

埃克替尼一线治疗 134 例 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌的疗效分析

于晓露, 王慧敏, 王韡旻, 施春雷, 韩宝惠, 姜丽岩, 潘峰, 顾爱琴
(上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030)

摘要: [目的] 观察埃克替尼一线治疗 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者的疗效及不良反应。 [方法] 对 134 例 IIIb/IV 期 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者应用埃克替尼 125mg 每天三次治疗, 直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。 [结果] 134 例 EGFR 基因突变阳性晚期肺腺癌患者中, 完全缓解(CR)6 例(4.5%), 部分缓解(PR)90 例(67.2%), 疾病稳定(SD)32 例(23.9%), 疾病进展(PD)6 例(4.5%)。客观缓解率(ORR)为 71.6%(96/134), 疾病控制率(DCR)为 95.5%(128/134)。中位无进展时间(mPFS)为 11.2 个月(95%CI: 9.8~12.5 个月), OS 尚未获得。19 外显子缺失突变的 ORR 为 81.8%, DCR 为 93.5%, mPFS 为 11.8 个月。21 外显子 L858R 突变患者 ORR 为 57.9%, DCR 为 94.7%, mPFS 为 10.2 个月。19 外显子缺失突变的 ORR 明显优于 21 外显子 L858R 突变(81.8% vs 57.9%, $P=0.002$)。不吸烟患者的 ORR 优于吸烟患者(77.4% vs 58.5%, $P=0.025$)。不同性别、年龄、肺癌分期、EGFR 突变类型、吸烟状态对 mPFS 和 DCR 的影响无统计学差异。主要不良反应为 I~II 度的皮疹(44.8%)和腹泻(25.3%), 经对症处理后, 患者多可耐受。 [结论] 埃克替尼一线治疗 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者取得了很好的疗效, 不良反应的发生率低, 且患者多可耐受。

关键词: 埃克替尼; 腺癌; 一线治疗; 疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0772-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B006

Efficacy of Icotinib as First-Line Therapy for 134 Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma of Positive EGFR Mutation

YU Xiao-lu, WANG Hui-min, WANG Wei-min, et al.

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

Abstract: [Objective] To investigate the efficacy and adverse effect of icotinib as first-line therapy in treatment of patients with EGFR-mutation positive advanced lung adenocarcinoma. [Methods] One hundred and thirty four patients with EGFR-mutation positive advanced lung adenocarcinoma received oral icotinib(125mg, tid) as first-line therapy until disease progression or intolerable toxicity appeared. [Results] Among 134 patients, complete response (CR) was achieved in 6 cases (4.5%), partial response(PR) in 90 cases(67.2%), stable disease(SD) in 32 cases(23.9%) and progressive disease(PD) in 6 cases(4.5%). The ORR was 71.6%(96/134), DCR was 95.5%(128/134), mPFS was 11.2 months(95%CI: 9.8~12.5months), and OS was not obtained yet. The ORR, DCR and mPFS of 19 exon mutation positive patients were 81.8%, 93.5%, 11.8months, respectively. The ORR, DCR and mPFS of 21 exon mutation positive patients were 57.9%, 94.7%, 10.2months, respectively. Patients with 19 exon mutation showed better ORR than those with 21 L858R mutation(81.8% vs 57.9%, $P=0.002$). Non-smoking patients showed better ORR than smokers(77.4% vs 58.5%, $P=0.025$). There were no significant differences in mPFS and DCR among patients of different gender, age, clinical stage, EGFR mutation state and smoking state. The main adverse effects were I~II degrees of rash(44.8%) and diarrhea(25.3%), which were generally tolerated after symptomatic treatment. [Conclusion] The results suggest that icotinib is effective for patients with EGFR-mutation positive advanced lung adenocarcinoma as first-line therapy with low and tolerated adverse effects.

