

埃克替尼治疗 215 例复治晚期非小细胞肺癌

刘俊,王韩旻,潘峰,于晓露,施春雷,熊丽纹,姜丽岩,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复治晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效及安全性。[方法] 对 215 例复治晚期 NSCLC 患者应用埃克替尼 125mg/次,一日 3 次,直到疾病进展或者出现不可耐受的不良反应。[结果] 全组患者达到完全缓解(CR) 2 例(0.9%),部分缓解(PR) 75 例(34.9%),疾病稳定(SD) 67 例(31.2%),疾病进展(PD) 71 例(33.0%)。客观缓解率(RR)35.8%,疾病控制率(DCR)67.0%。女性、腺癌、ECOG PS 评分 ≤ 1 、非吸烟及 EGFR 基因突变阳性患者 RR 显著性高于男性、非腺癌、ECOG PS 评分 ≥ 2 、吸烟及 EGFR 基因突变未知及野生型患者($P<0.05$)。女性、ECOG PS 评分 ≤ 1 及非吸烟患者 DCR 显著性高于男性、ECOG PS 评分 ≥ 2 及吸烟患者($P<0.05$)。中位无进展时间(mPFS)为 6.8 个月(95%CI:5.9~7.7 个月),中位生存时间(mOS)为 15.5 个月(95%CI:14.0~16.9 个月)。女性、非吸烟、腺癌、ECOG PS 评分 ≤ 1 及 EGFR 基因突变阳性患者 mPFS 明显优于男性、吸烟、非腺癌、ECOG PS 评分 ≥ 2 及 EGFR 基因突变未知及野生型患者($P<0.05$)。主要不良反应多为 I~II 度的皮疹(39.5%)和腹泻(27.4%),大部分患者均可耐受。[结论] 埃克替尼用于复治 NSCLC 患者尤其是 EGFR 基因突变阳性腺癌患者具有较好的疗效,不良反应多可耐受。

关键词: 埃克替尼;非小细胞肺癌;复治

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)01-0025-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B005

Efficacy of Icotinib for Patients with Re-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LIU Jun, WANG Wei-min, PAN Feng, et al.

(Shanghai Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the curative effect and safety of icotinib in treatment of patients with re-treated advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). [Methods] Two hundred and fifteen patients with retreated advanced NSCLC received oral icotinib(125mg, 3 times per day) until disease progression or unacceptable toxicity. The efficacy and adverse effects were analyzed. [Results] There were complete response(CR) in 2 patients(0.9%), partial response(PR) in 75 patients(34.9%), stable disease(SD) in 67 patients(31.2%) and progressive disease(PD) in 71 patients(33.0%). The recent response rate (RR) and disease control rate (DCR) of the 215 re-treated patients were 35.8% and 67.0%, respectively. The RR was significantly higher in female patients and patients with adenocarcinoma, ECOG PS ≤ 1 , non-smoking, EGFR mutation($P<0.05$) and DCR was significantly higher in female patients and patients with ECOG PS ≤ 1 and non-smoking ($P<0.05$). The median progression-free survival (mPFS) was 6.8 months (95%CI:5.9~7.7 months), the median overall survival (mOS) was 15.5 months(95%CI:14.0~16.9 months). The female patients, and patients with adenocarcinoma, non-smoking, EGFR mutation and lower PS had a longer PFS than male patients, and patients with non-adenocarcinoma, smoking, wild type EGFR and higher PS, respectively($P<0.05$). Treatments were generally well tolerated. The main adverse reactions included rash(39.5%) and diarrhea (27.4%). [Conclusion] Icotinib had a substantial effect for patients with re-treated advanced NSCLC, especially for adenocarcinoma patients with EGFR mutation, and the toxicities were tolerable.

Subject words: icotinib; non-small cell lung cancer; re-treatment

化疗是晚期非小细胞肺癌(NSCLC)主要的治疗

通讯作者: 顾爱琴,主任医师,硕士研究生导师,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: 2016-07-22; **修回日期:** 2016-10-08

手段,但疗效一直不能令人满意,患者 5 年生存率不足 10%。近年来随着对分子生物学研究的深入以及生物工程技术的进展,表皮生长因子受体—酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗表皮生长因子受体

(EGFR)突变阳性晚期 NSCLC 患者成为新的治疗方式。盐酸埃克替尼是一种选择性 EGFR-TKI,前期的大量研究已表明盐酸埃克替尼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。本研究总结了 2011 年 8 月至 2014 年 12 月二线及以上应用埃克替尼治疗的 215 例晚期 NSCLC 患者的情况,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

