

埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价

旷琛^{1*}, 陈敏², 毛棉³, 蒋学华^{1#}(1. 四川大学华西药学院临床药学与药事管理学系, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院, 成都 610041; 3. 四川省肿瘤医院, 成都 610041)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1219-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.22

摘要 目的: 系统评价埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性, 以为临床提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库, 收集埃克替尼(试验组)对比吉非替尼或厄洛替尼(对照组)治疗晚期NSCLC的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取, 并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后, 采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入5项RCT, 合计513例患者。Meta分析结果显示, 两组患者有效率[OR=1.19, 95%CI(0.79, 1.78), $P=0.40$]、疾病控制率[OR=1.01, 95%CI(0.69, 1.50), $P=0.94$]、腹泻发生率[OR=0.68, 95%CI(0.45, 1.03), $P=0.07$]比较, 差异均无统计学意义; 试验组患者皮疹发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义[OR=0.69, 95%CI(0.48, 0.99), $P=0.04$]。结论: 埃克替尼治疗晚期NSCLC的疗效与吉非替尼或厄洛替尼相当, 但皮疹的发生率低于吉非替尼或厄洛替尼。

关键词 埃克替尼; 吉非替尼; 厄洛替尼; 非小细胞肺癌; 系统评价

Systematic Review of Icotinib in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

KUANG Chen¹, CHEN Min², MAO Mian³, JIANG Xuehua¹(1. Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China Second Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Tumor Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy and safety of icotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CBM, CJFD and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about icotinib (test group) versus gefitinib or erlotinib (control group) in the treatment of advanced NSCLC. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 software after data extractions and quality evaluation with Cochrane 5.1.0 systematic review manuals. RESULTS: Totally 5 RCT were enrolled, involving 513 patients. Results of Meta-analysis showed there were no significant differences in the total effective rate [OR=1.19, 95%CI (0.79, 1.78), $P=0.40$], the disease control rate [OR=1.01, 95%CI (0.69, 1.50), $P=0.94$] and the incidence of diarrhea [OR=0.68, 95%CI (0.45, 1.03), $P=0.07$] between 2 groups; the incidence of rash in test group was significantly lower than control group, the difference was statistically significant [OR=0.69, 95%CI (0.48, 0.99), $P=0.04$]. CONCLUSIONS: The clinical efficacy of icotinib versus gefitinib or erlotinib in the treatment of NSCLC is equivalent, but it can reduce the incidence of rash.

KEYWORDS Icotinib; Gefitinib; Erlotinib; Non-small cell lung cancer; Systematic review

中国肿瘤防治办公室相关数据显示, 2005年我国肺癌发病率为男性49/10万, 女性29.9/10万, 肺癌病死率在过去30年内上升了465%, 已位列我国恶性肿瘤死亡原因首位, 预计到2025年, 我国肺癌患者将达到100万例, 成为世界第一肺癌大国^[1]。85%以上的肺癌为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中70%~80%患者在确诊时已为晚期, 其治疗手段仍以化疗为主, 通常采用标准含铂药物联合其他药物治疗, 如长春瑞滨联合顺铂, 紫杉醇联合卡铂等, 但其有效

率仅为25%~35%, 中位生存期8~10个月, 1年生存率不足40%^[2-3]。表皮细胞生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的研发和应用为进入瓶颈期的NSCLC治疗带来了希望, NSCLC进入了靶向治疗时代^[4]。

EGFR-TKI包括吉非替尼、厄洛替尼及埃克替尼等。美国国立综合癌症网络(NCCN)《非小细胞肺癌临床实践指南》(2011年版)^[5]中将吉非替尼和厄洛替尼列为治疗晚期NSCLC的二线药物。埃克替尼(Icotinib)是我国自主成功研发的亚洲第一个EGFR-TKI, 2011年6月由国家食品与药品监督管理局(CFDA)批准用于晚期NSCLC的二线治疗^[6]。埃克替尼上市时间相对吉非替尼(2003年)、厄洛替尼(2004年)短, 临床研究较少, 且NCCN暂未收录埃克替尼二线治疗晚期NSCLC的适应证。因此, 本研究采用Meta分析的方法, 系统评价了埃克

* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 0851-85951753。E-mail: 362774462@qq.com

通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药动学与药物制剂生物等效性评价、药物新制剂的设计与评价、临床药学教育。电话: 028-85503024。E-mail: jxh1013@vip.163.com

替尼对比吉非替尼或厄洛替尼治疗晚期NSCLC的疗效和安全性,以更好的评价埃克替尼的临床疗效,为完善临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 ①年龄 ≥ 18 岁、病理学确诊为晚期NSCLC,肿瘤分期ⅢB~Ⅳ期,接受化疗但肿瘤无法根治者;②至少有一个肿瘤病灶可测量;③无法耐受化疗或标准化疗方案治疗失败者;④预计生存期 ≥ 8 周,器官功能未严重受损者;⑤仅使用EGFR-TKI进行治疗者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予埃克替尼;对照组患者给予吉非替尼或厄洛替尼。

