

盐酸埃克替尼治疗 190 例晚期非小细胞肺癌疗效及不良反应

戴宇翔, 王建华, 付强, 陈元

(华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030)

摘要: [目的] 探讨盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效和安全性。[方法] 对 190 例单药盐酸埃克替尼治疗的患者进行随访, 中位随访时间为 21 个月, 记录有效性及不良反应数据。[结果] 全组中位 PFS 为 8.1 个月 (95%CI: 6.4~9.8 个月), 中位 OS 为 14.1 个月 (95%CI: 11.5~16.7 个月), DCR 为 71.6% (136/190), ORR 为 35.3% (67/190)。女性、不吸烟患者的 PFS 优于男性, 吸烟患者。而 PS 评分低及埃克替尼用于二线及以上治疗者表现出更长的 PFS 及 OS。治疗相关不良反应主要为皮疹 (38.9%)、腹泻 (13.7%)、转氨酶升高 (11.1%) 及上腹部不适 (7.9%), 1 例出现肺间质样改变。[结论] 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌具有较好的疗效及安全性。

关键词: 非小细胞肺癌; EGFR-TKI; 埃克替尼; 靶向治疗; 不良反应

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2015)02-0149-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.02.A015

The Efficacy and Toxicity of Icotinib in the Treatment for 190 Cases with Advanced NSCLC

DAI Yu-hong, WANG Jian-hua, FU Qiang, et al.

(Tongji Hospital Cancer Centre, Tongji Medical College Affiliated, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and toxicity of icotinib hydrochloride in the treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] One hundred and ninety cases with advanced NSCLC treated with icotinib hydrochloride were enrolled, median follow-up period was 21 months, data of efficacy and toxicity were recorded. [Results] The median progression-free survival (PFS) time was 8.1 months (95%CI: 6.4~9.8 months), the median overall survival (OS) time was 14.1 months (95%CI: 11.5~16.7 months). The disease control rate was 71.6% (136/190), the objective response rate was 35.3% (67/190). The median PFS of female with non-smoking was better than that of male with smoking. Patients with lower PS and treated with icotinib as multi-line treatments have a longer PFS and OS. The major toxicities were rash (38.9%), diarrhea (13.7%), transaminase elevation (11.1%) and epigastric discomfort (7.9%), and only 1 case had pulmonary intestinal change. [Conclusion] Icotinib hydrochloride is effective and safe for Chinese patients with advanced NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; EGFR-TKI; icotinib; targeted therapy; toxicity

根据《2014 年美国癌症统计数据》^[1]报道, 肺癌目前居恶性肿瘤发病率第三位及死亡率第一位, 其中约 75%~80% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。尽管既往有手术、化疗、放疗等多种治疗手段, 但 NSCLC 治疗的有效率仍然很低, 生存时间仍然很短。直至表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine ki-

nase inhibitors, EGFR-TKIs) 类靶向药物的问世^[2], 给晚期 NSCLC 的治疗带来了一线曙光。Ⅲ期临床试验 ICOGEN^[3]证实, 对比吉非替尼 (gefitinib, 商品名: 易瑞沙 TM), 中国自主研发的新型口服 EGFR-TKI 药物盐酸埃克替尼 (icotinib hydrochloride, 商品名: 凯美纳 TM), 在无进展生存时间 (progress free survival, PFS)、疾病进展时间 (time to progression, TTP)、总生存期 (overall survival, OS) 方面均具有不亚于吉非替尼的疗效, 其安全性较吉非替尼更优。埃克替尼已于

