

## 二线用药 EGFR-TKIs 治疗非选择型 NSCLC 疗效的 Meta 分析

田春琴<sup>1,2</sup>, 赵新汉<sup>1</sup>, 蒋冬梅<sup>2</sup>, 崔立春<sup>2</sup>, 党升强<sup>2</sup>, 杜建飞<sup>2</sup>

(1.西安交通大学第一附属医院肿瘤科, 陕西 西安 710061;

2.国际合作长安医院肿瘤科, 陕西 西安 710016)

**摘要:**目的 系统评价二线应用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂与化疗比较治疗非选择型非小细胞肺癌患者的疗效。方法 自 2008 年 1 月~2014 年 12 月对 Pubmed、Cochrane library、EMBASE 中检索相关的主题词及自由词, 收集 EGFR-TKIs 与化疗相比二线治疗非选择型 NSCLC 的疗效的随机对照研究。按纳入标准及排除标准筛选文献, 采用 cochrane 偏倚风险评估表对纳入文献进行质量评价, 自纳入文献中提取有效数据, 应用 RevMan 5.3.5 和 STATA 12.0 分析并对比非选择型 NSCLC 患者在 EGFR-TKIs 治疗中的疗效。敏感性分析和发表偏倚分析以评价结果的稳定性和可靠性。结果 共纳入 5 篇 RCT, 共 2741 例患者, Meta 分析显示: 对于非选择型晚期 NSCLC 患者: 二线 EGFR-TKIs 治疗的 PFS(HR=0.98; 95CI%: 0.85~1.13; P=0.75)、OS(HR=1.01; 95CI%: 0.95~1.07; P=0.78)、ORR(RR=1.63; 95CI%: 0.93~2.86; P=0.09)与化疗相比无明显差异。结论 与化疗对比, 作为二线用药的 EGFR-TKIs 应用于非选择型晚期 NSCLC 患者, 不能起到有效的治疗作用。

**关键词:**表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌; Meta 分析

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.20.015

文章编号: 1006-1959(2018)20-0049-05

### Meta-analysis of the Efficacy of Second-line EGFR-TKIs in the Treatment of Non-selective NSCLC

TIAN Chun-qin<sup>1,2</sup>, ZHAO Xin-han<sup>1</sup>, JIANG Dong-mei<sup>2</sup>, CUI Li-chun<sup>2</sup>, DANG Sheng-qiang<sup>2</sup>, DU Jian-fei<sup>2</sup>

(1.Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China;

2.Department of Oncology, Chang'an Hospital, International Cooperation, Xi'an 710016, Shaanxi, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the efficacy of second-line application of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of patients with non-selective non-small cell lung cancer. Methods From January 2008 to December 2014, the related keywords and free words were searched for Pubmed, Cochrane library, and EMBASE. A randomized controlled trial comparing the efficacy of EGFR-TKIs with chemotherapy for second-line treatment of non-selective NSCLC was performed. The literature was selected according to the inclusion criteria and exclusion criteria. The quality of the included literature was evaluated using the cochrane bias risk assessment form. Effective data were extracted from the literature. RevMan 5.3.5 and STATA 12.0 were used to analyze and compare the efficacy of non-selective NSCLC patients in the treatment of EGFR-TKIs. Sensitivity analysis and publication bias analysis to assess the stability and reliability of the results. Results A total of 5 RCTs were included in a total of 2 741 patients. Meta-analysis showed: for non-selective advanced NSCLC patients: PFS for second-line EGFR-TKIs (HR=0.98; 95CI%: 0.85~1.13; P=0.75), OS(HR=1.01; 95CI%: 0.95~1.07; P=0.78), ORR(RR=1.63; 95CI%: 0.93~2.86; P=0.09) showed no significant difference compared with chemotherapy. Conclusion Compared with chemotherapy, EGFR-TKIs used as second-line drugs are not effective in the treatment of patients with non-selective advanced NSCLC.

