

EGFR-TKI 在非小细胞肺癌中的研究进展

刘华丽¹, 许斌¹, 韩光¹, 董熠¹, 于金明^{1,2}, 宋启斌¹

(1.武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060; 2.山东省肿瘤医院, 山东 济南 250117)

摘要:肺癌是引起人类恶性肿瘤相关性死亡的主要原因,也是世界范围内发病率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)是其主要类型。近年来,NSCLC的治疗取得重要突破,已由传统的手术、化疗和放疗,发展到精准分子靶向治疗时代和免疫治疗时代。NSCLC分子靶向治疗中,又以表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)研究最透彻,已广泛应用于EGFR突变人群中。一代EGFR-TKI已是EGFR突变晚期NSCLC患者的标准一线治疗。一代EGFR-TKIs药物间疗效无显著性差异,不良反应发生率上厄洛替尼相对更低。二代EGFR-TKI疗效不亚于一代EGFR-TKI,对少见突变患者具有一定疗效。三代EGFR-TKIs作为后起之秀,对EGFR突变患者(包括T790M突变)疗效显著,对脑转移患者亦有作用。新时代下EGFR-TKI联合化疗、放疗、免疫及抗肿瘤血管治疗等其他治疗模式的探索初现成果,TKI联合其他抗肿瘤治疗给患者治疗带来新的选择和方向。EGFR-TKI治疗NSCLC在挑战与机遇中砥砺前行。

关键词:非小细胞肺癌;分子靶向治疗;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;EGFR-TKI联合治疗模式

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)04-0285-09

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.04.A008

Progress of EGFR-TKIs in Non-small Cell Lung Cancer

LIU Hua-li, XU Bin, HAN Guang, et al.

(Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Lung cancer is the most common malignancy and the leading cause of cancer-related death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the main type of lung cancer. In recent years, the treatment of NSCLC has made important breakthroughs, from traditional surgery, chemotherapy and radiotherapy to an era of molecular-targeted therapy and immunotherapy. The epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) as the molecular-targeted therapy of NSCLC was well studied and has been widely used in EGFR mutation patients. The first generation EGFR-TKIs has been recommended as the first-line treatment for advanced NSCLC patients with EGFR mutations. There is no significant difference in clinical efficacy among different first generation EGFR-TKI drugs, while the incidence of side effects of erlotinib is relatively lower. The efficacy of the second generation EGFR-TKI is not less than the first generation EGFR-TKI, and it is effective for NSCLC patients with uncommon EGFR mutations. The third generation EGFR-TKIs are particularly effective for patients harboring activating EGFR mutations including T790M mutation, and for NSCLC patients with brain metastases. The combination of EGFR-TKIs with chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy or anti-tumor vascular therapy has achieved promising results, it would be a new option and direction for NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; molecular targeted therapy; epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor; the mode of EGFR-TKI combination with other anti-cancer treatment

目前,随着疾病谱的改变,肺癌是引起人类恶性肿瘤相关性死亡的主要原因,也是世界范围内发病率最高的恶性肿瘤^[1]。其中,非小细胞肺癌(non-small

cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要组织类型,约占80%~85%,由于缺乏特异性临床表现,多数肺癌患者在确诊时分期相对偏晚。肺癌患者预后欠佳,5年生存率仅16.6%,伴远处转移的肺癌患者5年生存率仅3.9%^[2]。随着肿瘤分子生物学研究的深入,肺癌靶向治疗取得突出成就,其中表皮细胞生长因

收稿日期:2018-01-19;修回日期:2018-02-14

通讯作者:于金明, E-mail: sdyujinming@126.com

宋启斌, E-mail: qibinsong@163.com

子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI) 作为最先成功开发成为靶向治疗的抗肿瘤药物之一, 在过去 10 年中, 显著改善了肺癌患者的生存, 改变了肺癌的标准治疗模式。

