

• 综 述 •

EGFR-TKI 单药或联合放疗治疗非小细胞肺癌肺毒性研究进展

聂志凤^① 综述 邢力刚^② 审校

摘要 分子靶向药物表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)单药为EGFR敏感突变非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者一线治疗方案。近年来多项研究证实,其与放疗联合治疗时具有放疗增敏作用,临床研究表明其可改善晚期NSCLC患者生存且亦有可能作为无法耐受放化疗时的替代方案。EGFR-TKI单药治疗肺毒性发生率较低但死亡率较高,与放疗联合时肺毒性发生概率不一,本文将结合相关文献围绕EGFR-TKI类药物单药或联合放疗治疗时肺毒性发生状况做一综述,为联合治疗方案的安全性提供参考。

关键词 EGFR-TKI 放疗 肺毒性 非小细胞肺癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.11.217

Pulmonary toxicity related to EGFR-TKI monotherapy or its combination with radiation as treatment for non-small cell lung cancer

Zhiefeng NIE¹, Ligang XING²

Correspondence to: Ligang XING; E-mail: xinglg@medmail.com.cn

¹School of Medicine and Life Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan 250022, China; ²Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University Jinan 250117, China

Abstract Monotherapy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) serves as the first-line treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutation. Pre-clinical studies confirmed that TKIs can increase radiation sensitivity. Clinical studies confirmed that EGFR-TKI combined with radiotherapy may improve survival of patients and can be used as alternative to chemoradiotherapy. Pulmonary toxicity induced by EGFR-TKIs monotherapy features low incidence rate but high mortality rate, and the incidence rate varies when TKIs is combined with radiotherapy. In this review, we summarise related literature on pulmonary toxicity in EGFR-TKI monotherapy or its combination with radiotherapy for advanced NSCLC. This study can serve as reference for safety of this combined therapy.

Keywords: EGFR-TKI, radiotherapy, pulmonary toxicity, NSCLC

西方和亚洲晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中分别有10%~15%和40%存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变^[1-2],对于这类人群,EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKIs)为其标准治疗方案。迄今为止,EGFR-TKIs已研发至第三代。第一代药物有吉非替尼、厄洛替尼,为针对EGFR酪氨酸激酶位点19外显子缺失和21外显子突变的可逆抑制剂。第二代药物有阿法替尼和dacomitinib,为针对多个EGFR酪氨酸激酶位点和ErbB家族位点突变的不可逆抑制剂。第三代药物有AZD9291、CO-1686等,为针对耐药突变的高选择性不可逆抑制剂。近期多项研究表明EGFR-TKI具有放疗增敏作用^[3-4]。临床研究中两者联合应用效果不一,随着研究的深入和对人群的选择性干预,该方案初见成效^[5-7]。

无论是TKI单药治疗还是与放疗联合治疗,肺毒性[影像和病理学表现为间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD),包括肺炎和肺纤维化],是临床非常关注的问题,但目前国内外尚缺乏单药或联合治疗所致肺毒性的系统研究和阐述。本文将结合相关文献围绕TKI单药或联合放疗时肺毒性发病率、危险因素、临床表现、预后等方面做一综述。

1 EGFR-TKI 单药治疗肺毒性

第一代EGFR-TKI类药物吉非替尼于2002年5月在日本上市,2003年被美国食品与药品监督管理局(FDA)批准应用于NSCLC的治疗。吉非替尼最常见的不良反应为痤疮样皮疹和腹泻,ILD是极罕见但严重的不良反应,致死率较高。自2002年5月在日本上市到2003年4月,约28 300例患者接受吉非替尼治疗,616例(2.2%)发生药物性ILD,其中246例因ILD死亡,病死率高达40%。此后进一步统计分析

作者单位:①济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院(济南市250022);②山东省肿瘤医院放疗科十病区

通信作者:邢力刚 xinglg@medmail.com.cn

24 000 例接受吉非替尼治疗的美国患者,其中 86 例(0.36%)发生 ILD,14 例死于 ILD,病死率约为 16.3%,其他国家 14 500 例接受吉非替尼治疗的患者,51 例(0.35%)发生 ILD,8 例死于 ILD,病死率约为 15.7%^[8-9]。Shi 等^[10]纳入 17 个随机对照试验共 5 435 例患者进行 Meta 分析,结果显示日本患者因吉非替尼所致 ILD 是非日本患者的 2.3 倍。程军等^[11]的 Meta 分析发现既往有胸部放疗史或放射性肺炎 ILD 死亡风险较高。另一种药物厄洛替尼于 2004 年 11 月 18 日被 FDA 批准用于 NSCLC 的治疗。厄洛替尼自上市以来,其所致 ILD 也有诸多报道^[12-13]。皮疹和腹泻是厄洛替尼最常见的不良反应,ILD 症状发生于患者接受厄洛替尼治疗后 5 d~9 个月(中位时间 47 d),发生率约为 0.8%^[13],且大多数病例接受厄洛替尼治疗前有放化疗病史、肺实质性病变、肺部感染、肺转移性病变。