**Key words:** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; Non-small cell lung cancer; Meta-analysis

21 世纪在肺癌治疗的领域达成的共识是传统治疗模式已经进入了一个平台期, 肺癌的治疗急需寻找新的突破。随着分子生物学及遗传学的发展, 分子靶向药物的研发与应用为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗开启了一条新途径, 逐渐成为晚期非小细胞肺癌的希望。EGFR 酪

作者简介: 田春琴(1980.4-), 女, 陕西宝鸡人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤的综合治疗

作者简介: 赵新汉(1964.7-), 男, 陕西宝鸡人, 博士, 教授, 博士生导师, 主任医师, 研究方向: 肿瘤的综合治疗

氨酸激酶小分子抑制剂(EGFR-TKIs)已成为肺癌治疗领域研究的热点, 逐渐成为非小细胞肺癌治疗不可或缺的重要方法之一, 且目前多种指南推荐 EGFR-TKI 用于 NSCLC EGFR 突变患者的一线治疗甚至为维持治疗、突变状态不明患者的二线、三线治疗, 因此较大比例的 NSCLC 患者在 EGFR-TKI 治疗中获益。IPASS 及 OPTIMAL 等研究证实, EGFR 突变阳性者使用 EGFR-TKI 的有效率为 50%~80%, 筛选可能受益人群将极大地提高晚期非

小细胞肺癌的疗效。研究显示亚裔、不吸烟、女性、腺癌、肿瘤组织敏感性突变成为 EGFR-TKI 治疗敏感的优势人群,筛选可能受益人群将极大地提高晚期非小细胞肺癌的疗效<sup>[1]</sup>。2014 年数据显示:中国 NSCLC EGFR 突变检测率仅 40%,近 60%患者为突变状态未知人群,EGFR 检测率低成为肺癌个体化治疗中急需解决的问题<sup>[2]</sup>。本文采用 Meta 分析方法,系统评价并进一步验证 EGFR-TKIs 二线治疗非选择型 NSCLC 的疗效,以期广大临床医师推进 NSCLC 规范化及个体化精确治疗,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 非选择型 NSCLC 患者指未对 NSCLC 患者做任何特殊分类,只要符合研究制定的入组条件即可。依据 PICOS 原则制定纳入标准。纳入 III B 期和 IV 期为主的 NSCLC 患者,在化疗或者 EGFR-TKI 治疗过程中不能伴有放射或者其他治疗。作为二线用药的 EGFR-TKIs 对比化疗药物治疗非选择型 NSCLC 患者的研究时必须确定该研究纳入的患者为一线治疗方案失败之后改用作为二线的 EGFR-TKI 和作为二线的常规化疗。患者被随机入组后,按照不同的治疗方案进行干预。观察指标:无进展生存期、总体生存期、客观反应率。研究设计:纳入的研究应为 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 患者的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT),不论方法学质量。

1.2 文献检索策略 对数据库 Pubmed、Cochrane library、EMBASE 采用主题词结合自由词进行检索:epidermal growth factor receptor, "Receptor, Epidermal Growth Factor", gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, icotinib, "Chemotherapy, Adjuvant", "Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion", Chemotherapy, no small cell lung cancer, "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung", "Lung Neoplasms", randomized controlled trial\*, clinical trial\*, random allocation\*, random\*, double-blind\*, single-blind\*。为减少文献漏检以 Google Scholar 辅助检索及检查。时间范围设定为 2008 年 1 月~2014 年 12 月。

## 2 结果

2.1 文献筛选流程 初检各数据库总计 356 篇(Pubmed 153 篇、Cochrane library 104 篇、EMBASE 99 篇),通过阅读标题、摘要,排除 281 篇(重复 78 篇、综述 23 篇、非 RCT 180 篇),确定 75 篇,阅读全文后排除与纳入条件不相符的 47 个研究,剩余 28 篇

RCT,再排除 6 篇未报道,确定 22 篇,排除 17 篇非本组的研究后,最终纳入 5 篇 RCT。

## 2.2 二线用药的 EGFR-TKIs 对比化疗非选择型 NSCLC 患者的疗效

2.2.1 纳入文献的一般情况 纳入 5 个<sup>[3-7]</sup>对比作为二线用药的 EGFR-TKIs 与常规药物相比较的 RCT,研究发表时间为 2008 年~2012 年,均为英文研究。3 个研究采用吉非替尼作为二线治疗<sup>[3-5]</sup>,剩余 2 个 RCT<sup>[6,7]</sup>采用厄洛替尼作为二线方案。各个研究的样本量相差较大,从 161 到 1466 不等,见表 1。

2.2.2 纳入研究的方法学偏倚 其中大多数研究均没有详细报告随机序列的产生方法,亦未报道分配隐藏和盲法的实施情况,但对退出人员的报告较为清楚详细。此外,评价后出现选择性报告和其他偏倚的风险均较小。总体上,在此部分纳入的 5 个 RCT 质量较低。

