

第一代EGFR-TKI治疗晚期肺腺癌耐药后联合阿帕替尼继续治疗的效果

冯宇¹, 朱豪华¹, 胡兴胜^{1*}, 刘雨桃¹, 邢镭元¹, 王宏羽¹, 吉雪², 代忠², 石远凯¹

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 肿瘤内科, 北京 100021; 2. 北京市朝阳区恒兴肿瘤医院 综合科, 北京 100065

【摘要】目的 评价第一代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性晚期肺腺癌患者耐药后联合阿帕替尼继续治疗的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析31例EGFR突变阳性晚期肺腺癌患者在一线或二线应用第一代EGFR-TKI治疗肿瘤进展后在原有靶向药物基础上加用阿帕替尼治疗的疗效和安全性, 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 组间比较采用Log-rank检验。PFS1定义为患者应用单药EGFR-TKI治疗期间的无进展生存期; PFS2定义为患者应用EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗期间的无进展生存期。**结果** 31例EGFR突变阳性晚期肺腺癌患者, 在单药EGFR-TKI治疗期间无完全缓解(CR)病例, 15例部分缓解(PR), 14例疾病稳定(SD), 2例疾病进展(PD), 客观缓解率(ORR)为48.4%(15/31), 疾病控制率(DCR)为93.5%(28/31)。中位PFS1为10.6个月(95%CI: 7.15~14.05)。在EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗期间, 1例患者未进行中期评估, 其余30例患者中无CR病例, 1例患者PR, 26例患者SD, 3例患者PD。ORR为3.3%(1/30), DCR为90.0%(27/30)。中位PFS2为6.6个月(95%CI: 3.57~9.63)。Log-rank检验结果显示, EGFR-TKI作为一线治疗较作为二线治疗的中位PFS1明显获益(15.6个月 vs. 7.4个月, $P=0.02$); EGFR-TKI联合阿帕替尼作为二线治疗较作为三线治疗的中位PFS2明显获益(7.6个月 vs. 3.0个月, $P<0.001$)。中位PFS1与患者在接受EGFR-TKI单药治疗之前是否存在脑转移显著相关, 无脑转移患者的生存获益更佳(15.6个月 vs. 6.0个月, $P=0.02$), 中位PFS2与患者加用阿帕替尼治疗前是否存在脑转移差异无统计学意义(7.6个月 vs. 4.4个月, $P=0.09$)。联合治疗期间未发生IV~V级不良反应, 发生III级不良反应的有12例, 其中高血压6例, 乏力和蛋白尿各2例, 腹泻及手足皮肤反应各1例。**结论** 第一代EGFR-TKI治疗晚期肺腺癌耐药后加用阿帕替尼继续治疗的疗效确切, PFS2延长, 安全性良好。脑转移是晚期肺腺癌患者预后不佳的因素之一。

【关键词】 肺腺癌; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 阿帕替尼; 脑转移

【中图分类号】 R979.19

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0032-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.007

Efficacy of the first generation EGFR-TKI plus apatinib in the treatment of advanced lung adenocarcinoma after drug resistance

FENG Yu¹, ZHU Hao-hua¹, HU Xing-sheng^{1*}, LIU Yu-tao¹, XING Pu-yuan¹, WANG Hong-yu¹, JI Xue², DAI Zhong², SHI Yuan-kai¹

1. Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of General Oncology, Huanxing Cancer Hospital of Chaoyang District, Beijing 100065, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of the first generation EGFR-TKI with apatinib in the treatment of advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation after EGFR-TKI resistance. **Methods** Totally 31 EGFR mutation positive advanced lung adenocarcinoma patients treated with the first-line or second-line EGFR-TKI were retrospectively ana-

