

化疗序贯EGFR-TKIs一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

王彤晖¹ 姬发祥²

1. 青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2. 青海大学附属医院 青海 西宁 810000

摘要:肺癌是中国及全球范围内最普遍的癌症之一,其发病率和致死率逐年增加,而在肺癌中,最常见的病理类型为非小细胞肺癌(NSCLC)约占80%~85%。亚洲非小细胞肺癌(NSCLC)患者中EGFR基因的突变率约为40%~60%,EGFR基因突变主要为外显子19的框内缺失(45%为Ex19del)和外显子21的错义突变(40%~45%为21 L858R)。所以,对于EGFR基因突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗模式的研究是目前临床上最关键的工作。本文拟探讨化疗序贯EGFR-TKIs与单药EGFR-TKIs一线治疗EGFR基因19del和L858R突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床效果,探索上述两种治疗方案的优点及局限性,从而指导临床用药。

关键词:非小细胞肺癌;化学治疗;靶向治疗;序贯治疗;治疗效果;发展方向

1 晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗现状

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床上一种常见的肺癌类型,具有预后差、病死率高等特点,严重威胁患者的生命安全。目前,针对非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗手段包括传统手术治疗、化疗、放疗等,新兴技术包括多种方式,如介入治疗、靶向治疗、免疫治疗等。在非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗中,化疗仍是一个非常关键的环节,基于铂类的二联疗法已经成为非小细胞肺癌(NSCLC)的首选治疗方法。虽然相对于其他细胞毒性化疗方案,含铂二联化疗方案的毒副作用有所降低,大多数患者在化疗间期都能正常独立生活,但化疗的疗效几乎已进入平台期,其总体有效率仅为25%,且化疗后易出现部分患者疗效不显著、局部复发和远处转移等问题,因此,晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗已成为临床研究上的热点与难题。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在非小细胞肺癌(NSCLC)中高表达,是非小细胞肺癌(NSCLC)中最主要的驱动基因之一,EGFR-TKIs的出现极大地改变了非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗,它不但获得了很好的临床效果,而且还不影响正常细胞的增殖,为EGFR基因突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗开辟了一个新的领域。

2 EGFR-TKIs 概述

EGFR家族成员主要有表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)1,HER2,HER3,HER4;其主要由细胞外结合区、跨膜区和胞内酪氨酸激

酶区构成,它与相应的配基(例如表皮生长因子和转化生长因子- α 等)结合,在细胞生长、增殖中扮演重要角色。EGFR基因突变存在于一个编码酪氨酸激酶区域的外显子中,可能引起EGFR激酶活性升高,信号通路的不断激活,细胞的增殖分化,使肿瘤细胞无法控制地生长。EGFR基因突变的非小细胞肺癌(NSCLC)对EGFR-TKIs有很高的敏感性,EGFR-TKIs可抑制EGFR的信号转导,并与胞内的酪氨酸激酶ATP结合位点相结合,进而抑制EGF受体的自磷酸化,从而影响EGFR的信号传递,来抑制其增生,最终阻断其循环,通过诱发凋亡来控制癌细胞的增殖^[1]。

第一代EGFR-TKIs是一种基于喹唑啉的化合物,它能够通过抑制EGFR信号途径,从而阻断下游信号途径的活化;且所有第一代EGFR-TKIs都是通过P450酶参与的,它们能有效地抑制野生型EGFR和敏感突变型EGFR。代表药物有吉非替尼,厄洛替尼,埃克替尼。

第二代EGFR-TKIs是基于第一代EGFR-TKIs,它的侧链与EGFR C797位点共价结合,能够与HER1,HER2,HER4等不可逆的共价结合。与第一代EGFR-TKIs相比较,第二代EGFR-TKIs对EGFR酪氨酸激酶活性有一定的抑制作用。代表性药物有阿法替尼、达克替尼等。

第三代EGFR-TKIs是以噻啉母环为基体,将甲基硫胺端部的芳基位除去,并对不饱和的丙烯酰胺侧链进行了改性,从而与C797S形成共价键,故而实现不可逆的结合,代表药物包括奥西替尼、阿美替尼、伏美替尼。

第四代EGFR-TKIs现正处于临床研究阶段,主要靶

向 T790M/C797S 耐药突变。

3 单药 EGFR-TKIs 一线治疗 EGFR 基因 19del 和 L858R 突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的现状

EGFR-TKIs 作为 EGFR 基因突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的标准一线治疗, 与传统的化疗相比, EGFR-TKIs 的生存时间、无进展生存时间 (PFS) 和安全性都较好。在 EGFR-TKIs 治疗中, 妇女、不吸烟、亚裔非小细胞肺癌 (NSCLC) 的患者获益最多。然而, EGFR 基因突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者在接受 EGFR-TKIs 治疗 1-2 年后就会发生获得性抗药性, 这将导致病情的快速进展。^[2]所以在药物的选择上一定要综合考虑, 比如药物的活性、药物的毒性、基因突变的类型和中枢转移情况等, 我们也需要认识到, 相当多的患者在耐药后可能没有再次做活检和换药的机会。

4 化疗序贯 EGFR-TKIs 一线治疗 EGFR 基因 19del 和 L858R 突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 在临床中的应用分析

