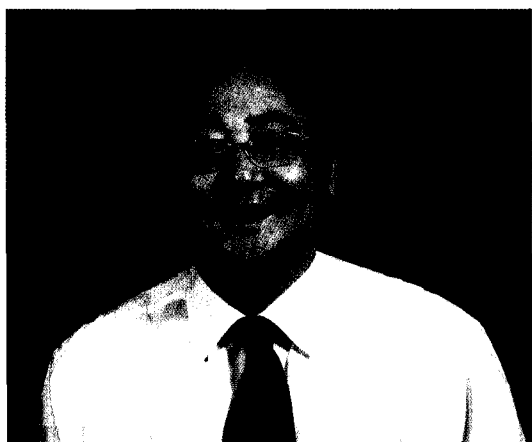


# EGFR-TKI 有效肺癌经“药物间歇”后再获 TKI 敏感

评价者: 陆 舜<sup>1</sup>, 李子明<sup>1</sup>

文献合成者: 杨露璐<sup>2</sup>

- (1. 上海交通大学附属胸科医院、上海市肺部肿瘤临床医学中心, 上海 200030;  
2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院、广东省肺癌研究所, 广州 510080)



陆舜教授, 临床医学博士, 主任医师, 博士研究生导师。上海市肺部肿瘤临床医学中心主任。目前参加和承担国家和上海市科研基金项目 8 项。其中国家级课题为: 2007 年和 2012 年均作为第一负责人承担国家 863 重大课题“肺癌的分子分型和个体化诊疗”的子课题; 2007 年参与承担国家十一五科技支撑计划课题; 2012 年作为第一负责人承担科技部国际合作课题“中瑞合作肺癌临床医学中心肺癌诊治关键技术转化医学研究”。还承担上海市科委课题 3 项, 上海市卫生局申康医院发展中心课题共 2 项。至 2012 年作为主要研究者之一参与或承担 20 余项国际国内多中心随机对照临床研究。2010 年获得上海市医学领军人才称号。

作为第一作者发表论文及论著 80 余篇, 其中 SCI 收录 19 篇。参加多项专著的编写工作。目前担任美国临床肿瘤学会(ASCO)国际事务部委员, 多学科诊治小组(MCMC)成员, 国际肺癌研究会(IASLC)组织委员会委员, 国际肺癌研究会官方杂志 Journal of Thoracic Oncology 副主编, The Oncologist 杂志编委, 国家食品药品监督管理局新药评审专家, 中华医学会肿瘤学会委员, 中国抗癌协会肺癌专业委员会副主任委员, 中国临床肿瘤协作中心(CSCO)副秘书长、常委, 上海市医学会肿瘤学会副主任委员, 上海市抗癌协会理事等, 兼任多家国内外杂志的编委和特约审稿人。

[关键词] 非小细胞肺癌; 耐药; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 厄洛替尼

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.01.009

**Regain of TKI Sensitivity Following A Drug Holiday for Patients with NSCLC Who Initially Responded to EGFR-TKI Treatment**//Reviewers: LU Shun<sup>1</sup>, LI Zi-ming<sup>1</sup>, Literature Co-worker: YANG Lu-lu<sup>2</sup>

**Key words:** non-small cell lung cancer; resistance; epidermal growth factor receptor (EGFR); tyrosine kinase inhibitors (TKI); Erlotinib

**Reviewers' address:** Shanghai Chest Hospital Affiliated to

Shanghai Jiaotong University, Shanghai Lung Tumor Clinical Medical Center, Shanghai 200030, China

## 1 文献来源

Becker A, Crombag L, Heideman DA, et al. Retreatment with Erlotinib: Regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(17):2603-2606.