*通信作者: 胡兴胜, E-mail: huxingsheng66@163.com

lyzed, and the efficacy and safety of EGFR-TKI combined with apatinib were evaluated when the original targeted drugs resisted. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curve, and Log-rank test was applied for inter-group comparison. PFS1 was defined as the progression free survival of patients treated with single EGFR-TKI; PFS2 was defined as the progression free survival of patients treated with EGFR-TKI plus apatinib. **Results** During monotherapy of EGFR-TKI, there were no complete remission (CR) cases, 15 partial remission (PR), 14 stable disease (SD), and 2 disease progression (PD). The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 48.4% (15/31) and 93.5% (28/31) respectively. The median PFS1 was 10.6 (95% CI: 7.15–14.05) months. During the treatment of EGFR-TKI with apatinib, one patient did not receive interim evaluation, and there were no CR cases in the remaining 30 patients, including 1 patient with PR, 26 patients with SD and 3 patients with PD, representing an ORR of 3.3% (1/30), and a DCR of 90.0% (27/30). The median PFS2 was 6.6 (95% CI: 3.57–9.63) months. Log-rank test indicated that, EGFR-TKI had a significant benefit of PFS1 as the first-line treatment than as the second-line treatment (15.6 months vs. 7.4 months, $P=0.02$); EGFR-TKI with apatinib had a significant benefit of PFS2 as the second-line treatment than as the third-line treatment (7.6 months vs. 3.0 months, $P<0.001$). The median PFS1 was significantly associated with the presence of brain metastases before EGFR-TKI monotherapy. Patients without brain metastases had better survival benefits (13.0 months vs. 7.4 months, $P=0.03$). There was no significant difference between median PFS2 and patients with brain metastases before the addition of apatinib (7.6 months vs. 4.4 months, $P=0.19$). Grade IV–V adverse reactions did not occur during the treatment of EGFR-TKI with apatinib. There were 12 cases of grade III adverse reactions, including 6 cases of hypertension, 2 cases of fatigue and proteinuria, 1 case of diarrhea and 1 case of hand foot skin reaction. **Conclusion** The first generation EGFR-TKI with apatinib is efficacious in the treatment of patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR-positive mutations after drug resistance, PFS2 is extended and with acceptable toxic effects. Brain metastasis is one of the factors with poor prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma.

【Key words】 lung adenocarcinoma; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; apatinib; brain metastases

最新的全国癌症统计数据^[1]显示,肺癌分别位居男性和女性恶性肿瘤发病的第1位和第2位,位居总体人群恶性肿瘤死因的第1位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌类型的80%~85%,肺腺癌约占全部NSCLC类型的40%。PIONEER研究统计的数据显示,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变在亚裔、晚期肺腺癌患者中的比率占到了51.4%^[2]。对于有EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[3]推荐一线应用EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),如吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼或奥希替尼。尽管EGFR-TKI对选择性晚期NSCLC的治疗疗效明显优于标准的含铂类药物的化疗,但多数患者最终会出现继发性耐药。EGFR-TKI的耐药机制除了T790M突变外^[4-6],还与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的高水平表达有一定相关性^[7],EGFR的激活促进血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的激活,

因此靶向抑制EGFR可降低VEGF表达,而EGFR-TKI耐药后,VEGF水平升高。因此在EGFR-TKI治疗耐药后联合抗血管生成治疗,理论上可以再次达到控制肿瘤的目的。阿帕替尼是一种能够特异性抑制VEGFR-2酪氨酸激酶活性的小分子抑制剂,可以通过抑制肿瘤血管生成和生长来发挥抗肿瘤作用^[8]。本研究回顾性分析了31例EGFR敏感突变阳性的晚期肺腺癌患者应用第一代EGFR-TKI出现继发性耐药后,在继续应用原靶向药物的基础上联合阿帕替尼的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究为单中心、单臂、回顾性临床研究,选取2014年7月至2019年11月在中国医学科学院肿瘤医院收治的晚期肺腺癌患者。需满足以下条件:①年龄>18岁;②组织病理学或细胞学证实为肺腺癌;③临床分期为IV期或者术后复发并有至少1个可测量的靶病灶;④患者选择的靶向治疗药物必须为第一代

EGFR-TKI;⑤应用EGFR-TKI必须为一线或者二线治疗;⑥患者必须在应用EGFR-TKI发生影像学进展时加用阿帕替尼治疗;⑦患者在选择靶向药物治疗前尽量有分子病理学证据。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 临床医师根据患者的身体状况及经济情况选择第一代EGFR-TKI进行一线或二线抗肿瘤治疗,靶向药物不区分国产或进口,治疗期间根据患者的耐受程度依照具体药物说明书调整用药剂量,患者需应用靶向药物直至疾病进展或无法耐受不良反应;若患者在口服靶向药物治疗过程中发生疾病进展,临床医师根据患者的身体状况选择加用阿帕替尼的初始剂量,并根据患者在阿帕替尼治疗期间的耐受程度调节用药剂量。阿帕替尼的每日用药剂量不低于250 mg且不高过750 mg。患者应用阿帕替尼直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

