

· 述评 ·



专家简介: 张霄鹏, 主任医师, 教授, 医学博士, 硕士研究生导师, 现任河北省人民医院胸外科学科主任、胸外二科主任、呼吸内镜中心主任。擅长肺外科、食管外科及纵隔外科的微创手术治疗, 特别是肺部结节的诊治和微创治疗。现担任中国肺癌防治联盟河北省肺结节中心主席、河北康复委员会外科快速康复专业委员会副主任委员、河北省医师协会胸外科医师分会常务委员、河北省抗癌协会食管癌专业委员会常委、中国研究型医院胸部微创委员会委员、石家庄医学会胸部微创委员会副主委、河北省健康学会胸外科管理分会常务委员。以第一作者或通信作者发文共15篇, 其中SCI 4篇、英文普刊1篇、中文期刊10篇, 主编专业论著2部。积极创新并获得国家专利2项(均为第1发明人), 获得河北省科技厅一等奖3项(第一名1项、第二名1项、第三名1项)、河北省科技厅三等奖1项、科技进步奖1项。

亚洲数据: 不同 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者的效果分析



扫描二维码
查看原文

栗博文^{1, 2}, 刘丽萍^{1, 2}, 李志凯^{2, 3}, 吕文发^{2, 4}, 张霄鹏²

【摘要】 肺癌(LC)的发病率和死亡率在全球所有的恶性肿瘤中位居前列。目前对于LC的治疗仍存在诸多的不确定性。其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占LC的85%, 值得关注的是其发病率在全世界范围内逐年增加。EGFR突变是NSCLC中最常见的致癌驱动因子。近年来, EGFR-TKIs逐渐成为EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗药物。但目前很少有研究者比较不同EGFR-TKIs对不同EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗效果, 尤其是对亚洲患者的分析。本文回顾并分析了目前上市的5种EGFR-TKIs(第一代EGFR-TKIs: 吉非替尼、厄洛替尼, 第二代EGFR-TKIs: 阿法替尼、达克替尼, 第三代EGFR-TKIs: 奥希替尼)治疗亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的效果。但是, 在临床中, 使用何种药物治疗EGFR突变阳性NSCLC患者, 仍需要考虑其具体突变类型及不同地区的医疗报销政策。随着靶向治疗的不断发展, EGFR-TKIs序贯治疗也是一种可行的治疗策略, 但仍然需要前瞻性研究进行评估。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; ErbB受体; 表皮生长因子受体; 突变; EGFR-TKIs; 治疗结果; 亚洲

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.200

栗博文, 刘丽萍, 李志凯, 等. 亚洲数据: 不同EGFR-TKIs治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌患者的效果分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(8): 1-7. [www.syxnf.net]

LI B W, LIU L P, LI Z K, et al. Asian data: efficacy of different EGFR-TKIs in the treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(8): 1-7.

Asian Data: Efficacy of Different EGFR-TKIs in the Treatment of Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer LI Bowen^{1, 2}, LIU Liping^{1, 2}, LI Zhikai^{2, 3}, LYU Wenfa^{2, 4}, ZHANG Xiaopeng²

1. Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

2. Department of Thoracic Surgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

4. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: ZHANG Xiaopeng, E-mail: zxp8756@163.com

基金项目: 河北省财政厅资助项目(2018034)

1.063000河北省唐山市, 华北理工大学研究生学院 2.050000河北省石家庄市, 河北省人民医院胸外科

3.050000河北省石家庄市, 河北医科大学研究生学院 4.075000河北省张家口市, 河北北方学院研究生学院

通信作者: 张霄鹏, E-mail: zxp8756@163.com

【Abstract】 The morbidity and mortality of lung cancer (LC) are among the highest among all malignant tumors in the world. There are still many uncertainties about the treatment of LC. Among them, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 85% of LC, and it is worth noting that its incidence is increasing year by year worldwide. EGFR mutations are the most common oncogenic drivers in NSCLC. In recent years, EGFR-TKIs have gradually become the first-line therapy for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. However, few researchers have compared the therapeutic effects of different EGFR-TKIs on different EGFR mutation-positive NSCLC patients, especially in Asian patients. This paper reviews and analyzes the efficacy of five EGFR-TKIs currently on the market (first-generation EGFR-TKIs: gefitinib, erlotinib, second-generation EGFR-TKIs: afatinib, dacomitinib, third-generation EGFR-TKIs: osimertinib) in the treatment of Asian patients with EGFR mutation-positive NSCLC. However, in clinical practice, which drugs to use to treat EGFR mutation-positive NSCLC patients still need to consider their specific mutation types and the medical reimbursement policies in different regions. With the continuous development of targeted therapy, sequential therapy with EGFR-TKIs is also a feasible treatment strategy, but still requires prospective evaluation.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; ErbB receptors; Epidermal growth factor receptor; Mutation; EGFR-TKIs; Treatment outcome; Asia

