

·综述与讲座·

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在野生型进展期非小细胞肺癌治疗中的地位

辛 田, 马 锐

(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科, 沈阳 110042)

[摘要] 大部分进展期非小细胞肺癌患者为表皮生长因子受体野生型,在文献报道中,野生型患者普遍对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂不敏感,但仍有临床研究发现,部分野生型患者可以从酪氨酸激酶抑制剂的治疗中获益。目前尚无预测因子能够预测表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对野生型患者的疗效。

[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;野生型

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2014.06.015

Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Wild-Type Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

XIN Tian, MA Rui

(Medical Oncology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract: The major proportion of advanced non-small cell lung cancer does not contain activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR), which is called EGFR wild type (WT). Despite EGFR-WT patients who lack the sensitivity of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI), there are some evidences demonstrating that some EGFR-WT patients can get benefit from EGFR-TKI. No prognostic biomarkers can predict outcomes of EGFR-WT treated by TKI so far.

Key words: carcinoma, non-small-cell lung; epidermal growth factor receptor(EGFR); tyrosine kinase inhibitors (TKI); wild type

自从 2003 年吉非替尼(易瑞沙)上市,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗进入了分子靶向治疗时代。早期的一些 期研究中,吉非替尼(Gefitinib)/厄洛替尼(Erlotinib)在未经选择的患者中表现出了很好的疗效^[1-3]。而随着研究的不断进展,有研究者发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突

变与酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的疗效有关,这一发现随后在多项临床研究中得到证实^[4]。EGFR 野生型(wild type, WT)患者并非完全不能从 EGFR-TKI 的治疗中获益,因此“EGFR-WT 患者是否应该使用 EGFR-TKI”成为临床工作者争论的焦点。本文综述了多项有关 EGFR-WT 患者治疗的临床研究,探讨该亚组当前临床实践中 TKI 是否可以应用及可能的预测因子。

[基金项目] 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目(320.6750.13148)

[作者简介] 辛田(1988-),男,黑龙江大兴安岭人,硕士研究生,从事肺癌化疗及靶向治疗研究。

[通讯作者] 马锐, Tel: 024-31916331; E-mail: marui0000@aliyun.com

1 TKI 在 EGFR 野生型晚期 NSCLC 的临床应用

由于 TKI 应用于临床的初期尚不知晓其疗效与 EGFR 突变的关系,早期的临床研究并没有 EGFR 突变的信息,但随后一些大型研究复检了患

者的 EGFR 状态,并分析了 EGFR-WT 亚组的疗效。

1.1 一线治疗

INTACT1、INTACT2 是对比 Gefitinib 联合化疗与单纯化疗疗效的 I 期临床研究,在其随后发布的数据分析中,EGFR-WT 亚组患者组间总生存期(overall survival, OS)与无进展生存期(progression-free survival, PFS)均无显著差异^[5-7]。这一结果与另外两项对比 Erlotinib 联合化疗与单纯化疗的 I 期研究(TRIBUTE, FASTACT2)一致^[8-10]。

TORCH 研究对比的是一线 Erlotinib 进展后使用化疗与一线化疗进展后使用 Erlotinib 的疗效, EGFR-WT 的首次 PFS 风险比(hazard ratio, HR) 2.07 [95% 置信区间(confidence interval, CI), 1.58~2.71], 提示一线使用 Erlotinib 疾病会更早进展, OS 与总 PFS 亦均倾向于使用传统化疗^[11]。值得注意

的是, 一线使用 Erlotinib 后出现进展的人群中有 36%(121/333) 的患者因疾病迅速进展而死亡, 没有进入后续治疗。

2009 年发表的 IPASS 研究入组条件是肺癌、女性、不吸烟或轻度吸烟, 即优势人群, 对比 Gefitinib 与化疗的疗效^[12]。研究采用精确度更高的扩增受阻突变系统(ARMS)检测 EGFR 突变状态, 更加准确地地区分了 EGFR 突变型(mutant type, MT) 和 WT 两组人群。在 EGFR-WT 亚组, PFS HR 2.85 (95% CI 2.05~3.98, $P<0.001$), 提示化疗疗效明显优于 TKI, 但化疗的优势未能转化至 OS, OS 未得出显著差异。与之设计类似的韩国研究 First-SIGNAL 也得到了相近结果, 但由于样本量过少, PFS 与 OS 均未得出显著差异^[13], 详见表 1。