目前 EGFR-TKI 药物已由经典一代药物发展至三代 EGFR-TKI, 不同 EGFR-TKI 在药理作用机制上略有不同, 其中一代 EGFR-TKI 药物(主要包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼)与 EGFR 可逆性结合, 二代 EGFR-TKI 药物(如阿法替尼、达克替尼)多为多靶点小分子药物, 能与 EGFR 酪氨酸形成共价键, 形成不可逆性结合, 同时对 ErbB 家族其他成员(如 ErbB-2、ErbB-4)产生抑制活性^[3]。而三代 EGFR-TKI 药物(以奥西替尼为代表)为高度选择性 T790M 突变小分子抑制剂^[4]。目前在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中已开展多项 EGFR-TKIs 药物疗效相关研究。本文将就 EGFR-TKIs 单药及联合其他抗肿瘤治疗模式治疗 NSCLC 的大型临床研究进行综述, 阐述 EGFR-TKIs 药物之间的差异性及可能的更优人群, 和新时代下 EGFR-TKIs 联合其他治疗模式上的探索, 旨在帮助临床医师对 EGFR-TKIs 药物有全面认识, 合理个体化选择不同 EGFR-TKIs 药物及联合治疗模式。

1 EGFR 通路的经典和基石: EGFR-TKI 单药治疗

1.1 一代 EGFR-TKIs 的历史及研究现状: 经典治疗, 证据充分

多项随机临床研究显示, 一代 TKI 治疗 EGFR 基因突变患者疗效显著优于标准化疗^[5-12]。目前, 一代 EGFR-TKIs 已作为 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的标准一线治疗模式被各类指南推荐。那么吉非替尼、厄洛替尼与埃克替尼三种药物在治疗伴 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效或不良反应上是否存在差异? 在缺乏三种一代 EGFR-TKI 药物间头对头的前瞻性研究之前, 系列 Meta 分析^[13, 14]比较了吉非替尼、厄洛替尼与埃克替尼三种药物在治疗伴 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效或不良反应上是否存在差异。结果显示, 三种药物在疗效上无显著性差异, 药物不良反应上或有差异。随后多项一代 EGFR-TKIs

药物间头对头比较的临床研究比较了三种一代 EGFR-TKI 药物在治疗晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效及不良反应上的差异。

ICOGEN 非劣效性研究^[15], 是全球第一个直接头对头比较两个 TKI 药物(埃克替尼和吉非替尼)在既往接受过化疗的局部晚期或转移的 NSCLC 患者中的疗效和安全性 III 期临床研究, 结果显示埃克替尼组的 PFS、OS、ORR、DCR 以及生活质量改善与吉非替尼组相似, 证明埃克替尼治疗既往接受过化疗的局部晚期或转移的 NSCLC 患者不劣于吉非替尼。并且在 EGFR 基因突变型亚组分析中显示埃克替尼组的中位 PFS 长于吉非替尼组, 但未达到统计学意义(7.8 个月 vs 5.3 个月, $P=0.316$)。WJOG 5108L 非劣效性研究^[16], 首个头对头比较吉非替尼与厄洛替尼在经治晚期肺腺癌中疗效的随机 III 期研究, 主要终点为 PFS, 但结果研究未达到主要终点, 吉非替尼未能证明疗效不劣于厄洛替尼。CTONG0901 研究^[17]比较了厄洛替尼与吉非替尼一线或二线治疗之间疗效的差异性, 结果显示厄洛替尼与吉非替尼组的中位 PFS 分别为 13.0 个月和 10.4 个月, 中位 OS 分别为 22.9 个月和 20.1 个月, 但是无统计学差异; 二线治疗突变人群(90 例)时, 发现有 3.5 个月差异(厄洛替尼组与吉非替尼组的中位 PFS 分别为 11.4 个月和 7.9 个月)。此外, 研究显示厄洛替尼与吉非替尼相较药物不良反应发生率相对较低^[18]。

研究显示, EGFR 突变患者脑转移发生可能性更大^[19], 那么对于 EGFR 突变 NSCLC 伴脑转移患者, 吉非替尼与厄洛替尼有效率是否存在差异? EGFR 突变肺腺癌患者接受吉非替尼或厄洛替尼治疗期间中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移发生率是否存在差异?

CTONG 0803 研究^[20]显示, 厄洛替尼在 EGFR 突变脑转移患者疗效更佳, 对于伴有无症状脑转移的 NSCLC 腺癌或 EGFR 活性突变患者, 予以厄洛替尼(150mg/d), 直至颅内病灶进展(progressive disease, PD)或出现脑转移症状; EGFR 突变、野生型及 EGFR 状态未知的中位无疾病生存时间(progression free survival, PFS)分别为 15.2、4.4、14.9 个月(突变型 vs 野生型, $P=0.02$)。其可能机制是因为厄洛替尼血脑屏障透过率和脑脊液浓度高于吉非替尼^[21]。BRAIN 研究^[22]表明对于 EGFR 突变的 NSCLC 多发脑转移患者, 厄洛替尼相较于全脑放疗(whole-brain irradiation,