Subject words: icotinib; adenocarcinoma; first-line therapy; efficacy

肺癌 5 年生存率不足 20%^[1]。非小细胞肺癌

(non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 80%^[2]。其中, 肺腺癌是 NSCLC 中重要的病理类型。既往晚期肺腺癌的治疗手段以传统含铂两药化疗为主, 但毒副作用较大。既往研究^[3,4,5]在 EGFR 突变阳

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, 上海市徐汇区淮海西路 241 号 (200030); E-mail: guaiqin11@126.com

收稿日期: 2017-05-01; **修回日期:** 2017-08-05

性患者中证实一线吉非替尼或厄洛替尼治疗与一线化疗相比具有更长的无进展生存率(PFS)及更高的客观缓解率(ORR),从而成为此类患者的首选治疗方案。盐酸埃克替尼(Icotinib,商品名凯美纳)是第一个我国自主研发的针对EGFR基因突变的非小细胞肺癌的一代EGFR-TKI。本研究回顾性总结从2011年11月至2016年7月期间的134例EGFR基因突变阳性的晚期肺腺癌患者应用埃克替尼作为一线治疗的情况,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

EGFR基因突变阳性晚期肺腺癌患者134例中,男性55例,女性79例,年龄29~87岁,中位年龄64岁。19外显子缺失突变77例,21外显子L858R突变57例。Ⅲb期23例,Ⅳ期111例。所有病例均有可测量病灶,均经细胞学或组织学明确为肺腺癌,EGFR基因均应用ARMS法检测证实为阳性。吸烟定义为累积吸烟大于100支,肿瘤分期按照第七版TNM分期。患者本身无其他严重基础疾病,服药前及服药期间未接受过放化疗等任何全身性抗肿瘤治疗(Table 1)。

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。服药期间不同

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)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。无进展生存期(PFS)为治疗开始至疾病进展或任何原因致死的时间,总生存期(OS)为患者自治疗起至患者死亡或末次随访时间。根据NCI-CTC 3.0标准评价毒副作用。

患者开始口服埃克替尼4周后评价疗效,服药期间定期复查血常规及血肝肾功能,定期进行肿瘤病灶影像学检查并按时随访。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。率的比较使用 χ^2 检验,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

随访至2017年1月,134例患者中,CR 6例(4.5%),PR 90例(67.2%),SD 32例(23.9%),PD 6例(4.5%)。ORR为68.9%,(96/134),DCR为95.5% (128/134)。中位无进展时间(mPFS)为11.2个月(95%CI:9.8~12.5个月)。不吸烟患者ORR为77.4%,DCR为92.5%,mPFS为11.2个月。吸烟患者ORR为58.5%,DCR为97.6%,mPFS为11.0个月。不吸烟患者的ORR明显优于吸烟患者($P=0.025$)。不同突变类型的亚组分析中,19外显子缺失突变患者的ORR为81.8%,DCR为92.5%,mPFS为11.8个月。21外显子L858R突变患者ORR为57.9%,DCR为94.7%,mPFS为10.2个月。19外显子缺失突变的ORR明显优于21外显子缺失突变($P=0.002$),mPFS虽在数值上优于21外显子L858R突变患者,但两者无统计学差异($P=0.279$)。不同性别、年龄、肺癌分期、EGFR突变状态、吸烟状态对mPFS和DCR的影

Table 1 Clinical characteristics of 134 patients with advanced lung adenocarcinoma

Characteristic	N	%
Gender		
Male	55	41.0
Female	79	59.0
Age(years)		
<70	80	59.7
≥70	54	40.3
Smoking status		
Smoker	41	30.6
Non-smoker	93	69.4
Clinical stage		
Ⅲb	23	17.2
Ⅳ	111	82.8
EGFR status		
19del	77	57.5
21 L858R	57	43.5

响均无统计学差异 (Table 2)。

2.2 不良反应

134 例患者主要的不良反应主要包括轻度皮疹、腹泻。其中, I 度皮疹 43.3% (58/134), III 度皮疹 1.5% (2/134), I 度腹泻 23.1% (31/134), II 度腹泻 2.2% (3/134), 肝功能异常 6.7% (9/134), 甲沟炎 6.7% (9/134), 口腔溃疡 6.7% (9/134), 恶心 3.0% (4/134), 乏力 4.5% (6/134), 纳差 2.2% (3/134)。皮疹的类型主要包括痤疮和脓疱性丘疹, 部分患者可有皮肤干燥症状或伴瘙痒感。皮疹的发生

