

## 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013 版)

中华医学会呼吸病学分会肺癌学组 中国肺癌防治联盟

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,死亡率亦居癌症的首位,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 85% 以上,而且大部分就诊时已属晚期。近年来在 NSCLC 的治疗上,化疗的地位虽然没有发生根本动摇,但其疗效已达到一个平台,毒性及不良反应也限制了临床应用。靶向治疗因其可靠的疗效且毒性和不良反应轻,已成为最受关注和最有前途的治疗手段之一。中华医学会呼吸病学分会肺癌学组与中国肺癌防治联盟组织相关专家讨论了晚期 NSCLC 分子靶向治疗的相关问题,并形成了适合我国国情的晚期 NSCLC 分子靶向治疗专家共识(2013 版)。

### 一、驱动基因检测

1. 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变:大量研究表明,EGFR 基因突变状态是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗晚期 NSCLC 最重要的疗效预测因子。突变通常发生于外显子 18~21,其中 19 外显子缺失及 21 外显子 L858R 点突变是最常见的对 EGFR-TKI 治疗敏感的突变(EGFR 敏感突变)。多项研究结果证实,在非选择性中国 NSCLC 患者中,EGFR 总突变率约为 30%,腺癌患者突变率约为 50%,不吸烟腺癌可高达 60%~70%,而鳞癌患者仍有约 10% 的 EGFR 敏感突变率<sup>[1-2]</sup>,因此,需要提高临床医生常规进行 EGFR 基因突变检测的意识。

肿瘤部位的手术切除标本、组织活检标本和细胞学标本都可用于 EGFR 基因突变的检测。无论采用哪种标本,均应保证标本含有至少 200~400 个肿瘤细胞。血液标本用于 EGFR 基因突变检测的方法尚不成熟,敏感度不如组织标本,建议暂不作为常规检测项目。检测标本需要由有经验的病理科医生负责质量控制<sup>[2]</sup>。

目前 EGFR 基因突变的检测方法很多,包括直

接测序法、基于实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)基础上的方法,如蝎形探针扩增阻滞突变系统法(scorpion amplification refractory mutation system, scorpion ARMS)、片段长度分析及变性高效液相色谱技术等,各有优缺点,目前对于哪种方法更具优势尚未达成共识。DNA 直接测序法应用广泛,可检测已知的突变和未知的突变,但对标本的肿瘤细胞含量要求较高,一般要求标本中肿瘤细胞的比例在 50% 以上,至少不低于 30%。基于实时荧光定量 PCR 基础上的方法(如 ARMS 法)较直接测序法更加敏感,可检测样品中 1.0%~0.1% 的突变基因,更适合用于肿瘤细胞含量较少的小标本检测。ARMS 方法操作简单,是目前临床上较常用的方法之一,但只能检测已知的突变,且标本需进行预处理,检测费用较高<sup>[2-3]</sup>。

2. 间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因:ALK 融合基因是新发现的 NSCLC 驱动基因,其中棘皮动物微管相关类蛋白 4(EML4)基因与 ALK 的融合(EML4-ALK)为最常见类型。ALK 融合基因主要出现在不吸烟或少吸烟的肺腺癌患者,且通常与 EGFR 基因突变不同时存在于同一患者。NSCLC 患者中 ALK 融合基因的发生率约为 5%,而在 EGFR、KRAS、HER2 或 TP53 等基因无突变的 NSCLC 患者中,ALK 融合基因阳性率达 25%;我国 EGFR 和 KRAS 均为野生型的腺癌患者中 ALK 融合基因的阳性率高达 30%~42%<sup>[4]</sup>。目前检测 ALK 融合基因的常用方法主要有荧光原位杂交技术(FISH)、基于 PCR 扩增基础上的技术和免疫组织化学方法(IHC)。FISH 目前仍是确定 ALK 融合基因的参照标准方法,但价格昂贵,操作规范要求较高,尚不适用于 ALK 阳性患者的筛查。实时荧光定量 PCR 操作简便,敏感度高,但需要特定的试剂盒和仪器,目前已经有获得我国食品药品监督管理局(CFDA)批准用于临床检测的实时荧光定量 PCR 商业化试剂盒。IHC 简便易行、价格便宜、操作方法成熟。目前具有高亲和力的 D5F3(cell signaling)和 5A4(Abcam)抗体特异度和敏感度分别达到了 100% 和