共 215 例二线及以上治疗运用埃克替尼晚期 NSCLC 患者,其中男性 116 例,女性 99 例。年龄 29~81 岁,中位年龄 61 岁。196 例腺癌,19 例非腺癌(鳞癌 15 例,其他类型 4 例)。40 例患者 EGFR 基因突变阳性 (24 例 19 外显子缺失突变,16 例 21 外显子 L858R 突变),17 例野生型,158 例患者基因状态未知(Table 1)。215 例患者在使用埃克替尼治疗前均已曾用一线或多线化疗。215 例患者中 146 例患者为二线运用埃克替尼,三线及以上使用埃克替尼的患者 69 例。所有患者均有可测量病灶。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。

1.2 治疗方法

埃克替尼 125mg/次,一日 3 次。口服直至肿瘤进展或者出现不可耐受的不良反应。服药期间未同时进行其他全身抗肿瘤治疗。

1.3 疗效评价

根据实体肿瘤疗效评价标准 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1,RECIST 1.1)进行疗效评价。分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response,PR)、稳定 (stable disease,SD)和进展 (progressive disease,PD)。有效率 (RR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率 (DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。根据 NCI-CTC 3.0 标准评价不良反应。无进展生存期(PFS)为治疗开始至疾病进展或任何原因致死亡的时间,总生存期(OS)为患者自治疗起至患者死亡或末次随访时间。口服埃克替尼 4 周后评价疗效,以后每 8 周评价或出现新的症状及原有症状加重时随时评价疗效。

Table 1 Characteristics of 215 re-treated NSCLC patients

Characteristics	N	Percentage
Gender		
Male	116	54.0
Female	99	46.0
ECOG score		
≤1	139	64.7
≥2	76	35.3
Age(years old)		
<70	175	81.4
≥70	40	18.6
Smoking		
Smoker	87	40.5
Non-smoker	128	59.5
Clinical stage		
III B	3	1.4
IV	212	98.6
Histology		
Adenocarcinoma	196	91.2
Non-adenocarcinoma	19	8.8
EGFR status		
19 exon del mutation	24	11.2
21 exon L858R mutation	16	7.4
Wild	17	7.9
Unknown	158	73.5

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。率的比较使用χ² 检验,生存率、PFS 及 OS 等生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行计算,不同分组之间的比较用 Log-Rank 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效

215 例患者中 CR 2 例(0.9%),PR 75 例(34.9%),SD 67 例(31.2%),PD 71 例(33.0%)。RR 为 35.8%,DCR 为 67.0%。亚组分析中,女性、腺癌、ECOG PS 评分≤1、非吸烟及 EGFR 基因突变阳性患者 RR 显著性高于男性、非腺癌、ECOG PS 评分≥2、吸烟及 EGFR 基因突变未知及野生型患者(P<0.05)。女性、ECOG PS 评分≤1 及非吸烟患者 DCR 显著性高于男性、ECOG PS 评分≥2 及吸烟患者(P<0.05)。在临床分期方面,不同亚组的 RR、DCR 未见统计学差异 (Table 2)。

215 例患者中,197 例(91.6%)患者出现进展或者

死亡,中位无进展时间(mPFS)为 6.8 个月(95% CI:5.9~7.7 个月),中位 OS(mOS)为 15.5 个月(95%CI:14.0~16.9 个月)。其中,EGFR 基因突变阳性患者 40 例,RR 为 67.5%,DCR 为 80.0%,mPFS 为 10.5 个月(95%CI:7.8~13.1 个月)。

女性、非吸烟、腺癌、ECOG PS 评分≤1 及 EGFR 基因突变阳性患者 PFS 明显优于男性、吸烟、非腺癌、ECOG PS 评分≥2 及 EGFR 基因突变未知及野生型患者($P<0.05$)(Table 3,Figure 1~3)。

2.2 不良反应

埃克替尼在治疗中主要不良反应为 I~II 度皮疹和腹泻。本研究中 215 例患者皮疹发生率为 39.5%(85/215),其中有 11 例为 II 度,多见于面部及胸背部,多呈红丘疹或痤疮样皮疹,一般可自愈。腹泻发生率为 27.4%(59/215),II 度腹泻 5 例,2 例 III 度,对症处理后大部分可缓解。肝功能异常发生率为 7.4%(16/215),停药并予以保肝治疗后恢复正常,仍继续服用埃克替尼。其他少见不良反应包括黏膜炎、皮肤干燥、乏力、恶心及纳差等(Table 4),经对症处理好转。