## 2 证据水平

1c。

### 3 背景

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 是 EGFR 突变的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的标准治疗方案。这部分患者经 EGFR-TKI 治疗后大多能取得很好的疗效,但他们最终都会发生耐药。耐药后给予化疗是这部分患者的一个选择,但紫杉醇联合卡铂二线治疗的有效率仅 28.8%,并且最终也会出现疾病进展。目前这部分患者可选择的治疗手段并不多。

### 4 目的

评价 EGFR-TKI 有效肺癌经“药物间歇”后再次给予 TKI 治疗的疗效。

### 5 研究设计

- 研究条件: 荷兰阿姆斯特丹 VU 大学医学中心呼吸科、病理科。

- 研究方法: 回顾性研究。

- 研究对象和干预措施: 共 14 例患者入组。入组标准为根据 RECIST 标准评价的 IV 期 NSCLC 患者在 EGFR-TKI 治疗后获得疾病控制,疾病进展 (progressive disease, PD) 后停止 EGFR-TKI 治疗,接受铂类为基础的化疗。出现疾病进展后,再次给予 EGFR-TKI 治疗。EGFR-TKI 治疗前获取活检标本。

- 评价指标: 根据 RECIST 标准,评价再次给予 EGFR-TKI 治疗的反应率和无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。

### 6 主要结果

14 例患者中,64%为女性,中位年龄 55 岁。有 12 例患者在第一次接受 EGFR-TKI 治疗前进行了 EGFR 突变状态检测。11 例为 19 外显子缺失突变,1 例为 21 外显子 L858R 突变,2 例未进行突变状态分析。13 例患者接受吉非替尼治疗,1 例患者接受厄洛替尼治疗。所有患者接受 EGFR-TKI 均获得较长的疾病控制时间 (中位 12.5 个月)。13 例患者在 EGFR-TKI 治疗进展后接受了含铂双药化疗,7 例获得部分缓解 (partial remission, PR),6 例获得疾病稳定 (stable disease, SD),PFS 为 4 个月。

在“药物间歇”后再次接受厄洛替尼治疗。两次 EGFR-TKI 治疗的中位间期为 9.5 个月。12 例患者在第二次 EGFR-TKI 治疗前再次进行了基因检测,5 例为 T790M 和 19 外显子缺失的双突变,6 例为 19 外显子缺失突变,1 例为 21 外显子 L858R 突变。其中 86% 的患者获得了 PR (5 例) 和 SD (7 例)。在有 T790M 突变的 5 例患者中有 2 例 PR,1 例 SD,2 例 PD。50% (7 例) 的患者目前仍在接受 TKI 治疗,其中有 1 例患者已经接受了 16 个月的厄洛替尼治疗。中位随访 9 个月,中位 PFS 为 6.5 个月。药物的主要副反应为皮疹。

### 7 结论

既往接受 EGFR-TKI 治疗获益的患者中,在化疗失败后,再次给予厄洛替尼治疗依然是一个很好的选择。并且 EGFR 20 外显子 T790M 突变的患者也可从 EGFR-TKI 的再治疗中获益。

### 8 评论

这是 2011 年在欧洲肿瘤杂志发表的一项回顾性研究<sup>[1]</sup>,14 例厄洛替尼初治敏感的患者长期治疗后出现耐药,然后接受化疗,化疗进展后继续接受厄洛替尼治疗,结果表明 36% (5 例) 的患者有 T790 突变,再次治疗后 36% (5 例) 的患者 PR,50% (7 例) 的患者 SD,14% (5 例) 的患者 PD,这三组患者 T790 突变的人数分别为 2 例、1 例、2 例,中位的 PFS 为 6.5 个月。这项研究让我们思考一个问题:EGFR-TKI 出现耐药后应该如何治疗?

#### 8.1 策略 1: 继续使用 EGFR-TKI

Oh 等<sup>[2]</sup>报道了一项中晚期 NSCLC 患者吉非替尼治疗失败后再次给予吉非替尼治疗的单组、开放性 II 期临床研究结果,入组的 18 例患者首次中位持续用药时间为 264 天,疾病进展后至少接受 1 个方案化疗,化疗后吉非替尼再次治疗的中位持续时间为 86 天,其中 27% 部分缓解,53% 疾病稳定,疾病控制率达 80%,12 例疾病控制的患者中 10 例为从不吸烟的女性,且 3 例伴 EGFR 基因突变。

中国的一项研究旨在对 EGFR-TKI 耐药的多样性进行分类,并对这一临床模型在后续治疗和预后等方面的价值进行探索<sup>[3]</sup>。研究发现 EGFR-TKI 耐药的临床模型影响患者的后续治疗策略。所有入组患者被分为三组:明显进展组 130 例患者,缓慢进展组 42 例患者,局部进展组 55 例患者。研究人员发现,明显进展组、缓慢进展组以及局部进展