表 1 TKI 在 EGFR-WT 晚期 NSCLC 一线治疗的临床应用情况

研究名称	主要终点	治疗措施	基因检测比例(%)	EGFR-WT		PFS		OS	
				病例数	百分比(%)	HR	95%CI	HR	95%CI
INTACT1/2(n=2 130)	OS	G+CT vs. CT	14.6	280/312	89.7	0.73	0.53~1.01	0.91	0.67~1.23
TRIBUTE(n=1 079)	OS	E+CT vs. CT	21.1	199/228	87.3	倾向化疗	$P=0.156$	倾向化疗	$P=0.294$
FASTACT2(n=451)	PFS	E+CT vs. CT	53.4	136/241	56.4	0.97	0.69~1.36	0.77	0.53~1.11
TORCH(n=760)	OS	E→CT vs. CT→E	36.2	236/275	85.8	2.07	1.58~2.71	1.29	0.97~1.71
IPASS(n=1 217)	PFS	G vs. CT	35.9	176/437	40.1	2.85	2.05~3.98	1.38	0.92~2.09
First-SIGNAL(n=313)	OS	G vs. CT	30.7	54/96	56.3	1.419	0.817~2.466	1.000	0.523~1.911

G: Gefitinib, 吉非替尼; CT: chemotherapy, 化疗; E: Erlotinib, 厄洛替尼。

1.2 二线及多线治疗

BR.21 是一项对比 Erlotinib 与安慰剂的临床研究, 2005 年发表的后续分析中, EGFR-WT 亚组数据显示, TKI 疗效不优于安慰剂, OS 的 HR 为 0.73 (95% CI 0.49~1.10)^[14-15]。2013 年 Osarogiagbon 等^[16]对 BR.21 的部分标本再次做了分析, 在 150 例 EGFR-WT 患者中, Erlotinib 延长了 PFS, 而 OS 则没有显著性差异。

INTEREST 和 TITAN 都是对比 TKI 与化疗的 I 期临床研究, 无论总人群还是 EGFR-WT 亚组均未得出统计学意义上的疗效差异^[17-19]。INTEREST 研究 EGFR-WT 亚组 PFS 的 HR 为 1.24 (95% CI 0.94~1.64), OS 的 HR 为 1.02 (95% CI 0.78~1.33), 而 TITAN 的 WT 亚组 OS 的 HR 为 0.85 (95% CI 0.59~1.22)。日本一项类似的临床研究 DELTA 在 EGFR-WT 亚组得出了差异有统计学意义的结果, 其 PFS 的 HR 1.44 (95% CI 1.08~1.92), 但与 IPASS

研究结果相同的是, 化疗组 PFS 的优势未能转化为 OS 的优势, HR 0.98 (95% CI 0.69~1.39)^[20]。

与一线不同的是, 二/多线治疗 EGFR-WT 对比 TKI 与化疗的研究中有前瞻性研究。2013 年 7 月在线发表的 TAILOR 研究入组患者均为 EGFR-WT 的晚期 NSCLC, 且经过一线含铂双药化疗后病情进展, 对比多西紫杉醇单药化疗与 Erlotinib^[21]。化疗组中位 OS 达到 8.2 个月, 而 TKI 组仅 5.4 个月, HR 0.73 (95% CI 0.53~1.00); 化疗组中位 PFS 为 2.9 个月, TKI 组为 2.4 个月, HR 0.71 (95% CI 0.53~0.95)。随后在 2013 年世界肺癌大会上, CTONG0806 研究公布最终数据, 培美曲塞化疗组中位 PFS 达 5.6 个月, Gefitinib 组 1.7 个月, HR 0.53 (95% CI 0.38~0.75); 中位 OS 化疗组 12.4 个月对 Gefitinib 组 9.6 个月, HR 0.72 (95% CI 0.49~1.04); 两组疾病控制率分别为 61.3% (化疗) 和 32.0% (TKI), $P<0.001$ ^[22-23], 详见表 2。