3 讨 论

EGFR-酪氨酸激酶(EGFR-TK)活性异常和过度表达导致细胞增殖、存活、侵袭和转移能力增强,这与许多恶性肿瘤的发生、发展以及患者的不良预后有关^[1]。EGFR-TKI 可选择性地作用于 EGFR,抑制酪氨酸激酶的活性,阻断下游信号传导,抑制 EGFR-TK 而起到治疗的作用。EGFR-TKI 是目前临床上运用最广泛的靶向治疗药物,包括吉非替尼、厄洛替尼及埃克替尼。吉非替尼和厄洛替尼是口服的 EGFR-TKI,能明显提高 EGFR 突变患者的疗效,在 EGFR 突变患者中 mOS 已经超过 2 年^[2,3]。

盐酸埃克替尼(Icotinib,商品名:凯美纳)是吉非替尼、厄洛替尼后第三个用于晚期 NSCLC 治疗的口服 EGFR-TKI 药物,也是第一个我国自主研发的小分子靶向药物。盐酸埃克替尼是一个强效的 EGFR-TKI,在细胞水平,盐酸埃克替尼可抑制表皮生长因子(EGF)诱导、

Table 2 Response to icotinib in 215 re-treated NSCLC patients(%)

Characteristics	N	RR		DCR	
		Rate	P	Rate	P
Gender					
Male	116	25.0	0.000	57.8	0.002
Female	99	48.5		77.8	
ECOG score					
≤1	139	41.0	0.032	72.7	0.017
≥2	76	26.3		56.6	
Age(years old)					
<70	175	40.0	0.007	68.0	0.505
≥70	40	17.5		62.0	
Smoking					
Smoker	87	25.3	0.008	58.6	0.032
Non-smoker	128	43.0		72.7	
Clinical stage					
III B	3	33.3	0.928	66.7	0.991
IV	212	35.8		67.0	
Histology					
Adenocarcinoma	196	38.8	0.004	68.9	0.057
Non-adenocarcinoma	19	5.3		47.4	
EGFR status					
Mutant	40	67.5	0.000	80.0	0.136
Wild	17	17.6		58.8	
Unknown	158	29.7		64.6	

Table 3 PFS in 215 re-treated NSCLC patients(months)

Characteristics	N	mPFS(95%CI)	P
Gender			
Male	116	5.1(4.0~6.2)	0.000
Female	99	8.9(7.5~10.3)	
ECOG score			
≤1	139	7.9(6.7~9.0)	0.003
≥2	76	4.9(3.6~6.3)	
Age(years old)			
<70	175	6.9(6.0~7.9)	0.786
≥70	40	6.2(4.1~8.4)	
Smoking			
Smoker	87	5.1(3.8~6.3)	0.003
Non-smoker	128	8.0(6.8~9.2)	
Clinical stage			
III B	3	3.0(0.7~5.3)	0.195
IV	212	6.9(6.0~7.8)	
Histology			
Adenocarcinoma	196	7.2(6.2~8.2)	0.000
Non-adenocarcinoma	19	2.9(1.6~4.2)	
EGFR status			
Mutant	40	10.5(7.8~13.1)	0.001
Wild	17	3.5(1.6~5.4)	
Unknown	158	6.4(5.4~7.4)	