WBRT)联合化疗,更能延长患者颅内 PFS。尽管一些研究结果提示吉非替尼(33.0%~36.6%)和厄洛替尼(1.3%~4.9%)治疗期间 CNS 转移的发生率可能存在差异,但目前尚无直接比较两种药物治疗期间 CNS 转移发生率的报告。

NSCLC 患者的 *EGFR* 突变存在多种类型,其中 19 外显子缺失突变和 21 号外显子的 L858R 点突变为经典敏感突变,约占所有突变类型的 90%,此外,尚存在 18、20 号外显子的突变,以及 19、21 号外显子的其他突变和两个或多个位点同时突变的复杂突变类型。目前,主流观点认为 19 外显子缺失突变和 21 号外显子的 L858R 点突变在 *EGFR*-TKI 疗效上无充分证据证实存在差异性^[7,23]。

目前一代 *EGFR*-TKI 已成为 *EGFR* 敏感突变型晚期 NSCLC 患者不可或缺的治疗手段,临床上常用的一代 *EGFR*-TKI(吉非替尼[易瑞沙]、厄洛替尼[特罗凯]、埃克替尼[凯美纳])药物间疗效无显著性差异,不良反应或有差异性,厄洛替尼不良反应相对更轻。对于伴脑转移的 *EGFR* 突变型晚期 NSCLC 患者,奥西替尼或是最佳选择(详见三代 *EGFR*-TKI 部分),厄洛替尼次之,可根据患者经济条件及对药物不良反应耐受性合理选择。

1.2 二代 *EGFR*-TKIs 的历史及研究现状:另辟蹊径,砥砺前行

目前研究数据显示,接受一代 *EGFR*-TKI 治疗的初治 *EGFR* 基因突变阳性 NSCLC 患者,平均 10 个月左右会出现耐药。而一代 *EGFR*-TKI 耐药最重要的分子机制是 *EGFR* 基因 20 号外显子发生 T790M 二次突变。新靶向药物的开发成为抗肿瘤药物研究的焦点。二代 *EGFR*-TKI 阿法替尼和达克替尼属于不可逆的 *EGFR* 抑制剂,理论上其疗效优于一代 *EGFR*-TKI。

Lux-lung 1^[24]比较了阿法替尼与安慰剂两种方案对 NSCLC 患者的疗效,纳入患者为经过一、二线化疗无效和经吉非替尼或厄洛替尼治疗出现疾病进展的 NSCLC 患者。结果显示,阿法替尼提高了缓解率和 PFS,在 *EGFR* 突变的患者中总生存期表现出延长的趋势,生存改善率为 11%,但未改善患者总生存。二代 *EGFR*-TKIs 在一代 *EGFR*-TKIs 耐药患者中的探索结果不尽如人意,而后开展了二代 *EGFR*-TKIs 一线治疗 *EGFR* 突变阳性患者的探索。

Lux-lung 3^[25]与 Lux-lung 6^[26]分别比较了阿法替尼与顺铂联合培美曲塞和阿法替尼与顺铂联合吉西他滨一线治疗 III B/IV 期 *EGFR* 突变肺腺癌患者的疗效,结果显示阿法替尼比标准化疗具有生存获益。阿法替尼是第一个与传统化疗方案相比可延长最常见 *EGFR* 突变类型肺癌患者生存的 *EGFR*-TKI^[27]。大多数 NSCLC 患者具有 *EGFR* 突变为外显子 19 有缺失突变或外显子 21 中的 L858R 点突变,或两者兼有(即共同的突变)。但是,部分患者(10%)的 *EGFR* 突变肿瘤隐藏有罕见的突变。关于这些肿瘤对 *EGFR* 抑制剂的敏感性数据很少。研究发现阿法替尼对少见突变患者具有一定疗效^[26]。单臂 II 期研究 ARCHER1017^[28]显示,达克替尼用于晚期 NSCLC 一线治疗疗效卓越,对于 *EGFR* 敏感突变患者的 ORR 为 75.6%(95%CI:60.5~87.1),mPFS 为 18.2 个月(95%CI: 12.8~23.8)。

