

放疗专题

• 临床研究 •

EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌交替使用 EGFR-TKI 及放化疗的回顾性研究*

饶明月, 文庆莲, 林盛, 张建文, 刘巧俐, 任培蓉, 吴敬波[△]

646000 四川 泸州, 西南医科大学附属医院 肿瘤科

[摘要] 目的: 对 EGFR 基因敏感性突变的晚期非小细胞肺癌患者分别序贯进行放化疗-靶向-放化疗和靶向-放化疗-靶向治疗, 回顾性地观察两种综合治疗模式的临床疗效及治疗相关副作用。方法: 共收集携带 EGFR 基因敏感性突变的晚期非小细胞肺癌患者病例资料 46 份; 26 例患者接受放化疗-靶向-放化疗模式, 20 例患者接受靶向-放化疗-靶向治疗模式。两组患者在各自的一线治疗失败后都序贯进行二线治疗, 获取患者的无疾病进展生存期 1 (progression-free survival 1, PFS1); 二线治疗失败后序贯三线治疗, 获取 PFS2; 三线治疗后最终随访至患者死亡, 得出总生存期 (overall survival, OS)。比较两组治疗模式的 PFS1、PFS2、OS 及治疗相关副作用。结果: 两组患者在年龄、KPS、吸烟状况、EGFR 突变状态、初始转移部位等临床特征上无显著性差异。接受靶向-放化疗-靶向治疗患者组的中位 PFS1 长于放化疗-靶向-放化疗组, 差异无统计学意义 (6.6 个月 vs 5.3 个月, $P=0.077$); 前者的中位 PFS2 也稍长于后者, 但差异无统计学意义 (6.3 个月 vs 5.0 个月, $P=0.646$)。中位 OS 方面, 两组患者的差异也无统计学意义 (21.3 个月 vs 21.0 个月, $P=0.506$)。靶向-放化疗-靶向组治疗发生治疗相关副作用相对较轻, 但两组间腹泻、皮疹和 III~IV 度骨髓抑制、恶心呕吐等副作用的差异均无统计学意义。结论: 靶向-放化疗-靶向序贯治疗模式组的 PFS1、PFS2 和 OS 均具有优于放化疗-靶向-放化疗模式组的趋势, 且治疗相关副作用也具有较轻的趋势。

[关键词] 非小细胞肺癌; EGFR-TKI; 放疗; 化疗; 靶向治疗

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.01.005

引文格式: Rao MY, Wen QL, Lin S, et al. Retrospective study of alternated EGFR-TKI and chemoradiotherapy for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(1): 30-37. [饶明月, 文庆莲, 林盛, 等. EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌交替使用 EGFR-TKI 及放化疗的回顾性研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(1): 30-37.]

Retrospective Study of Alternated EGFR-TKI and Chemoradiotherapy for EGFR Mutation-positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Rao Mingyue, Wen Qinglian, Lin Sheng, Zhang Jianwen, Liu Qiaoli, Ren Peirong, Wu Jingbo

Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

Corresponding author: Wu Jingbo, E-mail: wjb6147@163.com

This study was supported by Youth Foundation of Southwest Medical University (NO. 20130390) and Youth Foundation of the Affiliated Hospital of Southwest Medical University (NO. 14066)

[Abstract] **Objective:** To retrospectively observe the clinical efficacy and adverse effects of two sequential therapeutic modes, chemoradiotherapy-EGFR-TKI-chemoradiotherapy (RCT-TKI-RCT) and EGFR-TKI-chemoradiotherapy-EGFR-TKI (TKI-RCT-TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with positive EGFR gene mutation. **Methods:** The information of 46 advanced NSCLC patients with positive EGFR gene mutation were collected. Twenty-six patients were

treated with RCT-TKI-RCT and 20 patients with TKI-RCT-TKI. The patients in both groups were followed by second-line treatment after their first-line treatment failed, and their progression-free survivals (PFS) 1 were recorded. After failure of second-line treatment, third-line treatment was performed and

[收稿日期] 2018-07-03 **[修回日期]** 2018-08-27

[基金项目] * 西南医科大学青年基金 (编号: 20130390); 西南医科大学附属医院青年基金 (编号: 14066)