第二代 EGFR-TKI 药物阿法替尼在美国于 2013 年被 FDA 批准用于 EGFR 19 外显子缺失和 21 外显子突变的晚期 NSCLC 的一线治疗。阿法替尼的不良反应较一代 TKI 多见,LUX-Lung 一系列的临床研究中,其报道的常见 3 或 4 级不良反应为皮疹/痤疮、腹泻、甲沟炎等^[14-16]。其中 LUX-Lung2^[15]中报道仅 1 例疑似药物相关性 ILD 致死患者,ILD 发病率约为 0.8%。另有一项报道对 LUX-Lung3 日本亚群进行了分析^[16],54 例服用阿法替尼的患者中 2 例(3.7%)发生 ILD,其中 1 例为 3 级以上 ILD,停用药物并使用激素和抗生素治疗后恢复,1 例为 1 级 ILD,未经任何治疗病情好转。另一项 Meta 分析^[17]表明,EGFR-TKI 药物相关性 ILD 总发病率和 3 级以上发病率分别为 1.6% 和 0.9%,病死率为 13.0% (95% CI: 7.6%~21.6%)。dacomitinib 为另一种二代 TKI,其常见的剂量限制不良反应为皮疹和口腔炎^[18],目前尚无 dacomitinib 所致的 ILD 报道。

第三代 EGFR-TKI 类药物 AZD9291 被 FDA 批准用于治疗 EGFR T790M 突变阳性转移性 NSCLC 的治疗。有研究提示^[19],以 222 例 EGFR 突变阳性且 EGFR-TKIs 获得性耐药的 NSCLC 患者作为研究对象。结果显示其最常见的药物相关不良反应为皮疹(40%)、腹泻(47%)、恶心(22%)等。在 80 mg/d 的剂量下,严重(3~5 级)药物相关不良反应<4%。222 例患者中有 6 例患者可能为疑似发生间质性肺炎(2.7%),其中 2 例为非东亚裔患者,4 例为非东亚裔患者,其中 1 例患者为重度 ILD,无死亡病例。CO1686 为另一种 EGFR 第三代药物,被 FDA 批准用于 EGFR 突变患者发生 T790M 突变后的二线治疗方案。Sequist 等^[20]将既往采用 EGFR-TKIs 治疗后出现疾病进

展的 T790M 突变患者作为受试对象,药物不良反应主要包括高血糖(47%)、腹泻(22%)等,3 级以上不良反应主要为高血糖(22%),无肺毒性报道。

2 EGFR-TKI 联合放疗的肺毒性

EGFR-TKI 联合放疗疗效和安全性尚不完全清晰。目前应用于该方案研究的 TKI 药物主要为吉非替尼和厄洛替尼,现将已有的临床研究结果综述如下。

Rothschild 等^[21]报道了一项多中心 I 期吉非替尼联合胸部放疗的研究结果。试验分为两步:第一步,5 例患者接受吉非替尼(250 mg)1 周后开始放疗(63 Gy),并评估联合方案安全性;第二步,9 例患者接受吉非替尼联合放疗同步每周服用顺铂(35 mg/m²)。研究结果表明 14 例患者中共 2 例(14%)发生 2 级肺炎,无死亡病例发生。Okamoto 等^[5]纳入 9 例Ⅲ期不可切除 NSCLC 患者,服用吉非替尼(250 mg/d)14 d,第 15 d 开始行胸部三维适形放疗技术,放射剂量为>20 Gy 的相对肺体积 35%。9 例患者中仅 4 例接受吉非替尼同步放疗并取得了较好的临床效果且无 ILD 发生。本研究共 7 例患者接受吉非替尼联合胸部放疗,2 例(28%)患者分别发生 1 级(14%)和 3 级(14%)肺炎。鉴于日本既往使用吉非替尼的患者 ILD 发病率高于其他国家,且本次试验入组病例较少,作者结合了另一项主要针对联合方案的肺毒性的研究^[22],讨论本次研究的肺毒性。该项研究纳入 38 例Ⅲ期肺癌患者,使用顺铂(80 mg/d,第 1、22 d)联合长春瑞滨(25 mg/m²,第 1、8、22、29 d)诱导化疗后进行吉非替尼(250 mg/d,第 43 天开始至 1 年结束)治疗和胸部放疗(60 Gy/次,第 57~98 d)。共 9 例(26%)患者发生肺炎,其中 1 级 7 例(20%),2 级 1 例(3%),3 级 1 例(3%)。23 例患者完成计划方案的所有治疗,且无 2 级以上肺炎发生。以上两组研究中 TKI 联合放疗方案在日裔患者中耐受,联合方案肺毒性风险并未增加。近期 Lilenbaum 等^[23]报道了一项Ⅱ期化疗诱导后厄洛替尼联合放疗治疗高危Ⅲ期 NSCLC 的研究。试验共纳入 78 例患者,行 2 个周期的卡铂/紫杉醇化疗后于第 7 周行厄洛替尼(250 mg/d)联合胸部调强放疗(2 Gy/d,5 次/周,共 33 次)。研究结果表明 3~4 级不良反应低于 10%,其中 1 例患者发生肺炎,ILD 发生概率为 1%。