表2 TKI在EGFR-WT晚期NSCLC二线和多线治疗的临床应用情况

研究名称	主要终点	治疗措施	基因检测 比例(%)	EGFR-WT		PFS		OS	
				病例数	百分比(%)	HR	95%CI	HR	95%CI
BR.21(n=731)	OS	E vs. P	24.2	137/177	77.4	NA	NA	0.73	0.49~1.10
INTEREST(n=1 466)	OS	G vs. CT	20.2	253/297	85	1.24	0.94~1.64	1.02	0.78~1.33
TITAN(n=337)	OS	E vs. CT	37.7	149/160	93	NA	NA	0.85	0.59~1.22
DELTA(n=301)	PFS	E vs. CT	100	198/301	65.8	1.44	1.08~1.92	0.98	0.69~1.39
TAILOR(n=219)	OS	E vs. CT	100	219/219	100	0.71	0.53~0.95	0.73	0.53~1.00
CTONG0806(n=157)	PFS	G vs. CT	100	157/157	100	0.53	0.38~0.75	0.72	0.49~1.04

NA: not available, 研究未给出; P: placebo, 安慰剂。

1.3 维持治疗

维持治疗是肿瘤内科治疗理念的一个飞跃,关于TKI维持治疗的研究并不多,2010年发布的SATURN研究探讨了一线含铂两药化疗后未进展患者使用Erlotinib维持治疗的有效性^[24]。数据显示,Erlotinib相比安慰剂能显著延长EGFR-WT亚组的PFS及OS。2012年发表的后续

数据分析中,一线治疗后获得疾病稳定的亚组患者中的EGFR-WT人群仍然能够从Erlotinib治疗中获益^[25]。另一项研究INFORM的数据并没有支持这一结果,该研究发现EGFR-WT亚组PFS的HR为0.86(95%CI 0.48~1.51),提示WT人群使用Gefitinib和安慰剂并没有差异^[26]。详情见表3。

表3 TKI在EGFR-WT晚期NSCLC维持治疗的临床应用情况

研究名称	主要终点	治疗措施	基因检测 比例(%)	EGFR-WT		PFS			OS		
				病例数	百分比(%)	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
SATURN(n=889)	PFS	E vs. P	49.2	388/437	88.8	0.78	0.63~0.96	0.018 5	0.77	0.61~0.97	0.024 3
SATURN*(n=487)	PFS	E vs. P	50.7	217/247	87.9	0.72	0.54~0.96	0.023 1	0.65	0.48~0.87	0.004 1
INFORM(n=296)	PFS	G vs. P	26.7	49/79	62.0	0.86	0.48~1.51	NA	NA	NA	NA

* 疾病稳定的亚组。

1.4 小结

虽然尚无前瞻性研究对比EGFR-WT患者一线使用TKI和化疗的疗效,但既往研究WT亚组分析中,化疗组的生存优势明显,TKI组近似安慰剂的总有效率亦说明该亚组对TKI不敏感。因此从伦理角度出发也不接受进行此种前瞻性研究。在对比TKI+化疗与单纯化疗的研究中,WT亚组的生存无明显差异,反而副反应增加,说明在化疗基础上添加TKI并不是一个合适的选择。无论单独使用还是联合化疗,TKI在EGFR-WT患者一线治疗中都无法提高疗效。