[通讯作者] [△] 吴敬波, E-mail: wjb6147@163.com

PFS2 was obtained. All patients were followed up until they died, and overall survival (OS) of them was obtained. PFS1, PFS2, OS and adverse effects of both group were evaluated. **Results:** There were no statistically significant differences between the two groups in clinical features, including age, KPS, history of tobacco use, EGFR mutation status and initial metastasis site. The median PFS1 of patients in the TKI-RCT-TKI group was longer than that of patients in the RCT-TKI-RCT group. The difference is not statistically significant (6.6 months *vs* 5.3 months, $P=0.077$). The median PFS2 of the former was also longer than that of the latter. The difference was not statistically significant (6.3 months *vs* 5.0 months, $P=0.646$). There was also no statistically significant difference in median OS between the TKI-RCT-TKI group and the RCT-TKI-RCT group (21.3 months *vs* 21.0 months, $P=0.506$). The adverse effects of the TKI-RCT-TKI group were relatively slighter, but there were no statistically significant differences between the two groups in diarrhea, rash, hematotoxicity of III ~ IV degree, nausea and vomiting etc. **Conclusion:** PFS1, PFS2 and OS of the TKI-RCT-TKI group were longer than those of the RCT-TKI-RCT group, and the adverse effects of the former were slighter.

[**Key words**] Non-small cell lung cancer; EGFR-TKI; Radiotherapy; Chemotherapy; Targeted therapy

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的发病率高,起病隐匿,常发生远处转移且预后较差^[1-2]。对于晚期 NSCLC 患者,临床上一般尽可能选择靶向治疗、化疗、转移灶姑息放疗等方法相结合的综合治疗^[3]。对于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变阳性的晚期 NSCLC 患者,既往临床上常在一线放疗失败后选择 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 靶向治疗作为挽救治疗手段;靶向治疗耐药后,部分患者会再次接受放疗。这种以放疗为主的传统序贯治疗模式可被总结为放疗-靶向-放疗模式。然而,患者通常难以耐受这种治疗模式下的放疗副作用,致使治疗计划中断,影响疗效。

目前,以厄洛替尼或吉非替尼为代表的第一代 EGFR-TKI 可作为 EGFR 基因突变型晚期 NSCLC 患者的标准一线治疗方案^[4-9]。研究结果显示,与传统放疗相比,EGFR-TKI 的疗效更佳,且治疗相关副作用也更为轻微^[9-11]。然而,EGFR-TKI 也不可避免地会出现耐药,解决其耐药问题的研究亦在开展。研究报道^[11-13],最初治疗 NSCLC 有效的 EGFR-TKI 药物发生耐药后,部分患者经过化疗会再次对 EGFR-TKI 治疗敏感。这种以 EGFR-TKI 为主的序贯治疗模式可被总结为靶向-放疗-靶向治疗模式。

EGFR-TKI 可作为晚期 NSCLC EGFR 敏感性突变患者的标准一线治疗。但 EGFR-TKI 存在不可避免的耐药性,靶向治疗失败后如何最大程度利用临床综合治疗手段尽可能延长患者生存期并提高生活质量仍需继续研究。因此,我们回顾性地比较了晚期 NSCLC EGFR 敏感性突变患者在临床治疗中较常见的两种序贯治疗模式:靶向-放疗-靶向治疗与放疗-靶向-放疗的疗效及治疗相关副作用。

1 患者与方法

1.1 病例特征

连续性收集在西南医科大学附属医院肿瘤科病理诊断为非小细胞肺腺癌患者的病例资料,共 46 例。所有患者的病理组织均由基因检测判定为 EGFR 基因突变阳性。所有纳入的患者都接受了包括头颅核磁共振、胸腹部增强 CT、全身骨扫描或者 PET-CT 的基线影像学检查以证实存在肿瘤远处转移,并且在治疗前均为多发性转移。所有患者都在 2011 年 4 月 ~ 2017 年 6 月接受了临床指南所推荐的 EGFR-TKI 靶向治疗和放疗的综合治疗。本研究中涉及到地所有的靶向治疗和放疗,均经患者同意并签署了知情同意书。收集所有患者在治疗过程中接受转移灶放疗、全身化疗及 EGFR-TKI 的治疗数据。患者详细病例特征总结见表 1。

表 1 患者病例特征

Table 1. Characteristics of All Patients

Variable	RCT-TKI-RCT (<i>n</i> = 26)	TKI-RCT-TKI (<i>n</i> = 20)	<i>P</i>
Gender			0.510
Female	16	14	
Male	10	6	
Age			0.948
Range	40 ~ 61	46 ~ 63	
Median	51	51	
KPS			0.858
80	14	10	
70	12	10	
History of tobacco use			1.000
No	18	14	
Yes	8	6	
EGFR mutation status			0.917
Single point	18	16	