我国也有诸多关于 TKI 药物联合放疗方案的临床研究。Zhuang 等^[24]针对放疗联合 EGFR-TKI 药物的肺毒性开展一项临床研究。纳入ⅢA~Ⅳ期不能行手术治疗并接受胸部放疗联合厄洛替尼的 NSCLC 患者,发生 2 级以上肺炎为研究终点。24 例患者中共 9 例(37.5%)发生了 2 级以上肺炎,其中 2 例(16.7%)

为2级放射性肺炎,2例(8.3%)为3级肺炎,3例(12.5%)为5级肺炎。3例发生5级肺炎的患者在放疗过程中或放疗结束第2天至3周开始出现肺炎,并在1周至2个月内死亡,病死率为33%。该报告中列出3例死亡患者的详细资料,其中患者放疗指标均控制在合理范围内。入组的患者年龄范围为33~85岁,死亡患者年龄均在65岁以上,高龄患者耐受力差,这可能成为联合方案所致肺毒性的高危因素。从患者CT图像上看,该3例患者治疗前肺组织基础状态尚可。Wang等^[6]入组26例Ⅲ~Ⅳ期NSCLC患者,入组标准为女性、非吸烟、腺癌或EGFR基因检测具有敏感性突变(19/21外显子突变);患者接受个体化放疗联合厄洛替尼(150 mg/d)或吉非替尼(250 mg/d)方案治疗,在其报道的治疗相关的毒性中有9例(35%)患者发生肺炎,其中3级肺炎患者1例(4%)。有3例(12%)患者发生1~2级的肺纤维化,无死亡病例。Chang等^[7]一项研究中对25例Ⅲb期/Ⅳ期使用EGFR-TKI同步放疗治疗的非鳞NSCLC患者进行了回顾性分析,患者在厄洛替尼或吉非替尼治疗有效情况下联合使用断层放疗技术进行40~50 Gy/16~20 f的放疗,25例患者中有21例(84%)发生了治疗相关性ILD,其中1/2级肺炎18例,3级1例,5级2例。该试验中治疗相关性ILD为最严重的不良反应,其中1例3级肺炎住院治疗,另2例5级肺炎患者死亡,病死率为9.5%。2例死亡患者中1例患者的右肺平均受照剂量为17.7 Gy, V5为87%, V20为31.5%。左肺平均受照剂量为7.28 Gy, V5为75%, V20为2%。另外1例患者右肺平均受照剂量为8.74 Gy, V5为64%, V20为8%。左肺平均受照剂量为15.83 Gy, V5为75%, V20为35%。2例患者受照射侧V20均大于30%, TKI联合放疗模式下V20耐受剂量大于30%时是否会加重放射性肺炎有待进一步研究。另有一项多中心合作的二线吉非替尼/厄洛替尼联合放疗方案的临床研究^[25], 纳入316例NSCLC患者, 106例患者接受吉非替尼/厄洛替尼联合放射治疗, 210例患者接受单药治疗。该项研究中1~2级ILD在两组均有发生, 其中联合组16例(15.1%)和单药组21例(10%)患者发生ILD, 该项研究对单药组和联合组的肺毒性进行了统计学分析, 结果为两组差异无统计意义, 联合治疗并未增加单纯TKI的肺毒性。

3 小结

在EGFR-TKI全球的临床研究和上市应用中TKI相关性肺毒性(ILD)是发生率较低但致死率较高的严重不良反应。其发病率呈现明显的地域差异, 在日本其发病率为1%~7%, 而在世界其他国家仅0.3%。其病死率较高, 为10%~30%不等。第三代药