1.1.4 结局指标 根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版判定疗效^[7],包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。结局指标包括:①有效率,有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$;②疾病控制率,疾病控制率=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$;③不良反应发生率,包括皮疹发生率、腹泻发生率。

1.1.5 排除标准 ①研究对象不符合纳入标准的研究;②重复发表的文献;③疗效判定指标不规范或未说明的RCT。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2014年8月。采用主题词和自由词相结合的方式检索,英文检索词包括“Randomized controlled trial”“Non-small cell lung cancer”“NSCLC”“Icotinib”“Conmana”“BP-1096”“BPI-2009H”;中文检索词包括“非小细胞肺癌”“埃克替尼”“凯美纳”。同时,手工检索相关文献的参考文献以获得相关研究。

1.3 资料提取与质量评价

两位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量,意见不一致时则讨论或经由第三方裁定。资料提取表内容包括以下项目:患者例数、发表年份、性别、年龄、肿瘤分期、干预措施、随访时间与结局指标等。纳入研究的方法学质量采用Cochrane系统评价员手册5.1.0^[8]针对RCT的偏倚风险评估工具进行评价,共包括6个方面:(1)随机方法;(2)分配隐藏;(3)采用盲法;(4)数据完整性;(5)选择性报道偏倚;(6)其他偏倚来源。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”“否”“不清楚”的判断。“是”指方法描述清楚且正确,或资料完整,或无选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性低;“否”指方法使用不当,或未能使用隐藏分组,或资料不完整,或存在选择性报告偏倚及其他偏倚等,表明发生偏倚的可能性高;“不清楚”指文中未描述,情况不详,表明发生偏倚可能性的程度不明确。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件、应用M-H法、Peto法进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR),计量资料采用相对危险度(RR)和95%置信区间(CI)为效应分析统计量,并绘制森林图。采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验,若各研究间有统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),则对异质性来源进行分析,在排除明显临床异质性后,采用随机效应模型进行Meta分析;反之,则采用固定效应模型合并效应量分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,最初共检索到文献288篇,剔除重复发表的文献后剩余188篇,阅读文献标题和摘要初步筛选出98篇,排除研究对象不符合的文献84篇,阅读全文复筛后排除9篇,最终纳入5篇(项)RCT^[9-13],合计513例患者,其中中文文献4篇^[9-10,12-13],英文文献1篇^[11]。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

方法学质量评价结果见表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	n		男性/女性,例		年龄,岁		肿瘤分期	干预措施		随访时间	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组		
陈建华(2011) ^[9]	6	6	11/1		39~69		ⅢB/Ⅳ	埃克替尼 125 mg,口服,每日3次	吉非替尼 250 mg,口服,每日1次	截至2011年8月	①②③
陈建华(2012) ^[10]	14	14	10/4	12/2	≥ 18		ⅢB/Ⅳ	埃克替尼 125 mg,口服,每日3次	吉非替尼 250 mg,口服,每日1次	20个月	①②③
Shi YK(2013) ^[11]	200	199			50~62	50~64	ⅢB/Ⅳ	埃克替尼 125 mg,口服,每日3次	吉非替尼 250 mg,口服,每日1次	30个月	①②③
林文霞(2014) ^[12]	24	24	30/18		54~78		ⅢB/Ⅳ	埃克替尼 125 mg,口服,每日3次	吉非替尼 250 mg,口服,每日1次	2年	①②③
黄英(2014) ^[13]	13	13	8/5	10/3	70.2	71.8	Ⅳ	埃克替尼 125 mg,口服,每日3次	厄洛替尼 150 mg,口服,每日1次	未提及	①②③

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Methodological quality evaluation results of included studies

第一作者及发表年份	n		男性/女性,例		年龄,岁		肿瘤分期	干预措施		随访时间	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组		
陈建华(2011) ^[9]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
陈建华(2012) ^[10]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Shi YK(2013) ^[11]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
林文霞(2014) ^[12]	是	不清楚	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	是
黄英(2014) ^[13]	是	不清楚	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	是

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 5项研究(509例患者)均报道了有效率^[9-13],各研究间无统计学异质性($P = 0.63, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者有效率比较差异无统计学意义[OR = 1.19, 95% CI(0.79, 1.78),