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable	RCT-TKI-RCT (n = 26)	TKI-RCT-TKI (n = 20)	P
Multiple point	8	4	0.490
Initial metastasis site			
Brain	10	14	
Bone	20	10	
Lung	18	8	
Viscera & distant lymph nodes	6	4	
Treatment	26	20	
First-line	Chemoradiotherapy	EGFR-TKI	
Second-line	EGFR-TKI	Chemoradiotherapy	
Third-line	Chemoradiotherapy	EGFR-TKI	

1.2 治疗方案

放化疗-靶向-放化疗组共纳入 26 例患者,一线治疗为全身化疗,药物和剂量具体为:10 例患者接受培美曲塞 + 顺铂方案(AP:培美曲塞 500 mg/m², d1 + 顺铂 75 mg/m², d2)、10 例患者接受紫杉醇 + 顺铂(TP:紫杉醇 175 mg/m², d1 + 顺铂 75 mg/m², d2)、6 例患者接受吉西他滨 + 顺铂(GP:吉西他滨 1250 mg/m², d1, 8 + 顺铂 75 mg/m², d2), 均每 3 周为一周期。对引起明显症状的转移灶予以姑息放疗,具体为:10 例患者接受脑转移灶姑息放疗、4 例患者接受骨转移灶放疗、8 例患者接受肺内病灶放疗。持续随访至患者发生疾病进展后,转为 EGFR-TKI 二线治疗:16 例患者口服厄洛替尼(150 mg/d)、10 例患者口服吉非替尼(250 mg/d)。持续随访至患者的病情再次进展,转为接受三线放化疗:4 例患者接受脑转移灶姑息放疗、10 例患者接受骨转移灶放疗;4 例患者的化疗方案为培美曲塞 + 顺铂、10 例患者为紫杉醇 + 顺铂,4 例患者为吉西他滨 + 顺铂。药物剂量及周期同一线化疗一致。另外有 8 例患者仅接受了局部放疗,未配合全身化疗。

靶向-放化疗-靶向治疗组共纳入 20 例患者。一线应用 EGFR-TKI 的标准推荐剂量:8 例患者口服厄洛替尼(150 mg/d),12 例患者口服吉非替尼(250 mg/d)。持续随访至疾病进展后,转为放化疗二线治疗:4 例患者接受脑转移灶姑息放疗,10 例患者接受骨转移灶放疗,2 例接受肺内病灶放疗;6 例接受培美曲塞 + 顺铂方案化疗,10 例接受紫杉醇 + 顺铂,2 例接受吉西他滨 + 顺铂。药物剂量及周期同前。其中 2 例骨转移灶患者仅行局部放疗,未配合全身化疗。持续随访至疾病再次进展,采用 EGFR-TKI 作为三线治疗:10 例患者口服厄洛替尼,

10 例口服吉非替尼,用法同前。治疗详情见图 1。

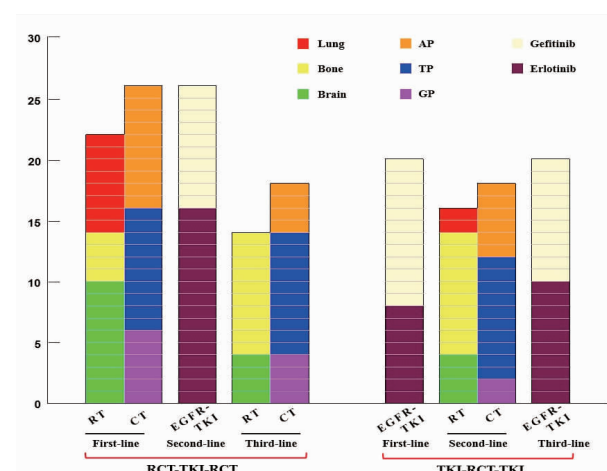


图 1 两组患者治疗方案详情图

Figure 1. Details of Treatment in Patients of Two Groups
AP: pemetrexide + cisplatin; TP: paclitaxel + cisplatin; GP: gemcitabine + cisplatin; RT: radiotherapy; CT: chemotherapy