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2014. 03. 006

通信作者:钱桂生,第三军医大学新桥医院,400037 重庆, Email: qiangs1220@163.com;白春学,复旦大学附属中山医院,200032 上海, Email: bai.chunxue@zs-hospital.sh.cn

95%~99%。Ventana ALK 融合蛋白 IHC 诊断试剂盒在不影响特异度的前提下,进一步提高了敏感度,与 FISH 结果的吻合率达到 98.8%,可重复性达 99.7%,已经获 CFDA 批准用于诊断 ALK 阳性的 NSCLC 患者。实验室检测时应根据组织标本类型和实验室条件选择合适的检测技术,标本的质量控制应由有经验的病理科医生负责,当怀疑一种技术的可靠性时,可以采用另一种技术加以验证<sup>[4]</sup>。

3. ROS-1 融合基因:ROS1 是另一种酪氨酸激酶受体基因的融合形式,是新近发现的 NSCLC 驱动基因,CD74-ROS-1 为其常见类型,在 NSCLC 患者中的发生率约为 1%<sup>[5]</sup>,年轻、不吸烟或轻度吸烟的肺癌患者中发生率更高,并且常与其他驱动基因无重叠。ROS-1 融合基因与 ALK 融合基因的临床特征非常相似,提示这两种突变亚型可能有着共同的致病机制。用于检测 ROS-1 融合基因的方法有多种,但目前最常用的检测方法是 FISH 法<sup>[5]</sup>。

**结论:(1)NSCLC 患者治疗前应尽量获取标本,进行 EGFR 基因突变检测;(2)EGFR 检测标本需要经过病理科医生进行质量控制,选用合适的检测方法进行检测,推荐采用高敏感度的检查方法,如 ARMS 法;(3)对于没有 EGFR 基因突变的患者,建议进行 ALK 和 ROS-1 融合基因检测;(4)建议有条件的单位同时进行 EGFR 基因突变、ALK 和 ROS-1 融合基因检测。**

## 二、EGFR-TKI

1. 一线治疗:2009 年报道的 IPASS 研究是一项大型国际多中心随机对照的 III 期临床研究<sup>[6]</sup>,主要终点为无进展生存期(PFS)。结果显示,对于 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者,一线应用吉非替尼的 PFS 显著优于一线应用卡铂联合紫杉醇的患者,两组 PFS 分别为 9.8 和 6.4 个月( $HR = 0.48, P < 0.001$ ),吉非替尼组的客观缓解率(ORR)也显著提高,耐受性良好,生命质量显著改善,但两组的总生存期没有差异,可能与较高比例患者后续接受交叉治疗或其他有效治疗有关。这是一个具有里程碑意义的靶向治疗研究,开启了真正意义的肺癌个体化治疗之门。

WJTOG3405 研究是一项开放、多中心、随机对照的 III 期临床试验,在 177 例 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者中比较了一线应用吉非替尼或顺铂/多西紫杉醇的疗效,结果显示两组 PFS 分别为 9.2 和 6.3 个月,吉非替尼组显著优于顺铂/多西紫杉醇组( $HR = 0.49, P < 0.0001$ )<sup>[7]</sup>。

NEJ002 研究在 230 例 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者比较了一线应用吉非替尼或卡铂/紫杉醇的疗效,结果显示吉非替尼组的 PFS 显著优于卡铂/紫杉醇组(10.8 和 5.4 个月, $HR = 0.30, P < 0.001$ )<sup>[8]</sup>。

OPTIMAL 是一项由中国胸部肿瘤研究组(CTONG)发起的随机、III 期临床研究,在 165 例 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者中比较了一线接受厄洛替尼与吉西他滨/卡铂的疗效。结果显示两组的 PFS 分别为 13.1 和 4.6 个月,厄洛替尼组显著优于吉西他滨/卡铂组( $HR = 0.16, P < 0.0001$ ),厄洛替尼组的生命质量显著优于化疗组,而两组的总生存期无差异<sup>[9]</sup>。但亚组分析显示仅接受化疗的患者生存期很短,中位总生存期为 11.7 个月(21 例),仅接受 EGFR-TKI 的患者中位总生存期为 20.6 个月(33 例),EGFR-TKI 治疗后接受化疗的患者中位总生存期则长达 30.4 个月(94 例),提示 EGFR-TKI 对于 EGFR 基因敏感突变患者的生存改善作出了重要贡献<sup>[10]</sup>。

