

Research Progress of TCM Combined with EGFR-TKI Drugs in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Wentao Guo, Weizhen Shou

Department of Thoracic Surgery, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
Email: gwt.gwt.gwt@163.com

Received: Apr. 7th, 2020; accepted: Apr. 22nd, 2020; published: Apr. 29th, 2020

Abstract

In recent years, lung cancer incidence and mortality of cancer at first, but the vast majority of patients in the first option is already late, loses the chance of radical surgery treatment, fractionation is recommended as a line, although their effectiveness is objective, has now entered the platform period, targeted therapy has become a preferred treatment, there is still a certain side effect and drug resistance, and traditional Chinese medicine because of its unique system of syndrome differentiation and the characteristic of the attenuated synergies, can alleviate the corresponding side effects, so the curative effect of combination therapy will be better. In this paper, the research progress of egfr-tki drugs and the clinical research of traditional Chinese medicine combined with targeted therapy will be comprehensively described, providing a theoretical basis for the integrated treatment of traditional Chinese and western medicine.

Keywords

Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, EGFR-TKI, Chinese Medicine, Efficacy Enhancing and Toxicity Reducing

中医药联合EGFR-TKI类药物治疗晚期非小细胞肺癌研究进展

郭文韬, 寿伟臻

上海中医药大学附属龙华医院, 胸外科, 上海
Email: gwt.gwt.gwt@163.com

收稿日期: 2020年4月7日; 录用日期: 2020年4月22日; 发布日期: 2020年4月29日

摘要

近年来,肺癌发病率及死亡率高居癌症首位,但绝大多数患者在首诊时已经是晚期,失去手术根治治疗的机会,辅助放化疗作为一线推荐,其疗效虽然客观,但现已进入平台期,靶向治疗日益成为首选治疗手段,但仍然存在一定毒副作用及耐药性,而中医学因其特有的辨证论治体系以及增效减毒的特点,可以缓解相应副作用,故联合治疗将取得更好的疗效。本文将对表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类药物的研究进展,中医药联合靶向治疗的临床研究进行综合阐述,为中西医结合治疗提供一定理论依据。

关键词

非小细胞肺癌, EGFR-TKI, 中医药, 增效减毒

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,根据2015版WHO肺癌组织学分类,目前将肺癌分为两大类,即小细胞肺癌以及非小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌占80% [1]。据数据统计,肺癌的发病率与死亡率占所有恶性肿瘤的首位[2],在中国,2014年因癌症死亡的人数高达229.6万,其中肺癌占27.3% [3]。目前肺癌的治疗手段主要包括外科手术治疗,化学治疗,放射治疗,靶向治疗,免疫疗法以及中医药治疗等,手术根治性治疗仍是首选方式,但是大约70%患者在确诊时晚期,其5年生存率往往低于10% [4]。辅助化疗作为传统的一线治疗推荐,其疗效虽然客观,但现已进入瓶颈期,随着世界肿瘤分子生物学研究的深入,肺癌靶向治疗已经取得突出成就,尤其是表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),其在过去10年中,显著提高了肺癌患者的生存周期,但其仍然存在一定毒副作用及耐药性,辅助中药治疗能起到增效减毒作用,延缓靶向药的耐药时间,现就EGFR-TKI类药物的研究进展,中医药联合靶向治疗的临床研究进行综合论述。

2. EGFR-TKI 类药物的研究进展

EGFR 突变是 NSCLC 最常见的驱动基因,全球非小细胞肺癌患者大规模基因检测结果显示约10%~15%的 NSCLC 患者携带 EGFR 驱动基因突变[5]。EGFR 是表皮生长因子受体 HER 家族成员之一,位于7号染色体上,EGFR 的异常表达与肺癌的发生发展密切相关,可能机制一是 EGFR 的高表达引起下游信号传导的增强;二是突变型 EGFR 受体或配体表达的增加导致 EGFR 的持续活化,导致受体下调机制的破坏、异常信号传导通路的激活。因此通过阻断 EGFR 介导的细胞内信号转导通路,从而抑制肿瘤生长,转移和血管生成,并促进肿瘤细胞凋亡是一种有效的抗肿瘤手段。

目前已批准上市的 EGFR-TKIs 共有三代:分别是第一代吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼;第二代阿法替尼、达克替尼、neratinib;第三代奥希替尼、艾维替尼。其中一代药物已经作为一线治疗推荐。