1.2.2 近期疗效评价 在进行EGFR-TKI治疗开始之前应用CT、MRI、PET-CT和(或)骨扫描评估肿瘤病灶并作为疗效评价的基线水平,开始靶向治疗后每隔1个月或2个月评价肿瘤病灶的变化情况。患者在应用靶向治疗过程中发生疾病进展的影像学检查结果作为阿帕替尼治疗开始之前疗效评价的基线水平,开始阿帕替尼治疗后每隔1个月或2个月评价肿瘤病灶的变化情况。根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1版进行疗效评价,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)例数/总例数×100%,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数×100%。PFS1定义为自患者应用EGFR-TKI治疗开始至第1次明确PD的时间;PFS2定义为自患者应用EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗开始至第1次明确PD的时间。

1.2.3 不良反应评价 根据常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse event, CTCAE) 4.0版对不良反应进行评价,分为I~V级。

1.2.4 随访方法 采用门诊、电话等方式对所有患

者进行随访,随访截至2019年11月30日。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以例数和率(%)表示,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

根据入组标准选取了曾在中国医学科学院肿瘤医院治疗的31例晚期肺腺癌患者为研究对象,其中男性10例(32.2%),女性21例(67.7%),年龄37~77岁,中位年龄60岁。31例患者均经病理学或细胞学检查确诊为肺腺癌,有9例患者为肺癌根治术后复发(29.0%),3例患者曾行肺癌姑息术(9.7%)。31例患者中EGFR突变阳性者30例(96.8%),突变状态不明确者1例(3.2%),但该例患者盲服埃克替尼治疗有效,PFS1达到10.4个月。明确有EGFR突变的患者中有14例(46.7%)为EGFR19号外显子缺失,有12例(40.0%)为EGFR21号外显子突变,4例(13.3%)同时有EGFR19号外显子缺失及EGFR21号外显子突变。31例入组患者的靶向药物全部为第一代EGFR-TKI,吉非替尼10例(32.3%),厄洛替尼1例(3.2%),埃克替尼20例(64.5%)。16例患者在EGFR-TKI治疗进展后再次进行基因检测,其中8例(50%)患者检出EGFR-T790M耐药突变,8例(50%)患者未检出EGFR-T790M耐药突变。选择EGFR-TKI作为一线治疗的患者有23例(74.2%),作为二线治疗的患者有8例(25.8%)。详见表1。

2.2 疗效评价及生存情况

31例患者在应用EGFR-TKI治疗期间均至少进行过1次影像学评估,所有患者的疗效均可评价;其中有1例患者在应用EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗期间未进行疗效评估,其余30例患者的疗效均可评价。

2.2.1 EGFR-TKI单药治疗期间的疗效评价及生存情况 符合入组条件的31例患者有23例(74.2%)将单药EGFR-TKI作为一线治疗,有8例(25.8%)将EGFR-TKI作为二线治疗。无CR病例,PR 15例,SD

表1 31例不同特征的晚期肺腺癌患者无进展生存期比较(月)

特征	例数(%)	PFS1		PFS2	
		中位数(95%CI)	P1值	中位数(95%CI)	P2值
性别			0.68		0.33
男	10(32.3)	10.0(3.2~16.8)		5.0(3.1~10.1)	
女	21(67.7)	10.6(7.5~13.7)		6.5(3.2~9.8)	
年龄(岁)			0.52		0.50
≤59	15(48.4)	11.3(0.9~21.7)		6.6(3.8~9.4)	
≥60	16(51.6)	10.0(8.4~11.6)		6.5(6.9~11.1)	
吸烟			0.98		0.92
是	8(25.8)	13.0(4.2~21.8)		7.8(4.0~11.6)	
否	23(74.2)	10.4(7.0~13.8)		5.5(3.2~7.8)	
突变位点			0.52		0.59
19位点*	14(53.8)	10.6(5.1~16.1)		5.0(2.1~7.9)	
21位点*	12(38.7)	8.3(2.5~14.1)		7.8(7.0~8.6)	
治疗线数			0.02		<0.001
单药治疗:一线或二线	23(74.2)	15.6(8.7~22.5)		7.6(6.2~9.0)	
联合治疗:二线或三线	8(25.8)	7.4(0.0~17.4)		3.0(1.3~4.7)	
最佳疗效*			0.16		0.30
部分缓解	15(48.4)	15.7(8.9~22.5)		8.0(3.6~12.4)	
疾病稳定或进展	16(51.6)	8.3(3.2~13.4)		5.5(2.4~8.6)	
脑转移情况			0.02		0.09
单药治疗前					
是	10(32.3)	6.0(3.1~8.9)			
否	21(67.7)	15.6(9.0~22.2)			
联合治疗前					
是	11(35.5)			4.4(2.1~6.7)	
否	20(64.5)			7.6(5.8~9.4)	
T790M突变			0.42		0.91
是	8(50.0)	10.0(4.5~15.5)		7.5(1.9~13.1)	
否	8(50.0)	9.2(0.0~19.3)		4.4(3.0~5.8)	
肺癌手术			0.26		0.50
是	12(38.7)	11.3(0.0~23.7)		5.5(3.0~8.0)	
否	19(61.3)	10.4(8.9~11.9)		7.5(3.2~11.8)	