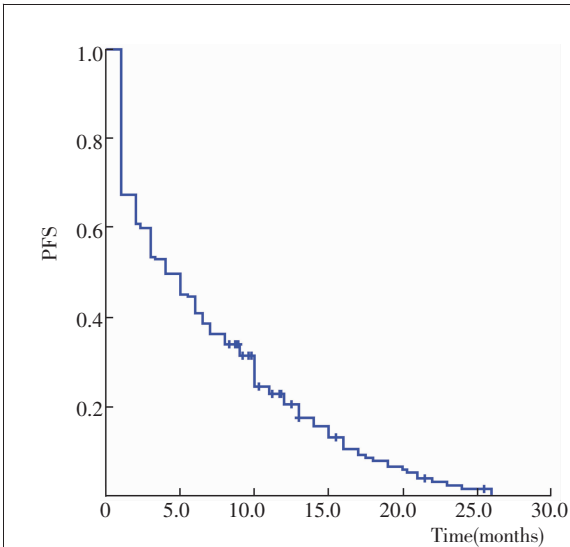


Figure 1 The PFS curve of 215 re-treated NSCLC patients

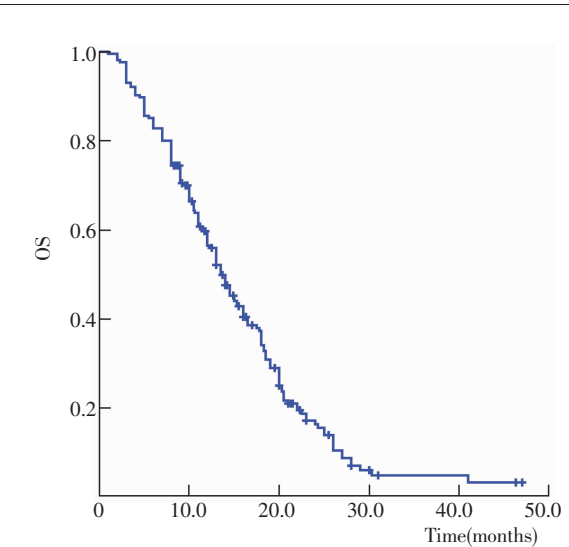


Figure 2 The OS curve of 215 re-treated NSCLC patients

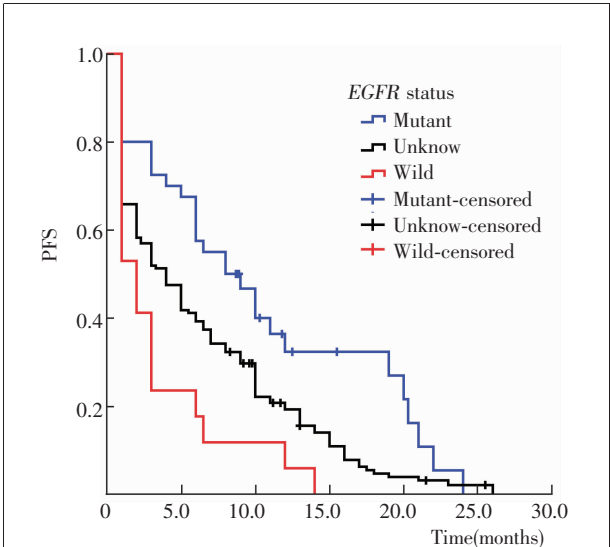


Figure 3 The PFS curve of 215 NSCLC patients with different EGFR status

Table 4 The toxicities of icotinib in the treatment for 215 re-treated NSCLC patients

Toxicities	Grade				Incidence rate(%)
	I	II	III	IV	
Rash	74	11	0	0	39.5
Diarrhea	52	5	2	0	27.4
Hepatic injury	14	2	0	0	7.4
Mucositis	12	1	0	0	6.0
Dry skin	11	0	0	0	5.1
Fatigue	15	0	0	0	7.0
Nausea	6	0	0	0	2.8
Loss of appetite	16	0	0	0	7.4

EGFR-TK 介导的细胞内蛋白酪氨酸磷酸化。盐酸埃克替尼对于肿瘤细胞生长抑制作用的实验结果表明,A431 细胞株、非小细胞肺癌细胞株、舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞等对埃克替尼敏感,但对结肠癌细胞株 HCT8 和肝癌细胞株的生长抑制作用较弱,提示不同的肿瘤细胞株对盐酸埃克替尼的敏感程度不同^[4]。国家食品药品监督管理局于 2011 年 8 月批准埃克替尼上市,现已广泛运用于临床治疗。2012 年 NCCN 推荐 NSCLC 中非鳞癌患者进行常规的 EGFR 突变检测,对于阳性患者,推荐一线给予 EGFR-TKI 治疗。《中国原发性肺癌诊疗规范》(2015 年版)推荐二线治疗可选择的药物包括多西紫杉醇、培美曲赛和 EGFR-TKI。

ICOGEN 研究^[5] 奠定了埃克替尼治疗晚期 NSCLC 的地位。该研究采用随机、双盲、多中心,并头对头比较埃克替尼与吉非替尼的疗效及不良反应。该研究共入组 399 例复发或者转移的晚期 NSCLC 患者,结果显示:埃克替尼组与吉非替尼组 ORR 与 DCR 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,并且埃克替尼在不良反应方面具有优势,其皮疹、腹泻及转氨酶升高发生率均低于吉非替尼组。

