

盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌 196 例临床观察

王韡旻, 陈文怡, 姜丽岩, 王慧敏, 施春雷, 熊丽纹, 储天晴, 裴俊,
韩宝惠, 顾爱琴

(上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030)

摘要: [目的] 观察盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。[方法] 196 例晚期 NSCLC 患者使用盐酸埃克替尼, 直到病变进展或出现不可耐受的不良反应, 观察治疗疗效及安全性。[结果] 可评价疗效 196 例, CR 3 例(1.5%), PR 57 例(29.1%), SD 78 例(39.8%), PD 58 例(29.5%)。总有效率为 30.6%(60/196), 疾病控制率为 70.4%(138/196), 中位无进展生存期(PFS)为 6.5 个月, 中位生存时间(MST)为 14.2 个月, 1 年生存率为 60.7%。腺癌患者有效率、疾病控制率及中位 PFS 显著高于非腺癌患者($P<0.05$)。最常见的不良反应为 I~II 度的皮疹(62 例, 31.6%)及腹泻(32 例, 16.3%)。[结论] 盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌安全、有效, 不良反应可耐受。

关键词: 埃克替尼; 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)10-0792-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.10.B003

Clinical Observation of Icotinib in the Treatment for 196 Cases with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

WANG Wei-min, CHEN Wen-yi, JIANG Li-yan, et al.

(Shanghai Chest Hospital of Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and safety of icotinib in the treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] A total of 196 cases of NSCLC patients received icotinib continuously until disease progression or developing unacceptable toxicity. And the efficacy and safety of icotinib for the advanced NSCLC patients were analyzed. [Results] The efficacy of all the 196 NSCLC patients were evaluated. Three cases (1.5%) achieved complete response(CR), 57 cases(29.1%) achieved partial response(PR), 78 cases(39.8%) achieved stable disease(SD), and 58 cases (29.5%) exhibited progress disease(PD). The overall response rate(RR) and the disease control rate (DCR) of icotinib were 30.6%(60/196) and 70.4%(138/196) respectively, with median progression-free survival(mPFS), median survival time (MST) and 1-year survival rate 6.5 months, 14.2 months, and 60.7%, respectively. The RR, DCR and mPFS were significantly higher in adenocarcinoma patients than those in non-adenocarcinoma patients ($P<0.05$). The common toxicities were rash (62 cases, 31.6%) and diarrhea (32 cases, 16.3%) with grade I to II. [Conclusion] Icotinib is effective and safe in the treatment for advanced NSCLC patients with tolerable toxicity.

Subject words: icotinib; non-small cell lung cancer (NSCLC); target therapy

目前以铂类为基础的二药联合化疗为晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)主要治疗手段,但其疗效仍不尽如人意,大多数患者在一线化疗后都会出现病情进展。盐酸埃克替尼是一种

选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),前期的研究已表明 EGFR-TKI 治疗铂类化疗失败的晚期 NSCLC 安全有效,能改善患者生活质量及延长生存期^[1-3]。本研究回顾总结了 2011 年 8 月~2013 年 3 月应用盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC 196 例的情况,现将治疗的疗效和安全性报告如下。

通讯作者: 顾爱琴,主任医师,硕士;上海交通大学附属胸科医院肺内科,
上海市淮海西路 241 号(200030);E-mail: guaiqin11@126.com
收稿日期: 2014-06-25; **修回日期:** 2014-07-19

1 资料与方法

1.1 临床资料

入组Ⅲb~Ⅳ期 NSCLC 196 例, 男性 104 例, 女性 92 例, 年龄 39~85 岁, 中位年龄 65 岁, 所有病例均经细胞学或组织学证实为 NSCLC, 其中病理类型包括腺癌 159 例, 鳞癌 22 例, 其他 15 例。按国际抗癌联盟肺癌分期标准(1997 年), Ⅲb 期 9 例, Ⅳ期 187 例。不吸烟者 130 例, 吸烟者 66 例; 至少接受过 >1 个化疗方案者 151 例, 未接受过化疗者 45 例, 均为不能耐受或不愿接受化疗者。所有患者均有可测量病灶(Table 1)。全组有 22 例患者肿瘤组织标本行 *EGFR* 基因检测, 19 外显子缺失突变 10 例, 21 外显子错义突变 7 例, *EGFR* 野生型 5 例。患者服药期间定期复查血常规及血肝肾功能, 定期行肿瘤病灶影像学检查并按时随访。

Table 1 Clinical characteristics of NSCLC patients

Characteristics	N	Percentage
Gend		
Male	104	53.1
Female	92	46.9
Age(years old)		
<70	141	71.9
≥70	55	28.1
Smoking status		
Smokers	66	33.7
Non-smokers	130	66.3
ECOG performance status		
0~1	118	60.2
≥2	78	39.8
Histology		
Adenocarcinoma	159	81.1
Non-adenocarcinoma	37	18.9
TNM stage		
Ⅲb	9	4.6
Ⅳ	187	95.4
Previous chemotherapy regimen		
0	45	23.0
1	40	20.4
≥2	111	56.6