物临床报道的ILD发生概率为2.7%, 无3级及死亡病例, 鉴于其尚未广泛应用临床, 肺毒性仍不能忽视。根据目前各项临床研究, EGFR-TKI联合放疗方案相比单纯TKI是否会增加患者肺毒性尚不能定论。因为相比单药TKI肺毒性的临床统计数据(纳入病例数为数千), 联合治疗方案尚无针对肺毒性的大样本统计结果, 各项临床研究纳入病例数在几十到几百不等, 这使联合治疗方案所致肺毒性发病率(1%~80%)和病死率(约33%)差异性较大。联合方案肺毒性的危险因素与既往统计的单药TKI肺毒性似乎有所不同。日本的两项临床研究中治疗相关性肺毒性并未明显高于其他国家, 这与报道的TKI单药治疗所致肺毒性的危险因素不同。Zhuang等^[24]的研究中3例死亡患者年龄均为65岁以上, 高龄可能为联合方案肺毒性致死的高危因素。Chang等^[7]的回顾性研究资料提示V20等可能与该方案肺毒性有关。关于联合方案肺毒性危险因素尚缺乏详细的临床数据和大样本的统计分析。无论是单药还是联合方案所致严重肺炎或肺纤维化, 激素和抗炎是目前的主要治疗方法, 但较难治愈。因此, 针对肺毒性仍以预防为主。在TKI药物研究探索中应同时关注肺毒性, 进行基础研究和大量样本的统计分析, 选择适宜人群和优化治疗方案。

参考文献

- [1] Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(11):760-774.
- [2] Shi Y, Au JS, Thongprasert 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.
- [3] Zhang S, Zheng X, Huang H, et al. Afatinib increases sensitivity to radiation in non-small cell lung cancer cells with acquired EGFR T790M mutation[J]. Oncotarget, 2015, 6(8):5832-5845.
- [4] Kriegs M, Gurtner K, Can Y, et al. Radiosensitization of NSCLC cells by EGFR inhibition is the result of an enhanced p53-dependent G1 arrest[J]. Radi Oncol, 2015, 115(1):120-127.
- [5] Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, et al. Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor[J]. Lung Cancer, 2011, 72(2):199-204.
- [6] Wang J, Xia TY, Wang YJ, et al. Prospective study of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors concurrent with individualized radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81:e59-e65.
- [7] Chang CC, Chi KH, Kao SJ, et al. Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer: a mono-institutional experience[J]. Lung Cancer, 2011, 73(2):189-194.

- [8] Nishimura T, Tada H, Nakagawa M, Teramukai S, Matsui S, Fukushima M. Lessons from gefitinib-induced interstitial lung disease in Japan: Problems in approval, pharmacovigilance, and regulatory decision-making procedures. *Pharmacy Practice*, 2006, 4(4):168-178.
- [9] Evans TL. Highlights from the tenth world conference on lung cancer[J]. *The Oncologist*, 2004, 9(2):232-238.
- [10] Shi L, Tang J, Tong L, et al. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2): 231-239.
- [11] Cheng J, Ye GS. Analysis of 49 cases of interstitial lung disease caused by gefitinib[J]. *Chin J New Drugs Clin Reme*, 2016, 35(2): 145-148.[程军,叶根深.吉非替尼致间质性肺病 49 例文献分析[J].中国新药与临床杂志,2016,35(2):145-148.]
- [12] Mangla A, Agarwal N, Carmel C, et al. Erlotinib induced fatal interstitial lung disease in a patient with metastatic non-small cell lung cancer: case report and review of literature[J]. *Rare Tumors*, 2016, 8(3):6410.
- [13] Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets[J]. *The Oncologist*, 2005, 10(7):461-466.
- [14] Wu Y, Zhou C, Hu C, 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.
- [15] Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial[J]. *The Lancet Oncol*, 2012, 13(5):539-548.
- [16] Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3342-3350.
- [17] Qi WX, Sun YJ, Shen Z, et al. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials[J]. *J Chemo*, 2015, 27(1):40-51.
- [18] Lacouture ME, Keefe DM, Sonis S, et al. A phase II study (ARCHER 1042) to evaluate prophylactic treatment of dacomitinib-induced dermatologic and gastrointestinal adverse events in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(9):1712-1718.
- [19] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1689-1699.
- [20] Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1700-1709.
- [21] Rothschild S, Bucher SE, Bernier J, et al. Gefitinib in combination with irradiation with or without cisplatin in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a phase I trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(1):126-132.
- [22] Niho S, Ohe Y, Ishikura S, et al. Induction chemotherapy followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced adenocarcinoma of the lung: a multicenter feasibility study (JCOG 0402)[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(9):2253-2258.
- [23] Lilenbaum R, Samuels M, Wang FM, et al. A Phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III non-small cell lung cancer: results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG)[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1):143-147.
- [24] Zhuang H, Yuan Z, Chang JY, et al. Radiation pneumonitis in patients non-small-cell Lung cancer treated with erlotinib concurrent with thoracic radiotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(6):882-885.
- [25] Department of radiation oncology, department of oncology. Clinical studies on conformal radiotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in second-line treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Trop J Pharmace Res*, 2016, 15(5):1053-1060.

(2017-02-24 收稿)

(2017-05-12 修回)

(编辑:杨红欣 校对:孙喜佳)



作者简介

聂志凤 专业方向为胸部肿瘤的放射治疗。

E-mail: 15665792917@163.com