EURTAC 研究相当于在高加索人群中进行的 OPTIMAL 研究,即在 EGFR 基因敏感突变的患者中比较了一线厄洛替尼与化疗的疗效。174 例患者随机接受厄洛替尼治疗或化疗,主要研究终点为 PFS,结果表明,两组的 PFS 分别为 9.7 和 5.2 个月,厄洛替尼组显著优于化疗组( $HR = 0.37, P < 0.0001$ )<sup>[11]</sup>。

近期,一项随机 III 期临床研究(FASTACT-II)结果提示,在非选择性晚期 NSCLC 患者中,双药化疗联合间插厄洛替尼一线治疗 6 个周期,继以厄洛替尼维持治疗与对照组(双药化疗加安慰剂)的 PFS 分别为 7.6 和 6.0 个月( $HR = 0.57, P < 0.0001$ ),总生存期分别为 18.3 和 15.2 个月( $HR = 0.79, P < 0.05$ )。对 EGFR 基因突变状态的亚组分析结果显示,仅 EGFR 基因敏感突变的患者获益,而 EGFR 野生型患者并未从这种治疗模式中获益<sup>[12]</sup>。

一项国际多中心随机对照的 III 期临床研究 LUX-LUNG3 结果显示,对于晚期 EGFR 基因敏感突变的肺癌患者,不可逆 ErbB 家族抑制剂阿法替尼一线治疗后的 PFS 显著优于顺铂/培美曲塞,两组的 PFS 分别为 11.1 和 6.9 个月( $HR = 0.58, P = 0.001$ ),阿法替尼组的 ORR 也显著改善,两组分别为 56% 和 23%( $P = 0.001$ )<sup>[13]</sup>。

另一项针对亚裔人群的随机对照 III 期临床研究 LUX-LUNG6 结果显示,对于晚期 EGFR 基因突变的

肺腺癌患者,主要终点 PFS 阿法替尼一线治疗显著优于吉西他滨/顺铂,两组分别为 11.0 和 5.6 个月 ( $HR = 0.28, P < 0.0001$ ), ORR 也显著获益,两组分别为 66.9% 和 23.0% ( $P < 0.0001$ )<sup>[14]</sup>。

EGFR-TKI 的不良反应较轻,最常见的不良反应为皮肤反应(皮疹、瘙痒、皮肤干燥及痤疮等)和腹泻。第一代 EGFR-TKI 不良反应的发生率在 50% 以上,但通常较轻微,3 级以上的不良反应发生率约为 2% ~ 10%,较少见而严重的不良反应为间质性肺炎,其发生率约为 1%,要特别加以重视,因间质性肺炎发生后,如处理不当或不积极,可导致患者死亡;第二代 EGFR-TKI(阿法替尼)较第一代 EGFR-TKI 的不良反应发生率更高且更为严重。

**结论:(1) 对于 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者,推荐一线使用 EGFR-TKI(许多国家已批准吉非替尼和厄洛替尼为一线治疗药物,但我国只批准了吉非替尼,美国和我国台湾已批准阿法替尼为一线治疗药物);(2) 对于 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者,可考虑一线化疗联合间插厄洛替尼 6 个周期,然后采用厄洛替尼维持治疗。**

2. 维持治疗:在中国进行的 INFORM 研究比较了吉非替尼与安慰剂用于晚期 NSCLC 维持治疗的疗效。结果表明吉非替尼组的 PFS 较安慰剂组显著延长,两组分别为 4.8 和 2.6 个月 ( $HR = 0.42, P < 0.0001$ ),其中吉非替尼治疗的 EGFR 基因敏感突变亚组的 PFS 延长更为显著,两组 PFS 分别为 16.6 和 2.8 个月 ( $HR = 0.17$ ),表明晚期 NSCLC 患者,特别是 EGFR 基因敏感突变的患者可以从吉非替尼维持治疗中获益<sup>[15]</sup>。在另一项 III 期试验(WJTOG0203)中,604 例 IIIb 或 IV 期 NSCLC 患者随机分为 2 组,一组接受 3 个周期的标准一线化疗,然后使用吉非替尼维持治疗,另一组接受 6 个周期的含铂方案化疗。单纯化疗组的 PFS 为 4.3 个月,而化疗后吉非替尼维持治疗组的 PFS 为 4.6 个月 ( $P < 0.001$ )。尽管两组总生存期差异并无统计学意义,但在腺癌亚组,单纯化疗组总生存期为 14.3 个月,而吉非替尼维持治疗组总生存期显著提高,为 15.4 个月 ( $P < 0.05$ )<sup>[16]</sup>。