阿法替尼对比含铂双药化疗用于 *EGFR* 突变的晚期 NSCLC 一线治疗的研究数据显示,阿法替尼显著优于化疗,但一代 TKI 与二代 TKI 头对头比较的数据较少。LUX-Lung 7^[29]是首个在 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者中头对头比较两个 *EGFR*-TKI 一线治疗的全球性临床研究。该研究共纳入 319 例患者,随机分为阿帕替尼(40mg/d,160 例)和吉非替尼组(250mg/d,159 例),结果显示阿法替尼相较于吉非替尼一线治疗 *EGFR* 突变人群在药物不良反应上具有显著优势,但在改善患者生存 OS 上无统计学差异。此外,基于 ARCHER1017 研究结果开展的 ARCHER1050 研究^[30],在晚期 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者中评估达克替尼对比吉非替尼的疗效和安全性。研究入组了组织学或细胞学确诊的 III B/IV 期 NSCLC,至少有 1 个靶病灶,且靶病灶既往没有接受过放疗。要求患者在入组前接受了 *EGFR* 突变检测,肿瘤组织检测患者为 *EGFR* 敏感突变(19 外显子缺失突变或 21 号外显子 L858R 点突变,伴或不伴 T790M 突变)。结果显示,达克替尼组的 PFS 显著优于吉非替尼组,这一研究结果支持达克替尼用于 *EGFR* 突变的晚期 NSCLC 一线治疗,为这类患者提供了一个新的治疗选择。但达克替尼挑战厄洛替尼的 III 期 ARCHER 1009 研究^[31]并未显示出明显的生存差异,且达克替尼副作用更大。ARCHER 1028 研究^[32]对比了达克替尼和厄洛替尼对既往接受过化疗失败的但没有接受

TKI 治疗的 NSCLC 的治疗效果,该研究显示 RR 分别为 17% vs 5.3%,PFS:2.86 个月 vs 1.91 个月,但总生存期无显著性差异。从以上达克替尼和吉非替尼、厄洛替尼相比的研究看,达克替尼的中位疾病不恶化时间较一代 EGFR-TKI 优势明显。很可能成为一线治疗选择。

第二代 EGFR-TKI 再次验证了 EGFR-TKI 相比标准化疗的优势,同时细化了 EGFR 基因突变不同类型间的疗效差异,药物疗效似乎比一代药物更优,但二代 TKI 想要完全替代一代 TKI 在一线治疗中的统治地位,可能还为时尚早!因为一代 TKI 已上市十年,得到临床验证,目前研究只是疾病不恶化时间的延长,还需综合考量总生存是否获益、不良反应的耐受程度以及经济成本等多方因素。

1.3 三代 EGFR-TKIs 的历史及研究现状:后起之秀,完美接力

尽管一代、二代分子靶向药物都获得显著延长的中位缓解时间,但绝大部分患者最终会产生耐药,出现进展或复发可能。IMPRESS 研究^[33]提示一代 TKI 耐药后继续使用,PFS 并无获益,而以铂类为基础的化疗仍是该类患者的标准治疗方案。T790M 二次突变是主要的耐药机制,第三代 EGFR-TKI 是一种高度选择性、有效对抗 EGFR-TKI 获得性 T790M 耐药的新一代靶向治疗药物,奥希替尼(AZD9291)三代靶向药物横空出世,为克服 TKI 获得性耐药开启了全新的篇章。

AURA3 研究^[34]纳入了一线 EGFR-TKIs 治疗后进展后发生 EGFR T790M 突变的晚期 NSCLC 患者,比较了奥希替尼(AZD9291)与含铂两药化疗方案的疗效,总共 419 例患者,2:1 随机分配到两个治疗组(奥希替尼组,279 例;铂类—培美曲塞组,140 例)。与化疗组相比,奥希替尼组患者的中位 PFS 明显改善,分别为 4.4 个月和 10.1 个月($P<0.001$)。ORR 也明显优于联合化疗组(71% vs 31%,OR=5.39);中位缓解持续时间前者为 9.7 个月,而化疗组仅为 4.1 个月;安全性方面,大于 3 级治疗相关不良事件分别为 23%和 47%;研究指出对于一线 EGFR-TKI 治疗失败疾病进展,且 EGFR T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者,奥希替尼的临床疗效要比铂类—培美曲塞化疗更优,该试验结果为此类患者建立了新的治疗标准。2015 年 11 月中旬获美国 FDA 的加速批