肺癌 (lung cancer, LC) 的发病率和死亡率均位居世界前列, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占85%^[1], 其是一种在组织学、病理生理学、基因组学、治疗反应方面均具有高度异质性的疾病^[2]。EGFR突变是NSCLC患者最常见的突变类型^[3], 研究显示, 约50%的亚洲NSCLC患者存在EGFR突变^[4], 且其EGFR突变率高于西方NSCLC患者^[5]。临床针对NSCLC患者多采用手术治疗、化疗、放射治疗、免疫治疗等, 但收效甚微^[6]。近年来, 靶向治疗越来越受到人们的关注。过去十年中, EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗随着EGFR-TKIs的研发而发生了革命性的变化, EGFR-TKIs被认为是该类患者的首选一线治疗药物^[7]。由于药物试验通常是在个别国家或地区进行的, 所以关于NSCLC患者临床试验数据的有效性和安全性是否可以跨种族进行推断是值得怀疑的^[8-9]。同样, 不同EGFR突变阳性NSCLC患者应用EGFR-TKIs后所表现的治疗有效性、耐受性以及药物新陈代谢也存在很大差异。但目前很少有研究者比较不同EGFR-TKIs对不同种族或地区EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗效果, 尤其是对亚洲患者的分析。因此, 本文拟分析目前上市的5种EGFR-TKIs (吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达克替尼、奥希替尼) 治疗亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的效果, 以期为临床决策提供参考。需要指出的是, 目前为止, 绝大部分前瞻性试验集中在常见EGFR突变上, 即Del19突变或L858R突变^[10], 但越来越多的研究表明, 存在某些不常见的EGFR突变的NSCLC患者, 如G719X、L861Q、S768I、E709X突变, 也对EGFR-TKIs存在敏感性, 尤其是第二代和第三代EGFR-TKIs^[11]。由于EGFR-TKIs对这些突变的治疗效果是否因国家而异缺乏可靠的前瞻性研究数据, 因而本文还是着重分析了常见的EGFR突变亚型。

专家点评:

过去十年中, EGFR突变阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗随着EGFR-TKIs的研发而发生了革命性的变化, EGFR-TKIs被认为是该类患者的首选一线治疗药物。但药物试验通常是在个别国家或地区进行的, 因而EGFR-TKIs治疗亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的有效性、安全性还有待循证医学数据支持及验证。本研究以无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 及不良反应为切入点, 着重分析了5种EGFR-TKIs (吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达克替尼、奥希替尼) 治疗亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的效果及不良反应, 可为临床决策提供参考。未来, 可利用分子诊断技术明确EGFR突变亚型, 有针对性地比较不同EGFR-TKIs治疗不同EGFR突变亚型NSCLC患者的效果及安全性。

1 EGFR-TKIs概述

EGFR-TKIs是一种小分子EGFR抑制剂, 其利用内源性配体与EGFR竞争结合而抑制酪氨酸激酶的启动, 切断EGFR信号通路, 从而控制肿瘤细胞的增殖和转移^[12]。目前EGFR-TKIs主要分为5种, 分别为第一代可逆EGFR-TKIs——厄洛替尼和吉非替尼 (在中国为埃克替尼)、第二代不可逆EGFR-TKIs (ErbB家族阻滞剂)——阿法替尼和达克替尼、第三代不可逆EGFR-TKIs——奥希替尼^[7]。

2 EGFR-TKIs治疗亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的效果

2.1 厄洛替尼

2.1.1 治疗效果 厄洛替尼是可逆的小分子ATP类似物, 可抑制野生型EGFR-酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 的活性^[13]。在临床研发过程中, 有研究者偶然发现厄洛替尼对晚期NSCLC患者有效, 这些患者的肿瘤