1.3 病例资料中的随访情况

放化疗-靶向-放化疗组的患者在化疗期间每进行 2~3 周期化疗即随访 1 次,在放化疗结束后每 2~3 月随访 1 次,在口服 EGFR-TKI 期间每 2 月随访 1 次。靶向-放化疗-靶向组的患者在各线治疗期间及病程中的随访时间安排同放化疗-靶向-放化疗组相对应。随访内容包括:常规体格检查、实验室检查、心电图及适当的影像学检查(头颅核磁共振、胸腹部 CT、全身骨扫描或 PET-CT),以评价疗效。若患者出现与肿瘤进展相关的急性症状,及时进行体格检查和影像学检查,以评价疗效。

1.4 疗效评估

评价疗效的标准参照实体瘤的疗效评价标准 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1)^[14]。按此标准将病例资料中记录的随访期间出现疾病进展(progressive disease, PD)的患者认定为相应治疗方式失败,记录相应指标的时间并调整治疗方案或模式。无疾病进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从治疗开始到疾病进展、死亡或末次随访的时间。PFS1 为一线治疗开始到疾病进展的时期,PFS2 为二线治疗开始到疾病再次进展的时期。总生存期(overall survival, OS)定义为确诊后直至患者死亡的时期。

提取病例资料中记录的患者一般状况、治疗相关副作用。尤其仔细收集放化疗患者在治疗结束后的 1 月内应密切随访(每周 1~2 次)以观察急性治疗副作用的变化情况。治疗相关副作用的分级标准采用国家癌症研究所不良事件通用术语标准分级

3.0 版^[15]。

1.5 统计分析

两组患者的病例特征(性别、吸烟情况、EGFR 突变情况、起始转移部位、进展转移部位)的比较均采用 χ^2 检验,KPS 评分状况采用 Mann-Whitney U 检验。生存指标(PFS1, PFS2 和 OS) 的比较采用 Kaplan-Meier 生存曲线,差异分析采用 log-rank 检验。治疗相关副作用的比较采用 Mann-Whitney U 检验。

2 结果

2.1 疾病进展

在放化疗后,放化疗-靶向-放化疗组所有患者都发生了第一次疾病进展(1-PD)。转移部位包括

脑(30.7%)、骨(53.8%)、肺内(61.5%)、其他内脏和远处淋巴结(7.7%),转移部位均为多发性。第二次疾病进展(2-PD)与一线治疗后发生的 1-PD 类似。转移部位包括脑(46.2%)、骨(53.8%)、肺内(46.2%)、其他内脏和远处淋巴结(15.4%)。这些进展表现为起始转移灶增多、增大或出现新转移灶。靶向-放化疗-靶向治疗组所有患者同样都在靶向治疗后出现 1-PD,转移部位包括脑(40.0%)、骨(60.0%)、肺内(60.0%)、其他内脏和远处淋巴结(10.0%),同样是多发转移。2-PD 转移部位包括脑(40.0%)、骨(70.0%)、肺内(70.0%)、其他内脏和远处淋巴结(40.0%)。两组患者的 1-PD 和 2-PD 特征相似,差异无统计学意义($P = 0.989, P = 0.772$)(表 2)。

Table 2. The Metastasis Sites after Failure of First and Second Line Treatment in Patients of Two Groups

Metastasis site	RCT-TKI-RCT n (%)	TKI-RCT-TKI n (%)	P
1-PD			0.989
Brain	8 (30.7)	8 (40.0)	
Bone	14 (53.8)	12 (60.0)	
Lung	16 (61.5)	12 (60.0)	
Viscera & distant lymph nodes	2 (7.7)	2 (10.0)	
2-PD			0.772
Brain	12 (46.2)	8 (40.0)	
Bone	14 (53.8)	14 (70.0)	
Lung	12 (46.2)	14 (70.0)	
Viscera & distant lymph nodes	4 (15.4)	8 (40.0)	

2.2 疗效

靶向-放化疗-靶向治疗组患者的中位 PFS1 较放化疗-靶向-放化疗组延长,分别为 6.6 个月和 5.3 个月,但差异无统计学意义($P = 0.077$)(图 2)。两组的中位 PFS2 依次为 6.3 个月和 5.0 个月,差异无统计学意义($P = 0.646$)(图 3)。靶向-放化疗-靶向治疗组患者的中位 OS 较放化疗-靶向-放化疗组轻度延长,分别为 21.3 个月和 21.0 个月($P = 0.506$)(图 4)。

2.3 治疗相关副作用

重度治疗相关副作用主要表现Ⅲ~Ⅳ度血液学毒性,即:中性粒细胞减少、血小板减少、贫血和消化道反应(恶心呕吐)。其中中性粒细胞减少和恶心呕吐是最常见的治疗相关副作用,在放化疗-靶向-放化疗组及靶向-放化疗-靶向治疗组的发生率分别为 61.5%、76.9% 和 30.0%、40.0% ($P = 0.142, P = 0.079$);Ⅲ~Ⅳ度血小板减少和贫血的发生率