组患者的PFS分别为9.3个月、12.9个月和9.2个月( $P=0.007$ )。对于缓慢进展的患者,后续治疗中TKI持续治疗优于化疗(总生存期39.4个月 vs. 17.8个月, $P=0.02$ )。EGFR或c-MET无显著性组间差异。由此认为对于NSCLC患者,EGFR-TKI耐药的临床模型试验支持持续治疗策略,且指出持续治疗有生存期受益。

另一个问题是吉非替尼治疗进展后,换为厄洛替尼是否有效,但目前几乎均为回顾性分析,且绝大部分是吉非替尼失败后换用厄洛替尼的研究。我们医院的数据显示,20例吉非替尼治疗失败的患者接受厄洛替尼治疗,没有出现PR、7例SD、13例PD,中位PFS为21天<sup>[4]</sup>。虽然如此,如有更多选择机会,吉非替尼失败后用厄洛替尼并不作为一种积极推荐的方案。

## 8.2 策略2:新一代EGFR-TKI

很多新一代EGFR不可逆抑制剂被研制出来。目前已从临床前研究逐渐走向临床,研究较多的有BIBW 2992、Neratinib和PF-00299804等。

LUX-Lung 1研究探讨了BIBW 2992在曾接受过1~2种方案化疗和EGFR-TKI失败晚期非小细胞肺癌患者中的疗效,研究结果表明尽管PFS、总有效率和疾病控制率得到了显著改善,但总生存并无差异<sup>[5]</sup>。目前正在等待LUX-Lung 5研究的结果,这些研究将有助于确定BIBW 2992能否给吉非替尼或厄洛替尼耐药患者带来益处。Sequist等<sup>[6]</sup>进行了II期临床研究,设计了三组,将接受EGFR-TKI治疗 $\geq 12$ 周出现耐药的患者,有EGFR突变者分为A组,EGFR野生者分为B组,未接受EGFR-TKI治疗的腺癌和轻度吸烟者分为C组,三组均接受Neratinib治疗,每天口服320 mg,结果显示,A组有效率3%,B组和C组有效率均为0,有T790M突变者无1例有效,而3例存在EGFR 18 G719X突变患者1例出现PR,并且疾病稳定达40周。同样Ramalingam等<sup>[7]</sup>报道了PF-00299804单药三线治疗既往化疗及厄洛替尼治疗失败的晚期NSCLC的多中心、开放的II期临床研究结果,PR 5.3%,63%患者疾病稳定时间 $>6$ 周;7例明确有T790M二次突变的患者,其中5例患者接受PF-00299804治疗疗效评价为SD,2例评价为PD。

## 8.3 策略3:与MET抑制剂联用

临床前研究显示,EGFR-TKI与MET-TKI联合,对EGFR突变阳性且伴有MET扩增的细胞株有效,故MET-TKI可能需要与EGFR-TKI抑制剂联合。

ARQ197是新研发的一种选择性c-MET抑制剂。Schiller等<sup>[8]</sup>报道一项多中心、双盲II期临床研究,167例曾接受EGFR-TKI治疗的中晚期NSCLC患者随机分为两组,一组厄洛替尼联合ARQ197,一组厄洛替尼联合安慰剂,结果显示ARQ197联合组的无疾病进展生存期较安慰剂联合组长(16.1周 vs. 9.7周),尤其令人瞩目的是EGFR野生型和K-ras突变型患者的PFS延长更为明显,但是在III期临床试验中未能进一步证实<sup>[9]</sup>。MetMab是一种针对MET扩增的单克隆抗体,一项II期临床试验旨在比较MetMab联合厄洛替尼和厄洛替尼单药二线或三线治疗非小细胞肺癌。在MET表达阳性的患者中,MetMab联合厄洛替尼的PFS明显长于厄洛替尼单药(2.9个月 vs. 1.5个月),同时总生存期明显延长(12.6个月 vs. 3.8个月)。

## 8.4 策略4:选用化疗药物

日本的NEJ002研究表明,对于一线使用EGFR-TKI耐药的患者,二线改用化疗并不影响化疗的有效性;一线PC方案(紫杉醇联合卡铂)有效率为30.7%,二线PC方案有效率为28.8%。关于EGFR-TKI治疗失败后化疗的应用,目前虽然没有高级别的临床试验证据,但多数报道认为如果患者一般状况允许,采用含铂联合化疗能取得一定效果。目前关于PD后继续TKI联合化疗与标准化疗的临床研究正在进行中(IMPRESS),结果值得期待。