## 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 5 个研究均报道了治疗后患者的 PFS,共有 5 组数据,总体上结果提示作为二线用药的 EGFR-TKI 不能延长非选择型 NSCLC 患者的 PFS (HR=0.98;95CI%:0.85~1.13;P=0.75),见图 1。

2.3.2 5 个研究均报道了治疗后患者的 OS,共有 5 组数据,总体结果提示二线用药的 EGFR-TKI 不能延长非选择型 NSCLC 患者的 OS (HR=1.01;95CI%:0.95~1.07;P=0.78),见图 2。

2.3.3 5 个研究均报道了治疗后患者的 ORR,共有 5 组数据,总体结果提示二线用药的 EGFR-TKI 不能提高非选择型 NSCLC 患者的 ORR (RR=1.63;95CI%:0.93~2.86;P=0.09),见图 3。

2.4 发表偏倚检测 如图 4 所示,效应量 HR 两侧的研究对称性欠佳,存在发表偏倚的可能。但是限于研究数目较少的原因,漏斗图反应可能并不真实。

## 3 讨论

分子靶向治疗(targeted therapy)就是在细胞分子水平上,对已明确的致癌位点设计出有针对性的治疗药物,该药物进入体内后特异性地作用于该位点并发挥生物学效应,使肿瘤细胞发生特异性死亡,同时很少或不波及肿瘤周围的正常组织细胞。

具有 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者经 EGFR-TKIs 治疗后其中位 OS 已达 24~30 个月左右,意味着将近 50%的 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者中位 OS 可达 3~4 年甚至更长<sup>[8-10]</sup>,这是已经走向极致的传统治疗方法——化疗和放疗时代所难以想象的。

表 1 二线用药的 EGFR-TKI 对比化疗非选择型 NSCLC 患者 RCT 的基线资料

研究	干预药物	n	男/女	年龄(岁)	患者状况	肿瘤分期
Kim 2008 <sup>[3]</sup>						
EGFR-TKI	吉非替尼	733	466/267	61 (27~84)	WHO 活动状况:0 为 218 例, 1 为 428 例, 2 为 86 , 3 为 0 例	Ⅲ B 期 183 例, IV 期 388 例
化疗	多西他赛	733	488/245	60 (20~84)	WHO 活动状况:0 为 181 例, 1 为 463 例, 2 为 84 例, 3 为 0 例	Ⅲ B 期 211 例, IV 期 383 例
Maruyama 2008 <sup>[1]</sup>						
EGFR-TKI	吉非替尼	245	151/94	≤64 为 138 例, >65 为 107 例	WHO 活动状况:0 为 85 例, 1 为 149, 2 为 11 例	Ⅲ B 期 47 例, IV 期 159 例
化疗	多西他赛	244	151/93	≤64 为 135 例, >65 为 19 例	WHO 活动状况:0 为 93 例, 1 为 141, 2 为 10 例	Ⅲ B 期 50 例, IV 期 150 例
Lee 2010 <sup>[2]</sup>						
EGFR-TKI	吉非替尼	82	55/27	57 (21~74)	WHO 活动状况:0 为 2 例, 1 为 74 例, 2 为 6 例	Ⅲ B 和 IV 期
化疗	多西他赛	79	45/34	58 (20~73)	WHO 活动状况:0 为 3 例, 1 为 71 例, 2 为 5 例	Ⅲ B 和 IV 期
Ciuleanu 2012 <sup>[5]</sup>						
EGFR-TKI	厄洛替尼	203	161/42	59 (36~80)	ECOG 活动状况:0 为 29 例, 1 为 135 例, 2 为 39 例	Ⅲ B 期 41 例, IV 期 162 例
化疗	多西他赛或培美曲塞	221	160/61	59 (22~79)	ECOG 活动状况:0 为 23 例, 1 为 152 例, 2 为 46 例	Ⅲ B 期 51 例, IV 期 170 例
Kelly 2012 <sup>[4]</sup>						
EGFR-TKI	厄洛替尼	101	68/33	63 (40~85)	ECOG 活动状况:0 为 22 例	IV 期 84 例
化疗	普拉曲沙	100	69/31	62 (35~82)	ECOG 活动状况:0 为 32 例	IV 期 87 例

