用 GEM + DDP 化疗 6 个周期至病情进展后再给予二线厄洛替尼单药治疗的非劣性试验<sup>[31]</sup>。

### 2.2 与化疗联合

在 4 项大型随机 III 期临床试验中<sup>[16,19]</sup>,EGFR-TKIs 与一线化疗方案联合治疗晚期 NSCLC,相对于一线化疗单独治疗,没有显示出优势。其中 TRIBUTE 试验<sup>[16]</sup>入组了 1079 例患者,厄洛替尼与卡铂、紫杉醇联合,相对于安慰剂与化疗联合,在 RR、TTP 或 OS 方面没有显示出优势。此试验中的入组患者是没有经过已知的预后预测因子选择的。然而,在不吸烟的患者亚组中,厄洛替尼联合化疗组相对安慰剂组有更好的预后。对于总体入组患者人群,厄洛替尼联合化疗较单纯化疗组未显示出生存优势。TALENT 试验<sup>[17]</sup>入组了 1172 例患者,试验组接受厄洛替尼联合 6 个周期 GEM + DDP 化疗,续贯单药厄洛替尼维持治疗,对照组接受安慰剂联合化疗,续贯安慰剂维持治疗。同样,无论在主要研究终点 OS 上,还是在次要研究终点 RR、TTP、有效维持时间或生活质量上,厄洛替尼联合化疗组

均未显示出优势。这些 III 期临床试验均得到阴性结论的可能原因之一是 EGFR-TKIs 与化疗药物之间的相互作用。EGFR-TKIs 使肿瘤细胞停止增殖、细胞周期停滞,这样可能减少了肿瘤细胞对细胞毒类药物的敏感性<sup>[17]</sup>。

## 3 厄洛替尼与化疗及其他靶向药物联合

目前,在探索厄洛替尼一线治疗晚期 NSCLC 领域中,研究的热点还有厄洛替尼与化疗相结合的序贯与维持治疗以及厄洛替尼与其他靶向药物联用。FAST-ACT 试验<sup>[22]</sup>是 1 项在亚洲进行的多中心随机双盲 III 期临床试验,试验组为化疗 (吉西他滨 + 顺铂/卡铂) 联合厄洛替尼序贯治疗 6 个周期后继续予厄洛替尼维持治疗至疾病进展,对照组为化疗联合安慰剂序贯治疗 6 个周期后继续予安慰剂维持治疗至疾病进展。2008 年 ASCO 会上报告此项试验的初步结果:试验组 PFS 显著延长 (7.2 个月 vs. 5.5 个月,  $P = 0.0175$ ),缓解率、8 周及 16 周的疾病无进展率均高对照组 (分别为 36.8% vs. 24.4%, 80.3% vs. 76.9%, 65.8% vs. 58.8%),但未达到统计学上的显著差异,试验组患者的耐受性良好。SATURN<sup>[22]</sup>是 1 项正在进行的前瞻性 III 期临床试验,在晚期 EGFR 阳性表达的 NSCLC 患者中使用一线含铂方案化疗 4 个周期后,随机将患者分入厄洛替尼维持治疗组和安慰剂维持治疗组,直至疾病进展。2008 年 11 月罗氏官方网站公布其主要研究终点 PFS 已取得了阳性结果,提示我们可以在晚期 NSCLC 中选择厄洛替尼进行一线维持治疗,推迟患者出现疾病进展的时间,而又避免了维持化疗的毒副作用。目前正在进行的厄洛替尼与化疗相结合的序贯与维持治疗以及与其他靶向药物 (如贝伐单抗) 联用一线治疗晚期 NSCLC 的临床试验还有 ML200063、ATLAS 等<sup>[22]</sup>。

## 4 小 结

目前已有的试验结果显示,在未经选择的晚期 NSCLC 患者,不推荐使用厄洛替尼单药或与传统化疗药物的联合作为一线治疗,但是在某些特定人群中,可以选择厄洛替尼作为一线治疗药物。不吸烟的患者选择单药厄洛替尼或厄洛替尼与化疗联合,作为一线治疗在总生存期和无疾病进展生存期上均

可显著获益,Ⅱ期和Ⅲ期临床试验亚组分析的结果都支持上述结论。厄洛替尼对有 *EGFR* 突变的患者显示出了更高的有效性,这是个体化治疗中里程碑式的发现,尽管在白人中这种突变只在一小部分患者中存在。小规模临床试验显示,细支气管肺泡癌的患者一线使用厄洛替尼治疗,疗效很有可能是有效的。因此,在 NSCLC 患者中,不吸烟者、有 *EG-*

