

程颖教授等开展的 JMIT 研究在《临床肿瘤学》杂志发表
晚期非小细胞肺癌一线治疗新方案

▲吉林省肿瘤医院 程颖



程颖 教授

如何延缓、克服肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR TKI）的耐药及如何最大化获益是近年来一直困扰临床的难题。近日，以这一问题为切入点而设计的临床研究 JMIT，在《临床肿瘤学》（JCO）杂志发表。该研究设计合理，具有较好的创新性，给目前 TKI 耐药问题提供了一个有效的解决思路。2015 年 WCLC 大会上，JMIT 研究被评选为口头报告，结果一经公布就得到了国内外学者的广泛关注，并在此后的多次国内外学术会议上被作为重要的临床研究之一进行解读和剖析。JMIT 研究的发表也是中国肿瘤临床研究国际化进程的又一体现。（JCO.8 月 9 日在线版）

研究内容

JMIT 研究将 EGFR 突变率较高的亚裔人群作为研究对象，比较了培美曲塞联合吉非替尼（G+P）与吉非替尼单药一线治疗晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的疗效。主要终点为无进展生存期（PFS），次要研究终点为总生存期（OS）、疾病进展时间（TTP）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）和安全性。

研究纳入中国、日本、韩国和台湾 35 个中心 195 例患者（意向人群 191 例），G+P 组 129 例，吉非替尼单药组 66 例。55% 患者 19 外显子缺失，39% 患者 L858R 点突变。

研究发现，联合治疗将 PFS 明显延长了 4.9 个月（15.8 个月与 10.9 个月），并使 EGFR 敏感突变 NSCLC 的疾病进展风险下降了 32%（HR=0.68，单侧 P=0.014，双侧 P=0.029）。PFS 的亚组分析显示，包括常见 EGFR 突变亚型亚组（19、21 外显子突变）在内，几乎所

有亚组都一致地显示了 P+G 组的 PFS 获益（图 1）。

此外，G+P 组较吉非替尼单药组 TTP 延长了 5.3 个月（16.2 个月与 10.9 个月，HR=0.66）。DoR 也有延长的趋势（11.3 个月与 15.4 个月，HR=0.74）。两组 ORR 相当，OS 数据还不成熟。

除了疗效以外，安全性也是研究者们关注的重点问题。与单药组相比，联合组 3/4 级药物相关不良事件（TEAE）发生率有所升高（42% 与 19%）；严重不良事件（SAE）发生率分别为 9% 和 2%；因 TEAE 而停药的患者比例在联合组较单药组略增加，分别为 15% 和 8%；但致死性药物相关不良事件两组间无显著差异；总的来说，联合治疗仅带来 1/2 级的贫血、恶心、呕吐、乏力和转氨酶升高，TKI 相关的皮疹、腹泻、间质性肺炎并未随之增加。虽然药物相关性 3/4 级不良事件在 P+G 组更常见，但毒性

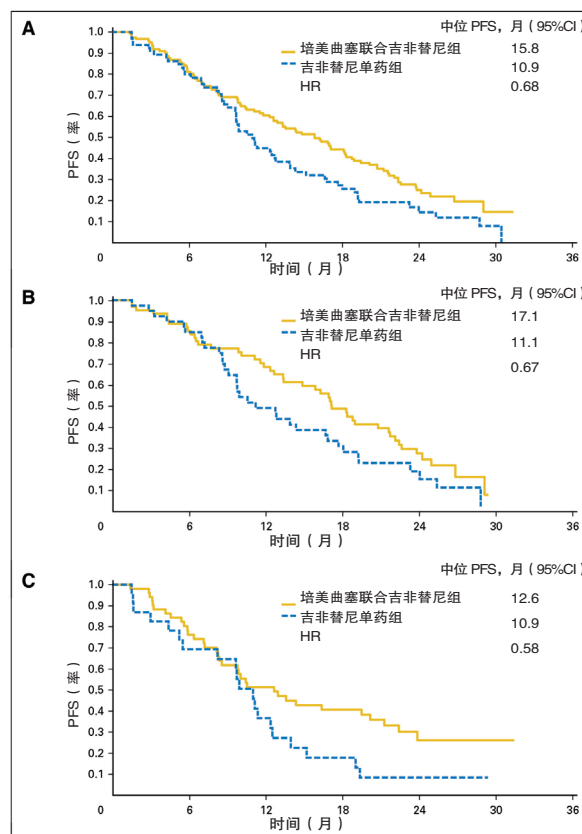


图 1 意向人群（A）、19 外显子缺失亚组（B）及 21 外显子 L858R 突变亚组（C）的 PFS。

易处理。

研究提示，培美曲塞与吉非替尼在体内存在协同作用，使 EGFR 敏感突变 NSCLC 一线治疗有更

好的应答，成为延缓 TKI 耐药的一种治疗选择，可能有望改变 EGFR 敏感突变 NSCLC 今后的临床实践。

研究思考

虽然 JMIT 研究看到了 TKI 联合化疗的优势，但是化疗药物是否是 TKI 的最佳拍档呢？JO25567 研究探索了 TKI 治疗联合抗血管治疗对 EGFR 敏感突变 NSCLC 的疗效，厄洛替尼联合贝伐珠单抗（A+T）治疗模式的 PFS 达到了 16.0 个月。但两项研究都未获得 OS 数据，联合治疗在 EGFR 敏感突变 NSCLC 一线治疗中的地位仍有待 III 期研究证实。