续表

研究	病理分型	治疗方案	结果指标
Kim 2008 <sup>[3]</sup>			
EGFR-TKI	腺癌 395 例, 鳞癌 185 例, 大细胞癌 35 例	吉非替尼 250 mg/d	无进展生存期、总体生存期、客观反应率和耐受性
化疗	腺癌 402 例, 鳞癌 176 例, 大细胞癌 30 例	多西他赛 75 mg/m <sup>2</sup>	
Maruyama 2008 <sup>[1]</sup>			
EGFR-TKI	腺癌 192 例、鳞癌 37 例、其他 16 例	吉非替尼 250 mg/d	无进展生存期、总体生存期、客观反应率和耐受性
化疗	腺癌 188 例、鳞癌 41 例、其他 15 例	多西他赛 60 mg/m <sup>2</sup>	
Lee 2010 <sup>[2]</sup>			
EGFR-TKI	腺癌 54 例、鳞癌 17 例、未分化癌 7 例、混合癌 1 例、其他 2 例	吉非替尼 250 mg/d	无进展生存期、总体生存期、客观反应率和耐受性
化疗	腺癌 55 例、鳞癌 11 例、未分化癌 9 例、混合癌 1 例、其他 3 例	多西他赛 75 mg/m <sup>2</sup>	
Ciuleanu 2012 <sup>[5]</sup>			
EGFR-TKI	腺癌 96 例, 鳞癌 77 例、其他癌 96 例, 鳞癌 77 例、其他 30 例	厄洛替尼 150 mg/d	无进展生存期、总体生存期、客观反应率和耐受性
化疗	腺癌 114 例, 鳞癌 77 例、其他 30 例	多西他赛或培美曲塞	
Kelly 2012 <sup>[4]</sup>			
EGFR-TKI	鳞癌 47 例, 非鳞癌 46 例	厄洛替尼 150 mg/d	无进展生存期、总体生存期、客观反应率和耐受性
化疗	鳞癌 29, 非鳞癌 61	普拉曲沙 190 mg/m <sup>2</sup>	

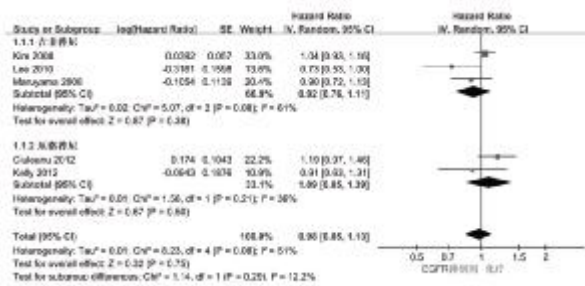


图1 无进展生存期的优势比值图

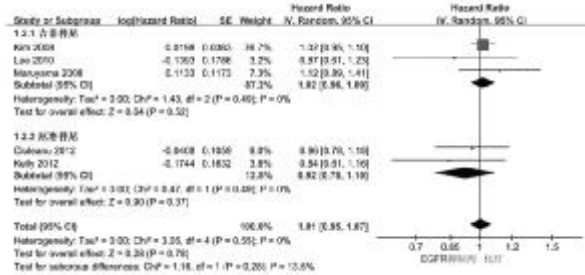


图2 总体生存期的优势比值图

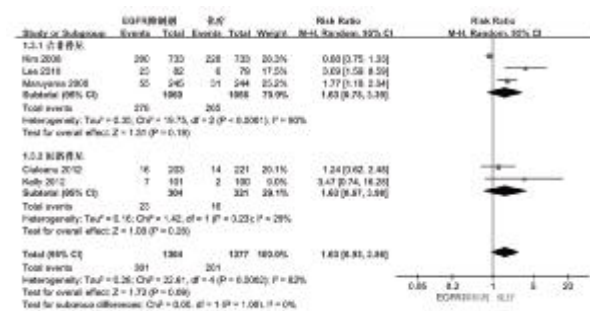


图3 客观反应率的优势比值图

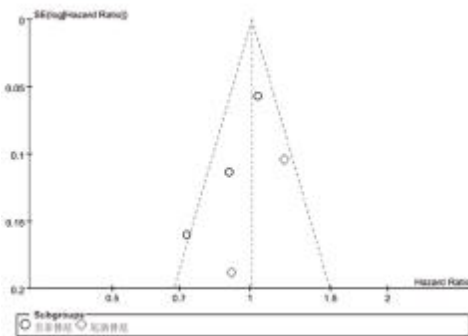


图4 漏斗图

目前 EGFR-TKIs 被推荐为晚期 NSCLC 化疗失败后的标准治疗方案,并且,多种指南推荐 EGFR-TKI(吉非替尼或厄洛替尼)用于晚期 NSCLC EGFR 突变患者的一线、维持、二线甚至三线治疗的标准方案<sup>[19,20]</sup>,突变状态不明患者的二线、三线治疗。