*FR* 突变者或者细支气管肺泡癌者,运用厄洛替尼单药一线治疗,可以取得同传统化疗相近的疗效。当然,这些临床和分子生物学特征是否是正确的预后或预测指标,只能通过前瞻性随机Ⅲ期临床试验来最后认证。在此之前,使用厄洛替尼一线治疗晚期 NSCLC 仍是探索性的。

## 参 考 文 献

1. Parkin MD, Bay F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. 2002, CA Cancer J Clin, 2005, 55:74
2. Govindan R, Page N, Morgenszern D, et al. Changing epidemiology of small - cell lung cancer in the US over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24:4539
3. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 350:379
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non - small - cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346:92
5. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase II study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non - small - cell lung cancer: The TAX326 study group [J]. J Clin Oncol, 2003, 21:3016
6. Kelly K, Crowley J, Munn PS Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non - small - cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial [J]. J Clin Oncol, 2001, 19:3210
7. Figlin RA, Crowley JJ, Jacobs EL, et al. Evaluation of cisplatin, carboplatin, and etoposide in metastatic nonsmall cell lung carcinoma: A phase II study of the southwest Oncology Group [J]. Cancer, 1996, 78:998
8. Johnson JR, Cohen M, Sridhara R, et al. Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non - small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11:6414
9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non - small - cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353:123
10. Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, et al. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non - small cell lung cancer (NSCLC): Data report from Italy [J]. Lung Cancer, 2009, 64 (2):199
11. Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier T, et al. Erlotinib for frontline treatment of advanced non - small cell lung cancer: A phase II study [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12:6049
12. Gridelli C, Bareschino MA, Schettino C, et al. Erlotinib in non - small cell lung cancer treatment: Current status and future development [J]. Oncologist, 2007, 12:840
13. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome [J]. N Engl J Med, 2005, 353:133
14. Schneider CP, Heigener D, Schott - von - Romer K, et al. Epidermal growth factor receptor - related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non - small - cell lung cancer: An analysis of patients from german centers in the TRUST study [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3 (12):1446
15. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAs mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib [J]. PLoS Med, 2005, 2:e17
16. 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]. J Clin Oncol, 2005, 23:5892
17. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non - small - cell lung cancer: The Tarcema Lung Cancer Investigation Trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25:1545
18. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non - small - cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 1 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22:777

19. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non – small – cell lung cancer: A phase III trial – INTACT 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 :785
20. Paz – Ares L, Sanchez JM, Garcia – Velasco A, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non – small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: Abstr 7020
21. Sirerra DR, Guerlock PH, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy: Case closed or is the jury still out [J]? *J Clin Oncol*, 2005, 23 :5856
22. ClinicalTrials. gov: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Accessed January 25, 2009.
23. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy – naive patients  $\geq 70$  years of age treated with erlotinib for advanced non – small – cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 :760
24. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single – agent vinorelbine as first – line treatment in elderly patients with advanced non – small cell lung cancer: Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study [J]. *Oncologist*, 2001, 6 (Suppl 1):4
25. Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non small – cell lung cancer: The MILES – 2P studies [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 :4663
26. Merenbaum R, Axerold R, Thomas S, et al. Randomized phase II trial of erlotinib of standard chemotherapy in patients with advanced non – small – cell lung cancer and a performance status of 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 :863
27. Hesketh PJ, Chanksy K, Wozniak AJ, et al. Southwest oncology group phase II trial (S0341) of erlotinib (OSI – 774) in patients with advanced non – small – cell lung cancer and a performance status of 2 [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3 (9):1026
28. Miller VA, Hrisch FR, Johnson DH. Systemic therapy of advanced bronchioloalveolar cell carcinoma: Challenges and opportunities [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 :3288
29. Miller VA, Patel J, Shah N, et al. The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI – 774) shows promising activity in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC): Preliminary results of a phase II trial [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22 : Abstr 2491
30. Bearz A, Talamini R, Vaccher E, et al. Ca – 153 antigen as predictor of response to EGFR inhibitors in patients with bronchio – alveolar carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (Suppl 18): Abstr 18151
31. Gridelli C, Butts C, Ciardiello F, et al. An international, multicenter, randomized phase III study of first – line erlotinib followed by second – line cisplatin/gemcitabine versus first – line cisplatin/gemcitabine followed by second – line erlotinib in advanced non – small – cell lung cancer: Treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2008, 9 (4):235