准奥希替尼用于 T790M 突变阳性转移性 NSCLC 的治疗,随后欧盟也加速批准了此项适应症。

最新研究 FLAURA 研究^[35]是在 EGFR 外显子 19 或 21 突变型 NSCLC 患者中,将奥希替尼相较厄洛替尼或吉非替尼的一线治疗进行了比较,556 例患者 1:1 的比例随机分配至接受奥希替尼或标准治疗(一代 TKI),中位 PFS 分别为 18.9 个月和 10.2 个月($P<0.0001$);经奥希替尼治疗患者的中位缓解持续时间是一代 TKI 患者的 2 倍(17.2 个月 vs 8.5 个月),总缓解率分别为 80%和 76%;中位总生存未达到,在安全性上,相较标准治疗的 3 级以上毒性发生率更低(34%和 45%)。正是 FLAURA 研究的阳性结果,目前 2018 版 NCCN 指南已经将奥希替尼治疗纳入一线治疗方案中。

奥希替尼虽然可以明显延长生存期一年左右。但若再次出现耐药,又该如何?有研究显示,奥希替尼耐药与 C797S 基因突变有关,但也有研究发现三代 EGFR-TKI 耐药机制更为复杂,耐药机制可能涉及 9 个基因,包括耐药基因突变、旁路激活及组织学转变等;这意味着三代 EGFR TKI 耐药后治疗的更大的挑战与机遇。近期在 *Nature* 报道了一种可能克服奥希替尼耐药的新一代靶向药物 EAI045,可用于一代药物耐药且有 T790M 突变的患者,或者用于奥希替尼耐药且有 C797S 突变患者,EAI045 是一变构抑制剂而非 ATP 竞争性的拮抗剂,主要作用于 L858R/T790M 突变型肿瘤细胞,与 EGFR 野生型相比,突变型与 EAI045 的结合力增强近 100 倍^[36]。

其他的三代药物如 BI1482694、EGF816、ASP8273 等的临床试验也正在进行中,从目前的临床研究数据看来,三代靶向药物对一代 TKI 进展且伴 T790M 突变阳性患者的疗效显著,其中 AZD9291 是目前唯一获 FDA 批准上市的三代药物。

2 新时代下 EGFR-TKI 联合其他治疗模式的探索

EGFR-TKI 单药治疗 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者已显示出较大获益,但如何延缓耐药的发生,更大程度提高患者疗效一直被关注。已有多项研究探索 TKI 药物联合化、放疗或抗肿瘤血管治疗

及免疫治疗是否提高疗效。

2.1 EGFR-TKI 联合化疗

临床上部分患者因无法获得肿瘤组织标本或标本中肿瘤细胞太少等原因,EGFR 基因突变状态未知^[37],对于这类 EGFR 基因突变状态不明的 NSCLC 患者是否意味着不能从 EGFR-TKI 治疗中获益呢?由于肿瘤异质性的存在,对于 EGFR 敏感突变的肿块中可能存在不敏感或野生型 EGFR 肿瘤细胞成分^[38,39],因此 EGFR-TKI 联合化疗理论上可以获得比 EGFR-TKI 单药更佳的疗效。但 INTACT1^[40]、INTACT2^[41]、TALENT^[42]等大型 III 期随机对照研究发现细胞毒性药物与 EGFR-TKIs 同步联合并未显现出协同作用。鉴于 EGFR-TKI 可触发肿瘤细胞周期 G₁ 期阻滞,化疗序贯 EGFR-TKIs 的给药方式或可出现协同获益。

FASTACT2 研究^[43]为一项随机、安慰剂对照 III 期临床研究,共纳入 451 例从未接受治疗的 III B 或 IV 期 NSCLC 患者,根据病情分期、肿瘤组织结果、吸烟状态及化疗方案等,将患者按 1:1 的比例,随机分为化疗联合厄洛替尼组和化疗联合安慰剂组,具体给药方案为:6 周期 GP 方案(吉西他滨 1250mg/m², d₁, d₈, 静脉注射,卡铂 5×曲线下面积或顺铂 75mg/m², d₁, 静脉注射, Q4W) 治疗, 随机联合厄洛替尼 (150mg/d, d₁₅₋₂₈, 口服;化疗联合厄洛替尼)或安慰剂口服治疗。6 周期治疗后若疾病没有进展,则继续接受厄洛替尼或安慰剂维持治疗直至疾病进展或不良反应不能耐受或死亡,安慰剂组患者若出现病情进展,接受厄洛替尼二线治疗。结果显示化疗与厄洛替尼交替治疗方案可显著延长晚期 NSCLC 患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),EGFR 基因突变患者获益明显。针对东亚人群的 JMIT 研究^[44],探索吉非替尼联合培美曲塞对比吉非替尼单药一线治疗 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的疗效(以 PFS 为主要终点)和安全性;吉非替尼联合培美曲塞一线治疗均能延长 PFS(15.8 个月 vs 10.9 个月, $P=0.014$),两组大多数为 1~2 级毒性反应,联合治疗安全性可接受。NEJ005 研究在初治 EGFR 基因突变阳性患者中,对比了 TKI 化疗同期联合与序贯联合之间的差别。结果显示,TKI 化疗同期联合治疗组在 PFS(中位 PFS 18.3 个月 vs 15.3 个月)及 OS(中位 OS 41.9 个月 vs 30.7 个月)方面均有延长趋势^[45]。目前 TKI