注:部分特征数据存在缺失;19位点*表示仅存在EGFR19号外显子缺失的患者;21位点*表示仅存在EGFR21号外显子突变的患者;最佳疗效*表示单药EGFR-TKI治疗期间的最佳疗效;PFS1表示自患者应用EGFR-TKI治疗开始至第1次明确疾病进展时间;PFS2表示自患者应用EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗开始至第1次明确疾病进展时间

14例,PD 2例。单药EGFR-TKI治疗后患者的ORR为48.4%(15/31),DCR为93.5%(28/31)。截至末次随访日期,31例患者在单药EGFR-TKI治疗期间均PD,中位PFS1为10.6个月(95%CI: 7.15~14.05)。生存曲线见图1。

2.2.2 EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗期间的疗效评价及生存情况 符合入组条件的31例患者在应用单药EGFR-TKI治疗发生PD后开始联合阿帕替尼治疗,23例患者阿帕替尼的起始剂量为250 mg/d,7例为500 mg/d,1例为750 mg/d。9例患者在阿帕替尼

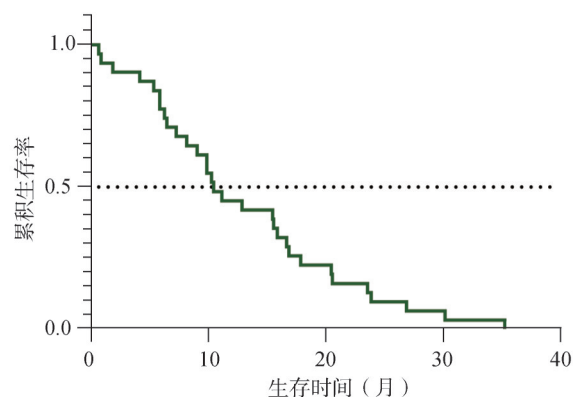


图1 31例晚期肺腺癌患者应用单药EGFR-TKI的无进展生存曲线

治疗过程中进行了剂量调整,2例由250 mg/d上调为500 mg/d;1例由250 mg/d上调为750 mg/d;6例因无法耐受不良反应下调了剂量或者停药。1例患者在联合阿帕替尼治疗期间未进行中期疗效评估,其余30例可评估疗效的患者中无CR病例,PR 1例(起始用药剂量500 mg/d,未进行剂量调整),SD 26例,PD 3例。ORR为3.3%(1/30),DCR为90%(27/30)。截至末次随访日期,有26例患者PD,中位PFS2为6.6个月(95%CI: 3.57~9.63)。生存曲线见图2。未发生PD的5例患者中,有2例因病灶缓慢增大开始化疗(未达到PD标准);有2例在末次影像学评估时未发生PD,但因失访无法获得后续生存情况;有1例患者在访患者目前未达到PFS2。