细胞在编码EGFR激酶结构域的外显子中发生复发性体细胞激活突变,即外显子19中的小的多核苷酸框内缺失和外显子21中的点突变导致第858位精氨酸被亮氨酸取代^[14-16]。CTONG-0802研究^[17](厄洛替尼与吉西他滨-卡铂对比)是一项中国研究,其研究对象是整个亚洲人群,但主要招募的是中国患者,结果显示,与化疗相比,厄洛替尼可明显延长EGFR突变阳性NSCLC患者无进展生存期(progression-free survival, PFS),但对总生存期(overall survival, OS)无明显影响;此外,厄洛替尼可明显延长伴有Del19突变的NSCLC患者的PFS,且伴有Del19突变的NSCLC患者的PFS长于伴有L858R突变的NSCLC患者。

2.1.2 不良反应 虽然厄洛替尼对EGFR突变阳性NSCLC患者有较好的治疗效果,但大多数患者会在治疗9~14个月后出现疾病进展^[18]。此外,由于NSCLC患者的种族遗传差异及地区差异,其接受厄洛替尼治疗后仍会出现一些不良反应,主要是药物抑制皮肤或胃肠中野生型EGFR基因所导致的皮疹或腹泻^[19]。

2.2 吉非替尼

2.2.1 治疗效果 既往研究表明,吉非替尼一线治疗对部分NSCLC患者有效^[20]。研究显示,与常规化疗药物相比,吉非替尼可延长东南亚EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS,提高其客观缓解率(objective response rate, ORR),减少不良反应,改善生活质量^[20-21]。亦有研究显示,与无EGFR突变的NSCLC患者相比,EGFR突变阳性NSCLC患者接受吉非替尼治疗后总体获益更多,其ORR更高(1.1%比71.2%),同时拥有更长的PFS^[20]。总而言之,吉非替尼能否延长NSCLC患者PFS和提高ORR的重要因素之一是患者是否存在EGFR突变。NEJ-002研究^[22](吉非替尼与卡铂-紫杉醇对比)和WJTOG 3405研究^[23](吉非替尼与顺铂-多西紫杉醇对比)的Ⅲ期临床试验仅在日本患者中进行。IPASS研究的Ⅲ期临床试验^[24]招募了以中国人(52%)或日本人(19%)为主的亚洲患者,但值得注意的是这项研究并不局限于EGFR突变阳性NSCLC患者。CTONG 0901研究的Ⅲ期临床试验^[25]直接比较了吉非替尼和厄洛替尼治疗中国EGFR突变阳性NSCLC患者的疗效和安全性,结果显示,接受厄洛替尼治疗的患者与接受吉非替尼治疗的患者PFS或OS没有明显差异。有意思的是,有研究者发现,接受吉非替尼治疗的日本EGFR突变阳性NSCLC患者的OS长于中国EGFR突变阳性NSCLC患者^[22, 25]。这一结果可能没有显示出吉非替尼对中国EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗效果,但提示日本医疗系统中较为完善的癌症护理可能对患者的生活质量带来益处,这也为其他国家和地区提供了参考。

2.2.2 不良反应 与传统化疗药物相比,吉非替尼会导

致EGFR突变阳性NSCLC患者发生脱发、恶心、呕吐、神经毒性症状和骨髓抑制等不良反应^[23]。相关研究结果显示,在接受吉非替尼治疗并被纳入安全性分析的607例EGFR突变阳性NSCLC患者中,仅16例(2.6%)发生了间质性肺疾病,其中3例(0.5%)死亡^[26-27]。

2.3 阿法替尼

2.3.1 治疗效果 与第一代EGFR-TKIs不同的是,阿法替尼的随机试验在更广泛的人群中进行^[28]。LUX-Lung 6研究的Ⅲ期临床试验^[29](阿法替尼与顺铂/吉西他滨对比)仅在亚洲患者(90%为中国人)中进行,而LUX-Lung 3研究的Ⅲ期临床试验^[30](阿法替尼与顺铂/培美曲塞-顺铂对比)和Ⅱb期LUX-Lung 7试验^[31](阿法替尼与吉非替尼对比)是在全球人群中进行的(72%的亚洲人群和28%的非亚洲人群)。总体而言,口服不可逆的ErbB家族阻滞剂——阿法替尼可延长晚期EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS^[29, 31-32]。

