Erlotinib治疗晚期非小细胞肺癌的综合研究

评价者:李 进[1]
文献合成者:王 坤[2] 徐崇锐[2] 张 华[2]

(1.复旦大学医学院附属肿瘤医院,上海 200032;
2.广东省人民医院肿瘤中心,广东省肺癌研究所,广州 510080)

李 进,男,1960年生。主任医师、教授,上海复旦大学肿瘤医院内科主任、国家卫生部肿瘤药物临床药理基地主任、复旦大学肿瘤医院生物治疗研究中心主任,上海市医学会肿瘤专业委员会秘书、委员,中国临床肿瘤医师学会执行委员会常委,《中国癌症杂志》编委,《临床肿瘤学杂志》编委,《中国肿瘤临床年鉴》编委。

1982年毕业于南京东南大学医学院医疗系本科,获医学学士学位。后在上海第二军医大学攻读并获得了医学硕士和博士学位,后赴美国耶鲁大学继续博士后研究,师从著名美国科学院院士Alan Garen教授,从事肿瘤基因和生物治疗的研究工作。目前主要研究领域为恶性肿瘤(特别是大肠癌)的化学与免疫治疗。先后在《PNAS》和《Gynecologic Oncology》等国际和国内学术期刊上发表论文二十余篇。三次获得部委级科技成果奖三等奖。

[关键词] 肺肿瘤;Erlotinib;药物疗法;靶向治疗
[中图分类号] R734.2
[文献标识码] A
[文章编号] 1671-5144(2004)04-0199-04

Erlotinib in treating advanced non-small-cell lung cancer: a comprehensive study // Reviewer: Li Jin[1], Literature Co-workers: Wang Kun[2], Xu Chongrui[2], Zhang Hua[2]

[Key words] lung neoplasms; Erlotinib; drug therapy; targeted therapy

Reviewer's address Cancer Hospital, Medical Center of Fudan University, Shanghai 200032, P.R.China

1 文献类型

治疗

2 证据水平

1b

3 文献来源

①Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial or erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 7022.

② Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Result of a phase Ⅲ trial of eriotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 7010.

③ Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib HCL (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 7011.

[收稿日期] 2004-10-26

4 背 景

表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）大量表达在非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer，NSCLC），EGFR 的过度表达预示着转移风险增加，化疗抵抗和生存期下降。Ⅱ期临床试验证实在晚期非小细胞肺癌中应用 EGFR 抑制剂可获得 10%~20%的反应率，并有伴随症状的改善。

Eriotinib 是一个有效的 Her/EGFR 酪氨酸激酶磷酸化抑制剂，单独应用时显示有抗肿瘤作用，临床前研究发现联合用药可以增进疗效。

5 目 的

NCIC CTG BR21 试验旨在研究 Erlotinib 能否提高一线/二线化疗失败后的非小细胞肺癌患者的生存期。TRIBUTE 试验旨在研究 Erlotinib 联合紫杉醇+卡铂方案与单用紫杉醇+卡铂方案在治疗进展期非小细胞肺癌的有效性和安全性方面的差异。TALENT 试验旨在研究 Eriotinib 联合吉西他滨+顺铂方案与单用吉西他滨+顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效差异。

6 方 法

多中心随机对照研究。

7 对 象

NCIC CTG BR21 试验共入组 731 例非小细胞肺癌患者。入组标准：ⅢB、Ⅳ期 NSCLC，PS 0~3，已行 1~2 个方案化疗。排除标准：已行 EGFR 治疗，近 5 年无其他原发肿瘤、明显的胃肠道或视觉症状。

TRIBUTE 试验共入组 1 059 例非小细胞肺癌患者。入组标准：ⅢB 和Ⅳ期 NSCLC，PS 评分 0、1 分，未经治疗。

TALENT 试验共入组 1 172 例非小细胞肺癌患者。入组标准：不可切除的Ⅲ期和Ⅳ期患者，年龄≥18 岁，ECOG PS 评分 0、1 分，未经治疗。排除标准：以前接受过 Her1、Her2 或者 EGFR 拮抗药物的治疗。

8 干 预

NCIC CTG BR21 试验的患者随机入组接受 Erlotinib 口服 150 mg，1 次/d 或口服安慰剂直至疾病进展或患者死亡。

TRIBUTE 试验的患者被随机分为两组，试验组接受紫杉醇+卡铂方案化疗 6 个周期，并同时口服 Eriotinib 150 mg/d，直至疾病进展；对照组接受紫杉醇+卡铂方案化疗 6 个周期，同时口服安慰剂，直至疾病进展。

TALENT 试验的患者被随机分为两组，试验组接受吉西他滨+顺铂方案化疗 6 个周期，并同时口服 Eriotinib 150 mg/d，直至疾病进展；对照组接受吉西他滨+顺铂方案化疗 6 个周期，同时口服安慰剂，直至疾病进展。