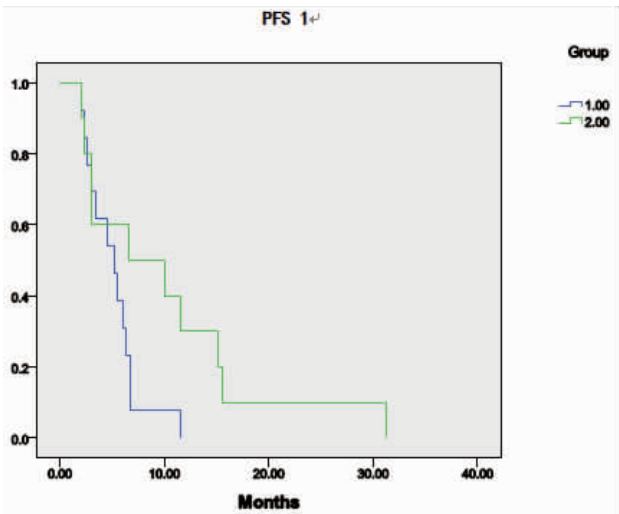


图 2 两组患者一线治疗失败后 PFS1 的比较
Figure 2. Comparison of PFS1 after Failure of First-line Treatment in Patients of Two Groups
1: RCT-TKI-RCT group; 2: TKI-RCT-TKI group

分别为 30.8%、23.1% 和 10.0%、10.0% ($P = 0.242, P = 0.422$)。以靶向治疗为重点的靶向-放化疗-靶向治疗组发生重度治疗相关副作用的比例较低,但差异均无统计学意义。发生的一般治疗副作用如感觉异常、皮疹、腹泻和甲沟炎的程度均为 I ~

II 度,无 III ~ IV 度,但感觉异常、皮疹、腹泻的发生率较高。两组的 I ~ II 度一般治疗相关副作用的差异无统计学意义。两组均无患者死于治疗相关副作用。治疗相关副作用的比较见表 3。

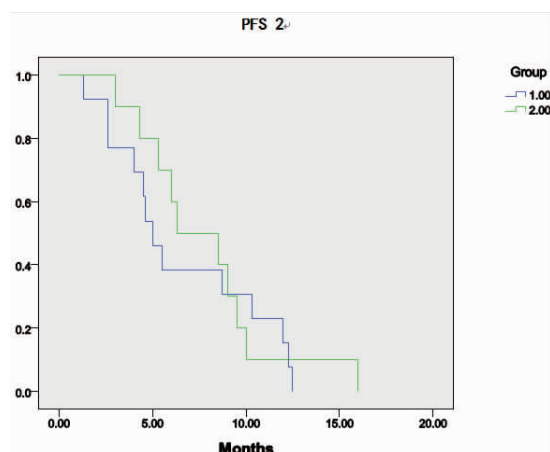


图 3 两组患者二线治疗失败后 PFS2 的比较
Figure 3. Comparison of PFS2 after Failure of Second-line Treatment in Patients of Two Groups
1: RCT-TKI-RCT group; 2: TKI-RCT-TKI group

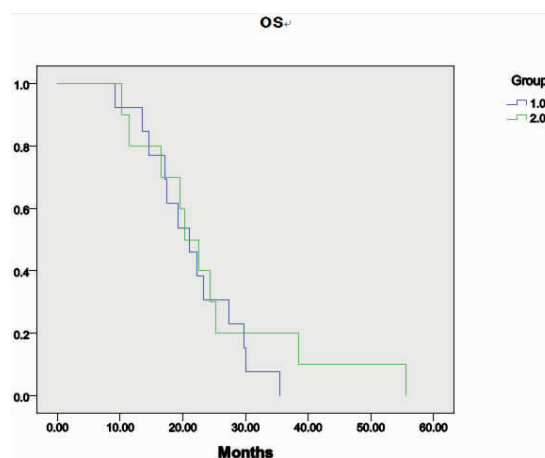


图 4 两组患者 OS 的比较
Figure 4. Comparison of OS in Patients of Two Groups
1: RCT-TKI-RCT group; 2: TKI-RCT-TKI group