一项厄洛替尼用于维持治疗的荟萃分析(纳入 SATURN、ATLAS 和 IFCT-GFPC0502 研究)结果显示,厄洛替尼能够延长一线化疗后疾病控制的晚期 NSCLC 患者的 PFS 和总生存期。所有亚组患者都能从厄洛替尼维持治疗中获益,但女性、非吸烟、非鳞癌患者获益最大,可能与这些人群 EGFR 突变率

较高有关<sup>[17]</sup>。SATURN 研究的亚组分析结果发现,EGFR 基因敏感突变的患者使用厄洛替尼维持治疗较安慰剂组的 PFS 显著延长 ( $HR = 0.10, P < 0.0001$ )<sup>[18-19]</sup>。

**结论:对于一线化疗获得疾病控制(PR/CR/SD)的晚期 NSCLC 患者,可考虑吉非替尼或厄洛替尼维持治疗。**

3. 二线及后续治疗:纳入 4 项 II/III 期临床研究的荟萃分析结果显示,对于未经选择的亚裔复治晚期 NSCLC 患者,吉非替尼治疗的进展风险较多西他赛降低了 19%,客观缓解率提高了 117%<sup>[20]</sup>。INTEREST 研究中国亚组的分析结果显示,吉非替尼与多西他赛的客观缓解率分别 21.9% 和 9.1% ( $P < 0.05$ ),其中腺癌亚组的中位 PFS 为 5.4 和 3.9 个月<sup>[21]</sup>。韩国 III 期 KCSG-LU-0801 研究结果显示,亚裔不吸烟晚期腺癌患者二线使用吉非替尼与培美曲塞的客观缓解率分别为 58.8% 和 22.4% ( $P < 0.001$ ),中位 PFS 为 9.0 和 3.0 个月 ( $P < 0.001$ )<sup>[22]</sup>。BR.21 研究结果显示,在未经选择的复治晚期 NSCLC 患者中,厄洛替尼组和安慰剂组的总生存期分别为 6.7 和 4.7 个月,差异有统计学意义 ( $HR = 0.70, P < 0.001$ )<sup>[23]</sup>。TITAN 和 HORG 两项研究比较了厄洛替尼与多西他赛、培美曲塞的疗效,结果显示,厄洛替尼与标准二线单药化疗多西他赛或培美曲塞的疗效相当,但耐受性更好<sup>[24-25]</sup>。

国内开展的埃克替尼与吉非替尼疗效比较的 III 期非劣效性 ICOGEN 研究中<sup>[26]</sup>,未经选择的复治晚期 NSCLC 患者使用埃克替尼与吉非替尼的 PFS 分别为 4.6 和 3.4 个月 ( $P > 0.05$ ),表明未经选择的复治晚期 NSCLC 患者使用埃克替尼疗效不劣于吉非替尼。

吉非替尼与厄洛替尼疗效对比的研究<sup>[27-28]</sup>及吉非替尼与埃克替尼疗效对比的研究<sup>[26]</sup>结果均提示,3 种 EGFR-TKI 作为二线治疗对晚期 NSCLC 患者的疗效相似。

国际多中心的 TAILOR III 期临床研究结果显示,EGFR 野生型晚期 NSCLC 患者二线使用厄洛替尼的 PFS 和总生存期均显著短于多西他赛<sup>[29]</sup>。多西他赛与厄洛替尼的 PFS 分别为 2.9 和 2.4 个月 ( $HR = 0.71, P < 0.05$ ),6 个月的无进展生存率分别为 27.3% 和 16.5%。同样,DELTA 研究结果也证实 EGFR 野生型晚期 NSCLC 患者二线使用厄洛替尼的 PFS 和 ORR 均差于多西他赛,两者的 PFS 分别为 1.3 和 2.9 个月 ( $P < 0.05$ ),ORR 分别为 5.6%

和 20.0% ( $P < 0.01$ )<sup>[30]</sup>。CTONG0806 研究结果显示,二线使用培美曲塞或吉非替尼治疗 EGFR 野生型非鳞癌的晚期 NSCLC 患者的 PFS 分别为 4.8 和 1.6 个月 ( $P < 0.001$ ),疾病控制率(DCR)分别为 61.3% 和 32.0% ( $P < 0.001$ )<sup>[31]</sup>。