收稿日期: 2014-05-30; 修回日期: 2014-06-21

通讯作者: 陈元, E-mail: chenyan008@163.com

2011年8月经中国国家食品药品监督管理局批准上市,现已广泛应用于晚期 NSCLC 的治疗。本文总结了华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心使用盐酸埃克替尼治疗的 190 例晚期 NSCLC 患者的临床疗效及不良反应,分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2011 年 6 月至 2014 年 3 月华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心收治的晚期 NSCLC 患者共 190 例。其中 28 例因年龄大,一般情况差,无法耐受有创操作无病理学或细胞学诊断,经由症状、影像学及肿瘤标志物临床诊断,向患者及家属充分沟通病情后均一线使用埃克替尼治疗,余 162 例均为病理学或细胞学证实为 NSCLC,均应用盐酸埃克替尼治疗。190 例患者中位年龄 60 岁(33~88 岁)。全部患者中仅有 33 例(17.4%)肿瘤标本行表皮生长因子受体(EGFR)基因检测,27 例检测方法采用 Scorpion ARMS 法,6 例采用 DNA 测序法。埃克替尼用于二线及以上治疗者共 129 例,既往大多接受过 1~3 个含铂两药化疗方案。患者基本临床特征见 Table 1。

1.2 方法

纳入患者均口服盐酸埃克替尼 125mg,每天 3 次,直至疾病进展或不能耐受,1 例因副反应无法耐受减量为 125mg,每天 2 次,持续 1 个月后恢复常规剂量。治疗期间均未同时进行除以止痛为目的的姑息性骨放疗及中药治疗以外的抗肿瘤治疗。

1.3 评价标准

按照实体肿瘤疗效评价标准 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)1.1 进行疗效评价。在患者服药后第 4 周进行第 1 次疗效评价,之后每 8 周进行 1 次疗效评价(前后不超过 1 周)。总体疗效分为:完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)以及疾病进展(progressive disease,PD)。参照 NCI-CTC 3.0(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria,NCI-CTC)毒性分级标准对毒副反应进行评价。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计

Table 1 Clinical characteristics of 190 cases with NSCLC

Characteristics	n	%
Gender		
Male	87	45.8
Female	103	54.2
Age(years)		
<70	140	73.7
≥70	50	26.3
Performance status		
0~1	136	71.6
2	49	25.8
3	5	2.6
Pathology		
Unknown	28	14.7
Adenocarcinoma	148	77.9
NSCLC-NOS	12	6.3
Squamous cell carcinoma	2	1.1
Smoke		
Ever	74	38.9
Never	116	61.1
Stage		
IV or recurrence	188	98.9
III B	2	1.1
History of treatment		
First-line	61	32.1
Second-or multi-line	129	67.9
EGFR gene status		
Del-19	18	9.5
L858R	13	6.8
Wild-type	2	1.1
Unknown	157	82.6

分析。单变量分析采用 χ^2 检验、Fisher's 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,不同组别之间的比较采用 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

近期疗效:190 例患者中位随访时间为 21 月(8~31 月),均获随访。其中达 CR 者 2 例,PR 者 65 例,SD 者 69 例,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 71.6%(136/190),客观有效率(objective response rate,ORR)为 35.3%(67/190)。