表 3 两组的治疗相关副作用比较

Table 3. Comparisons of Treatment-related Adverse Effects between Two Groups

Adverse effect	RCT-TKI-RCT n(%)	TKI-RCT-TKI n(%)	P
Hematologic and gastrointestinal adverse effects (grade III ~ IV)			
Neutropenia	16 (61.5)	6 (30.0)	0.142
Thrombocytopenia	8 (30.8)	2 (10.0)	0.242
Anemia	6 (23.1)	2 (10.0)	0.422
Nausea/vomiting	20 (76.9)	8 (40.0)	0.079
General adverse effects (grade I ~ II)			
Paraesthesias	10 (38.5)	4 (20.0)	0.619
Skin rash	20 (76.9)	14 (70.0)	1.000
Diarrhoea	8 (30.8)	4 (20.0)	0.917
Paronychia	2 (7.7)	2 (10.0)	1.000

3 讨论

晚期 NSCLC 常发生多发转移,恶性程度高,预后差,肿瘤相关性死亡率高。对于晚期 NSCLC 患者,临床上需采取多种治疗方法相结合的综合治疗策略。在靶向治疗问世之前,静脉全身化疗是治疗晚期 NSCLC 最重要的手段。即便现在,静脉全身化疗与局部转移灶放疗相结合仍是经济负担能力有限的患者和/或 EGFR 基因突变阴性患者的标准治疗方案。然而,研究者们已证实,当作为 EGFR 基因突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗时,厄洛替尼、

吉非替尼等 EGFR-TKI 靶向治疗药物的疗效优于静脉化疗作为一线方案^[9-11]。Burotto 等^[16]对厄洛替尼和吉非替尼的疗效进行了荟萃分析,也证实当 EGFR-TKI 与化疗用作 EGFR 基因突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案时,接受 EGFR-TKI 的患者 PFS 更长。本回顾性研究亦显示,当使用 EGFR-TKI 作为携带 EGFR 敏感性突变的晚期 NSCLC 的一线治疗时,患者可受益于更长的 PFS1 (6.6 个月和 5.3 个月),但差异无统计学意义($P = 0.077$),这可能是由于本研究的样本量较小。两组患者的 PFS1 范围跨度较大,放化疗-靶向-放化疗组

为 2.0 ~ 11.6 个月,靶向-放化疗-靶向组为 2.0 ~ 31.3 个月,样本中存在的离群值和样本量较小可能导致统计分析无显著性差异。此外, Wu 等^[17]等研究者报道,当将吉非替尼用于一线治疗晚期 NSCLC 患者时,治疗初期肿瘤即有退缩的患者较退缩缓慢或病情稳定者具有更长的 PFS 和 OS。本研究并非前瞻性研究,故无法获取患者在接受 EGFR-TKI 一线治疗时观察到的肿瘤退缩快慢情况。靶向-放化疗-靶向组的 PFS1 数据无法按照肿瘤退缩快慢进行分层分析,只能获取总体数据。这也可能导致 PFS1 在与放化疗-靶向-放化疗组比较时差异无统计学意义。

无论放化疗或 EGFR-TKI,都会不可避免出现治疗失败,表现为出现新的转移灶或初始转移灶增大增多。不同于化疗敏感性的相对不确定性,EGFR-TKI 失败的原因为基因突变。T790M 突变是 EGFR-TKI 耐药的重要机制之一。研究表明^[18-19],约 50% 的患者接受 EGFR-TKI 治疗后发生了 T790M 二次突变。治疗失败的其他原因还包括 c-MET 基因扩增^[20]、ERBB2 基因扩增和向小细胞肺癌转化^[21]。本研究中,我们将放化疗和 EGFR-TKI 分别作为挽救手段分别应用于 EGFR-TKI 耐药和放化疗失败的患者。结果提示,两组一线治疗失败的患者在接受二线治疗挽救后病情仍可得到控制,患者能获益,且两组的中位 PFS2 (6.3 个月和 5.0 个月)亦接近。