## 8.5 小结

对于2011年欧洲肿瘤杂志发表的这项研究,有以下几方面值得我们进一步思考:

(1) 该研究中对12例患者进行了再次活检,以往许多研究中均未有涉及,是值得提倡的,再次活检可以发现更多未知的耐药突变,这是未来的趋势,也为我们将来的临床实践以及临床研究提出了更高的要求。但是该研究未进行MET检测,值得进一步完善。

(2) 这项研究中对于病灶评价采用的是RECIST标准。考虑到EGFR-TKI获得性耐药的特殊情况,RECIST标准是否适用靶向药物评价疗效仍然值得商榷。

(3) 该项研究中有部分患者再次接受厄洛替尼的剂量不一致,可能会导致结果的偏倚。

(4) 有研究显示BIBW-2992与EGFR单克隆抗体西妥昔单抗联用能显著抑制厄洛替尼耐药的EGFR T790M突变移植瘤,而该项研究中有部分患

者再次接受厄洛替尼联合 EGFR 单抗治疗,因此在疗效考核方面值得进一步讨论。

(5) 该研究是回顾性研究,样本量也不大,因此得到的结果需要未来前瞻性的研究来进一步证实。

### [参 考 文 献]

- [1] Becker A, Crombag L, Heideman DA, et al. Retreatment with Erlotinib: Regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2011,47(17):2603-2606.
- [2] Oh IJ, Ban HJ, Kim KS, et al. Retreatment of Gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to Gefitinib: A single-arm, open-label, phase II study[J]. *Lung Cancer*, 2012,77(1):121-127.
- [3] 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(1):33-39.
- [4] Song ZB, Yu YF, Chen ZW, et al. Erlotinib as a salvage treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer after failure of Gefitinib treatment [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011,124(15):2279-2283.
- [5] 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.

- [6] Sequist LV, Besse B, Lynch JT, et al. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: Results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(18):3076-3083.
- [7] 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.
- [8] Schiller JH, Akerley WL, Brugger W, et al. Results from ARQ 197-209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of Erlotinib plus ARQ 197 versus Erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(18s): abstr LBA7502.
- [9] Scagliotti GV, Novello S, Schiller JH, et al. Rationale and design of MARQUEE: A phase III, randomized, double-blind study of Tivantinib plus Erlotinib versus placebo plus Erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012,13(5):391-395.

[收稿日期] 2013-01-15

(上接第 49 页)完全适用于靶向药物。对现有肿瘤评价标准产生质疑,也是该研究的重要临床意义。

### 8.3 异质性肿瘤中的多重驱动基因——宝贵的线索

我们都知道,同为驱动基因变异的 EGFR 19 号外显子的缺失和 21 号外显子的 L858R 突变通常存在相互排斥。在该研究的肿瘤异质性中,都是上述一种变异与野生型共存,即便是在异时性的肿瘤中,也未发现上述两种变异的共存。基于肿瘤驱动基因理论,每一个癌细胞均应存在对驱动其恶性生长起主导作用的基因变异。因此,在这部分 EGFR 野生型的癌细胞中是否存在其他我们未知(或者说未探索过)的肿瘤驱动基因的变异呢?如果存在,在这些同一肿瘤中,除 EGFR 突变以外的基因变异又是什么呢?如果我们能有所发现,那么 EGFR-TKI 联合另一个(或者多个)靶向药物同时治疗的话,我们是否就能够在最大程度上杀死肿瘤呢(单用 EGFR-TKI 很少能达到完全缓解)?由于全基因组高通量测序技术的不断完善,解决上述难题似乎只是个时间问题。

两个重要发现,一条宝贵线索,不得不说该研究试验设计的合理性和分析结论的逻辑性非常值得我们临床医师学习。希望每位医师都不错过这篇必将影响我们将来靶向药物治疗策略的重要文献。

### [参 考 文 献]

- [1] Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? : A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(9):1496-1504.
- [2] 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.
- [3] Kreso A, O'Brien CA, van Galen P, et al. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2013,339(6119):543-548.

[收稿日期] 2012-12-25