LUX-Lung 3研究结果显示,阿法替尼组EGFR突变阳性NSCLC患者的中位OS明显长于化疗组,分别为33.3个月和21.1个月;阿法替尼组伴有Del19突变的NSCLC患者中位OS也明显长于化疗组,分别为40.3个月和27.6个月^[32]。LUX-Lung 6研究结果显示,阿法替尼组EGFR突变阳性NSCLC患者的中位OS明显长于化疗组,分别为31.4个月和18.4个月;阿法替尼组伴有Del19突变的NSCLC患者中位OS也明显长于化疗组,分别为24.3个月和19.6个月^[29, 32]。由此可知,对于伴有Del19突变的NSCLC患者,阿法替尼的治疗效果优于化疗药物。LUX-Lung 3研究和LUX-Lung 7研究结果均显示,亚洲和非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者接受阿法替尼治疗后PFS相近,其接受阿法替尼治疗后OS也相近^[31-32],提示阿法替尼对所有EGFR突变阳性NSCLC患者有效。LUX-Lung 3研究还显示,伴有Del19突变的NSCLC患者接受阿法替尼治疗后其总存活率升高;有趣的是,接受阿法替尼治疗的日本EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS、OS明显长于全球总体研究人群(PFS: 13.8个月比11.1个月; OS: 46.9个月比28.2个月);且其PFS长于化疗患者,这一现象在伴有Del19突变的NSCLC患者中比伴有L858R突变的NSCLC患者中更明显^[33]。亦有其他研究显示,阿法替尼对亚洲伴有Del19突变的NSCLC患者有效^[34-35],阿法替尼一线治疗可明显延长亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS及提高其治疗安全性^[36]。因此,阿法替尼被认为是亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗。此外,在韩国进行的一项大型回顾性研究表明,在EGFR突变阳性NSCLC患者中,阿法替尼比第一代EGFR-TKIs更有效,并表现出更长的PFS^[36-37]。

2.3.2 不良反应 研究显示,与传统化疗药物相比,阿法替尼最常见的不良反应为皮疹或痤疮、腹泻和口腔炎

或口腔黏膜炎^[38]。而建立完善的不良事件管理系统可以很好地保证患者继续接受治疗,从而最大限度地从阿法替尼治疗中获益^[38]。

2.4 达克替尼

2.4.1 治疗效果 研究显示,在亚洲部分地区EGFR突变阳性NSCLC患者中,接受达克替尼治疗者比接受吉非替尼治疗者的OS长;尽管达克替尼对亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗效果优于非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者,但亚洲和非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者接受达克替尼治疗后的效果与阿法替尼相似^[39]。

2.4.2 不良反应 研究显示,接受达克替尼治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者最常见不良反应(任何级别)是腹泻(87%)、甲沟炎(62%)、痤疮样皮炎(49%)和口腔炎(44%)^[40]。

2.5 奥希替尼

2.5.1 治疗效果 与其他靶向药物不同,奥希替尼可选择性地降低EGFR-TKIs的敏感性和抑制EGFR T790M耐药突变^[41]。FLAURA研究^[41]根据PFS和OS,推荐将奥希替尼作为亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗选择。研究显示,接受奥希替尼治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS长于接受第一代EGFR-TKIs治疗的患者^[42]。然而,FLAURA研究^[43]的亚组分析表明,奥希替尼一线治疗在亚洲和非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者中可能有不同的疗效。亦有研究显示,与第一代EGFR-TKIs相比,接受奥希替尼治疗的亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS无明显延长,而非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS明显延长^[44]。此外,在整个FLAURA研究^[41]中,奥希替尼表现出的OS优势可能归因于非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者,而不是亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者,数据表明,接受奥希替尼治疗的非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的中位OS(43.3个月)长于接受奥希替尼治疗的亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者(37.1个月);与奥希替尼的结果相反,接受第一代EGFR-TKIs治疗的亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的中位OS明显长于非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者(35.8个月比24.3个月)。但FLAURA研究^[44]的亚组分析显示,在日本EGFR突变阳性NSCLC患者中,接受奥希替尼治疗与接受第一代EGFR-TKIs治疗PFS相似,并未体现出奥希替尼的优势。有趣的是,还有研究显示,接受奥希替尼治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者的OS短于接受第一代EGFR-TKIs治疗的患者^[44]。因此,奥希替尼治疗亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的效果仍有待进一步探讨。