目前,大多数临床研究都终止于一线或二线治疗失败,而未进一步干预疾病进程。Song 等^[22]在一项回顾性研究中发现,晚期 NSCLC 患者在接受三线化疗后可以获得相对较长的 PFS,癌症相关症状明显得以改善,并推荐三线化疗方案选用单药。本研究继续观察了采用三线治疗尽可能延长患者生存期的效果。靶向治疗一线或二线应用都不可避免会耐药,而其他的综合治疗手段应可作为解救措施^[23]。研究表明^[11-13],在 EGFR-TKI 治疗有效后耐药的患者接受一段时间化疗后,再次对原 EGFR-TKI 治疗有效。此外,研究发现^[24]因 T790M 突变而发生 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 细胞会对化疗敏感。基于这些研究发现,在应用 EGFR-TKI 耐药的患者经过放化疗后,再次给予原 EGFR-TKI。这种创新性地交替使用 EGFR-TKI 和放化疗有望挽救治疗失败,并尽可能使患者生存获益。结果表明靶向-放化疗-靶向治疗组患者中位 OS 为 21.3 个月,放化疗-靶向-放化疗组为 21.0 个月 ($P = 0.506$)。两组患者

的 OS 范围跨度:放化疗-靶向-放化疗组为 (9.2 ~ 35.5 个月),靶向-放化疗-靶向组为 (10.2 ~ 55.6 个月)。靶向-放化疗-靶向治疗组患者的 OS 稍长,但差异无统计学意义,可能的原因:样本量较小和数据分布;几乎所有第一代 EGFR-TKI 一线与标准化疗头对头比较的 III 期随机对照临床试验 (包括 IPASS、NEJ002、WJTOG3405 等研究),均发现 EGFR-TKI 治疗组的 OS 与对照组相比无显著性差异;此外本研究中二线、三线治疗的较大差异也可能影响了 OS。未来开展随机对照的前瞻性临床研究应对两组所有的后续治疗进行限定,使之均衡。

EGFR-TKI 与放化疗的副作用不同^[25]。化疗常见的治疗相关副作用为骨髓抑制、恶心呕吐;靶向治疗以皮疹、腹泻较多见。转移灶姑息放疗的相关副作用常较轻,因为其照射剂量较低、范围较小。本研究中两组患者均接受了放化疗和 EGFR-TKI,总体治疗相关副作用的种类相似,表现为骨髓抑制、恶心呕吐、皮疹、腹泻。III ~ IV 度骨髓抑制、恶心呕吐以及 I ~ II 度皮疹、腹泻发生程度差异无统计学意义;但发生率方面,以靶向治疗为主的靶向-放化疗-靶向治疗较低。严重影响患者生活质量的治疗副作用为骨髓抑制和恶心呕吐,主要是化疗相关的副作用。在靶向-放化疗-靶向组中,因为患者接受了相对较少周期的化疗,我们观察到患者在治疗期间有着相对积极的态度和舒适的感受。EGFR-TKI 副作用较轻且容易被接受,更有可能提高患者的生存质量。

目前针对第一代 EGFR-TKI (吉非替尼和厄洛替尼)一线治疗失败的挽救治疗的研究中,一项较新的 AURA3 研究头对头对比了奥希替尼与铂类联合培美曲塞双药化疗方案的疗效与安全性^[26]。研究结果显示,与双药化疗方案相比,奥希替尼治疗能够显著延长患者的 PFS (10.1 个月 vs 4.4 个月);客观缓解率在奥希替尼组也得到显著提高 (71% vs 31%)。此外,奥希替尼的缓解时间持续的更长,其与对照组的缓解持续时间分别为 9.7 个月和 4.1 个月;安全性方面, $\geq$ III 级的治疗相关性不良事件的发生率,奥希替尼组低于双药化疗组 (6% vs 34%)。另外对研究热门免疫检查点 (PD-1/PD-L1) 抑制药物治疗有驱动基因突变 (EGFR 突变) 的 NSCLC 的荟萃分析发现^[27]:在晚期 NSCLC EGFR 敏感性突变的患者 EGFR-TKI 一线治疗失败后,使用免疫检查点抑制药物与多西他赛化疗相比,不会提高 OS。此外 PD-1/PD-L1 抑制药联合第一代 EGFR-TKI 会产生严重毒副反应。因此它们联合 EGFR-TKI 在一线