2.3 晚期肺腺癌患者无进展生存期的影响因素

Log-rank检验结果显示,治疗线数是晚期肺腺癌患者中位PFS1及中位PFS2的独立影响因素。EGFR-

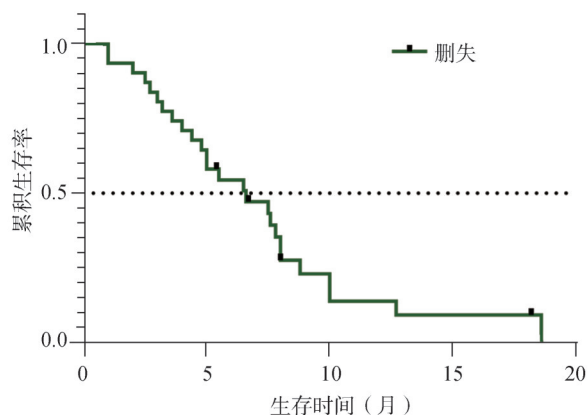


图2 31例晚期肺腺癌患者应用EGFR-TKI联合阿帕替尼的无进展生存曲线

TKI作为一线治疗较作为二线治疗的中位PFS1明显获益(15.6个月 vs. 7.4个月, $P=0.02$),生存差异见图3;EGFR-TKI联合阿帕替尼作为二线治疗较作为三线治疗的中位PFS2明显获益(7.6个月 vs. 3.0个月, $P<0.001$),生存差异见图4。中位PFS1与患者在接受EGFR-TKI单药治疗之前是否存在脑转移显著相关,无脑转移患者的生存获益更佳(15.6个月 vs. 6.0个月, $P=0.02$),生存差异见图5。中位PFS2与患者加用阿帕替尼治疗前是否存在脑转移无显著统计学差异(7.6个月 vs. 4.4个月, $P=0.09$)。除此之外,分析发现患者的年龄、性别、是否吸烟、是否行手术、最佳疗效、是否有EGFR-T790M耐药突变分别与中位PFS1及PFS2的长短均无显著相关性。中位PFS1与中位PFS2分别与患者的具体EGFR突变位点差异无统计学意义。