2.5.2 不良反应 目前奥希替尼不良反应相关报道较少,其主要对呼吸系统、消化系统、心血管系统有一定影响。因此在治疗期间,要加强对患者呼吸功能的检测

及相关影像学检查,发生不良反应时应及时给予相应干预。

3 不同EGFR-TKIs治疗亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者效果的对比分析

研究显示,与第三代EGFR-TKIs(奥希替尼)相比,第一代EGFR-TKIs和第二代EGFR-TKIs在延长亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者OS、PFS方面更有效,因为其可以抑制调节性T细胞中野生型EGFR的表达^[43]。但是,目前几乎没有数据可以检验这些假设。还有研究显示,绝大多数亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者在病情进展后进行了针对性的治疗,这其中也包括FLAURA研究中所涉及的日本EGFR突变阳性NSCLC患者;在停止第一代EGFR-TKIs治疗的患者中至少有75%接受了一系列后续治疗,其中接受另一种EGFR-TKIs(不包括奥希替尼)治疗者约占49%,接受奥希替尼治疗者约占31%;奥希替尼二线治疗对亚洲和非亚洲伴有T790M耐药突变的NSCLC患者是非常有效的^[45]。尽管患者病情进展后推荐选择奥希替尼进行后续治疗的占比很高(74%),但在临床实践中患者病情进展后最常选择的治疗方法是化疗(63%),这也反映了奥希替尼靶向治疗方法的单一性^[46]。在中国EGFR突变阳性NSCLC患者中,接受奥希替尼治疗者与接受第一代EGFR-TKIs治疗者相比,PFS明显延长^[46]。一项针对中国EGFR突变阳性NSCLC患者的研究显示,与第一代EGFR-TKIs相比,接受奥希替尼治疗的患者OS较长,但没有统计学差异〔中位OS: 33.1个月比25.7个月;HR=0.85, 95%CI(0.56, 1.29)〕^[46]。

综上,与第一代EGFR-TKIs相比,第三代EGFR-TKIs可延长亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS,且在不同种族人群中有不同的疗效,但其并没有延长患者OS。

4 小结及展望

综上所述,EGFR-TKIs对亚洲和非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗效果没有明显差异。如第一代EGFR-TKIs——厄洛替尼和吉非替尼,前者主要可延长伴有Del19突变的NSCLC患者的PFS,后者则能够对EGFR突变阳性NSCLC患者的PFS和ORR产生有利的影响。在第二代EGFR-TKIs中,阿法替尼和达克替尼对亚洲和非亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗效果相似。第三代EGFR-TKIs代表药物奥希替尼对亚洲EGFR突变阳性NSCLC患者PFS的影响与第一代EGFR-TKIs相似。但是,患者对第一代EGFR-TKIs与第二代EGFR-TKIs产生耐药基因后,是否应该首选奥希替尼进行治疗仍需要进一步探讨,且目前尚缺乏比较第二代EGFR-TKIs和第三代EGFR-TKIs治疗效果的前瞻性数据,这需要更多的研究进一步补充完善。

在临床工作中,选择哪种靶向药物进行治疗,不仅依据患者的基因突变类型,而且应该考虑患者当地的医疗报销政策及个体的经济状况,从而帮助患者选取最合适的药物。虽然EGFR-TKIs序贯治疗非常有前途,但其只适用于伴有T790M突变耐药的NSCLC患者。如果可以尽快提供有效的分子诊断技术,EGFR-TKIs序贯治疗可能成为一种可行的治疗策略,特别是在奥希替尼一线治疗受到成本或其他限制的国家。这种方法是否比奥希替尼一线治疗更好是一个悬而未决的问题,需要前瞻性研究进行评估。