晚期NSCLC二线以后的化疗有效率普遍较低,而化疗相关的副反应并没有减少,累计毒性亦明显。TKI与化疗药物不同的毒性作用点使其在二线之后的治疗有了应用的可能。虽然早期的一些临床研究的结果提示WT患者二线使用TKI疗效并不劣于化疗,但其结果仅仅是亚组分析,存在偏倚,而2013年发表的2项前瞻性研究结果显示,

对于EGFR-WT患者,二线使用化疗仍然优于TKI^[21-22]。2013年美国临床肿瘤协会年会上1篇Meta分析亦有此结论^[27]。

维持治疗的2项研究SATURN与INFORM在WT亚组的结论相悖——SATURN的结果支持WT亚组仍能从TKI治疗中获益,而INFORM则得出了阴性结果。这可能和双方不同的基因检测手段有关,吴一龙等^[23]发现,传统的测序法检测EGFR突变相较于扩增受阻突变系统法存在接近30%的假阴性,这部分本应分类为EGFR-MT的患者因检测手段的灵敏性偏低而分入EGFR-WT组,从而对该亚组数据产生了影响。另一方面INFORM研究的WT亚组共49例,这相对SATURN的388例则稍显单薄。将2项研究的数据综合分析,结果提示WT组Erlotinib优于安慰剂,HR 0.79(95%CI 0.63~0.94)^[28]。

综上所述,在目前的临床实践中,EGFR-WT患者无论一线、二线、多线治疗,都应选择化疗而非TKI。维持治疗方面,TKI优于安慰剂,却未与化疗

药物维持治疗进行对比,这还需要进一步的研究。

2 TKI 治疗 EGFR 野生型晚期 NSCLC 可能的疗效预测因子

虽然 TKI 对于 EGFR-WT 患者疗效逊于化疗,

但并不是所有的 WT 患者均对其不敏感,仍有部分患者能够从 TKI 治疗中获益,除了由于技术原因造成 EGFR 突变状态假阴性外,还有可能存在其他预测因素可以预测 TKI 的疗效,见表 4。

表 4 预测因子

研究名称	EGFR 表达					EGFR 扩增				
	检测比例 (%)	IHC+		IHC-		检测比例 (%)	FISH+		FISH-	
		HR	P	HR	P		HR	P	HR	P
BR.21	44	0.68	0.02	0.93	0.7	22	0.43	0.004	0.80	0.35
			(交互 NA)					(交互 P=0.12)		
SATURN	83	0.69	<0.000 1	0.77	0.176 8	55	0.68	0.0068	0.81	0.130 0
			(交互 P=0.63)					(交互 P=0.35)		
TITAN	79	0.94	0.62	0.95	0.84	60	0.73	0.14	1.17	0.43
			(交互 NA)					(交互 NA)		
INTEREST	26	1.00	0.98	1.00	0.99	26	1.09	0.62	0.93	0.64
			(交互 P=0.87)					(交互 P=0.52)		

研究名称	KRAS 突变				
	检测比例 (%)	MT		WT	
		HR	P	HR	P
BR.21	28	1.67	0.309 6	0.69	0.031 1
			(交互 P=0.09)		
SATURN	55	0.77	0.224 6	0.70	0.000 9
			(交互 P=0.95)		
TITAN	46	2.20	0.057	0.69	0.041
			(交互 NA)		
INTEREST	19	0.81	0.50	1.03	0.86
			(交互 P=0.51)		

2.1 EGFR 表达

BR.21 研究的数据分析中,EGFR 表达阳性 [免疫组化法 (immunological histological chemistry, IHC)] 亚组的 HR 0.68 (95%CI 0.49~0.95), $P=0.02$,提示可能从 Erlotinib 治疗中获益,但交互分析 P 值未给出,因此并不能确定该差异来源^[15]。SATURN 的后续数据分析亦发现 EGFR 表达阳性亚组能从 TKI 治疗中获益,HR 0.69 (95%CI 0.58~0.82), $P<0.000 1$,但交互 $P=0.63$,提示 EGFR 表达与疗效的差异无关^[29]。而 TITAN 和 INTEREST 研究关于 EGFR 表达的亚组分析均未得到任何阳性结果^[18-19]。2013 年 Mazières 等^[30]对 SATURN 研究的数据再次分析,结果提示无论是总人群还是 EGFR-WT 亚组,EGFR 的表达情况均与 TKI 疗效无关。