$P = 0.40$]。

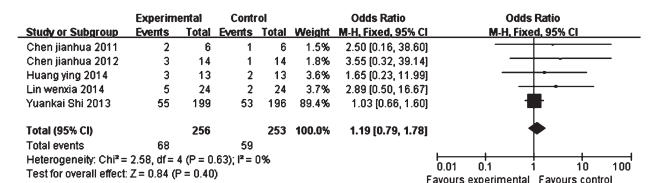


图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plots of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

2.3.2 疾病控制率 5项研究(509例患者)均报道了疾病控制率^[9-13],各研究间无统计学异质性($P = 1.00, I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者疾病控制率比较差异无统计学意义[OR =

1.01, 95% CI(0.69, 1.50), $P=0.94$ 。

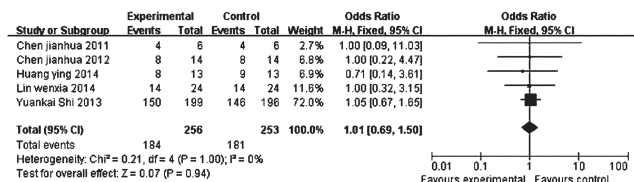


图2 两组患者疾病控制率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plots of Meta-analysis of disease control rate in 2 groups

2.3.3 皮疹发生率 4项研究(501例患者)报道了皮疹发生率^[10-13],各研究间无统计学异质性($P=0.86, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者皮疹发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.69, 95% CI(0.48, 0.99), $P=0.04$]。

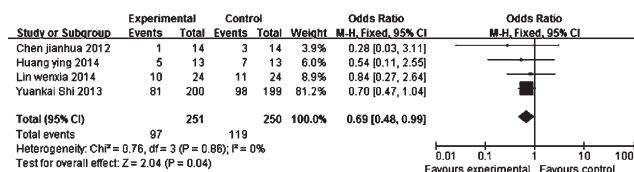


图3 两组患者皮疹发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of rash in 2 groups

2.3.4 腹泻发生率 4项研究(501例患者)报道了腹泻发生率^[10-13],各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者腹泻发生率比较差异无统计学意义[OR=0.68, 95% CI(0.45, 1.03), $P=0.07$]。

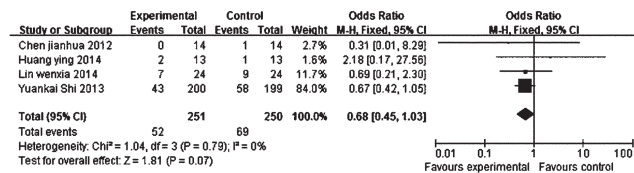


图4 两组患者腹泻发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of the incidence of diarrhea in 2 groups

2.4 敏感性分析

本研究采用不同分析模型、统计分析方法对有效率的Meta分析结果进行敏感性分析,详见表3。应用Rev Man 5.0统计软件变换固定效应模型或随机效应模型,得到的合并OR、合并RR及其95%CI结果与Meta分析结果基本一致,表明Meta分析结果稳定。

表3 两组患者有效率的敏感性分析

Tab 3 Sensitivity analysis of effective rate in 2 groups

模型	统计方法	OR(95%CI)	RR(95%CI)
固定效应模型	Peto法	1.19 (0.79, 1.78)	
	M-H法	1.19 (0.79, 1.78)	1.14 (0.84, 1.54)
随机效应模型	M-H法	1.18 (0.78, 1.77)	1.11 (0.82, 1.50)

3 讨论

EGFR是表皮生长因子受体(ErbB)家族的成员之一,是原癌基因c-erbB1的表达产物,作为新型小分子抗肿瘤药物^[14],

EGFR-TKI作用机制在于抑制EGFR自身磷酸化,阻断肿瘤细胞生长、增殖所需的信号传导通路,进而抑制肿瘤细胞增殖,达到靶向治疗的效果^[15]。EGFR-TKI对肿瘤细胞选择性高,对正常细胞毒性低,通常无常规化疗药物导致的骨髓抑制等不良反应,其不良反应多表现为皮疹和腹泻。患者对于该药的耐受性、依从性均较好。

吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼均为喹唑啉家族复合物,核心结构相似。埃克替尼与厄洛替尼的生物活性相似,均略强于吉非替尼^[16-18]。吉非替尼和厄洛替尼的半衰期分别为40~44 h^[19]和18.9 h^[20],每日给药1次;埃克替尼的半衰期为6~8 h,每日需给药3次^[21-23]。此外,吉非替尼和厄洛替尼的药动学数据来自西方肺癌患者,而埃克替尼来自中国肺癌患者,因此半衰期的差异与人种的关系尚需进一步的研究证实。吉非替尼和厄洛替尼主要的代谢酶是细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4,而埃克替尼主要的代谢酶是CYP2E1和CYP3A4,其中CYP2E1略强于CYP3A4,因此代谢酶与半衰期的关系也有待进一步的研究证实。安全性方面,剂量递增研究结果显示,亚裔患者中吉非替尼的有效剂量范围,即治疗窗口为225~700 mg(每日1次)^[19],厄洛替尼仅有西方患者的数据,其治疗窗口为100~150 mg(每日1次)^[20],而埃克替尼的治疗窗口为100~625 mg(每日3次)。埃克替尼的治疗窗口更宽,一般认为埃克替尼的安全性优于吉非替尼,而吉非替尼的安全性优于厄洛替尼。

