

# 有 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者吉非替尼与含铂双药化疗疗效比较

评价者:周彩存<sup>1</sup>

文献合成者:费世江<sup>2</sup>

(1. 上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433;  
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)



周彩存,男,1962年9月出生,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师。现任同济大学医学院肿瘤研究所所长,肿瘤学系主任,附属肺科医院肿瘤科和临床药理机构主任。中国抗癌协会肺癌专业委员会常委,CSCO执委会委员,上海市抗癌协会理事,上海市肺科学会和肿瘤学会委员;美国 ASCO 和 ISALC 会员。《临床肿瘤学杂志》、《中国肺癌杂志》、《肿瘤》等杂志的编委。在日本留学二年,美国进修半年。在国内外期刊上发表学术论文 100 余篇。主要研究方向为肺癌综合个体化治疗和生物靶向治疗等。目前主持国家 863、自然科学基金和上海市科委重大攻关等课题 5 项。

[关键词] 癌,非小细胞肺;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;突变;标准含铂双药化疗

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2011)01-0028-03

**The Efficacy of Gefitinib versus Platinum Doublet Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor** // Reviewer: ZHOU Cai-cun<sup>1</sup>, Literature Co-worker: FEI Shi-jiang<sup>2</sup>

**Key words:** carcinoma, non-small cell lung; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; mutation; standard platinum doublet chemotherapy

**Reviewer's address:** Oncology Department, Shanghai Pulmonology Hospital, Shanghai 200433, China

## 1 文献来源

Tetsuya M, Satoshi M, Yasushi 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.

## 2 证据水平

2b。

## 3 背景

• 含铂双药方案是晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的一线标准治疗方案,但目前已达到治疗平台期。

• 亚裔、女性、非吸烟且有表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的腺癌患者对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 吉非替尼或者厄洛替尼高度敏感。

有 EGFR 突变的患者 EGFR-TKI 治疗疗效优于 EGFR 野生型。

• 对于有 EGFR 突变的患者,吉非替尼的疗效是否优于标准含铂双药化疗目前尚不清楚。

#### 4 目的

探讨吉非替尼一线治疗有 EGFR 突变的 NSCLC 患者的疗效是否优于含铂双药化疗。

#### 5 研究设计

• 研究条件:日本西部肿瘤协作组(West Japan Oncology Group, WJOG) 的临床试验协作项目(WJTOG3405)。

• 研究方法:多中心、随机、开放性、Ⅲ期临床试验。

• 研究对象:Ⅲ/Ⅳ期或者术后复发有 EGFR 突变的 NSCLC 患者。

患者的入选标准为:组织学或者细胞学检查明确诊断为 NSCLC,有 EGFR 突变(19 外显子缺失或 L858R 点突变), $\leq 75$  岁,WHO PS 评分 0~1 分,从未接受过化疗。

曾有以下情况者予以排除:接受过 EGFR 靶向治疗,间质性肺病史,严重药物过敏史,传染病或其他严重疾病,脑转移症状,控制较差的胸膜渗出、心包渗出或腹水渗漏,双重肿瘤或者药物高度过敏。

• 干预措施:见图 1。

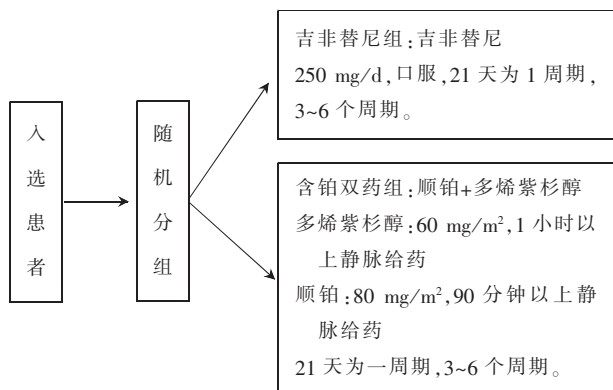


图 1 临床研究流程图

• 评价指标:主要终点指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS);次要终点指标为总生存期(overall survival, OS)和缓解率(response rate, RR);第三终点指标包括疾病控制率(disease

control rate)、安全性和特殊突变类型的生存期。

#### 6 主要结果

• 吉非替尼组的 PFS 显著长于顺铂/多烯紫杉醇组,吉非替尼组的中位 PFS 为 9.2 个月(95% 可信区间 8.0~13.9 个月),顺铂/多烯紫杉醇组的中位 PFS 为 6.3 个月(95% 可信区间 5.8~7.8 个月),风险比 0.489,95% 可信区间 0.336~0.710, $P < 0.000 1$ ;客观缓解率为 62.1% vs. 32.9% ( $P < 0.000 1$ );疾病控制率为 93.1% vs. 78.0% ( $P = 0.02$ )。

• 术后复发患者的预后比Ⅲ/Ⅳ期患者好。

• 皮肤毒性、肝功能紊乱和腹泻常见于吉非替尼组,双药化疗组常发生骨髓抑制、秃头症和乏力等不良反应。

• 突变类型不是预后预测因子。

#### 7 结论

吉非替尼用于治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者的 PFS 优于顺铂/多烯紫杉醇,且毒性反应发生率相对减少。吉非替尼可以作为 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者一线治疗的合理方案。

#### 8 评论

EGFR-TKI 吉非替尼和厄洛替尼均已被批准用于晚期 NSCLC 的二线或三线治疗,取得了良好的疗效,而且与化疗相比有较好的安全性与生活质量。一些回顾性研究及前瞻性研究均提示 EGFR 突变是 EGFR-TKI 疗效重要预测因子,EGFR-TKI 在 EGFR 突变 NSCLC 患者中的疗效显著优于无突变患者,也显著优于常规化疗。

IPASS 是第一个前瞻性大型Ⅲ期临床研究,它比较了吉非替尼对照紫杉醇/卡铂一线治疗晚期不吸烟或少吸烟肺癌患者的疗效与安全性,结果显示吉非替尼单药在缓解率和 PFS 方面显著好于化疗组,有突变患者其 PFS 长达 9.5 个月;而无突变患者缓解率几乎为 0,中位 PFS 只有 8 周左右,明显差于化疗组。此后,一些随机对照Ⅲ期临床研究进一步验证了 IPASS 研究的结果,这些研究包括 First-Signal、NEJ002、WJTOG3405 和 OPTIMAL 研究。

WJTOG3405 研究入组了伴 EGFR 突变、WHO PS 0~1 分晚期 NSCLC 患者,以 1:1 方式随机接受吉非替尼或多烯紫杉醇/顺铂方案化疗(3~6 个周期),研究主要终点指标为 PFS。共有 172 例患者参

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和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