这说明,EGFR 表达阳性可能不是 EGFR-WT 人群 TKI 有效的一个预测指标,但还需要更多的数据证实。

2.2 EGFR 基因扩增

BR.21 研究中,EGFR 荧光原位杂交法 (fluorescent in situ hybridization, FISH) 阳性亚组 HR 0.43, $P=0.004$,提示可能从 Erlotinib 治疗获益,但交互 P 值未达到显著标准,为 0.12^[31]。SATURN 结果相似,而交互 P 值无差异^[29]。TITAN 和 INTEREST 的后续数据分析依然未得出阳性结果^[18-19]。Cappuzzo 等^[32]分析了 102 例 NSCLC 患者的病理标本,发现 EGFR 高拷贝者比 FISH 阴性者更能从 Gefitinib 治疗中获益。

EGFR 基因拷贝数的增加可能是一个潜在的 WT 亚组 TKI 疗效预测指标,目前已有的数据还不

能支持其应用于临床。

2.3 KRAS 突变状态

KRAS 突变与 EGFR 基因突变几乎不共存,这也导致在 EGFR-WT 人群中具有相当比例的患者携带有 KRAS 突变。RAS 的过度活化导致 Raf/MAPK 通路激活,这是不依赖 EGFR 的一个信号通路,可能导致 RAS 突变人群对 EGFR-TKI 耐药。但 RAS 活化同时增加 EGFR 配体 TGF- α 的表达,这也可能使得 RAS 突变患者对 EGFR-TKI 敏感^[33]。

BR.21 的研究数据中,有 15% 的患者携带突变的 KRAS 基因,但该亚组的 HR 未得出显著性差异 ($P=0.3096$),交互分析 P 值稍稍大于显著性标准,为 0.09^[31]。SATURN 和 INTEREST 亦未得出阳性结果^[18,29]。值得注意的是,TITAN 研究发现,KRAS MT 亚组 HR 2.20, $P=0.057$,提示 Erlotinib 组有较高的死亡风险,KRAS WT 亚组的 HR 为 0.69, $P=0.041$,提示该亚组使用 Erlotinib 降低了死亡风险,交互分析由于样本量过小,未能得出 P 值^[19]。

几项研究的结论有些许不同,但综合的趋势是 KRAS 突变的人群可能对 TKI 耐药,而确定的结果同样需要继续研究。

2.4 血清 VeriStrat 分型

Taguchi 等^[34]利用基质辅助激光解吸/电离质谱法分析患者用药前血清(后被称为血清 VeriStrat 测试),将患者分为 VSG 组与 VSP 组,观察到 VSG 组相较于 VSP 组对 TKI 敏感。随后 Kuiper 等^[35]发现,晚期 NSCLC 患者血清 VeriStrat 分型与 Erlotinib 联合 Sorafenib (索拉非尼)的疗效有关,VSG 亚组患者的 OS 和 PFS 均优于 VSP 亚组,HR 分别是 0.30 ($P=0.009$)、0.40 ($P=0.035$)。在 2013 年美国临床肿瘤学会年会上,根据用药前血清 VeriStrat 分型使用 TKI 或化疗二线治疗 EGFR-WT 的前瞻性研究 PROSE 公布了结果,VSP 亚组患者使用 Erlotinib 会承担更高的死亡风险,HR 1.72 (95%CI 1.08~2.74),而 VSG 亚组则没有显著性差异,HR 1.09 (95%CI 0.79~1.50)^[36]。这一前瞻性研究证实了 2012 年 Carbone 等^[37]的结论。