9 评价指标

主要终点：生存期。

次要终点：无进展生存期，客观反应率，维持缓解时间，疾病进展时间，毒性反应，生存质量。

10 主要结果

NCIC CTG BR21 试验的主要结果见表 1 和表 2。

表 1 两组生存期的比较

	Erlotinib组	对照组	风险比	*P* 值
总生存期（月）	6.7	4.7	0.71	0.000 1
无进展生存期（月）	2.2	1.8	0.61	0.000 1

表 2 两组间不良反应的比较 %

症状	Erlotinib组	对照组
疲乏	79	74
皮疹	76	17
食欲下降	69	56
腹泻	55	19
视觉问题	28	9
便秘	28	27

Erlotinib 组的完全反应率、部分反应率和处于稳定状态的患者多于对照组，同时 Erlotinib 组的生存质量高于对照组，表现在疼痛、呼吸困难、咳嗽、疲乏等症状的改善和体能、情感及总生存质量评分上的改善。

Erlotinib 组有较多的皮疹、腹泻和视觉问题，其他不良反应两组相同。

TRIBUTE 试验的主要结果见表 3。

表 3 Erlotinib 组与安慰剂组有效性比较

	Erlotinib组	安慰剂组	*P* 值
总生存期（月）	10.8	10.6	0.95
客观反应率（%）	21.5	19.3	0.36
客观反应期（月）	5.5	5.0	0.32
疾病进展时间（月）	5.1	4.9	0.36

毒副反应：两组总的不良反应发生率相同（均为

循证医学 http://www.jebm.cn

99.5 %)。两组重度不良反应发生率相近(47.7 %和43.2 %)。皮疹和腹泻在 Erlotinib 组更常见。

TALENT 试验的主要结果见表 4。

表 4　Erlotinib 组与安慰剂组有效性比较　天

	Eriotinib组	95%CI	对照组	95%CI
生存期	301	274~315	309	282~343
疾病进展时间	167	146~183	179	154~202

Eriotinib 没有明显地改善生活质量，两组的副反应发生率大致相当,皮疹和腹泻在 Erlotinib 组更常见。

11　结　论

NCIC CTG BR21 试验提示 Erlotinib 能提高晚期非小细胞肺癌患者的生存期和生活质量。

TRIBUTE 试验提示 Erlotinib 联合紫杉醇+卡铂方案与单用紫杉醇+卡铂方案对比不能改善未经治疗的进展期非小细胞肺癌患者的总生存期。

TALENT 试验提示 Erlotinib 联合吉西他滨+顺铂方案与单用吉西他滨+顺铂方案对比不能改善未经治疗的进展期非小细胞肺癌患者的总生存期。

12　评　论

近年来，建立在分子生物学基础上的靶向治疗，已经取得了实质性的疗效，以 FDA 批准的 Gefitinib 和 Erlotinib 为标志，预示着肺癌进入靶向治疗新纪元，另外两个单克隆抗体 Cetuximab 和 Bevacizumab 最近也已进入肺癌的临床研究,美国国立癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)称其为 21 世纪肿瘤学研究的方向。分子靶向药物治疗还是一个年轻的领域,虽然有了可喜的进步,但这其中还有许多未知空间有待探索。

2004 年 6 月在美国新奥尔良召开的第 40 届 ASCO 大会上，有 3 篇关于表皮生长因子抑制剂——Erlotinib(TARCEVA)的大宗临床试验摘要公布,前 2 篇是 Erlotinib 分别联合 GP(吉西他滨+顺铂)和 TC(紫杉醇+卡铂)作为一线药物治疗非小细胞肺癌 [1,2]，后一篇是 Erlotinib 作为三线药物治疗 NSCLC[3]。结果发现：(1)Erlotinib 联合化疗不能提高有效率和延长生存；(2)Erlotinib 作为三线药物与最佳支持治疗相比可延长生存。

历史竟然惊人地相似，以上结果早已被另一 EGFR 抑制剂 —— Gefitinib(Iressa)在 INTACT[4,5] 和 IDEAL[6,7]系列试验中统统证实了,由此引发了 EGFR 抑制剂能否与化疗合用的大讨论。

众所周知,在其他靶向治疗药物中,针对 CD20 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,Rituximab (美罗华)合并化疗可提高有效率和生存率[8];在 Her2/neu 阳性的乳腺癌患者中,Trastuzumab(赫赛汀)也取得了类似的结果[9]。由此可见,细胞毒和靶向治疗这两种不同作用机制的药物联合应用是符合化疗方案设计原则、具有理论性和实践性的。

在 Erlotinib 和 Gefitinib 的临床前研究中,两者均显示可提高化疗的有效率[10],为何进入人体试验却都得到否定的结果呢？目前可能的解释包括：(1)二者作用于相同的肿瘤细胞，化疗药物掩盖了 EGFR 抑制剂的效果；(2)EGFR 抑制剂可能抑制了肿瘤细胞进入对化疗敏感的细胞周期；(3)化疗可直接或间接影响 EGFR 的表达，从而降低 EGFR 抑制剂的作用；(4)目前 EGFR 抑制剂的治疗剂量是基于皮肤活检中获得的药代和药效学数据,可能并非是能够完全抑制酪氨酸激酶受体的最佳剂量[11]。