化疗联合治疗对比一线单药 TKI 治疗仍需进一步探究,对于 EGFR 突变阳性患者,一线单药 TKI 治疗仍然是最好的选择。

2.2 EGFR-TKI 联合放疗

体外试验表明 EGFR-TKI 具有放疗增敏作用,通过诱导细胞凋亡^[46],抑制 DNA 双链断裂的损伤修复^[47],触发细胞周期 G₁ 期阻滞^[48]等来影响放射敏感性,理论上两者联合是成立的。已有多项研究探索 TKI 药物联合放疗或放化疗是否提高疗效,这些研究主要针对不可切除的局部晚期或者伴有寡转移的晚期 NSCLC,较少涉及更早期肺癌。

JCOG 0402^[49]以及 RTOG 0972^[50]两项临床试验均对 III 期 NSCLC 患者先予以长春瑞滨/顺铂或者 PC 诱导化疗,再予以放疗和同步靶向治疗,前者 ORR 和 OS 分别为 73%和 29 个月,后者为 67%和 17 个月。一项单臂 II 期临床研究显示同步放化疗联合厄洛替尼可延长 III 期 NSCLC 患者的 OS 而非 PFS^[51]。对于高危 III 期 NSCLC 患者(体重下降≥5%或 PS 评分 2 分)接受序贯 CRT 和吉非替尼的生存率很高^[52]。在临床实践中,对于不能耐受化疗或手术的局部晚期患者,靶向治疗不失为考虑方向。TKI 联合放疗一线治疗局部晚期 NSCLC 能否提高疗效仍缺乏高级别的循证证据,目前已有一些研究将伴有基因突变的患者作为研究对象,如正在进行的 LOGIK0902/OLCSG0905 组试验^[53]结果值得期待。

III 期 NSCLC 患者同步放化疗后使用 EGFR-TKI 维持治疗是否有生存获益?一项单臂 II 期临床试验^[54]评价厄洛替尼维持治疗的作用,对于不可手术的局部晚期 III 期 NSCLC 患者同步放化疗后接受厄洛替尼维持治疗,共计纳入 66 例患者,结果显示中位 TTP 为 9.9 个月,中位 OS 达 24 个月。SWOG0023 研究^[55]比较不可手术的 III 期 NSCLC 患者同步放化疗、多西他赛巩固化疗后接受吉非替尼维持治疗与安慰剂维持治疗的疗效,结果显示吉非替尼并不能延长生存时间。目前关于 III 期 NSCLC 患者同步放化疗后使用 EGFR-TKI 维持治疗是否有生存获益缺乏高级别的循证证据。

NSCLC 患者易发生脑转移,而化疗药物不易透过血脑屏障,系统化疗对脑转移瘤的治疗疗效有限^[56]。WBRT 一直是多发脑转移患者的标准治疗,但是对于患者认知功能损伤也是不可忽视的问题。既往

有综述显示 EGFR-TKI 的颅内功效在全球上优于标准化疗^[57]。已有系列回顾性研究和 II 期随机研究比较 WBRT 联合吉非替尼/厄洛替尼和单用 WBRT 治疗 NSCLC 患者的疗效。Meta 分析显示,NSCLC 伴脑转移患者,接受 WBRT 联合吉非替尼/厄洛替尼单药疗效优于 WBRT,且耐受性良好^[58]。一项回顾性分析结果显示与单用吉非替尼相比,吉非替尼联合 WBRT 治疗 NSCLC 伴脑转移的疗效更高,OS 显著改善^[59]。目前,对于脑转移的 EGFR 突变患者的治疗模式仍是个充满争议的话题。

