

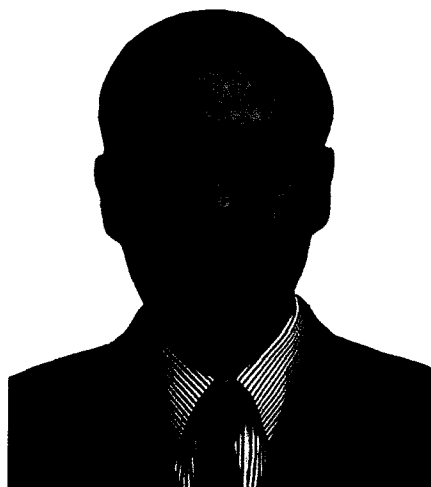
吉非替尼或紫杉醇-卡铂治疗肺腺癌

评价者:黄 诚¹

文献合成者:徐崇锐²

(1. 福建省肿瘤医院肿瘤内科, 福州 350014;

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)



黄诚教授,福建省肿瘤医院肿瘤内科主任,主任医师,福建医科大学肿瘤内科教研室主任,福建省肿瘤化学治疗质量控制中心主任。兼任中国抗癌协会肺癌专业委员会常委,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会常委、第四届 CSCO 执行委员。福建省抗癌协会常务理事,福建省肺癌专业委员会主任委员,福建省癌症康复与姑息治疗专业委员会主任委员及化疗专业委员会副主任委员;《中国肺癌杂志》及《临床肿瘤学杂志》编委。长期从事肿瘤内科的临床和科研工作,并且参加了多项国际的多中心临床研究项目,在省级以上核心刊物发表学术论文 50 多篇,获省级以上科技成果奖 2 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;敏感突变;化疗;靶向治疗

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2011)01-0031-03

Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma//Reviewer: HUANG Cheng¹, Literature Co-worker: XU Chong-rui²

Key words: carcinoma, non-small cell lung; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; sensitive mutations; chemotherapy; target therapy

Reviewer's address: Oncology Department, Fujian Provincial Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China

1 文献来源

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.

2 证据水平

1b。

3 背景

既往非对照的临床研究发现,在特定的非小细胞肺癌患者中一线采用吉非替尼治疗具有一定的疗效。

4 目的

探讨表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因敏感突变对一线吉非替尼或化疗疗效预测的作用。

5 研究设计

- 研究时间: 2006年3月至2007年10月。
- 研究方法: 多中心、Ⅲ期、随机对照临床研究。
- 研究对象: 来自中国香港、中国大陆、印度尼西亚、日本、马来西亚、菲律宾、新加坡、中国台

湾和泰国 87 家中心,共入组 1 217 例患者。

入组患者为细胞学或组织学确诊的ⅢB~Ⅳ期肺腺癌患者,非吸烟或既往轻度吸烟。患者采用 ARMS 和 DxS EGFR29 突变检测试剂盒检测 EGFR 基因突变。437 例患者检测了 EGFR 基因状态,261 例 (59.7%)EGFR 基因突变,其中 140 例 (53.6%)19 外显子突变,111 例(42.5%)21 外显子突变 L858R,11 例 (4.2%)20 外显子突变 T790M,10 例(3.8%)其他外显子突变,11 例患者存在多重突变。

•评价指标:主要终点指标是无进展生存期 (progression-free survival,PFS),次要终点指标包括总生存、客观有效率、生活质量、症状改善、安全性与不良反应发生情况,探索性研究包括基线时 EGFR 状态与疗效的关系。

•干预措施:患者入组后随机接受吉非替尼或紫杉醇/卡铂方案化疗。

6 主要结果

两组患者的主要结果见表 1。

表 1 两组患者的主要结果

基因状态	PFS(月)		客观有效率(%)	
	吉非替尼组	紫杉醇/卡铂组	吉非替尼组	紫杉醇/卡铂组
EGFR 突变型	9.5	6.3	71.2	47.3
EGFR 野生型	1.5	5.5	1.1	23.5

7 结 论

EGFR基因突变可以预测患者接受吉非替尼治疗具有良好的预后。

8 评 论

非小细胞肺癌的靶向治疗是目前肿瘤研究最活跃的领域之一。在这个领域中,IPASS 试验开启了吉非替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌的大门。距离 IPASS 临床试验研究结果的公布已经有一段时间了,但现在再回过头来复习,仍有许多可圈可点之处,令人深思。

IPASS 是一项评价吉非替尼对比紫杉醇/卡铂联合化疗一线治疗选择性晚期非小细胞肺癌患者(亚裔、腺癌、从未吸烟或既往轻度吸烟)的疗效、安全性和耐受性的随机、开放、平行、多中心的Ⅲ期临床研究。研究结果表明:吉非替尼在 PFS、生活质量、安全性以及耐受性等指标上全面优于化疗组。