全组 190 例患者中位无进展时间(mPFS)为 8.1 个月(95%CI:6.4~9.8 个月),中位生存时间(mOS)为

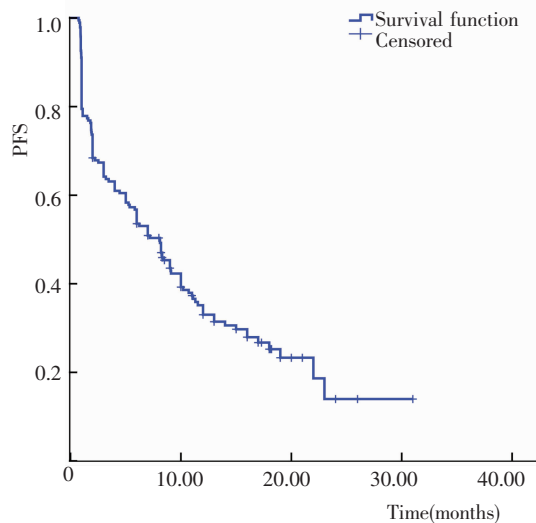


Figure 1 The progress free survival curve of patients with NSCLC

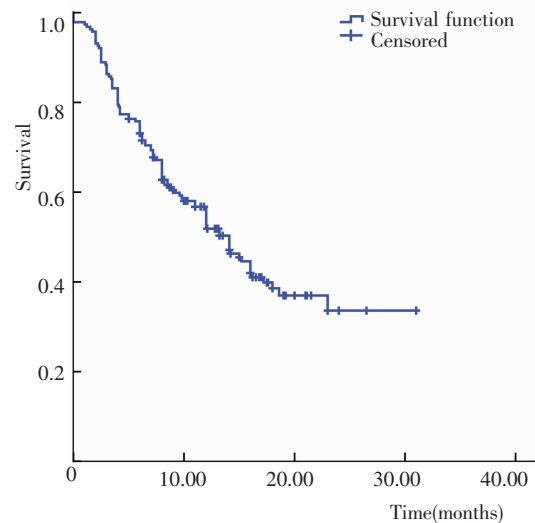


Figure 2 The overall survival curve of patients with NSCLC

14.1 个月(95%CI:11.5~16.7 个月),见 Figure 1~2。

2.2 影响埃克替尼疗效的因素

未经 *EGFR* 基因检测患者 mPFS 为 7.0 个月(95%CI:4.6 个月~9.4 个月),*EGFR* 基因 19 号外显子缺失突变者 mPFS 为 11.5 个月(95%CI:5.8 个月~17.8 个月),21 号外显子错义突变者 mPFS 为 11.1 个月(95%CI:6.8 个月~15.9 个月),见 Figure 3。未经基因检测患者 ORR 为 29.3%,DCR 为 68.2%;*EGFR* 基因检测为突变型患者 ORR 为 63.6%,DCR 为 87.9%,其中 *EGFR* 基因 19 号外显子缺失突变者 ORR 为 72.2%,DCR 为 88.9%,21 号外显子错义突变者 ORR 为 61.5%,DCR 为 92.3%。

除 *EGFR* 基因突变状态以外的单因素分析结果见 Table 2、3。结果显示女性、不吸烟患者的 PFS 优于男性、吸烟患者,但在 OS 上未表现出明显优势;而 ECOG 评分及埃克替尼用于二线及以上治疗者表现出更长的 PFS 及 OS。年龄对于 PFS 及 OS 均有显著影响。吸烟状态、ECOG 评分对于患者 ORR 和 DCR 均有显著影响。

2.3 安全性分析

纳入的 190 例患者中,共 74 例(38.9%)发生皮疹,其中 I 度皮疹 66 例(34.7%),II 度皮疹 8 例(4.2%),无 III 度及以上皮疹发生。共 26 例(13.7%)发生腹泻,其中 I 度 22 例(11.6%),II 度 3 例

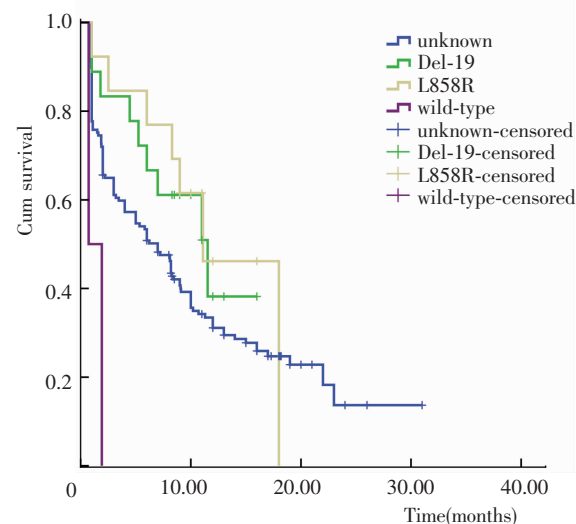


Figure 3 The PFS curve of patients with different *EGFR* gene status

(1.6%),III 度 1 例(0.5%),减量为 125mg,每天 2 次,并给予对症治疗后耐受,I~II 度腹泻经对症处理后症状多在 4~15d 内缓解。21 例(11.1%)出现肝功能异常,其中 1 例(0.5%)出现 III 度转氨酶升高,3 例(1.6%)为 II 度转氨酶升高,其余均为 I 度转氨酶升高。15 例(7.9%)患者主诉用药后出现上腹部不适,14 例(7.4%)为轻度,对症治疗后耐受,1 例(0.5%)因无法耐受减量至 125mg,每天 2 次,1 个月