2.5 其他

BR.21 在 2010 年又得出关于血清中 EGFR 配体双调蛋白和 TGF- α 的水平的新数据。研究发现,双调蛋白基线水平高的患者预后不佳,但与 Erlotinib 的疗效预测无关。TGF- α 基线值与 Erlotinib 疗效有关,在 TGF- α 基线值低的人群中,HR 0.66, $P<0.001$,提示可从 Erlotinib 治疗中获益,

而在基线值高的人群中,HR 1.32, $P=0.36$,交互分析 $P=0.04$,这说明 TGF- α 基线值确与 Erlotinib 疗效有关,基值较高者不宜使用 TKI^[38]。这点值得继续研究。

2.6 小结

在诸多预测因子的试验分析中,仅“血清 VeriStrat 分型”这一因子进行了前瞻性的研究,而结果只是一个 EGFR-WT 人群的 TKI 阴性预测,即 VSP 亚组人群不宜使用 TKI,VSG 亚组人群使用 TKI 与化疗没有差异,并没有筛选出 EGFR-WT 患者中适合使用 TKI 的人群。而其他可能的预测因子尚无前瞻性研究的数据,并不能指导临床实践,在 1 项包括 BR.21 和 SATURN 的 Meta 分析中,研究者并未发现任何与 TKI 疗效相关的预测因子,这与另一项包括 BR.21 和 TRIBUTE 的 Meta 分析结果一致^[39-40]。因此,无证据表明存在 EGFR-WT 患者 TKI 的阳性预测因子。

3 结论

目前的循证医学数据证明,EGFR-WT 患者无论一线、二线、多线治疗,TKI 单药均劣于化疗,而 TKI 联合化疗疗效不优于单纯化疗,且毒性增加。EGFR-WT 患者的 TKI 维持治疗数据不足,可能是一个备选的方案。目前尚无阳性预测因子能够筛选出 EGFR-WT 亚组中对 TKI 敏感的人群。

[参考文献]

- [1] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase III trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12):2237-2246.
- [2] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of Gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(16):2149-2158.
- [3] Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with Erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16):3238-3247.
- [4] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to Gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21):2129-2139.
- [5] 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(5):777-784.

- [6] 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(5):785–794.
- [7] Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: Molecular analysis of the IDEAL/INTACT Gefitinib trials[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(31):8081–8092.
- [8] 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(25):5892–5899.
- [9] Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with Erlotinib[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(25):5900–5909.
- [10] Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and Erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): A randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013,14(8):777–786.
- [11] Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line Erlotinib followed by second-line Cisplatin-Gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The TORCH randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(24):3002–3011.
- [12] 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.
- [13] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: First-line single-agent irressa versus Gemcitabine and Cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung [J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(10):1122–1128.
- [14] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005,353(2):123–132.
- [15] 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(2):133–144.
- [16] Osarogiagbon RU, Cappuzzo F, Ciuleanu TE, et al. Erlotinib after initial platinum-doublet chemotherapy in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) wild-type (WT) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a combined patient-level analysis of the BR.21 and SATURN trials [J]. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 15):abstr 8080.
- [17] 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.
- [18] Douillard JY, Shepherd FA, 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.
- [19] Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias 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 randomized multicentre, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012,13(3):300–308.
- [20] Okano Y, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of Erlotinib (E) versus Docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA)[J]. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 15):abstr 8006.
- [21] Garassino MC, Martelli O, Broggin 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.
- [22] Yang JJ, Cheng Y, Zhao MF, et al. A phase III trial comparing Pemetrexed with Gefitinib as the second-line treatment of nonsquamous NSCLC patients with wild-type EGFR (CTONG0806)[J]. *J Clin Oncol*, 2013,31 (suppl 15):abstr 8042.
- [23] Zhou Q, Cheng Y, Zhao MF, et al. Final results of CTONG 0806: A phase III trial comparing Pemetrexed with Gefitinib as second-line treatment of advanced non-squamous NSCLC patients with wild-type EGFR [C]. Presented at: 15th World Conference on Lung Cancer; October 27–30, 2013; Sydney, Australia. Abstract O15.07.
- [24] 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.
- [25] Coudert B, Ciuleanu T, Park K, et al. Survival benefit with Erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2012,23(2):388–394.
- [26] Zhang L, Ma SL, Song XQ, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): A multicentre, double-blind randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012,13(5):466–475.
- [27] Gao GH, Ren SX, Li AW, et al. A meta-analysis of comparing EGFR-TKI with chemotherapy as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type EGFR [J]. *J Clin Oncol*, 2013 (suppl 15):abstr e19166.
- [28] Chen X, Liu Y, Roe OD, et al. Gefitinib or Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: A systematic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3):e59314.
- [29] Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of Erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(31):4113–4120.