上述 3 项研究结果均表明,EGFR 野生型晚期 NSCLC 患者二线治疗应首选化疗。

**结论:(1)EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼或埃克替尼)可用于晚期 NSCLC 患者的二线或三线治疗,而对于 EGFR 基因敏感突变的患者则优先推荐 EGFR-TKI;(2)EGFR 野生型的患者不建议优先推荐 EGFR-TKI 二线治疗。**

4. 老年及功能状态评分低患者的治疗:老年(70 岁以上)肺癌患者由于器官功能较差和合并症的存在,常难以接受含铂的双药化疗,而 EGFR-TKI 因为耐受性良好,可以考虑一线使用。在一项综合 3 个 NEJ 研究(001,002,003)的分析中,一线吉非替尼与化疗治疗 EGFR 基因敏感突变的老年晚期 NSCLC 患者的结果显示,ORR 为 73.2% 和 26.5%,PFS 为 14.3 和 5.7 个月,均有显著差别<sup>[32]</sup>,其中 NEJ002 显示老年与中青年患者一线吉非替尼治疗的毒性和生命质量无差异。该研究结果表明 EGFR 基因敏感突变的老年患者一线使用吉非替尼的疗效较好,其毒性可以耐受。另外一项厄洛替尼与安慰剂治疗不能耐受一线化疗的晚期 NSCLC 患者的随机 III 期临床研究(TOPICAL)结果显示,厄洛替尼较安慰剂的疾病进展风险降低了 17%<sup>[33]</sup>。

老年或功能状态评分差的患者应用吉非替尼或厄洛替尼与单药化疗疗效的汇总分析,EGFR-TKI 组汇总了 5 项研究,共 330 例患者,单药化疗组汇总了 10 项研究,共 1 095 例患者,结果显示 EGFR-TKI 组的 ORR 为 18%,DCR 达到 50%,而单药化疗组的 ORR 为 12%,DCR 为 36%<sup>[34]</sup>。

WJTOG0402 研究结果显示,对于老年腺癌患者一线应用吉非替尼的 ORR 为 20%,DCR 为 47%,中位 PFS 为 2.7 个月,中位总生存期为 11.9 个月。最常见的毒性反应是皮疹,其他的包括腹泻、食欲减退、肝功能障碍和贫血等,但所有的毒性反应均轻微且容易处理。不吸烟患者的 ORR 为 43%,DCR 为 57%,中位 PFS 为 7.1 个月,中位总生存期为 13 个月,提示在优势人群的老年患者或功能状态评分较差的患者,一线使用吉非替尼有较好的疗效及良好的耐受性<sup>[35]</sup>。

**结论:(1)对于 EGFR 基因敏感突变的老年患**

**者,推荐使用 EGFR-TKI(吉非替尼或厄罗替尼)治疗;(2)对于老年或不能耐受化疗,EGFR 突变状态未明的 NSCLC 患者,由于中国患者 EGFR 基因突变率较高,且没有其他有效的治疗方式,可试用 EGFR-TKI(吉非替尼或厄洛替尼)治疗,并密切观察疗效和毒性及不良反应。**

5. EGFR-TKI 耐药后的治疗:一线接受 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者,通常会在 9~10 个月后出现疾病进展,提示出现继发性 EGFR-TKI 耐药<sup>[6-11]</sup>。一项回顾性研究纳入了 227 例继发性耐药患者,探讨了 EGFR-TKI 治疗出现疾病进展后的治疗模式。根据患者的疾病控制时间、肿瘤负荷演变和临床症状 6 项将患者分为快速进展(疾病控制 $\geq 3$ 个月,与以往评估相比,肿瘤负荷快速增加,症状评分达到 2)、缓慢进展(疾病控制 $\geq 6$ 个月,与以往评估相比,肿瘤负荷轻微增加,症状评分 $\leq 1$ )和局部进展(疾病控制 $\geq 3$ 个月,孤立性颅外进展或颅内进展,症状评分 $\leq 1$ )三种临床失败模式,结果显示三种模式的中位 PFS 分别为 9.3、12.9 和 9.2 个月 ( $P < 0.01$ ),中位生存时间分别为 17.1、39.4 和 23.1 个月 ( $P < 0.000 1$ )。快速进展的患者采用持续 TKI 治疗的生存时间短于更换为化疗者,故建议快速进展的患者停用 EGFR-TKI,改用化疗。缓慢进展的患者持续使用 TKI 和更换为化疗的中位总生存期分别为 39.4 和 17.8 个月 ( $P = 0.02$ ),故建议持续 TKI 治疗。局部进展的患者持续使用 TKI 或化疗的总生存期相似,但考虑到患者的生命质量以及局部进展病灶的局限性,故建议持续使用 TKI 加上局部治疗<sup>[36]</sup>。

