基线 ECOG 体力状态				
0	135	(31%)	145	(32%)
1	303	(69%)	306	(68%)
EGFR IHC				
阳性	308	(70%)	313	(69%)
阴性	62	(14%)	59	(13%)
不确定	16	(4%)	24	(5%)
缺失	52	(12%)	55	(12%)
组织学检查				
鳞癌	166	(38%)	194	(43%)
腺癌，包括细支气管肺泡癌	205	(47%)	198	(44%)
大细胞	21	(5%)	24	(5%)
其它	46	(11%)	35	(8%)
吸烟状况				
当前吸烟者	239	(55%)	254	(56%)
从未吸烟者	77	(18%)	75	(17%)
曾吸烟者	122	(28%)	122	(27%)

吸烟状况：当前吸烟者 = 在随机入组时仍在吸烟或在随机入组前戒烟不超过 1 年者

- ITT 人群结果：

所有患者 (n=889) 的主要 PFS 分析显示，厄洛替尼组相对安慰剂组的 PFS 风险比为 0.71(95 % CI, 0.62-0.82 ； p<0.0001)，厄洛替尼组的平均 PFS 为 22.4 周，安慰剂组为 16.0 周。该 PFS 结果得到了独立阅片的确证。厄洛替尼组的生活质量数据与安慰剂组相比未显示不利影响。

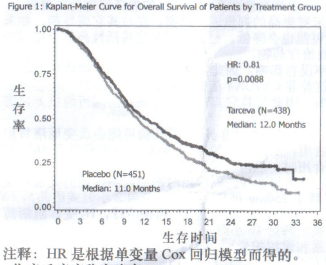
在 EGFR IHC 阳性的患者人群中 (n=621)，PFS 风险比为 0.69（95% CI, 0.58-0.82；p < 0.0001），厄洛替尼组的平均 PFS 为 22.8 周 (范围 0.1-78.9 周)，而安慰剂组为 16.2 周（范围 0.1-88.1）。厄洛替尼与安慰剂组的 6 个月无进展生存率分别为 27% 和 16%。

次要终点总生存期（OS）的风险比为 0.81 (95% CI, 0.70-0.95；p=0.0088)，厄洛替尼组中位总生存期为 12.0 个月，而安慰剂组为 11.0 个月。图 1 为总生存期的 Kaplan Meier 曲线。

EGFR 活化突变患者的获益最大 (n =49, PFS HR=0.10, 95 % CI, 0.04-0.25; p<0.0001)。在 EGFR 野生型患者中，PFS HR 为 0.78 (95% CI, 0.63-0.96；p=0.0185)，OS HR 为 0.77 (95% CI, 0.61-0.97；p=0.0243)。

腺癌和鳞癌患者的 OS 风险比分别为 0.77 (95% CI: 0.61, 0.97)，0.86 (95% CI: 0.68, 1.10)。

图 1 总生存期的 Kaplan Meier 曲线(ITT 人群)



注释：HR 是根据单变量 Cox 回归模型而得的。

- 化疗后疾病稳定患者：

病情稳定患者 (SD) (n=487) 的 PFS HR 为 0.68 (95% CI, 0.56-0.83; p<0.0001; 厄洛替尼组中位值为 12.1 周，安慰剂组为 11.3 周)，OS HR 为 0.72 (95% CI, 0.59-0.89；p =0.0019；厄洛替尼组中位 OS 为 11.9 个月，安慰剂组为 9.6 个月)。

在接受厄洛替尼治疗疾病稳定的患者中，不同亚组总生存期的探索性分析显示鳞状细胞癌 (HR 0.67, 95% CI, 0.48-0.92) 与非鳞状细胞癌 (HR 0.76, 95% CI 0.59- 1.00) 患者之间、EGFR 活化突变 (HR 0.48, 95% 0.14-1.62) 与无 EGFR 活化突变 (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87) 患者之间不存在实质差异。

- SATURN 研究中进展患者的后续治疗

在 SATURN 研究的 ITT（意向治疗）人群中，安慰剂组有 72% 的患者接受了后续治疗，包括手术、放疗、全身治疗等。在 66% 的接受全身治疗的安慰剂组患者中，28% 的患者接受了多西他赛治疗，17% 的患者接受了培美曲塞治疗，15% 的患者接受了厄洛替尼治疗（详见表 6）。

表 6 后续治疗(ITT)

	厄洛替尼组 (n=438)	安慰剂组 (n=451)
所有治疗（包括手术和放疗）	71%	72%
所有治疗 *	63%	66%
多西他赛 **	28%	28%
培美曲塞 **	20%	17%
长春瑞滨 **	8%	9%
厄洛替尼 **	8%	15%
吉非替尼 **	2%	6%

* 至少接受一次后续全身治疗药物的患者百分比

** 患者可以接受一次以上的后续治疗

目前尚缺乏对一线治疗后无进展人群接受厄洛替尼和进展后再接受厄洛替尼的治疗效果进行比较的随机对照的临床试验数据。在 SATURN 研究的 ITT 人群中，共有 67 例的安慰剂组患者接受厄洛替尼作为二线或二线以上治疗方案。然而，由于仅有那些预后相对较好的患者才有足够长的生存期并能够接受后续治疗，并且接受二线治疗的患者群体中已排除了体力状况欠佳不能耐受治疗或已早期死亡的患者，因此接受治疗的患者群体差异使 SATURN 研究中比较 438 例接受厄洛替尼维持治疗患者与 67 例接受厄洛替尼二线治疗患者的生存期意义有限。因而 SATURN 的研究设计无法证实在一线化疗后无进展人群立即使用厄洛替尼维持治疗和化疗后待出现疾病进展再使用厄洛替尼二线治疗两种模式之间的差异。