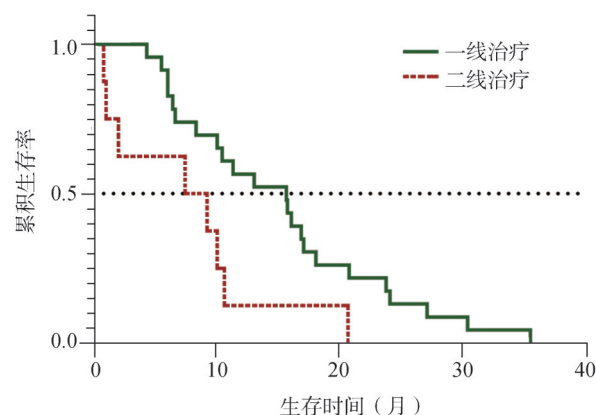


图3 EGFR-TKI作为一线及二线治疗晚期肺腺癌患者的无进展生存曲线

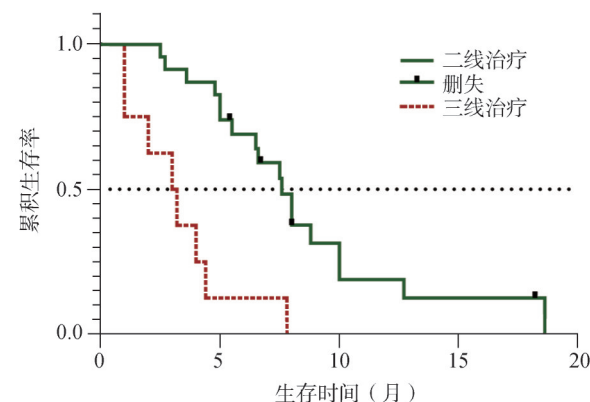


图4 EGFR-TKI治疗晚期肺腺癌患者进展后联合阿帕替尼作为二线及三线治疗的无进展生存曲线

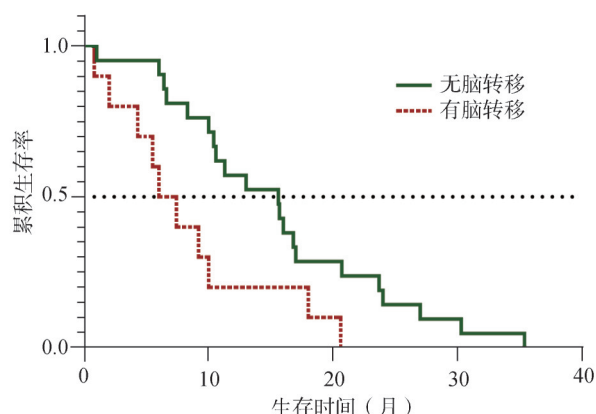


图5 治疗前有或无脑转移的晚期肺腺癌患者应用单药EGFR-TKI治疗的无进展生存曲线

2.4 不良反应发生情况

31例患者加用阿帕替尼治疗期间的不良反应发生情况,详见表2。高血压及乏力的发生率最高(>50%),腹泻、声嘶、口腔黏膜炎、手足皮肤反应、蛋白尿的发生率较高(20%~50%),而发生骨髓抑制、肝损伤及恶心呕吐的比例最低(<20%)。全部患者中未发现Ⅳ级或Ⅴ级不良反应,12例患者发生了较严重的不良反应(Ⅲ级),包括高血压(19.4%, $n=6$)、手足皮肤反应(3.2%, $n=1$)、蛋白尿(6.5%, $n=2$)、乏力(6.5%, $n=2$)及腹泻(3.2%, $n=1$)。有3例(9.7%)因无法耐受不良反应下调了阿帕替尼剂量(2例由每日250 mg下调为隔日250 mg,1例由每日500 mg下调为每日250 mg);有3例(9.7%)因无法耐受不良反应停药,停药患者的起始剂量均为每日250 mg。其余发生不良反应的患者通过对症治疗均可缓解或恢复。

表2 31例患者EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗期间不良反应发生情况[n(%)]

不良反应	I级	II级	III级	合计
高血压	9(29.0)	5(16.1)	6(19.4)	20(64.5)
乏力	12(38.7)	2(6.5)	2(6.5)	16(51.6)
腹泻	7(22.6)	6(19.4)	1(3.2)	14(45.2)
声嘶	10(32.3)	2(6.5)	0(0.0)	12(38.7)
口腔黏膜炎	9(29.0)	1(3.2)	0(0.0)	10(32.3)
手足皮肤反应	6(19.4)	2(6.5)	1(3.2)	9(29.0)
蛋白尿	7(22.6)	0(0.0)	2(6.5)	9(29.0)
出血	5(16.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(16.1)
恶心/呕吐	3(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(9.7)
骨髓抑制	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.5)
肝损伤	4(12.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.9)

3 讨论

在晚期肺腺癌患者中应用最为广泛的靶向药物是EGFR-TKIs,该类药物以EGFR为靶点,能够明显提高EGFR突变患者的临床疗效,并在一定程度上延长了生存时间^[9-12]。本项研究的亚组分析结果显示,单药EGFR-TKI治疗前无脑转移较有脑转移患者的PFS1显著延长(13.0个月 vs. 7.4个月, $P=0.03$)。EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗前无脑转移较有脑转移患者的PFS2尽管差异无统计学意义,但也呈延长趋势(7.6个月 vs. 4.4个月, $P=0.19$)。这提示脑转移是晚期肺癌治疗预后不佳的因素之一,与既往关于肺癌脑转移预后的研究结果基本类似^[13]。阿帕替尼可高度选择性竞争细胞内VEGF-2的ATP结合位点,阻断下游信号传导,抑制肿瘤组织的新血管生成^[8]。Li等^[14]对体外异种移植模型的临床前试验显示,吉非替尼联合阿帕替尼治疗比单药疗法延迟肿瘤生长;同时该研究团队回顾性分析了16例晚期NSCLC经EGFR-TKI治疗超过6个月 after出现PD,继续应用原靶向药物并联合阿帕替尼治疗,中位PFS为4.6(95%CI: 2.23~12.52)个月,ORR和DCR分别是25%和100%,因此患者在靶向治疗产生耐药后联合抗血管生成治疗在一定程度上还可以继续获益。Saito等^[15]回顾性分析了27例晚期NSCLC患者经埃克替尼治疗逐渐出现PD后,联合阿帕替尼继续治疗的疗效,其中位PFS为5.33个月(95%CI: 3.63~7.03),ORR为11.1%,DCR为81.5%。

EGFR-TKI治疗PD后加用抗血管生成药物能继续获得疾病控制,提示EGFR-TKI治疗晚期NSCLC出现继发性耐药是多机制、多因素导致的复杂过程,因此亟需临床前与临床更多关于继发性耐药的研究。本研究纳入的31例晚期肺腺癌患者,经EGFR-TKI治疗PD后联合阿帕替尼继续治疗,中位PFS2达到了6.6个月(95%CI: 3.57~9.63),ORR为3.3%(1/30),DCR为90%(27/30),与其他类似研究的结果大致相仿^[14-17];31例患者中有8例在应用第一代EGFR-TKI治疗PD后,再次取样本进行基因检测发现EGFR-T790M耐药突变,但由于经济或者药物不可及等原因未直接应用第三代EGFR-TKI,而选择与阿帕