Gridelli 等<sup>[21]</sup>发现在未经选择的 NSCLC 患者中, EGFR-TKIs 一线治疗的疗效不如化疗(吉西他滨/卡铂),如 ORR10% vs 30% ( $P < 0.05$ ), mPFS 2.2 个月 vs 5.7 个月 ( $P < 0.05$ ), mOS 8.5 个月 vs 12.0 个月 ( $P = 0.002$ )。

INTEREST 研究头对头比较了吉非替尼和多西他赛作为二、三线方案治疗未经选择的晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。结果显示,吉非替尼疗效与多西他赛相当,但不良反应更少、更轻<sup>[22]</sup>。

本研究共纳入 5 篇 RCT,共 2741 例患者,Meta 分析结果显示:对于非选择型晚期 NSCLC 患者:二线 EGFR-TKIs 治疗的 PFS ( $HR = 0.98$ ; 95%CI: 0.85~1.13;  $P = 0.75$ )、OS ( $HR = 1.01$ ; 95%CI: 0.95~1.07;  $P = 0.78$ )、ORR ( $RR = 1.63$ ; 95%CI: 0.93~2.86;  $P = 0.09$ )与化疗相比无明显差异,结论指出:二线用药 EGFR-TKIs 与化疗相比,总体并不能增加非选择型晚期 NSCLC 患者的生存期,也不能提高该类患者的 ORR。进而得出:二线用药的 EGFR-TKIs 应用于非选择型晚期 NSCLC 患者不能起到有效的治疗作用。因此,应尽量明确 NSCLC 的组织学类型、筛选并推

进基因检测,从而利于肺癌的规范化治疗、个体化精确治疗,进而使更多肺癌患者从中获益。

本研究存在一定的局限性,尚需多国、多中心的高质量、大样本的随机临床对照试验进而验证 EGFR-TKIs 作为二线用药治疗非选择型晚期 NSCLC 患者的疗效。

#### 参考文献:

- [1] Rizvi NA, Rusch V, Pao W, et al. Molecular characteristics predict clinical outcomes: prospective trial correlating response to the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib with the presence of sensitizing mutations in the tyrosine binding domain of the EGFR gene[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(10): 3500-3506.
- [2] Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs[J]. Jama, 2014, 311(19): 1998-2006.
- [3] Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(26): 4244-4252.
- [4] Lee DH, Park K, Kim JH, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy[J]. Clinical Cancer Research, 2010, 16(4): 1307-1314.
- [5] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. Lancet, 2008, 372 (9652): 1809-1818.

- [6] Kelly K, Azzoli CG, Zatloukal P, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(6):1041-1048.
- [7] Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens 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 Oncology*, 2012, 13(3):300-308.
- [8] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(25):2380.
- [9] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in non-small cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957.
- [10] 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 Oncology*, 2011, 12(8):735.
- [11] 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 Oncology*, 2014, 15(2):213-222.
- [12] 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 Oncology*, 2012, 13(3):239-246.
- [13] 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 Oncology*, 2010, 11(2):121-128.
- [14] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(21):2866-2874.
- [15] Zhou C. 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(15\_suppl).
- [16] Yun CH, Boggon TJ, Li Y, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(3):217-227.
- [17] Chiu CH, Yang CT, Shih JY, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Response in Advanced Lung Adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I Mutations[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, 10(5):793-799.
- [18] 孟苗. 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(20):166-167.
- [19] 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 Oncology*, 2010, 11(2):121-128.
- [20] Pazares L, Soulières D, Moecks J, et al. Pooled analysis of clinical outcome for EGFR TKI-treated patients with EGFR mutation-positive NSCLC [J]. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2014, 18(8):1519-1539.
- [21] Gridelli C, Ciardiello F, Feld R, 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 E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial. [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(15):7508.
- [22] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9652):1809.

收稿日期:2018-6-12;修回日期:2018-8-8

编辑/李桦