作者贡献:栗博文进行文章的构思与设计、可行性分析,撰写论文;李志凯、吕文发进行文献/资料收集;刘丽萍进行文献/资料整理;栗博文、刘丽萍进行论文的修订;张霄鹏负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72 (1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] DE SOUSA V M L, CARVALHO L. Heterogeneity in lung cancer [J]. *Pathobiology*, 2018, 85 (1/2): 96-107. DOI: 10.1159/000487440.
- [3] GIBSON A J W, D'SILVA A, ELEGBEDE A A, et al. Impact of Asian ethnicity on outcome in metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15 (6): 343-352. DOI: 10.1111/ajco.13234.
- [4] LI Y, LI Y W, YANG T, et al. Clinical significance of EML4-ALK fusion gene and association with EGFR and KRAS gene mutations in 208 Chinese patients with non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e52093. DOI: 10.1371/journal.pone.0052093.
- [5] TIMAR J, KASHOFER K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39 (4): 1029-1038. DOI: 10.1007/s10555-020-09915-5.
- [6] KLUGMAN M, XUE X N, HOSGOOD H D 3rd. Race/ethnicity and lung cancer survival in the United States: a meta-analysis [J]. *Cancer Causes Control*, 2019, 30 (11): 1231-1241. DOI: 10.1007/s10552-019-01229-4.
- [7] SHAH R, LESTER J F. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a clash of the generations [J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21 (3): e216-228. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.12.003.
- [8] CARBONNAUX M, SOUQUET P J, MEERT A P, et al. Inequalities in lung cancer: a world of EGFR [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47 (5): 1502-1509. DOI: 10.1183/13993003.01157-2015.
- [9] PETERS M, KIM E S, HIRSCH V. Clinical use of epidermal growth factor receptor testing in patients with advanced lung cancer by physicians: survey of US and international patterns [J]. *J Glob Oncol*, 2019 (5): 1-7. DOI: 10.1200/jgo.18.00057.
- [10] GRISTINA V, MALAPELLE U, GALVANO A, et al. The significance of epidermal growth factor receptor uncommon mutations in non-small cell lung cancer: a systematic review and critical appraisal [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 85: 101994. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101994.
- [11] PASSARO A, MOK T, PETERS S, et al. Recent advances on the role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (5): 764-773. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.12.002.
- [12] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X.
- [13] MOYER J D, BARBACCI E G, IWATA K K, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358, 774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase [J]. *Cancer Res*, 1997, 57 (21): 4838-4848.
- [14] LYNCH T J, BELL D W, SORDELLA R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (21): 2129-2139. DOI: 10.1056/NEJMoa040938.
- [15] PAEZ J G, JÄNNE P A, LEE J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304 (5676): 1497-1500. DOI: 10.1126/science.1099314.
- [16] PAO W, MILLER V, ZAKOWSKI M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (36): 13306-13311. DOI: 10.1073/pnas.0405220101.
- [17] ZHOU C C, WU Y L, CHEN G Y, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
- [18] REGALES L, BALAK M N, GONG Y X, et al. Development of new mouse lung tumor models expressing EGFR T790M mutants associated with clinical resistance to kinase inhibitors [J]. *PLoS One*, 2007, 2 (8): e810. DOI: 10.1371/journal.pone.0000810.
- [19] MERLINO G T, XU Y H, ISHII S, et al. Amplification and enhanced expression of the epidermal growth factor receptor gene