Table 2 Univariate analysis for PFS and OS

	n	PFS		OS	
		Median (months)	P	Median (months)	P
Gender			0.029		0.078
Male	87	5.0		8.5	
Female	103	9.1		15.0	
Age			0.468		0.656
≥70yrs	50	7.0		12.0	
<70yrs	140	8.1		14.1	
Smoking status			0.018		0.056
Ever	74	4.0		8.5	
Never	116	9.1		15.0	
History of treatment			0.045		0.004
First-line	61	5.8		8.6	
Second- or multi-line	129	8.4		16.2	
Performance status			<0.001		<0.001
0~1	136	10.0		18.6	
2	49	2.0		7.0	
3	5	0.98		4.0	

Table 3 Univariate analysis for ORR and DCR

Index	n	ORR		DCR	
		%	P	%	P
Gender			0.172		0.010
Male	87	29.9		62.1	
Female	103	39.8		79.6	
Age(years)			0.731		0.362
≥70	50	38.0		66.0	
<70	140	34.3		73.6	
Smoking status			0.013		0.002
Ever	74	24.3		58.1	
Never	116	42.2		80.2	
History of treatment			0.516		0.026
First-line	61	31.1		60.7	
Second- or multi-line	129	37.2		76.7	
Performance status			<0.001		<0.001
0~1	136	40.4		83.8	
2	49	24.5		44.9	
3	5	0		0	

后恢复常规剂量。1例(0.5%)患者因用药1月后出现肺间质改变而停药;其他少见不良反应(<5%)包括头晕、口干、轻度白细胞下降、恶心、皮肤瘙痒、干燥等。

3 讨论

根据《2012 中国肿瘤登记年报》报道^[4],肺癌是我国第一大肿瘤,发病率及死亡率高,预后差,且多

数患者在初诊时已经为晚期^[5]。晚期 NSCLC 经积极放化疗中位生存时间仍难以得到有效延长。随着对靶向药物的研究,将肺癌的治疗带入了一个新的领域。其中 EGFR-TKIs 最早应用于临床^[2],它具有特异性高、安全性高、耐受性好等优势。吉非替尼^[6-8]、厄洛替尼(erlotinib,商品名:特罗凯 TM)^[9-12]的临床研究相继取得突破性的进展,使部分 NSCLC 患者的生存时间得到了有效延长,生活质量得到明显的提高。由于亚洲人群 *EGFR* 基因突变率明显高于欧美人群^[13-15],对于化疗失败或者无法耐受化疗、甚至是无法获得 *EGFR* 基因突变检测结果的患者,EGFR-TKIs 可能是一个很好的选择。中国自主研发的新型 EGFR-TKI 类靶向药物盐酸埃克替尼由于其低廉的价格而更容易被患者接受。

“随机、双盲、双模拟、平行对照、多中心评价埃克替尼和吉非替尼治疗既往接受过一个或两个化疗方案的局部晚期或转移 NSCLC 患者的疗效和安全性Ⅲ期临床试验”ICOGEN^[3]得出 PFS 为 4.6 个月、OS 为 14 个月、TTP 为 5.1 个月、ORR 为 27.6%、DCR 为 75.4%的结果,均不劣于对照组吉非替尼,药物相关不良反应的总体发生率为 60%,其中皮疹发生率为 40%,腹泻发生率为 18.5%,转氨酶升高发生率为 8.0%,均低于吉非替尼组。亚组分析提示腺癌、不吸烟、女性、*EGFR* 基因突变型者可获得明显获益,而 PS 评分对于疗效无明显影响。