联合治疗的获益人群也需要进一步明确。

JMIT 的联合治疗模式将二线化疗提前用到一线治疗，虽然对于部分无法接受二线治疗的患者来说取得了生存获益，但对于可以接受二线治疗的患者来说，是否会使后续治疗选择陷入困境，使耐药机制更加复杂尚需更多研究。

此外，JMIT 研究设计之初还没有三代 TKI 的概念，而在三代 TKI 炙手可热的当下，与第三代 TKI 相比联合治疗的优势何在？这些问题都需要继续探讨。

研究者说

JMIT 研究：团队十年来开展临床研究的最好肯定

JMIT 研究成功发表是中国、日本、韩国和台湾的 35 个中心研究者们团结协作、共同努力的成果。近十年来，临床研究对中国肿瘤学的快速发展具有重要的影响，它将中国肿瘤学者们团结在一起，携手开创了肿瘤学发展的新篇章。中国肿瘤研究从最初的跟随、模仿到如今的引领和创新，一项项重要研究成果登上国际大会的舞台、发表在国际知名学术期刊上。

吉林省肿瘤医院从 2005 年成为国家药理机构以来，得到了国内同行专家的大力支持和帮助，有更多机会参与到更多的研究中。我们始终将临床转化应用为导向，在临床试验过程中，我们研究团队的医生们将临床试验作为职业中不可或缺的一部分，本着从“点滴做起，完善每一处细节”的工作

理念，科学、严谨的作风，在国际、国内肿瘤研究领域赢得了良好的口碑。

近年来，我们参与的临床研究也越来越多元化、国际化，许多临床研究代表了国际肿瘤诊疗的最前沿，如 AZD9291、Dacomitinib、ceritinib、Alectinib、Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab 等国际新药研究都选择我们中心作为参与单位，让我们融入到国际肿瘤学术舞台。

临床研究也给研究团队的发展带来了良好的契机。JMIT 研究成功发表在 JCO 上，是我们研究团队首次以第一作者在如此高水平的国际期刊中发表文章，是对我们十年来积极开展临床研究的最好肯定。未来，我们也会继续与国内外同行共同携手，继续在国际肿瘤学术舞台上呈现来自中国学者的研究成果。

JMIT 亮点

针对人群明确 联合治疗选择同步模式

☆ INTACT、TRIBUTE、TALENT 研究均因入组非选择人群而未能得到阳性结果，而 JMIT 将研究目标人群明确的限定为 EGFR 敏感突变类型的患者，这也体现了近年来肺癌的治疗从基于病理类型到基于分子分型选择患者的进步。

☆ JMIT 研究中将培美

曲塞单药选为联合治疗药物，而没有选择铂类药物，及其他化疗三代化疗药。这样的化疗拍档设计原因在于培美曲塞作为最新一代的优选化疗药物，与其他化疗药物毒性更低的毒性，耐受性较好。临床前显示，TKI 抑制 EGFR 敏感突变细胞系 PI3K/AKT 的活性，培美曲塞可诱导 PI3K/AKT 介

导的细胞生长和存活，使细胞更加依赖 EGFR 途径，对 TKI 更加敏感，EGFR-TKI 还可能通过下调胸苷酸合成酶促进培美曲塞的细胞毒性，因此更适合作为联合治疗的用药选择。而不选择铂类联合，主要是考虑到这样的设计既可规避 TKI 与铂类联合存在拮抗作用的风险，也可以降低联合化

疗带来的毒性，患者更容易接受。

☆ JMIT 研究的联合治疗选择了同步给药的模式，且与单药吉非替尼比较未显著增加毒性，临床可行性较好。无独有偶，NEJ005 研究也证实了同步给药优于序贯给药，并进一步开展了 NEJ009 研究，研究结果值得期待。

© 2016 by American Society of Clinical Oncology

Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations

Ying Cheng, Haruyasu Murakami, Pan-Chyr Yang, Jianxing He, Kazuhiko Nakagawa, Jin Hyoung Kang, Joo-Hang Kim, Xin Wang, Sotaro Enatsu, Tarun Puri, Mauro Orlando and James Chih-Hsin Yang*