- in A431 human carcinoma cells [J]. *Science*, 1984, 224 (4647): 417-419.DOI: 10.1126/science.6200934.
- [20] KIM E S, 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.DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
- [21] ZHU Y Z, DU Y Y, LIU H, et al.Study of efficacy and safety of pulsatile administration of high-dose gefitinib or erlotinib for advanced non-small cell lung cancer patients with secondary drug resistance: a single center, single arm, phase II clinical trial [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7 (6): 663-669.DOI: 10.1111/1759-7714.12384.
- [22] 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.DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
- [23] 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 Oncol*, 2010, 11 (2): 121-128.DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
- [24] WU Y L, CHU D T, HAN B, et al.Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2012, 8 (3): 232-243. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01518.x.
- [25] YANG J J, ZHOU Q, YAN H H, et al.A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116 (5): 568-574.DOI: 10.1038/bjc.2016.456.
- [26] ASAMI K, KOIZUMI T, HIRAI K, et al.Gefitinib as first-line treatment in elderly epidermal growth factor receptor-mutated patients with advanced lung adenocarcinoma: results of a Nagano Lung Cancer Research Group study [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12 (6): 387-392.DOI: 10.1016/j.clc.2011.02.004.
- [27] TAMURA K, OKAMOTO I, KASHII T, et al.Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403) [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98 (5): 907-914.DOI: 10.1038/sj.bjc.6604249.
- [28] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al.Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (5): 577-589.DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- [29] WU Y L, ZHOU C C, HU C P, 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 Oncol*, 2014, 15 (2): 213-222.DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
- [30] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al.Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (27): 3327-3334.DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
- [31] PAZ-ARES L, TAN E H, O'BYRNE K, et al.Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase II b LUX-Lung 7 trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (2): 270-277. DOI: 10.1093/annonc/mdw611.
- [32] YANG J C, WU Y L, SCHULER M, et al.Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (2): 141-151.DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
- [33] KATO T, YOSHIOKA H, OKAMOTO I, et al.Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: subgroup analysis of LUX-Lung 3 [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106 (9): 1202-1211.DOI: 10.1111/cas.12723.
- [34] HSIEH Y Y, FANG W T, LO Y W, et al.Comparing the effectiveness of different EGFR-TKIs in patients with EGFR mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study in Taiwan [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (4): 1107-1116.DOI: 10.1002/ijc.32841.
- [35] KUAN F C, LI S H, WANG C L, et al.Analysis of progression-free survival of first-line tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring leu858Arg or exon 19 deletions [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (1): 1343-1353.DOI: 10.18632/oncotarget.13815.
- [36] TU C Y, CHEN C M, LIAO W C, et al.Comparison of the effects of the three major tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy for non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (36): 24237-24247.DOI: 10.18632/oncotarget.24386.
- [37] WU Y L, XU C R, HU C P, et al.Afatinib versus gemcitabine/cisplatin for first-line treatment of Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: subgroup analysis of the LUX-Lung 6 trial [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8575-8587.DOI: 10.2147/OTT.S160358.
- [38] YANG J C, REGUART N, BARINOFF J, et al.Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13 (6): 729-736.DOI: 10.1586/era.13.31.

- [39] NISHIO M, KATO T, NIHO S, et al. Safety and efficacy of first-line dacomitinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (5): 1724-1738. DOI: 10.1111/cas.14384.
- [40] RAMALINGAM S S, JÄNNE P A, MOK T, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (12): 1369-1378. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70452-8.
- [41] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (1): 41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662.
- [42] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (2): 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [43] MORIKAWA K, TANAKA H, ITANI H, et al. Hypothesis generative head-to-head study comparing efficacy of afatinib and osimertinib based on immunological biomarkers in Japanese NSCLC patients with EGFR mutations (heat on beat study) [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920967254. DOI: 10.1177/1758835920967254.
- [44] OHE Y, IMAMURA F, NOGAMI N, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49 (1): 29-36. DOI: 10.1093/jjco/hyy179.
- [45] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (7): 629-640. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [46] CHENG Y, HE Y, LI W, et al. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study [J]. *Target Oncol*, 2021, 16 (2): 165-176. DOI: 10.1007/s11523-021-00794-6.

(收稿日期: 2022-04-26; 修回日期: 2022-05-25)

(本文编辑: 崔丽红)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》推荐意见

慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)是我国重点防治的慢性呼吸系统疾病之一, 深入探讨慢阻肺的免疫发病机制并对其中的关键靶点进行干预可能为慢阻肺的防治提供新办法。基于目前临床常用的慢阻肺免疫调节剂相关研究证据及具有免疫治疗作用的药物研发现状和趋势, 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组提出以下4条推荐意见:

推荐意见1: 细菌溶解产物、磷酸二酯酶抑制剂、大环内酯类药物等生物、化学制剂均可通过增强机体免疫功能和提高免疫细胞活性而发挥对慢阻肺的免疫调节作用。

推荐意见2: 针对流感病毒、肺炎球菌感染等进行疫苗接种可预防慢阻肺急性加重、降低患者死亡率。

推荐意见3: 他汀类药物及维生素D等具有免疫调节作用, 对慢阻肺可能有一定的治疗作用, 但二者在慢阻肺中的应用证据较少且存在一定不良反应, 仍需进一步积累证据。

推荐意见4: 中医药复方及虫草制剂或可通过调节机体免疫功能、提高免疫细胞活性提高慢阻肺稳定期患者生活质量, 减少急性加重。

文献来源: 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组. 慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (24): 2947-2959, F01.