和后续治疗中是否可以使用尚存争议,而其能否如同化疗般改善 EGFR-TKI 的耐药性以恢复其疗效的研究尚未见报道。

本回顾性研究存在许多不足。本研究纳入的病例数仅 46 例,样本量较少是导致两组结果差异无统计学意义的主要原因。此外,本研究在设计方面亦存在较多不足:观察 EGFR-TKI 一线治疗时未获取到敏感性数据,即肿瘤快速消退、缓慢消退及病情稳定的病例数;对于 EGFR-TKI 一线治疗失败,未分为快速进展、缓慢进展和局部进展分层分析;研究两种治疗模式的过程中针对化疗方案未做限定,因为不同的化疗方案可能存在疗效差异:一项荟萃分析发现,在 EGFR-TKI 一线治疗失败后,二线使用含培美曲塞方案较不含培美曲塞方案具有更长的 PFS 和 OS^[28]。这些原因都可能导致结果出现偏倚。晚期 NSCLC EGFR 敏感突变患者的治疗方案值得进一步探索。针对上述不足,我们拟设计前瞻性的随机对照临床试验,计算出恰当的样本量,密切观察患者在 EGFR-TKI 一线治疗时的肿瘤反应,根据肿瘤消退的快慢和进展速度的快慢以便分层分析,限定二、三线化疗方案。

本回顾性研究基于临床经验,单中心地比较了 EGFR-TKI 和放化疗交替应用于治疗 EGFR 基因敏感性突变的晚期 NSCLC 患者中的疗效和治疗相关副作用。靶向-放化疗-靶向序贯治疗模式的 PFS1、PFS2 和 OS 均具有优于放化疗-靶向-放化疗模式的趋势,且治疗相关副作用也具有较轻的趋势,但因样本量较小致差异无统计学意义。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

[1] 王济东, 颇学庆, 王俊杰. 早期肺癌局部非手术治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2016, 14(7): 623-627.

[2] Natukula K, Jamil K, Pingali UR, et al. Survival analysis in advanced non small cell lung cancer treated with platinum based chemotherapy in combination with paclitaxel, gemcitabine and eto-

poside[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(8): 4661-4666.

[3] 刘丽, 李涛, 郎锦义, 等. 同步放化疗联合恩度治疗ⅢB 和ⅠV 期非小细胞肺癌临床研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(4): 265-270.

[4] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.

[5] 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 (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246.

[6] 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(25): 2380-2388.

[7] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10): 1122-1128.

[8] 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, randomized phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128.

[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(8): 735-742.

[10] 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]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2866-2874.

[11] 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.

[12] Xia GH, Zeng Y, Fang Y, et al. Effect of EGFR-TKI retreatment following chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients who underwent EGFR-TKI[J]. Cancer Biol Med, 2014, 11(4): 270-276.

[13] 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.

[14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[15] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-

- 181.
- [16] Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer : a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials[J]. *Oncologist*. 2015, 20(4) : 400-410.
- [17] Wu TH, Hsiue EH, Lee JH, et al. Best response according to RECIST during first-line EGFR-TKI treatment predicts survival in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(3) : e361-e372.
- [18] Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib : the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2) : 198-203.
- [19] Cao X, Zhou Y, Sun H, et al. EGFR-TKI-induced HSP70 degradation and BER suppression facilitate the occurrence of the EGFR T790M resistant mutation in lung cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 424 : 84-96.
- [20] Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway[J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(4) : 281-289.
- [21] Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(S1) : i10-i19.
- [22] Song Z, Yu Y, Chen Z, et al. Third-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients : feasible drugs for feasible patients[J]. *Med Oncol*. 2011, 28(S1) : S605-612.
- [23] Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1) : 38.
- [24] Zhou J, Hu Q, Zhang X, et al. Sensitivity to chemotherapeutics of NSCLC cells with acquired resistance to EGFR-TKIs is mediated by T790M mutation or epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4) : 1783-1792.
- [25] Biswas B, Ghadyalpatil N, Krishna MV, et al. A review on adverse event profiles of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in nonsmall cell lung cancer patients[J]. *Indian J Cancer*, 2017, 54(S) : S55-S64.
- [26] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7) : 629-640.
- [27] Lee CK, Man J, Lord S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2) : 403-407.
- [28] Li Z, Guo H, Lu Y, et al. Chemotherapy with or without pemetrexed as second-line regimens for advanced non-small-cell lung cancer patients who have progressed after first-line EGFR TKIs : a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11 : 3697-3703.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于研究生毕业论文投稿版权问题的声明

依照教育部门相关规定,研究生在读期间所撰写的学位论文,版权归属于所就读院校。据此,本刊规定凡研究生发表的与其学位论文密切相关的学术文章,均应在文章中明确写明版权单位,如作者同时具有其他单位的,可以一并列出。欢迎广大研究生将学位论文以论著、综述等形式投稿本刊,原则上稿件第一作者与学位论文完成人一致,稿件与学位论文重复率不能超过 20%。对于优秀研究生稿件,本刊将开通绿色通道,减免部分版面费,优先发表。

本刊编辑部