1.2 治疗方法

盐酸埃克替尼 125mg/次, 一日 3 次口服(浙江贝达药业有限公司), 直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。盐酸埃克替尼治疗期间未同时行其他全身抗肿瘤治疗。

1.3 评定标准及观察指标

采用实体肿瘤疗效评价标准 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) 进行疗效评价, 分别为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。有效率(RR)=CR+PR; 疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。不良反应按照世界卫生组织 WHO 1981 年的分级标准分为 0~4 级。第 1 次客观疗效评价在用药 4 周后, 以后每 8 周或出现新的症状及原有症状加重时随时评价。无进展生存时间(progression free survival, PFS) 定义为从用药到有客观证据证实的病灶进展或有新发病灶的时间。总生存(overall survival, OS)为从口服盐酸埃克替尼的第 1d 至死亡时间或末次随访时间, 随访至 2014 年 3 月 30 日, 在随访截止时仍有存活的患者, 按最后 1 次联络的日期计算。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析。组间有效率及疾病控制率比较应用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 近期疗效

本组可评价疗效者共 196 例, CR 3 例 (1.5%), PR 57 例 (29.1%), SD 78 例 (39.8%), PD 58 例 (29.5%)。总有效率为 30.6%(60/196), 疾病控制率为 70.4%(138/196), 腺癌患者有效率及疾病控制率显著高于非腺癌患者, $P<0.05$ 。17 例 *EGFR* 突变患者总有效率为 64.7%(11/17); 疾病控制率为 82.4%(14/17)。已知 *EGFR* 野生型患者共 5 例, 其中 2 例疗效 SD, 3 例疗效 PD, 21 例伴有脑转移患者, 经盐酸埃克替尼治疗, 8 例 PR, 8 例 SD。患者头痛呕吐症状明显缓解, 脱水剂停用。

所有病人随访至 2014 年 3 月 30 日。中位 PFS 为 6.5 个月 (1.3~28.0 个月), 腺癌患者中位 PFS 显著优于非腺癌患者 ($P<0.05$, Table 2)。中位生存时间 (median survival time, MST) 为 14.2 个月 (4.3~31.0 个月), 1 年生存率为 60.7%。

2.2 不良反应

最常见的不良反应为 I~II 度的皮疹及腹泻, 分别为皮疹 62 例 (31.6%) 及腹泻 32 例 (16.3%) (Table 3)。

Table 2 The response rate of icotinib treatment in advanced NSCLC

Histology	N	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)	mPFS(months)
Adenocarcinoma	159	3	54	67	35	35.8*	78.0*	8.5*
Non-adenocarcinoma	37	0	3	11	23	8.1	37.8	3.0
Total	196	3	57	78	58	30.6	70.4	6.5

Note: *; compared with non-adenocarcinoma, $P < 0.05$.

Table 3 Toxicities of icotinib treatment in advanced NSCLC

Toxicities	Grade				Total(%)
	I	II	III	IV	
Rash	54	8	0	0	62(31.6)
Diarrhea	30	2	0	0	32(16.3)
Dry skin	12	0	0	0	12(6.1)
Oral ulcer	10	0	0	0	10(5.1)
Liver disfunction	9	1	0	0	10(5.1)
Fatigue	8	0	0	0	8(4.1)
Paronychia	2	0	0	0	2(1.0)

皮疹多见于面部及胸背部,以红丘疹为主,一般可自愈。腹泻患者大部分经对症处理后均可缓解。皮肤干燥 12 例(6.1%),口腔溃疡 10 例(5.1%),肝功能异常 10 例(5.1%),停药并予保肝治疗 1 周后恢复正常,仍继续服用盐酸埃克替尼。另有少数病例出现轻度食欲下降、乏力和甲沟炎等症状,经对症处理好转。全组未发生间质性肺炎,未出现骨髓抑制及肾功能损害,无不能耐受不良反应而停药者,亦未出现药物相关死亡。

3 讨论

表皮生长因子受体(EGFR)是一种跨膜的酪氨酸激酶受体,在多种上皮细胞肿瘤中表达,EGFR 的信号转导通路与肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成、侵袭及转移密切相关^[4]。由于 EGFR 在 NSCLC 中过表达^[5,6],近年来应用小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)给晚期 NSCLC 治疗带来新的选择。吉非替尼和厄洛替尼作为 EGFR-TKI,具有非细胞毒性和特异靶向性作用,可阻断 EGFR-TK 的活性,抑制肿瘤细胞生长、转移和肿瘤血管生长,导致肿瘤细胞凋亡^[1,2],EGFR-TKI 在几项大型的临床研究中显示出对既往化疗失败患者较好的有效率及较好的耐受性,目前已成为国际上普遍推荐的晚期 NSCLC 患者标准的二线治疗药物^[2,7,8]。