本研究纳入了 190 例单药盐酸埃克替尼治疗的晚期 NSCLC 患者,结果显示 mPFS 为 8.1 个月,mOS 为 14.1 个月,ORR 为 35.3%,DCR 为 71.6%。由于本研究为回顾性研究,所纳入的患者已经过临床筛选,其中腺癌占 77.9%,女性患者占 54.2%,不吸烟者占 61.1%,优势人群占有较大的比例。

既往的研究显示,*EGFR* 基因突变状态为 TKI 类药物疗效最有效的预测因素,而在本研究中仅 33 例(17.4%)的患者接受了 *EGFR* 基因检测,多数患

者无条件或不愿意接受 *EGFR* 基因检测。与既往的研究结果相似,在 *EGFR* 基因突变的人群中,ORR 和 DCR 分别达到了 63.6% 和 87.9%,mPFS 达到了 11.1 个月,而在未经 *EGFR* 基因检测的人群中,ORR 及 DCR 分别为 29.3% 和 68.2%,mPFS 仅为 7.0 个月。提示在使用埃克替尼治疗的患者中,应强烈推荐其进行 *EGFR* 基因检测。

亚组分析发现,女性、不吸烟患者 PFS 及 OS 均优于男性、吸烟患者。在本研究中,一线使用埃克替尼治疗的患者 mPFS 为 5.8 个月,mOS 为 8.6 个月,二线及以上使用埃克替尼的患者 mPFS 为 8.4 个月,mOS 为 16.2 个月,而既往的研究认为,一线使用 *EGFR*-TKI 类药物具有更长的 PFS 及 OS^[16],分析原因可能由于在本研究中 61 例(32.1%)的患者一线使用埃克替尼治疗,其中仅有 9 例(14.8%)接受 *EGFR* 基因检测为突变型,而其余 52 例均由于年龄大(中位年龄 70 岁)、PS 评分低(3 例 PS 3,19 例 PS 2)、疾病进展快、无法耐受化疗而一线选择靶向药物治疗,从而影响一线患者使用靶向药物治疗的有效性。PS 评分 0~1 分者 mPFS 及 mOS 为 10.0 个月及 18.6 个月,PS 评分 2 分者分别为 2.0 个月及 7.0 个月,PS 评分 3 分及以上者分别为 0.98 个月及 4.0 个月,差异具有统计学意义,提示在 PS 评分较好的患者中,盐酸埃克替尼的疗效较好。但是,本研究中,PS 评分 3 分及以上者大多年龄大(中位年龄 66 岁)、多线治疗后进展、治疗耐受性差,因而可能影响 PS 评分对于疗效的判断,需要更大样本的进一步研究以明确两者之间的关系。

在本研究中,最主要的不良反应为皮疹,发生率为 38.9%,均为 I~II 度反应,且随着用药时间的延长,大多可以自行缓解。腹泻的发生率为 13.7%,仅 1 例为 III 度,腹泻经对症处理后大多在 4~15d 内缓解。转氨酶升高发生率为 11.1%,上腹部不适发生率为 7.9%。1 例患者用药 1 个月后出现肺间质改变。全组仅 2 例因不良反应无法耐受而减量。不良反应发生率与 *ICOGEN* 报道相似,不良反应发生率明显低于吉非替尼^[8,11]及厄洛替尼^[9,10,12],提示盐酸埃克替尼具有较高的安全性和较好的耐受性。尽管在既往研究中对于埃克替尼用药后肺间质病变报道较少,但在本研究中,1 例(0.5%)患者用药 1 个月后因出现双肺间质样改变而停药,尚无明确呼吸困难症

状及学氧饱和度变化,因此应高度重视可能出现的严重毒副反应。

本研究结果显示,盐酸埃克替尼用于晚期 NSCLC 二线及以上治疗,在中国人群中,包括未经 *EGFR* 基因检测的腺癌人群中,具有较高的缓解率和控制率,较长的 PFS 及 OS,较好的耐受性,但是由于随访时间不足,本研究尚未获得 *EGFR* 基因突变型患者的 OS 数据,更大样本、更长时间的临床随访有待开展。