2.1. 一代 EGFR-TKIs 的历史及研究现状

IPASS 研究结果表明在晚期肺癌中吉非替尼组与单纯含铂化疗组12个月无进展生存期(PFS)率分别

为 24.9%、6.7%，吉非替尼显著降低 26% 疾病进展风险[6]。OPTIMAL 研究结果表明相比于标准一线含铂化疗，厄洛替尼可显著延长 EGFR 突变的 IIIB~IV 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的 PFS [7]。与之相似的一项临床研究 ENSURE 在泛亚洲患者中开展，ENSURE 研究结果表明厄洛替尼组和含铂组 PFS 分别为 11.0、5.5 个月，厄洛替尼一线治疗较化疗显著延长 EGFR 突变阳性的 IIIB/IV 期非小细胞肺癌患者 PFS 近 1 倍，且表明厄洛替尼对 19 外显子缺失者获益更大[8]。

一代靶向药效果虽然显著，但是非常容易因为耐药而失效，据有关数据统计，平均失效时间为 8~14 个月。

2.2. 二代 EGFR-TKIs 的历史及研究现状

目前研究数据显示，接受一代 EGFR-TKI 治疗的初治 EGFR 基因突变阳性 NSCLC 患者，平均 10 个月左右会出现耐药。新靶向药物的开发成为抗肿瘤药物研究的焦点。二代 EGFR-TKI 阿法替尼和达克替尼属于不可逆的 EGFR 抑制剂，理论上其疗效优于一代 EGFR-TKI。

Lux-lung 1 [9]比较了阿法替尼与安慰剂两种方案对 NSCLC 患者的疗效，纳入患者为经过一、二线化疗无效和经吉非替尼或厄洛替尼治疗出现疾病进展的 NSCLC 患者。结果显示，阿法替尼提高了缓解率和 PFS，在 EGFR 突变的患者中总生存期表现出延长的趋势，生存改善率为 11%，但未改善患者总生存。单臂 II 期研究 ARCHER1017 [10]显示，达克替尼用于晚期 NSCLC 一线治疗疗效卓越，对于 EGFR 敏感突变患者的 ORR 为 75.6% (95%CI: 60.5~87.1)，mPFS 为 18.2 个月(95%CI: 12.8~23.8)。

二代靶向虽然有关研究证明其疗效比第一代优越，但其毒性大，副作用非常大。

2.3. 三代 EGFR-TKIs 的历史及研究现状

T790M 二次突变是主要的耐药机制，第三代 EGFR-TKI 是一种高度选择性、有效对抗 EGFR-TKI 获得性 T790M 耐药的新一代靶向治疗药物，奥希替尼(AZD9291)三代靶向药物横空出世，为克服 TKI 获得性耐药开启了全新的篇章。

AURA3 研究[11]结果显示与铂类联合培美曲塞化疗方案相比，给予奥希替尼治疗能够显著提高经 EGFR-TKI 治疗进展后 EGFR T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者的 PFS，降低疾病进展风险达 70%，AURA3 研究的结果与 I/II 期 AURA 研究[12]、AURA2 [13]研究结果一致。

最新研究 FLAURA 研究[14]是在 EGFR 外显 19 或 21 突变型 NSCLC 患者中，奥希替尼相较厄洛替尼或吉非替尼的一线治疗进行了比较，556 例患者 1:1 的比例随机分配至接受奥希替尼或标准治疗(一代 TKI)，中位 PFS 分别为 18.9 个月和 10.2 个月($P < 0.0001$)；经奥希替尼治疗患者的中位缓解持续时间是一代 TKI 患者的 2 倍(17.2 个月 vs. 8.5 个月)，总缓解率分别为 80%和 76%；中位总生存未达到，在安全性上，相较标准治疗的 3 级以上毒性发生率更低(34%和 45%)。正是 FLAURA 研究的阳性结果，目前 2018 版 NCCN 指南已经将奥希替尼治疗纳入一线治疗方案中。奥希替尼虽然可以明显延长生存期一年左右，耐药后，对后续的治疗影响尚不太清楚。

综上所述，一代药物已经作为晚期非小细胞肺癌一线治疗推荐，第二代从目前数据看，疗效好于第一代，但毒性大，且不能克服耐药问题；第三代疗效最好，不良反应较少，但耐药机制数据少，对后续的治疗影响尚不太清楚。