一项回顾性研究纳入了 78 例 EGFR-TKI 获得性耐药的患者(70 例存在 EGFR 基因敏感突变),34 例接受化疗联合厄洛替尼治疗,44 例只接受化疗。结果显示,联合厄洛替尼治疗组与只接受化疗组的 ORR 分别为 41% 和 18% ( $P < 0.05$ ),PFS 分别为 4.4 和 4.2 个月 ( $P > 0.05$ )<sup>[37]</sup>。

2013 版美国国家综合癌症网指南推荐,对于 EGFR 基因敏感突变的患者一线使用 EGFR-TKI 进展后,如患者无症状,继续使用 EGFR-TKI;对于有症状的患者,建议改用化疗联合 EGFR-TKI。

目前关于 EGFR-TKI 耐药后治疗的高级别循证医学证据较少,但有一系列的相关研究正在进行中,如针对治疗模式的 EGFR-TKI 耐药后 TKI 联合化疗与单用化疗的 IMPRESS 研究及耐药后继续使用 TKI 的 ASPIRATION 研究,TKI 联合其他药物的研究

和针对 EGFR-TKI 耐药的新药研究等,期待这些研究结果能提供更多的循证医学证据。

**结论:**(1)对于缓慢进展的患者,建议继续使用原来的 EGFR-TKI 治疗或 EGFR-TKI 联合化疗;(2)对于快速进展的患者,推荐停用 EGFR-TKI,改用化疗;(3)对于局部进展且原有病灶控制良好的患者,建议继续使用 EGFR-TKI 并联合局部治疗。

### 三、ALK 和 ROS-1 融合基因抑制剂

两项多中心临床试验结果显示,对于 EML4-ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者,ALK 抑制剂克唑替尼具有显著的治疗效果。A8081001 研究中,克唑替尼组患者的 ORR 为 60.8%,中位缓解持续时间为 49.1 周,中位 PFS 为 9.7 个月<sup>[38]</sup>。A8081005 研究中,克唑替尼二线治疗晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者的 ORR 为 50%,中位缓解持续时间为 41.9 周。常见不良反应(发生率≥25%)包括视力障碍、恶心、腹泻、水肿及便秘等<sup>[39]</sup>。

Ⅲ期临床研究 A8081007 对比了克唑替尼与培美曲塞或多西他赛治疗既往接受过化疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。347 例入组前经含铂化疗的 ALK 阳性患者随机接受克唑替尼或化疗,主要研究终点为 PFS。结果显示克唑替尼组与化疗组的 PFS 分别为 7.7 和 3.0 个月( $HR = 0.49, P < 0.001$ ),ORR 分别为 65% 和 20% ( $P < 0.001$ )<sup>[40]</sup>。2013 年 1 月 CFDA 已批准克唑替尼用于治疗中国 ALK 阳性的局部晚期或转移的 NSCLC 患者。

2012 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上报道了克唑替尼治疗 ROS-1 阳性 NSCLC 患者的初步疗效。共入组 13 例患者,ORR 为 54%,8 周 DCR 为 85%,耐受性良好<sup>[41]</sup>。2013 年 ASCO 年会上又有学者报道了克唑替尼治疗 ROS-1 阳性晚期 NSCLC 患者的疗效。可评估的 25 例患者,ORR 为 56%,8 周和 16 周的 DCR 分别为 76% 和 60%,中位 PFS 还未达到。该研究再次证实了克唑替尼治疗 ROS-1 阳性晚期 NSCLC 的有效性<sup>[42]</sup>。