参考文献:

- [1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2012 [J]. CA Cancer J Clin,2012,62(1):10-29.
- [2] Giamas G,Man YL,Hirner H,et al. Kinases as targets in the treatment of solid tumors [J]. Cell Signal,2010,22(7): 984-1002.
- [3] Shi Y,Zhang L,Liu X,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):953-961.
- [4] He J,Zhao P,Chen WQ. 2012 Chinese cancer registry annual report[M].Beijing:Press of Military Medical Sciences, 2012.29.[赫杰,赵平,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报 [M].北京:军事医学科学出版社,2012.29.]
- [5] Kosmidis P. Chemotherapy in NSCLC:historical review[J]. Lung Cancer,2002,38(Suppl 3):S19-S22.
- [6] Fukuoka M,Wu YL,Thongprasert S,et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III,randomized,open-label,first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) [J]. J Clin Oncol,2011,29(21):2866-2874.
- [7] Wu YL,Fukuoka M,Mok TS,et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib:Post hoc analyses from the I-PASS study[J]. Lung Cancer,2013,81(2):280-287.
- [8] Kim ES,Hirsh V,Mok T,et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST):a randomised phase III trial [J]. Lancet,2008,372 (9652):1809-1818.
- [9] Knabl A. TRUST study:general practice relevant data on erlotinib in NSCLC [C]. Wien Med Wochenschr,2007,157 (21-22):579-580.

- [10] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [11] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. 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 [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- [12] Huang YS, WU YL, Yang JJ, et al. Erlotinib in the second/third Line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2009, 12(5): 412-416. [黄逸生, 吴一龙, 杨矜记, 等. 厄洛替尼二、三线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(5): 412-416.]
- [13] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [14] Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24): 8195-8203.
- [15] Pan ZK, Zhang L, Zhang X, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2005, 24(8): 919-923. [潘振奎, 张力, 张星, 等. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变的研究[J]. 癌症, 2005, 24(8): 919-923.]
- [16] Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(24): 3002-3011.

中国医师协会胸外科医师分会 2015 年会/ 第六届全国胸外科大会暨第八届浙江省胸部肿瘤论坛 会议预告及征文通知

中国医师协会胸外科医师分会 2015 年会/第六届全国胸外科大会暨第八届浙江省胸部肿瘤论坛将于 2015 年 6 月 12 日~14 日在杭州举行。本次大会由中国医师协会、中国医师协会胸外科医师分会主办,浙江省肿瘤医院、浙江医院、中国人民解放军第 117 医院承办,肿瘤学杂志社、浙江省癌症中心、浙江省抗癌协会协办。

大会将着重围绕胸外科各领域的新理论、新概念、新技术和新方法进行探讨,并针对胸外科及相关领域热点问题进行交流。大会对全程参会者经考试合格后将授予国家级 I 类继续教育学分 8 分。会议注册费(含资料费):会员注册费 600 元/人;非会员注册费 1000 元/人;会议期间食宿统一安排,费用自理。欢迎胸外科专科医师、胸部肿瘤相关专业医生及研究人员、学生及研究生等踊跃投稿与积极参会。

征文要求:

(1)胸部肿瘤专业相关学术论文均可投稿,投稿一律通过电子邮件提交,文稿以附件形式发送至 hdxbzllt@163.com,提交全文的同时必须有 500~800 字以内的中文摘要。主页上请注明第一作者的姓名、单位、科室、地址、邮编、联系电话、手机号码等,邮件主题请标注为“中国医师协会胸外科医师分会 2015 年会投稿”。

(2)所有投稿论文均将编入大会论文集,大会学术委员会将组织专家对论文进行同行评议,择优组织专题报道,刊登于《中国肿瘤》和《肿瘤学杂志》。截稿日期:2015 年 4 月底。请作者自留底稿!