但在 IPASS 研究中,最令人印象深刻的并非达到原来方案设计的主要研究终点,而是其探索性研究的结果。在 EGFR 突变的患者中,吉非替尼组的 PFS 明显优于化疗组,相反,EGFR 为野生型的患者,化疗组的 PFS 显著优于吉非替尼组;从有效率上看,EGFR 野生型的患者只有 1 例出现客观疗效,有效率为 1.1%,而 EGFR 突变患者接受吉非替尼治疗的有效率高达 71.2%。这就是我们所熟知的“IPASS 曲线”以及“有与无的现象”。这个亚组

分析的结果再次证实了 EGFR 突变是吉非替尼强有力的疗效预测因子;它同时也强烈提示我们:一线吉非替尼治疗的获益人群特征是 EGFR 突变,EGFR 野生型的患者一线接受吉非替尼治疗反而有害,因此选择吉非替尼一线治疗不能仅仅依据优势人群特征,而必须检测 EGFR 基因状态。如果从循证医学证据级别的角度来看,在应用亚组分析结果时须持谨慎的态度,因其证据级别不高,但这一亚组分析的论证强度非常强,尤其是疗效的“有与无的现象”。随着时间推移和一些重要的临床试验结果的公布,如 WJTOG3405、NEJ002、OPTIMAL、TORCH、TOPICAL 等研究^[1-5],已经从正反两方面再次证实一线 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors,TKIs)治疗必须检测 EGFR 突变。

IPASS 研究的另一个亮点在于试验设计中根据临床因素来选择患者,也正是这一设计理念使 IPASS 试验获得了一个理想的结果。随着对肿瘤发生发展机制认识的不断深入以及分子生物学的进展,肿瘤的个体化治疗已经成为发展趋势,IPASS 试验设计中蕴含的个体化治疗理念也成为历史的必然。以往临床试验的入组人群选择主要是以减少受试人群异质性以及安全性为主要考量因素,但 IPASS 试验给予我们一个很好的借鉴:今后的临床试验(尤其是靶向药物治疗)要想获得理想的结果、漂亮的生存曲线,入组人群的临床因素选择和/或分子标志物的建立可能是必不可少的。这一

点在 ALK 抑制剂 Crizotinib 临床试验中表现得淋漓尽致^[6]。另外,如果从这个角度说,以往Ⅲ期临床试验未获得阳性结果因而无法批准上市的一些靶向药物,如果重新界定选择性受试人群,有可能会获得重生。

IPASS 研究中,EGFR 野生型患者吉非替尼有效率仅为 1.1%,目前文献对 EGFR 野生型患者吉非替尼治疗的疗效报道不一,浮动范围较大(1.1%~23.1%)^[7-10]。一个有待明确的问题是:EGFR-TKIs 对 EGFR 野生型患者的疗效到底如何?要想回答这一问题,必须首先评价 EGFR 突变的检测方法。IPASS 研究中 EGFR 突变检测方法是采用扩增阻滞突变系统(ARMS),这种检测方法可以检测出 29 种 EGFR 突变基因,几乎包括了所有优势突变基因,特异度较高,因此 IPASS 研究中报道的 EGFR 野生型患者吉非替尼疗效应该相对更可信。在解读 EGFR-TKIs 临床试验结果时,EGFR 突变基因检测方法的评估是必不可少的,这也是 IPASS 研究带给我们的一个重要提示。

综上所述,IPASS 研究在肺癌 EGFR-TKIs 治疗的发展历程中占有一定的地位。温故而知新,IPASS 研究带给我们的一些提示在现阶段仍有一定的指导意义。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Zhou C. Efficacy results from the randomised phase 3 OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line Erlotinib

versus Carboplatin (CBDCA) plus Gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations. Program and abstracts of the 35th European Society of Medical Oncology Congress; October 8-12, 2010; Milan, Italy. Abstract LBA13.

- [4] Gridelli C, Butts C, Ciardiello F, et al. International multicenter randomized phase III study of first-line Erlotinib (E) followed by second-line Cisplatin plus Gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(15suppl): abstr 7508.
- [5] Lee S, Rudd R, Khan I, et al. TOPICAL: Randomized phase III trial of Erlotinib compared with placebo in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and unsuitable for first-line chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(15suppl): abstr 7504.
- [6] Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18s): abstr 3.
- [7] Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with Gefitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(11):2493-2501.
- [8] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn FA Jr, et al. Molecular predictors of outcome with Gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(31):5034-5042.
- [9] Yang CH, Yu CJ, Shih JY, et al. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage III/IV chemonaive NSCLC patients receiving first-line Gefitinib monotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(16):2745-2753.
- [10] Cappuzzo F, Ligorio C, Janne PA, et al. Prospective study of Gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization-positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: The ONCOBELL trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(16): 2248-2255.

[收稿日期] 2010-12-27

本期循证评价原始文献来源期刊

本期循证评价的原始文献来自以下期刊:

Lancet Oncology

New England Journal of Medicine

Journal of Clinical Oncology

《循证医学》杂志感谢各生物医学期刊带来的高质量的证据。