目前罗氏公司正在计划一项比较厄洛替尼用作一线维持治疗及二线治疗的疗效差异的临床研究。

厄洛替尼单药治疗非小细胞肺癌

在既往至少一个化疗方案失败的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，进行了一项随机双盲安慰剂对照的试验（BR.21），评价厄洛替尼单药治疗的有效性和安全性，731 例患者按 2:1 的比例随机接受每日一次厄洛替尼 150mg 或安慰剂治疗（厄洛替尼组 488 例，安慰剂组 243 例），直至疾病进展或有不能接受的毒性反应。试验的疗效指标包括总生存期（OS）、客观缓解率（CR+PR）和无进展生存期（PFS）。也评价缓解持续时间。主要疗效指标是 OS。试验在 17 个国家开展，大约 1/2 患者（326 例）有 EGFR 表达情况资料。

表 7 总结了试验人群的一般情况和疾病特点。两个治疗组患者的一般情况是可比的。大约 2/3 患者为男性。大约 1/4 患者基线 ECOG 体力状态评分 (PS) 为 2 分，9% 基线 ECOG PS 为 3 分。50% 患者既往仅接受过一个化疗方案。大约 3/4 患者有吸烟史。

表 7：一般情况和疾病特点

特点	n	%	n	%
性别				
女	173	(35)	83	(34)
男	315	(65)	160	(66)
年龄 (岁)				
<65	299	(61)	153	(63)
≥65	189	(39)	90	(37)
人种				
白种人	379	(78)	188	(77)
黑人	18	(4)	12	(5)
亚洲人	63	(13)	28	(12)
其它	28	(6)	15	(6)
基线 ECOG 体力状态评分 *				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
之前 6 月体重下降				
<5%	320	(66)	166	(68)
5-10%	96	(20)	36	(15)
>10%	52	(11)	29	(12)
不详	20	(4)	12	(5)
吸烟史				
不吸烟	104	(21)	42	(17)
吸烟或戒烟	358	(73)	187	(77)
不详	26	(5)	14	(6)
组织学分型				
腺癌	246	(50)	119	(49)
鳞癌	144	(30)	78	(32)
未分化大细胞癌	41	(8)	23	(9)
混合非小细胞癌	11	(2)	2	(<1)
其它	46	(9)	21	(9)
诊断到随机分组时间 (月)				
<6	63	(13)	34	(14)
6-12	157	(32)	85	(35)
>12	268	(55)	124	(51)
基线时对既往化疗的最好疗效 *				
CR/PR	196	(40)	96	(40)
PD	101	(21)	51	(21)
SD	191	(39)	96	(40)
基线时既往化疗方案数 *				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
基线时既往化疗含铂类 *				
是	454	(93)	224	(92)
否	34	(7)	19	(8)

* 基线时的分层因素；分布上与随机化时报告的值稍有差异。

试验结果见表 8。

表 8：疗效结果

	厄洛替尼	安慰剂	风险比(1)	95% 可信区间	p 值
生存期	中位 6.7 月	中位 4.7 月	0.73	0.61-0.86	<0.001(2)
1 年生存率	31.2%	21.5%			
无进展生存期	中位 9.9 周	中位 7.9 周	0.59	0.50-0.70	<0.001(2)
肿瘤缓解率 (CR+PR)	8.9%	0.9%			<0.001(3)
缓解时间	中位 34.3 周	中位 15.9 周			

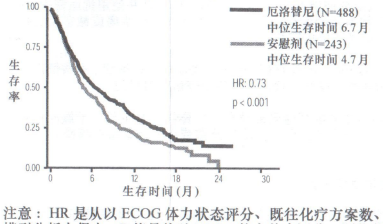
(1) 以 ECOG 体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最好疗效为协变量的 COX 回归模型分析。

(2) 以 ECOG 体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最好疗效分层的双侧 Log-Rank 检验。

(3) 双侧 Fisher's 精确检验。

在意向治疗人群（所有随机患者）中进行生存期分析。图 2 显示了总生存期的 Kaplan-Meier 曲线。主要疗效指标 OS 和 PFS 分析是以 ECOG 体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最好疗效分层的双侧 Log-Rank 检验。

图 2：治疗组患者总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



注意：HR 是从以 ECOG 体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最好疗效为协变量的 COX 回归模型分析中得出。P 值是从以 ECOG 体力状态评分、既往化疗方案数、既往化疗含铂类和既往化疗的最好疗效分层的双侧 Log-Rank 检验中得出。

在探索性单变量分析中研究了一系列亚组患者。图 3 显示了分析结果。大多数亚组患者中厄洛替尼治疗的生存期相似。但在两个亚组中疗效更明显：肿瘤 EGFR 阳性的患者（HR=0.68）和不吸烟患者（HR=0.42）。下面进一步讨论这些亚组情况。

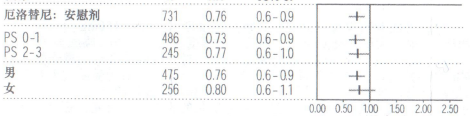



图 3：根据治疗前特点所分各亚组患者的生存相对风险比(厄洛替尼比安慰剂)