**结论:**对于 ALK 及 ROS-1 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者,推荐使用克唑替尼治疗。

### 四、血管生成抑制剂

两项Ⅲ期随机研究结果均证实了血管生成抑制剂贝伐单抗联合化疗在非鳞 NSCLC 一线应用时的疗效<sup>[43-44]</sup>,试验组在化疗结束后继续维持贝伐单抗治疗直至疾病进展或出现不可耐受的药物毒性。在 E4599 研究中,卡铂/紫杉醇联合贝伐单抗每 3 周 15

mg/kg 的方案显著改善了患者的总生存期、PFS 和 ORR,总生存期分别为 12.3 和 10.3 个月( $HR = 0.79, P < 0.01$ ),PFS 为 6.2 和 4.5 个月( $HR = 0.66, P < 0.001$ ),ORR 为 35% 和 15% ( $P < 0.001$ )<sup>[43]</sup>。AVAIL 研究结果证实贝伐单抗每 3 周 7.5 或 15 mg/kg 联合顺铂/吉西他滨方案较安慰剂联合顺铂/吉西他滨均显著改善了患者的 PFS 及 ORR,但总生存期无显著延长<sup>[44]</sup>。贝伐单抗常见的不良反应包括高血压、蛋白尿和出血等,但 3 级高血压发生率低于 4%,4 级高血压低于 0.5%,4 级蛋白尿低于 0.5%,出血发生率低于 2%。以下情况不推荐使用贝伐单抗:(1)鳞癌或以鳞癌为主的混合型肺癌;(2)肿瘤侵犯大血管;(3)有咯血史(1 次咯血 > 2.5 ml);(4)不可控制的原发性高血压等心血管疾病。

我国一项Ⅲ期随机临床研究结果证实,重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨/顺铂治疗晚期 NSCLC 患者较安慰剂联合长春瑞滨/顺铂显著提高了 ORR,分别为 35.4% 和 19.5% ( $P < 0.001$ ),肿瘤进展时间也有显著改善,分别为 6.3 和 3.6 个月( $P < 0.0001$ ),且两组的不良反应发生率没有统计学差异<sup>[45]</sup>。

**结论:**(1)对于功能状态评分 0~1 分的晚期非鳞 NSCLC 患者,在没有明显咯血和肿瘤侵犯大血管的情况下,推荐在一线化疗(卡铂/紫杉醇或顺铂/吉西他滨)基础上联合贝伐单抗(贝伐单抗在我国暂无肺癌适应证,但预计不久能获得 CFDA 批准);(2)对于晚期 NSCLC 患者可采用长春瑞滨/顺铂联合重组人血管内皮抑制素。

**专家组成员:**白春学、洪群英、胡洁(复旦大学附属中山医院);陈良安(解放军总医院);韩宝惠(上海交通大学附属胸科医院);胡成平(中南大学附属湘雅医院);黄建安(苏州大学附属第一医院);李强(第二军医大学附属长海医院);钟南山、李时悦(广州呼吸疾病研究所);李为民(四川大学华西医院);金发光(第四军医大学唐都医院);钱桂生、吴国明(第三军医大学新桥医院);宋勇(南京军区南京总医院);吴一龙(广东省人民医院);谢灿茂(中山大学附属第一医院);杨栓盈(西安交通大学第二附属医院);周彩存(同济大学附属肺科医院);周建英(浙江大学医学院附属第一医院);张力(北京协和医院)

### 参 考 文 献

- [1] Wu YL, Zhong WZ, Li LY, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in

- Mainland China[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 430-439.
- [2] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40:700-702.
- [3] Beasley MB, Milton DT. ASCO provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor mutation testing in practice[J]. *J Oncol Pract*, 2011, 7: 202-204.
- [4] 张绪超, 卢舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42: 402-406.
- [5] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS-1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 863-870.
- [6] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 947-957.
- [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: 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: 2380-2388.
- [9] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 735-742.
- [10] Zhou C, Wu YL, Liu X, et al. Overall survival (os)/results from OPTIMAL(CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 Suppl: Abstract 7520.
- [11] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 239-246.
- [12] 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, 4: 777-786.
- [13] 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 mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3327-3334.
- [14] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-LUNG6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin(GC) as first-line treatment for Asian patients(pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 Suppl: Abstract 8016.
- [15] Zhang L, Ma S, Song X, 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: 466-475.
- [16] Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 753-760.
- [17] Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomized trials [J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22: 1010-1019.
- [18] 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: 521-529.
- [19] Couder 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: 388-394.
- [20] Shepherd FA, Douillard J, Fukuoka M, et al. Comparison of gefitinib and docetaxel in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): meta-analysis from four clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 Suppl: Abstract 8011.
- [21] 孙燕, 吴一龙, 李龙芸, 等. 吉非替尼或多西他赛治疗一线化疗失败的非小细胞肺癌的临床分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33: 377-380.
- [22] Sun JM, Lee KH, Kim S, et al. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial[J]. *Cancer*, 2012, 118: 6234-6242.
- [23] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 335: 123-132.
- [24] Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen 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 randomised multicentre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 300-308.
- [25] Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a randomized ph III Hellenic oncology research group trail [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 Suppl: Abstract 7519.
- [26] 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: 953-961.
- [27] Kim ST, Uhm JE, Lee J, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2012, 75: 82-88.
- [28] Wu JY, Wu SG, Yang CH, et al. Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations [J]. *Lung Cancer*, 2011, 72: 205-212.
- [29] 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: 981-988.
- [30] 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*, 2013, 31 Suppl: Abstract 8006.
- [31] Yang JJ, Cheng Y, Zhao M, et al. A phase II 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: Abstract 8042.
- [32] Narumi S, Lnoe A, Morikawa N, et al. First-line gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer

- (NSCLC) harboring EGFR mutations; a combined analysis of NEJ studies[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 Suppl: Abstract 7563.
- [33] Lee SM, Khan L, Upadhyay S, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13: 1161-1170.
- [34] Liu S, Wang D, Chen B, et al. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status [J]. Lung Cancer, 2011, 73: 203-210.
- [35] Kobayashi M, Matusi K, Katakami N, et al. Phase II study of gefitinib as a first-line therapy in elderly patients with pulmonary adenocarcinoma: West Japan Thoracic Oncology Group Study 0402 [J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41: 948-952.
- [36] Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 79: 33-39.
- [37] Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI)[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 Suppl: Abstract 7524.
- [38] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13: 1011-1019.
- [39] Crinò L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial Phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: PROFILE 1005 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (Abstract 7514).
- [40] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368: 2385-2394.
- [41] Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 Suppl: Abstract 7508.
- [42] Ou SH I, Bang YJ, Camidge DR, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 Suppl: Abstract 8032.
- [43] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355: 2542-2550.
- [44] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL) [J]. Ann Oncol, 2010, 21: 1804-1809.
- [45] 王金万, 孙燕. 重组人血管内皮抑素 III 期临床研究 [J]. 中国医疗前沿, 2006, (8): 87-90.

(执笔: 吴国明, 周彩存, 钱桂生, 白春学)

(收稿日期: 2013-11-21)

(本文编辑: 李文慧)

## · 文献速览 ·

### 体重指数是预测女性将来是否发生支气管哮喘的较好指标

Assad N, Qualls C, Smith LJ, et al. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(3): 319-326.

**背景:**肥胖[体重指数(BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ]是成人支气管哮喘(简称哮喘)的危险因素之一,特别是在女性患者中。有学说认为代谢综合征可用于解释 BMI 与成人哮喘之间的关系。本试验的目的是为了纵向比较成人哮喘的发病率与代谢综合征及 BMI 相关性的相对强度。**方法:**该研究共纳入了 4 619 名来自青年人冠状动脉风险发展(CARDIA)研究队列的符合入组条件的受试者,研究随访时间 > 25 年。新发哮喘事件定义为:初次自我报告的新诊断的哮喘(存在哮喘症状和/或使用哮喘药物)。使用 Cox 比例风险模型对相关数据进行了分析。**结果:**经过 25 年的随访,4 619 名受试者中共有 602 名出现了新发哮喘事件(女性 417 名,男性 185 名)。代谢综合征可预测女性,而不能预测男性哮喘事件的发生,未经统计学校正的风险比分别为 1.50( $P=0.01$ )和 0.98( $P=0.93$ )。在女性受试者中,BMI 与代谢综合征对新发哮喘事件的预测相似。以 BMI 预测女性和男性新发哮喘事件时,其未经统计学校正的风险比分别为 1.19( $P<0.001$ )和 1.04( $P=0.60$ )。在对 BMI 因素进行了统计学校正后,代谢综合征与女性哮喘事件的相关性不再具有统计学意义( $P=0.44$ );相反,在对代谢综合征因素进行了统计学校正后,BMI 与女性哮喘事件的相关性则仍具统计学意义( $P=0.01$ )。逐步回归模型分析显示,BMI 是一个较代谢综合征更强的新发哮喘事件的预测指标( $P=0.001$ )。**结论:**与代谢综合征相比,BMI 是预测女性将来是否发生哮喘的一个较好指标。

北京大学第一医院呼吸和危重症医学科(100034)

牟向东

(收稿日期:2013-10-07)

(本文编辑:吕小东)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.03.007