替尼联合继续治疗,因此这部分患者同样纳入了本研究,单独的生存分析发现这部分患者的中位PFS2达到了7.5个月(95%CI: 1.9~13.1),提示EGFR-TKI治疗PD后加用阿帕替尼可以在一定程度上逆转耐药,获得生存获益。此外,本项研究中亚组的分析结果显示,EGFR-TKI作为一线治疗较作为二线治疗的中位PFS1明显获益(15.6个月 vs. 7.4个月, $P=0.02$),EGFR-TKI联合阿帕替尼作为二线治疗较作为三线治疗的中位PFS2明显获益(7.6个月 vs. 3.0个月, $P<0.001$),提示尽早应用EGFR-TKI及阿帕替尼能获得更好的生存获益,这一结果与冯宇等^[18]的研究结果一致。由于入组的31例患者绝大部分目前仍然存活,中位PFS获益最终能不能转换为总生存(overall survival, OS)的获益目前还没有答案,未来可以延长这部分患者的随访时间。本研究中着重统计了EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗期间的不良反应发生情况,全部患者中未发现Ⅳ级及Ⅴ级严重不良反应的发生,12例发生了Ⅲ级不良反应,所有发生不良反应的患者通过对症治疗、剂量下调或者停药可以缓解或恢复。因此EGFR-TKI联合阿帕替尼治疗方案的耐受性较好。

综上所述,EGFR敏感突变的晚期NSCLC在应用单药第一代EGFR-TKI治疗PD后加用阿帕替尼继续治疗的疗效确切且安全性良好。但本研究由于为回顾性的临床研究,部分不良反应数据丢失或者采集困难,无法避免无应答偏倚及回忆偏倚情况的发生,因此未来可以开展相关前瞻性临床研究,提高观察对象的依从性,使数据更加完善,从而更好地指导临床决策。

【参考文献】

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] Shi Y, Au J S, Thong prasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162.
- [3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Small NCCN. Cell Lung Cancer (Version 7.2019)[DB/OL]. (2019-07-21)[2020-01-09]. <http://www.nccn.org>.
- [4] Sequist L V, Waltman B A, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. Sci Transl Med, 2011, 3 (75): 26-29.
- [5] Alexis B, Cortot, Pasi A, et al. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor-mutant lung adenocarcinomas[J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(133): 356-366.
- [6] Matikas A, Mistriotis D, Georgoulas V, et al. Current and future approaches in the management of non-small-cell lung cancer patients with resistance to EGFR TKIs [J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(4): 252-261.
- [7] Herbst R S, Onn A, Sandler A. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(14): 3243-3256.
- [8] Xie C, Guo H, Xu Y, et al. YN968D1 is an oval and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo [J]. Cancer Sci, 2011, 102(7): 1374-1380.
- [9] Mok T S, Wu Y L, Thong prasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [10] Zhou C, Wu Y L, 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 multi centre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- [11] Wu Y L, Zhou C, Hu C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asia patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222.
- [12] Shi Y K, Wang L, Han B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2443-2450.
- [13] Ali A, Goffin J R, Arnold A, et al. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases [J]. Curr Oncol, 2013, 20(4): 300-306.
- [14] Li F, Zhu T J, Cao B S, et al. Apatinib enhances antitumour activity of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer with EGFR-TKI resistance [J]. Eur J Cancer, 2017, 84: 184-192.
- [15] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 625-635.
- [16] 于凯伊,戴胜霞. 一代EGFR-TKI治疗后缓慢进展的晚期NSCLC患者原药维持联合阿帕替尼的疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(22): 4001-4005.
- [17] 张明辉,孙雅丽,杨艳,等. 甲磺酸阿帕替尼联合埃克替尼治疗埃克替尼耐药的非小细胞肺癌的效果分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(7): 790-807.
- [18] 冯宇,胡兴胜,刘雨桃,等. 阿帕替尼治疗25例晚期非小细胞肺癌的疗效、安全性和生存分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(19): 2268-2272.

收稿日期:2020-02-06

本文编辑:杨昕