3. 中医药联合靶向治疗 NSCLC 研究进展

3.1. 中医对肺癌的认识

肺癌，在中医学范畴中属于咳嗽、胸痛等范畴，古又有肺积、痞癖、息贲之称[15]。《内经》中记载：

“瘤者，肿大也，瘤者留居也，肿大成块，留居在一处而不消散着，为之瘤也。”对于肺癌形成的病因病机，《杂病源流犀烛·积聚癥瘕痞源流》中说到“邪积胸中，阻塞气道，气不宣通，为痰为食为血，皆得与正相搏，邪即胜，正不得而制之，遂结成形而有块”。根据现代文献研究，存在气虚、阴虚、痰湿、血瘀等诸多理论。刘嘉湘[16]认为肺癌的发生与人体正气虚弱密切相关，是全身性疾病的局部表现，多因正气虚损，阴阳失调，邪毒乘虚袭肺，邪滞胸中，肺失宣降，气行不利，血行受阻，津液失布，津聚为痰，痰气瘀毒胶结，久而形成肺部肿块。根据《内经》：“虚则补之、损者益之、坚者削之、客者除之、结者散之、留者攻之”等法，故采用扶正祛邪、标本兼治为治疗肺癌的基本原则，根据相关证型选择治疗方法，如益气养阴、补益脾肾、清热化痰等法。中医药在治疗肺癌方面有其独特的优势，刘嘉湘[16][17]曾将1970~1978年经组织学或细胞学证实的肺癌310例(III、IV期占70%)，按照中医辨证分型论治，又有将271例患者随机分为益肺抗癌饮组、益肺抗癌饮加化疗组及单纯化疗组进行对比观察，其研究结果均提示中医药治疗肺癌在缩小稳定病灶，调动机体抗病能力，抗远处转移，延长生存期，提高生存率等方面均有良好的疗效，体现了中医药治疗肺癌方面的优势所在。

3.2. 中医药对靶向治疗的增效作用

康小红等[18]回顾分析了40例晚期肺腺癌患者，治疗组予肺炎宁方联合靶向药物，其中位疾病进展时间(TTP)为12个月，对照组予单药靶向治疗(吉非替尼或厄洛替尼)，TTP为9.5个月，结果显示肺炎宁方可延缓耐药2.5个月，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。张梅等[19]将60例NSCLC患者随机分为治疗组(益气通络解毒方 + EGFR-TKI)与对照组(EGFR-TKI)，结果显示两组无进展生存时间(PFS)分别为12.4个月和9.5个月，治疗组较对照组显著延长，证明益气通络解毒方可延缓靶向药物耐药性。房芳等[20]观察了62例晚期NSCLC患者，并将其分为对照组吉非替尼和治疗组联合平消胶囊，观察结果显示治疗组症状改善率明显高于对照组(80% vs 55.6%)，且治疗组与对照组的2年生存率分别为56.7%和15.3%，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。贾英杰等[21]对58例晚期NSCLC患者分为治疗组(厄洛替尼联合消岩汤)和对照组(单用厄洛替尼)，以进行厄洛替尼联合消岩汤的随机对照研究，结果发现治疗组在病灶缓解率、临床症状、生活质量以及免疫功能等方面均优于对照组($P < 0.05$)。

3.3. 中医药对靶向治疗的减毒作用

EGFR-TKIS治疗主要副作用为腹泻及皮疹，尤建良[22]认为，本病主要病位在肠黏膜和黏膜下层，可辨证选药拟定中药灌肠方，采用保留灌肠法使药物直达病所疗效更佳，对轻、中度病变亦可采用锡类散灌肠[23]；张琇文等[24]以参苓白术颗粒联合吉非替尼/厄洛替尼治疗晚期NSCLC患者41例，结果腹泻发生率联合组为28.6%，而仅用靶向药物治疗的对照组为70.0% ($P < 0.05$)。王雄文等[25]观察23例使用吉非替尼后出现皮疹的患者，经疏风解毒消疹方加减治疗后，皮疹治愈率60.9%，好转率30.4%，总有效率达91.3%；梁翠微等[26]采用四物汤加减辨证治疗31例吉非替尼相关皮疹患者，总有效率为72.7%；邱玉梅[27]选取64例口服易瑞沙治疗后出现皮损的IV期NSCLC患者，随机分为观察组(裴氏黄白散外敷)和对照组(复方醋酸地塞米松涂擦)，结果显示，观察组在第14、28天总有效率均为100%，明显优于对照组的81.3%、84.4% ($P < 0.05$)。

综上所述，中医药联合治疗能增加靶向治疗的疗效，并且减少及降低副反应。

4. 展望

随着肺癌预后相关分子机制研究的不断深入，肺癌的治疗进入一个个体化治疗的新时代，根据不同的靶点分型，运用特定的方案进行治疗，提高生活质量，延长生存期，以达到理想治疗效果，这与中医

辨证论治的治疗思想相一致。临床研究证明中西医治疗的有机结合, 可将治疗效果发挥至最好。本文对中医药联合 EGFR-TKI 治疗晚期 NSCLC 的研究进展及中医药联合治疗进行阐述, 认为目前中医药结合 EGFR-TKI 治 NSCLC 还存在一些问题, 虽然中医药结合靶向药物治疗 NSCLC 效果显著, 然而, 目前仍缺乏大样本、多中心临床研究, 许多研究缺乏严谨科研设计, 无法提出有力的循证医学证据, 需要更多大规模的临床研究, 进一步探究中医药的治疗优势及机制, 为日后肺癌靶向治疗提供有力的辅助治疗方案。