2.3 EGFR-TKI 联合免疫治疗

原癌基因的修饰改变可通过降低肿瘤抗原表达,减少 T 细胞浸润进而形成肿瘤免疫抑制微环境,靶向治疗通过细胞破坏,释放抗原促进抗肿瘤免疫反应^[60]。研究表明 EGFR 可上调 PD-L1 等免疫抑制因子的表达^[61]。TATTON I 期研究^[62]的初步结果显示,AZD9291 联合 durvalumab(MEDI4736)在 EGFR T790M 突变的 NSCLC 患者中 67% 获得 ORR,而未突变仅 21%,但间质性肺炎是联合治疗的主要限制因素;TATTON III 期研究也因间质性肺炎的不良反应而暂停,但是其发生机制仍不清楚。而吉非替尼联合 durvalumab 正在进行 Ib 期研究,安全数据表明 10mg/kg durvalumab 联合 250mg 吉非替尼耐受良好,严重不良反应主要为药物性肝损;同步治疗 ORR 达 77.8%,序贯治疗中则高达 80%^[63]。

2.4 EGFR-TKI 联合抗肿瘤血管药物治疗

JO25567 研究^[64]比较厄洛替尼联合贝伐珠单抗与厄洛替尼单药一线治疗晚期 EGFR 突变阳性的非鳞 NSCLC,厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗 EGFR 突变患者,PFS 显著延长(16.0 个月 vs 9.7 个月, $P=0.0015$)。基于该联合治疗的优势,随后 BELIEF 试验^[65]研究贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗 EGFR 活性突变伴有/不伴有 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者的疗效,招募了 109 例转移或局部晚期 EGFR 突变(外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 点突变)的非鳞 NSCLC 患者。其中,37 例(33.9%)患者为 EGFR T790M 突变,72 例为 T790M 阴性,在中位随访 17.5 个月后,PFS 在整个队列中为 13.8 个月,T790M 阳性和阴性组分别为 16.0 个月和 10.5 个月。相应的 1 年 PFS 率分别为 56.7%、72.4%和 49.4%。在突变组中 ORR 达 8.1%,T790M 未突变仅 5.6%。这种组合存在

“没有意想不到的毒性”。最常见的高度不良事件是 34.9% 患者的 3 级高血压和 18.9% 的 3 级斑丘疹。目前在中国开展的贝伐珠单抗联合厄洛替尼研究 (ARTEMIS) 结果值得期待。

3 结 语

过去十年,是 EGFR-TKI 为代表的靶向药物走向精准、规范的十年;TKI 单药仍然是 EGFR 敏感突变患者治疗的首选;TKI 联合治疗给患者治疗带来新的选择和方向。但是,不管是第几代药,相较于经典的化疗药物,优化的不仅仅是生存数据,同样重要的是生活质量。因此,EGFR-TKI 治疗还需在挑战与机遇中砥砺前行。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Domingues D, Turner A, Silva MD, et al. Immunotherapy and lung cancer: current developments and novel targeted therapies[J]. Immunotherapy, 2014, 6(11): 1221-1235.
- [3] Solca F, Dahl G, Zoephel A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 343(2): 342-350.
- [4] Akkermans R. Third-generation EGFR-TKIs—a new hope for NSCLC[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(7): 520.
- [5] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Chen G, Feng J, Zhou C, et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6):1615–1622.
- [10] Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, et al. The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EU-RTAC trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7):2001–2010.
- [11] Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9):1883–1889.
- [12] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2443–2450.
- [13] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(6):805–811.
- [14] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94(2):213–227.
- [15] Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10):953–961.
- [16] Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27):3248–3257.
- [17] Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations.[J] *Br J Cancer*, 2017, 116(5):568–574.
- [18] Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1):74–79.
- [19] Han G, Bi J, Tan W, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis?[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56998–57010.
- [20] Wu YL, Zhou C, Cheng Y, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study(CTONG-0803)[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4):993–999.
- [21] Togashi Y, Masago K, Masuda S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(3):399–405.
- [22] Yang JJ, Zhou C, Huang Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9):707–716.
- [23] Liu HL, Han G, Peng M, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients harboring different types of EGFR mutations: a retrospective analysis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(6):864–872.
- [24] Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):528–538.
- [25] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3327–3334.
- [26] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):213–222.
- [27] Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7):830–838.
- [28] Jänne PA, Ou SH, Kim DW, et al. Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected

- advanced non-small-cell lung cancer:a multicentre,open-label,phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(13):1433-1441.
- [29] Paz-Ares L,Tan EH,O'Byrne K,et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer:overall survival data from the phase II b LUX-Lung 7 trial [J]. *Ann Oncol*, 2017,28(2):270-277.
- [30] Wu YL,Cheng Y,Zhou X,et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised,open-label,phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(11):1454-1466.
- [31] Ramalingam SS,Jänne PA,Mok T,et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage,previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009):a randomised,double-blind,phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(12):1369-1378.
- [32] Ramalingam SS,Blackhall F,Krzakowski M,et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804),an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor,versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(27):3337-3344.
- [33] Soria JC,Wu YL,Nakagawa K,et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS):a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(8):990-998.
- [34] Mok TS,Wu Y-L,Ahn M-J,et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2017,376(7):629-640.
- [35] Soria JC,Ohe Y,Vansteenkiste J,et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2018,378(2):113-125.
- [36] Jia Y,Yun CH,Park E,et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. *Nature*,2016,534(7605):129-132.
- [37] Xue C,Hu Z,Jiang W,et al. National survey of the medical treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China[J]. *Lung Cancer*,2012,77(2):371-375.
- [38] Gerlinger M,Rowan AJ,Horswell S,et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*,2012,366(10):883-892.
- [39] Chen ZY,Zhong WZ,Zhang XC,et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas [J]. *Oncologist*, 2012,17(7):978-985.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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 Tarceva Lung Cancer Investigation Trial[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(12):1545-1552.
- [43] 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.
- [44] Cheng Y,Murakami H,Yang PC,et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*,2016,34(27):3258-3266.
- [45] Sugawara S,Oizumi S,Minato K,et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations:NEJ005/TCOG0902[J]. *Ann Oncol*,2015,26(5):888-894.
- [46] Zhuang HQ,Sun J,Yuan ZY,et al. Radiosensitizing effects of gefitinib at different administration times in vitro [J]. *Cancer Sci*,2009,100(8):1520-1525.
- [47] Tanaka T,Munshi A,Brooks C,et al. Gefitinib radiosensitizes non-small cell lung cancer cells by suppressing cellular DNA repair capacity [J]. *Clin Cancer Res*,2008,14(4):1266-1273.
- [48] Kriegs M,Gurtner K,Can Y,et al. Radiosensitization of NSCLC cells by EGFR inhibition is the result of an enhanced p53-dependent G1 arrest[J]. *Radiother Oncol*,2015,115(1):120-127.
- [49] Niho S,Ohe Y,Ishikura S,et al. Induction chemotherapy followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced adenocarcinoma of the lung:a multicenter feasibility study (JCOG 0402)[J]. *Ann Oncol*,2012,23(9):2253-2258.

- [50] Lilenbaum R, Samuels M, Wang X, et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG)[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1): 143–147.
- [51] Komaki R, Allen PK, Wei X, et al. Adding erlotinib to chemoradiation improves overall survival but not progression-free survival in stage III non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(2): 317–324.
- [52] Ready N, Jänne PA, Bogart J, et al. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis: cancer and leukemia group B (CALEB) 30106, a CALGB-stratified phase II trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1382–1390.
- [53] Hotta K, Sasaki J, Saeki S, et al. Gefitinib combined with standard chemoradiotherapy in EGFR-mutant locally advanced non-small-cell lung cancer: The LOGIK0902/OLC-SG0905 Intergroup Study Protocol[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(1): 75–79.
- [54] Casal Rubio J, Fírvila-Pérez JL, Lúzaró-Quintela M, et al. A phase II trial of erlotinib as maintenance treatment after concurrent chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Galician Lung Cancer Group (GGCP) study [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3): 451–457.
- [55] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2450–2456.
- [56] Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and gefitinib in a Chinese population[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(2): 198–203.
- [57] Barlesi F, Spano JP, Cortot AB, et al. Systemic treatment of brain metastases from lung cancer[J]. *Cancer Radiother*, 2015, 19(1): 43–47.
- [58] Zheng MH, Sun HT, Xu JG, et al. Combining whole-brain radiotherapy with gefitinib/erlotinib for brain metastases from non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5807346.
- [59] Zeng YD, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(3): 909–914.
- [60] Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 237–251.
- [61] Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1355–1363.
- [62] Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase I b trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S115.
- [63] Gibbons DL, Chow LQ, Kim DW, et al. 57O Efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab[D]), a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody, combined with gefitinib(G): a phase I expansion in TKI-naïve patients (pts) with EGFR mutant NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S79.
- [64] Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1236–1244.
- [65] Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(5): 435–444.