- [30] Mazieres J, Brugger W, Cappuzzo F, et al. Evaluation of EGFR protein expression by immunohistochemistry using H-score and the magnification rule: Re-analysis of the SATURN study [J]. Lung Cancer, 2013,82(2):231-237.
- [31] Zhu CQ, 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.
- [32] Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and Gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2005,97(9):643-655.
- [33] Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ, et al. Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: Is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? [J]. J Clin Oncol, 2010,28(31):4769-4777.
- [34] Taguchi F, Solomon B, Gregorc V, et al. Mass spectrometry to classify non-small-cell lung cancer patients for clinical outcome after treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A multicohort cross-institutional study [J]. J Natl Cancer Inst, 2007,99(11):838-846.
- [35] Kuiper JL, Lind JS, Groen HJ, et al. VeriStrat ((R)) has prognostic value in advanced stage NSCLC patients treated with Erlotinib and Sorafenib [J]. Br J Cancer, 2012,107(11):1820-1825.
- [36] Lazzari C, Novello S, Barni S, et al. Randomized proteomic stratified phase study of second-line Erlotinib (E) versus chemotherapy (CT) in patients with inoperable non-small cell lung cancer (PROSE) [C]. J Clin Oncol, 2013 (suppl 15): abstr LBA8005.
- [37] Carbone DP, Ding K, Roder H, et al. Prognostic and predictive role of the VeriStrat plasma test in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with Erlotinib or placebo in the NCIC Clinical Trials Group BR.21 trial [J]. J Thorac Oncol, 2012,7(11):1653-1660.
- [38] Addison CL, Ding K, Zhao H, et al. Plasma transforming growth factor alpha and amphiregulin protein levels in NCIC Clinical Trials Group BR.21 [J]. J Clin Oncol, 2010,28(36):5247-5256.
- [39] Soulieres D, Wolf J, Shepherd FA, et al. Meta-analysis of the predictive and prognostic value of Erlotinib-related biomarkers in phase , placebo-controlled trials in non-small cell lung cancer (NSCLC): Recommendations of the BioLOGUE advisors [J]. J Clin Oncol, 2011,29(Suppl 15): abstr 7533.
- [40] Garassino MC, Borgonovo K, Rossi A, et al. Biological and clinical features in predicting efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis [J]. Anticancer Res, 2009,29(7):2691-2701.

[收稿日期] 2014-04-22

(上接第 363 页)



图 4 数据录入错误的提示

[参 考 文 献]

- [1] Bohigas PA, Lauritsen JL. EpiData: The natural heir to EpiInfo 6? [J]. Gac Sanit, 2007,21(3):264-266.
- [2] 胡静. EpiData 软件的特点及使用简介 [J]. 疾病监测, 2006,21(5):273-275.
- [3] 张天嵩. 研究选择与数据收集 [M]//张天嵩, 钟文昭, 李博. 实用循证医学方法学, 2 版. 长沙: 中南大学出版社, 2014: 89-90.
- [4] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. Ann Intern Med, 2011,155(8):529-536.
- [5] 程睿波, 马丽, 张颖. EpiData 软件在口腔流行病学调查中的应用 [J]. 华西口腔医学杂志, 2013,31(5):538-540.

[收稿日期] 2014-08-05