虽然类似以上的解释还有很多,但无一具有强有力的说服力,因为在一项临床研究报告中又发现,对于老年人 NSCLC 的一项联合研究结果提示,Gefitinib 联合吉西他滨的疾病控制率达到 69.6 %(Gefitinib 单药仅达到 48.3 %)。另一个由 Fisher[12] 在大肠癌方面的研究报告也发现 Gefitinib 联合 FOLFOX-4 方案初治有效率达到了 78%。这些相互矛盾的研究结果说明，在 EGFR 抑制剂的作用机制方面的研究还远远不足。据目前所知,EGFR 抑制剂虽然有明确的作用靶点，但有效率与 EGFR 的表达强弱却无相关性，这点与其他靶向治疗药物 Trastuzumab(赫赛汀)、Imatinib(格列卫)等大相径庭。令人欣慰的是 2004 年 4 月在《科学》[13]和《新英格兰医学杂志》[14]上,日本和美国的科学家分别报告了 NSCLC 患者对 Gefitinib 的敏感性与 EGFR 的突变有关,并且发现日本人、女性、腺癌患者的突变率尤其高,这点与临床试验中观察到的预后有利因素不谋而合。而肿瘤细胞的生物学特性的差异可能是出现不同的临床现象的根本原因。

综上所述，不妨大胆预测一下，只有解决了 EGFR 抑制剂作用靶点的机制问题和靶向治疗的个体化问题,才能发掘出此类药物和化疗联合应用的最佳方案。虽然基础研究的结果对临床应用有重要参考价值,但更重要的是,任何临床实践应用都要以循证医学的证据来作为指导,因此,联合化疗是否为可行的治疗途径还期待更多的临床研究报告。

[参 考 文 献]

[1] Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase Ⅲ trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [C]. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 7010.

[2] Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase Ⅲ trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [C]. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 7011.

[3] Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial or erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy [C]. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 7022.

[4] Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, et al. A phase Ⅲ clinical trial of ZD1839('Iressa') in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT 1) [abstract no. 4] [J]. Ann Oncol, 2002, 13: 2.

[5] Johnson DH, Herbst R, Giaccone G, et al. ZD1839 ("Iressa") in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): resukse Ⅲ clinical trial (INTACT 2) [abstract no. 468] [J]. Ann Oncol, 2002, 13: 127.

[6] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase Ⅱ trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 22(12): 2237-2246.

[7] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer [J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158.

[8] Coiffier B. Related ArRituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. Semin Oncol, 2002, 29(2 Suppl 6): 18-22.

[9] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. N Engl J Med, 2001, 344: 783-792.

[10] Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents [J]. Drugs, 2000, 60(suppl 1): 25-32.

[11] Glover KY, Perez-Soler R, Papadimitradopoulou VA. A review of small-molecule epidermal growth factor receptor-specific tyrosine kinase inhibitors in development for non-small cell lung cancer [J]. Semin Oncol, 2004, 31(1 Suppl 1): 83-92.

[12] Fisher GA, Kuo T, Cho CD, et al. A phase Ⅱ study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer [C]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2004, 23: Abstr 3514.

[13] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. Science, 2004, 304: 1497-1500.

[14] Rich JN, Rasheed BK, Yan H. EGFR mutations and sensitivity to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 351(12): 1260-1261.

·消 息·

《白血病·淋巴瘤》杂志征订启事

《白血病·淋巴瘤》杂志是经国家科技部批准的以白血病、淋巴瘤为主的血液系统恶性肿瘤学科的专业学术期刊，读者对象为从事血液病研究和临床工作的中、高级医务人员。编委会由国内外著名血液学专家、学者组成。

办刊宗旨：促进我国白血病防治事业发展。临床与基础并举，但侧重于临床；提高与普及兼顾，但侧重于提高。

主要栏目有：述评、论著、临床研究、实验研究、专题论坛、综述讲座、调查报告、短篇报道、个案报告等。

《白血病·淋巴瘤》杂志为双月刊，大 16 开本，64 页。国内统一刊号：CN 14-1292/R，国际连续出版物号：ISSN 1009-9921，邮发代号：22-107，每期定价 6.00 元，全年定价 36.00 元，双月 25 日出版，国内总发行山西省邮政报刊发行局，全国各地邮局均可订阅，也可直接向本刊编辑部邮购(免邮寄费)。凡订阅本刊全年刊物的作者，向本刊投稿时可凭 2005 年邮局订阅存根复印件，免交稿件处理费(30 元/篇)，稿件发表时版面费适当减免。

编辑部地址：山西省太原市职工新街 3 号

邮政编码：030013

电话：(0351)4650389、4650386 传真：(0351)4651415

E-mail：BXBLBL@sina.com

《白血病·淋巴瘤》编辑部