盐酸埃克替尼是一种口服的选择性的 EGFR-

TKI,前期研究^[3,9-11]显示盐酸埃克替尼具有强效的抗肿瘤活性和良好的安全性。Ⅲ期临床试验(ICO-GEN)^[3]采用随机、双盲、多中心、阳性药物平行对照的研究设计,以吉非替尼作为阳性对照,共入组 399 例复发或转移的晚期(ⅢB 或Ⅳ期)NSCLC 患者。研究结果显示,盐酸埃克替尼与吉非替尼疗效相当,两组间 ORR、DCR 接近,分别为 27.6% vs 27.2%, 75.4% vs 74.9%,

PFS 分别为 4.6 个月 vs 3.4 个月;盐酸埃克替尼在安全性方面更有优势。该研究已表明埃克替尼治疗铂类化疗失败的晚期肺癌安全有效,能改善患者生活质量及延长生存。

本研究结果显示,盐酸埃克替尼对各种病理类型的晚期 NSCLC 均可获益,但腺癌的疗效更好。在本组 196 例可评价疗效的患者中,总有效率为 30.6%(60/196),疾病控制率为 70.4%(138/196),中位 PFS 为 6.5 个月,MST 为 14.2 个月,1 年生存率为 60.7%。腺癌患者的有效率、疾病控制率和中位 PFS 显著高于非腺癌($P < 0.05$)。已有研究显示 EGFR 基因突变与肺癌患者对 EGFR-TKI 的敏感性密切相关,EGFR 突变对于使用厄洛替尼或吉非替尼治疗晚期 NSCLC 具有决定性的预测价值^[12-14]。本研究中 17 例已知 EGFR 突变患者总有效率为 64.7%;疾病控制率为 82.4%。已知 EGFR 野生型患者共 5 例,2 例 SD,说明 EGFR 突变型患者在疗效上具有优势,盐酸埃克替尼在 EGFR 野生型患者中亦有一定的抗肿瘤疗效。

此外盐酸埃克替尼能显著改善症状,主要表现为咳嗽、疼痛好转,胸闷、气促和 ECOG 体力状态改善,从而提高了患者的生活质量。

在本组患者中,我们也发现盐酸埃克替尼对肺癌脑转移有一定的疗效,21 例伴有脑转移患者,其中有 10 例全脑放疗。经盐酸埃克替尼治疗,8 例 PR,8 例 SD。患者症状明显缓解,提示盐酸埃克替尼

能通过血脑屏障,可用于治疗 NSCLC 的脑转移瘤。但有 3 例 PR,3 例 SD 病例在治疗过程中出现脑转移灶,而肺内病灶稳定,说明脑转移灶出现可能与部分癌细胞出现耐药性有一定关系,也可能与肿瘤的异质性相关,这方面有待于进一步深入研究。本组最主要不良反应为皮疹和腹泻,发生率分别为 33.7% 和 16.9%,多为可逆的 I~II 级反应,5 例患者出现一过性肝功能异常也不需停药。本研究总体不良反应少,耐受性较好,无明显的器官毒性,这是传统的化疗药物所不能比拟的。

综上所述,盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效确切,不良反应较小,患者耐受性好,可改善症状和提高患者的生活质量,对于出现复发、转移的患者或不能耐受化疗及不愿接受化疗的患者,特别是腺癌患者,盐酸埃克替尼作为靶向药物提供了一个安全有效的治疗新途径。

参考文献:

- [1] Han SW, Hwang PG, Chung DH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) downstream molecules as response predictive markers for gefitinib (Iressa, ZD1839) in chemotherapy-resistant non-small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(1): 109-115.
- [2] 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.
- [3] Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomized, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953-961.
- [4] Normanno N, Bianco C, De Luca A, et al. Target-based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10(1): 1-21.
- [5] Salomon D S, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal of growth factor related peptides and their receptors in human malignancies [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1995, 19(3): 183-232.
- [6] Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, et al. Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I - III A non-small-cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(1): 241-249.
- [7] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9652): 1809-1818.
- [8] Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, et al. Second line treatments in advanced platinum resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature [J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2009, 4(1): 27-33.
- [9] Tan F, Shen X, Wang D, et al. Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(2): 177-182.
- [10] Tan FL, Zhang L, Zhao Q, et al. Pharmacology and clinical evaluation of icotinib hydrochloride[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2009, 18(18): 1691-1700. [谭芬来, 张力, 赵琼, 等. 国家一类新药盐酸埃克替尼的药理与临床评价 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(18): 1691-1700.]
- [11] Zhao Q, Shentu J, 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): 195-202.
- [12] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [13] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [14] 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.