一项对 299 例复治晚期 NSCLC 患者的疗效评估研究^[6] 得出:RR 为 18.4%,DCR 为 72.2%,mPFS 为 4.2 个月,mOS 为 12.6 个月,1 年生存率为 52.3%。其中 EGFR 突变型患者 mPFS 为 8.7 个月;

野生型患者 mPFS 为 2.6 个月, mOS 为 10.3 个月。本研究中, 215 例复治晚期 NSCLC 患者使用埃克替尼治疗, CR 2 例(0.9%), PR 75 例(34.9%), SD 67 例(31.2%), PD 71 例 (33.0%); RR 35.8%, DCR 67.0%; mPFS 为 6.8 个月 (95%CI: 5.9~7.7 个月), mOS 为 15.5 个月 (95%CI: 14.0~16.9 个月)。其中, *EGFR* 基因突变阳性患者 40 例, RR 为 67.5%, DCR 为 80.0%, mPFS 为 10.5 个月 (95%CI: 7.8~13.1 个月)。与该研究对比, 本研究复治患者中非吸烟、腺癌、突变患者比例均更高, 且本研究随访周期更长, 因此有更长的 mPFS 和 mOS。

INTREST^[7]及 TITAN^[8]等国外相关研究结果显示, 吉非替尼和厄洛替尼是可以用于 NSCLC 二线治疗的选择。国外另外两项关于吉非替尼作为二线或三线用于治疗晚期 NSCLC 的临床试验^[9,10]的结果显示 RR 分别为 18.4%, 11.8%; DCR 分别为 54.4% 及 42.2%; mOS 分别为 7.6 个月及 7.0 月。本研究相关结果要优于上述结果, 考虑为本研究治疗的患者中非吸烟、腺癌、突变患者等优势人群比例均更高的缘故。

多项临床研究^[2,3]显示, 腺癌、女性、非吸烟的亚裔患者是 *EGFR*-TKI 治疗的优势人群。在本研究中, 女性、腺癌、ECOG PS 评分 ≤ 1 、非吸烟及 *EGFR* 基因突变阳性患者 RR 显著性高于男性、非腺癌、ECOG PS 评分 ≥ 2 、吸烟及 *EGFR* 基因突变未知及野生型患者 ($P < 0.05$)。女性、ECOG PS 评分 ≤ 1 及非吸烟患者 DCR 显著性高于男性、ECOG PS 评分 ≥ 2 及吸烟患者 ($P < 0.05$)。女性、非吸烟、腺癌、ECOG PS 评分 ≤ 1 及 *EGFR* 基因突变阳性患者 mPFS 明显优于男性、吸烟、非腺癌、ECOG PS 评分 ≥ 2 及 *EGFR* 基因突变未知及野生型患者 ($P < 0.05$)。更多研究^[7,11]显示, *EGFR* 突变是预测 TKI 疗效的最佳证据。本研究观察 *EGFR* 基因突变阳性患者 40 例, RR 为 67.5%, DCR 为 80.0%, mPFS 为 10.5 个月 (95%CI: 7.8~13.1 个月), 明显优于 *EGFR* 突变未知及野生型患者。

综上所述, 盐酸埃克替尼治疗复治晚期 NSCLC 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, 尤其是对 *EGFR* 基因突变阳性腺癌患者, 盐酸埃克替尼作为靶向药物提供了一个安全有效的治疗途径。

参考文献:

- [1] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Capuzzo F. Predictive value of *EGFR* and *HER2* overexpression in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2009, 28 (Suppl 1): S32-S37.
- [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] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. *Lancet*, 2005, 366 (9496): 1527-1537.
- [4] Nong JY, Qin N, Wang JH, et al. Clinical effects for patients with recurrent advanced non-small cell lung cancer treated with icotinib hydrochloride [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2013, 16(5): 240-245. [农靖颖, 秦娜, 王敬慧, 等. 盐酸埃克替尼治疗晚期复发非小细胞肺癌的临床疗效[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(5): 240-245.]
- [5] 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.
- [6] Zheng L, Wang WX, Shao L, et al. Efficacy and safety of icotinib in 299 patients with advanced non-small cell lung cancer after failure of chemotherapy [J]. *Tumor*, 2014, 34 (7): 629-635 [郑蕾, 王文娟, 邵岚, 等. 埃克替尼在 299 例复治晚期非小细胞肺癌患者中的疗效及安全性分析[J]. *肿瘤*, 2014, 34(7): 629-635]
- [7] 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.
- [8] Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 300-308.
- [9] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [10] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290 (16): 2149-2158.
- [11] Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (14): 2350-2357.