因此, 中医药联合 EGFR-TKI 类药物治 NSCLC 应在中医辨证分型统一的基础上, 开展大量相关研究, 积累临床数据, 为临床制定中西医结合治疗方案提供循证依据, 使患者生存获益。

参考文献

- [1] Weimm, Z. (2016) Long Non-Coding RNA and Their Roles in Non-Small Cell Lung Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, **14**, 280-288. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.007>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [3] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1): 1-14.
- [4] He, X.R., Han, S.Y. and Li, P.P. (2017) Recent Highlights of Chinese Medicine for Advanced Lung Cancer. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **23**, 323-330. <https://doi.org/10.1007/s11655-016-2736-2>
- [5] Mok, T.S., Wu, Y.L., Thongprasert, S., et al. (2016) Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *Oncotarget*, **7**, 41691-41702.
- [6] Mok, T.S., Wu, Y.L., Thongprasert, S., et al. (2009) Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 947-957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
- [7] Zhou, C., Wu, Y.L., Chen, G., et al. (2011) 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. *The Lancet Oncology*, **12**, 735-742. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
- [8] Wu, Y.L., Zhou, C., Liang, C.K., et al. (2015) First-Line Erlotinib versus Gemcitabine/Cisplatin in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Analyses from the Phase III, Randomized, Open-Label, ENSURE Study. *Annals of Oncology*, **26**, 1883-1889. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv270>
- [9] Miller, V.A., Hirsh, V., Cadranel, J., et al. (2012) Afatinib versus Placebo for Patients with Advanced, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of Erlotinib, Gefitinib, or Both, and One or Two Lines of Chemotherapy (LUX-Lung 1): A Phase 2b/3 Randomised Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 528-538. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70087-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70087-6)
- [10] Janne, P.A., Ou, S.H., Kim, D.W., et al. (2014) Dacomitinib as First-Line Treatment in Patients with Clinically or Molecularly Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 1433-1441. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70461-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70461-9)
- [11] Mok, T.S., Wu, Y.L., Ahn, M.J., et al. (2017) Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **76**, 629-640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
- [12] Jänne, P.A., Yang, J.C., Kim, D.W., et al. (2015) AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1689-1699. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411817>
- [13] Yang, J., Ramalingam, S.S., Jänne, P.A., et al. (2016) LBA2-PR: Osimertinib (AZD9291) in Pre-Treated PTS with T790M Positive Advanced NSCLC: Updated Phase 1 (P1) and Pooled Phase 2 (P2) Results. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, S152-S153. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30325-2](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30325-2)
- [14] Soria, J.C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., et al. (2018) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 113-125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>
- [15] 徐婷, 孙大兴. 非小细胞肺癌的中医药治疗进展[J]. *浙江中医杂志*, 2011, 46(8): 614-617.
- [16] 刘嘉湘. 辨证治疗原发性肺癌 310 例疗效分析[J]. *上海中医药杂志*, 1985(10): 3-5.
- [17] 刘嘉湘. 益肺抗癌饮治疗 271 例非小细胞肺癌临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2001, 35(2): 4-6.
- [18] 康小红, 王丽芳, 王中奇, 等. 肺炎宁方延缓 TKIs 靶向治疗晚期肺腺癌耐药的临床观察[J]. *新中医*, 2012, 44(9): 52-54.

-
- [19] 张梅, 张慧敏. 益气通络解毒方联合 EGFR-TKI 靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2014: 35.
- [20] 房芳, 陈红, 赵辉, 等. 吉非替尼联合平消胶囊治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(7): 883-886.
- [21] 贾英杰, 黄敏娜, 孙一予, 等. 厄洛替尼联合消岩汤加减方治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(35): 23-24.
- [22] 尤建良. 晚期肺癌靶向治疗时中医药的切入[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(10): 1228-1229.
- [23] 周晓蓉, 徐士玲, 刘建红, 等. 复方锡类散液保留灌肠治疗化疗引起的严重腹泻[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5): 540-541.
- [24] 张琇文, 邵悻, 张欣欣, 等. 参苓白术颗粒联合吉非替尼/厄罗替尼治疗脾气虚型晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医, 2014, 46(1): 127-129.
- [25] 王雄文, 陈日辉. 23 例吉非替尼相关皮疹中医辨证治疗分析[J]. 内蒙古中医药, 2008, 27(24): 9-10.
- [26] 梁翠微, 杨兵, 杜均祥, 等. 吉非替尼相关皮疹的中医辨证论治[J]. 中国实用医药, 2011, 6(16): 22-23.
- [27] 邱玉梅. 裴氏黄白散治疗易瑞沙所致皮肤不良反应的疗效观察[J]. 西部中医药, 2012, 25(11): 80-82.