大量临床试验证明, 化疗序贯 EGFR-TKIs 在一线治疗 EGFR 基因 19del 和 L858R 突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 中有较好的治疗效果。Wu^[3]等设计的 III 期随机、双盲试验 FASTACT-2, 为第一个报道了化疗序贯 EGFR-TKIs 能提高 EGFR 突变型非小细胞肺癌 (NSCLC) OS 的临床试验, 化疗序贯 EGFR-TKIs 的中位 OS 提高至 31 个月 (31.4 个月 vs 20.6 个月, $P = 0.0092$)。Yan^[4]等人的 Meta 分析总结了 10 项随机对照试验结果, 与单药 EGFR-TKIs 相比, 序贯治疗能显著改善患者的 ORR。Zwitter^[5]等人在先前的一项关于初治 EGFR 突变型的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 单臂序贯治疗的报告中, 将吉西他滨 (d1, 4) / 卡铂 (d2) 序贯厄洛替尼 (d5~15) 与单独使用厄洛替尼或吉非替尼相比, 序贯治疗的缓解率达到了 87%, 较单药组的中位 PFS (24.3 个月 vs 9.6 个月, $P < 0.05$) 和中位 OS (34.9 个月 vs 25.8 个月) 有所延长。陈鹏飞^[6]等人的一项研究显示 EGFR 组 (在对照组治疗的基础上给予 EGFR-TKIs 序贯靶向治疗, 口服盐酸厄洛替尼片 [Roche S.p.A. (意大利), J20120060] 150mg, 1 次/d, 治疗疗程同对照组) 的总有效率为 88.4%, 明显高于对照组 (给予常规化疗方案治疗, 紫杉醇 (哈尔滨莱博通药业有限公司, H20067522) 175 mg/m², 静脉注射, 每周 1 次; 卡铂 (扬子江药业集团有限公司, H20044616) AUC = 5, 静脉注射, 每周 1 次, (每 3 周重复 1 次为 1 个疗程), 治疗观察 2 个疗程) 的 57.5%; EGFR 药物的不良反应以白细胞减少, 血小板减少, 消化道反应、肝肾损害为主, 其中大部分不良反应为 I ~ II 级, 均可耐受, 对比其差异并无

统计学意义。提示厄洛替尼辅助治疗晚期 EGFR 突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者能在一定程度上改善其治疗效果, 而不会加重其毒性副作用。赖敏^[7]等人的一项研究显示一线化疗后序贯 EGFR-TKI 组 (观察组) 和单用 EGFR-TKI 组 (对照组), 两组患者的化疗不良反应未见显著性差异, 这表明一线化疗后序贯 EGFR-TKIs 不会导致更多、更严重的不良反应, 在临床上具有较高的安全性。其生存分析表明, 观察组 PFS、OS 较对照组有所延长, 表明一线化疗序贯 EGFR-TKIs 与单用 EGFR-TKIs 相比较, 不良反应无明显增加, 但可以显著延长患者的 PFS 和 OS, 一线化疗后序贯 EGFR-TKIs 是治疗 EGFR 基因突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的有效方法之一, 值得临床应用和推广。李楠^[8]等人开展的一项临床研究显示, 培美曲塞联合卡铂序贯吉非替尼治疗 EGFR 基因突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的患者有良好的效果, 对延长患者的 PFS 有一定的帮助。综上所述, 化疗序贯 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 基因突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 可提高患者的 DCR 率, 且在改善患者的 PFS 中作用显著。不过, 结果是否能真正应用到临床上, 仍需谨慎对待。目前国内暂时缺乏关于应用化疗序贯 EGFR-TKIs 方案在 EGFR 基因 19del 和 L858R 突变的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 一线治疗的病例报道, 需进一步研究和探索。

5 总结

近几年, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗药物越来越多, 但是肿瘤的耐药性却普遍存在, 所以必须对其进行准确的组织和细胞学检查, 并使用新一代测序技术提供分子靶向改变的数据 (例如: 间变性淋巴瘤激酶、EGFR、原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶), 肿瘤预后因素 (鼠类肉瘤病毒癌基因、P53), 肿瘤突变的负荷等, 以决定下一步的治疗计划。尽管有证据表明, 靶向治疗在一定程度上可以减轻患者的肿瘤负担和临床症状, 并能显著改善特定基因突变患者的生活质量, 但仍需探索更多联合治疗方式来提供更多具有安全性和有效性的数据, 推动 EGFR 基因突变晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗方案的发展。

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, Cao M, Sun D, He S, Yang F, Yan X, Zhang S, Li N, Chen W. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Feb 9;135(5):584-590.
- [2] 原发性肺癌诊疗规范 (2018 年版) [J]. 肿瘤合治疗电子杂志, 2019, 5(3):100-120.
- [3] 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.

[4]Yan H, Li Q, Wang W, et al.Systems assessment of intercalated combination of chemotherapy and EGFR TKIs versus chemotherapy or EGFR TKIs alone in advanced NSCLC patients[J].Sci Rep, 2015, 5:53-55.

[5]Zwitter M, Stanic K, Rajer M, et al.Intercalated therapy with gemcitabine, cisplatin and erlotinib may be superior to TKI alone for patients with advanced EGFR

mutated NSCLC[J].J Thorac Oncol, 2015, 3:03-017.

[6]陈鹏飞.化疗序贯EGFR-TKIs治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J].中国医药科学,2019,9(14):210-212.

[7]赖敏,莫诗瑶.晚期非小细胞性肺癌EGFR敏感突变患者一线化疗后序贯EGFR-TKIs的疗效[J].包头医学院学报,2018,34(04):44-46.DOI:10.16833/j.cnki.jbmc.2018.04.18-19

[8]李楠,李洁瑶,杨双宁,郭温馨,张晓娟,王丽萍.培美曲塞联合卡铂序贯吉非替尼治疗晚期肺腺癌的效果[J].河南医学研究,2020,29(10):1756-1759.