本次系统评价共纳入5项RCT,合计513例患者。Meta分析结果显示,两组患者有效率、疾病控制率、腹泻发生率比较,差异均无统计学意义;试验组患者皮疹发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。这说明,埃克替尼与吉非替尼或厄洛替尼治疗晚期NSCLC的疗效相当,但皮疹发生率低于吉非替尼、厄洛替尼。

有研究表明,EGFR-TKI的临床受益率与患者的临床特性和分子特性具有相关性,人种差异显著,将近40% NSCLC的亚裔患者存在EGFR基因敏感突变,因此亚裔人群是EGFR-TKI优势人群,尤其是不吸烟的女性患者。本研究纳入的患者均为亚裔人群,主要是中国人群,因此研究结果对中国人群借鉴意义较强。但是,本次Meta分析也存在一定的局限性:埃克替尼对比厄洛替尼的研究只有1项,暂无法单列进行评估,因此未进行埃克替尼与吉非替尼、埃克替尼与厄洛替尼的分别比较,也未进行两两比较。由于吉非替尼和厄洛替尼均属于同类药物,故将两药列入对照组,且也未进行亚组分析。此外,纳入研究的数量不足,质量较低,故此结论尚需大样本、高质量的RCT进一步验证^[24]。

参考文献

- [1] Peto R, Darby S. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies[J]. *BMJ*, 2000, 321(7 257):323.
- [2] Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer[J].

J Clin Oncol, 2009, 27(36): 6 251.

- [3] Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, *et al.* Non-small cell lung cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(7): 740.
- [4] 陈鹏, 李凯, 王长利, 等. 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效及不良反应评价[J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(12): 947.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology-non-small cell lung cancer guideline [EB/OL]. [2011-07-28]. <http://www.nccn.org>.
- [6] 曹喆, 庄亮, 陈元. 表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂耐药机制研究进展[J]. *癌症进展*, 2009, 7(6): 622.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Euro J Cancer*, 2009, 45(2): 228.
- [8] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [EB/OL]. [2011-03-24] [2015-03-15]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [9] 陈建华, 罗永忠, 王伟, 等. 盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌Ⅲ期临床试验[J]. *肿瘤药学*, 2011, 1(5): 441.
- [10] 陈建华, 罗永忠, 王伟, 等. 盐酸埃克替尼与吉非替尼治疗化疗失败的非小细胞肺癌28例[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(17): 2 056.
- [11] Shi YK, Zhang L, Liu XQ, *et al.* Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953.
- [12] 林文霞, 章丽娟. 埃克替尼治疗非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *中国基层医药*, 2014, 21(1): 106.
- [13] 黄英. 盐酸埃克替尼与厄洛替尼治疗化疗失败的晚期肺癌的临床观察[J]. *中外医疗*, 2014, 33(6): 8.
- [14] Ranson M, Hammond LA, Ferry D, *et al.* ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2 240.
- [15] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2 149.
- [16] 谭芬来, 张力, 赵琼, 等. 国家一类新药盐酸埃克替尼的疗效与临床评价[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(18): 1 691.
- [17] Sun Y, Shi Y, Zhang L, *et al.* A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGEN) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 7 522.
- [18] Cataldo VD, Gibbons DL. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10): 947.
- [19] Baselga J, Rischin D, Ranson M, *et al.* Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21): 4 292.
- [20] Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, *et al.* Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3 267.
- [21] Liu DY, Jiang J, Hu P, *et al.* Quantitative determination of icotinib in human plasma and urine using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography B*, 2009, 877(30): 3 781.
- [22] Ren GJ, Zhao YY, Zhang L, *et al.* Tumor gene mutations and messenger RNA expression: correlation with clinical response to icotinib hydrochloride in non-small cell lung cancer [J]. *Chin Med J*, 2011, 124(1): 19.
- [23] Zhao Q, Shen TJ, Xu N, *et al.* Phase I study of icotinib hydrochloride (BPI-2009H), an oral EGFR tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced NSCLC and other solid tumors [J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(2): 195.
- [24] 李莎, 王芳, 房秀梅, 等. 格列吡嗪对比瑞格列奈治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(18): 2 517.

(收稿日期: 2015-10-29 修回日期: 2016-02-02)

(编辑: 刘明伟)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