部位主要在面部、头皮、胸背部及腹部。轻度皮疹患者经对症处理后可明显缓解症状, 中度皮疹患者经对症处理后可明显改善症状。腹泻最常见于餐后, 部分患者可有腹痛, 避免凉的食物及口服止泻药后症状可明显缓解。肝功能异常患者即需停药, 经保肝药治疗, 转氨酶基本恢复正常后可继续用药。口腔溃疡、甲沟炎、乏力、纳差和恶心的发生率较低, 经对症处理后均可改善 (Table 3)。

Table 3 Adverse effects of icotinib in the treatment for 134 patients with advanced lung adenocarcinoma

Adverse event	Grade				%
	I	II	III	IV	
Rash	58	0	2	0	44.8
Diarrhea	31	3	0	0	25.3
Hepatic injury	9	0	0	0	6.7
Mucositic	9	0	0	0	6.7
Paronychia	9	0	0	0	6.7
Nausea	4	0	0	0	3.0
Fatigue	6	0	0	0	4.5
Loss of appetite	3	0	0	0	2.2

3 讨论

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 属于一种跨膜糖蛋白的酪氨酸激酶受体, 通过阻断由 EGFR 介导的信号转导通路, 抑制肿瘤细胞的生长、增殖和转移^[6]。第一代 EGFR-TKI 药物主要包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼, 这些药物的应

Table 2 Response to icotinib in 134 patients with advanced lung adenocarcinoma

Characteristic	N	mPFS(95%CI)	P	ORR	P	DCR	P
Gender							
Male	55	12.1(9.7~14.5)	0.095	37(67.3)	0.349	53(96.4)	0.868
Female	79	10.4(8.9~12.0)		59(74.7)		73(92.4)	
Age(years)							
<70	80	10.2(8.6~11.8)	0.097	59(73.8)	0.510	75(93.8)	0.528
≥70	54	12.3(10.0~14.6)		37(68.5)		51(94.4)	
Smoking state							
Smoker	41	11.0(8.5~13.5)	0.854	24(58.5)	0.025	40(97.6)	0.252
Non-smoker	93	11.2(9.6~12.9)		72(77.4)		86(92.5)	
Clinical stage							
IIIb	23	11.9(8.5~15.4)	0.767	19(82.6)	0.200	23(100)	0.184
IV	111	11.0(9.5~12.5)		77(69.4)		103(92.8)	
EGFR status							
19 del	77	11.8(10.0~13.6)	0.279	63(81.8)	0.002	72(93.5)	0.766
21 L858R	57	10.2(8.2~12.3)		33(57.9)		54(94.7)	

用明显提高了晚期非小细胞肺癌 EGFR 基因突变阳性患者的疗效, 减少了不良反应的发生率。

既往的多项研究^[4,7,8]显示, 对于 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者, 一线靶向治疗的 ORR 为 62.1%~82.9%, mPFS 可达 9.2~13.1 个月。也有 Meta 分析^[9]显示: 靶向药物一线治疗 EGFR 基因突变阳性肺腺癌患者的 ORR 约为 70%。随机、多中心、双盲 ICOGEN 研究^[7]比较了埃克替尼与吉非替尼治疗 399 例复治晚期肺癌患者的疗效及不良反应, 埃克替尼组 mPFS 为 4.6 个月, ORR 为 27.6%, 不良反应发生率为 61%。吉非替尼组 mPFS 为 3.4 个月, ORR 为 27.2%, 不良反应发生率为 70%。该结果认为埃克替尼的疗效不亚于吉非替尼, 并且在不良反应方面具有优势。最近发表的 CONVINCENCE 研究^[6]对比了 285 例 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者一线埃克替尼靶向治疗和培美曲塞联合顺铂方案化疗的疗效, 埃克替尼治疗组 ORR 为 64.8%, mPFS 为 9.9 个月, 其中 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变患者的 mPFS 分别为 11.2 月和 8.5 月。化疗组 ORR 为 33.8%, mPFS 为 7.3 个月。埃克替尼治疗组的 ORR 及中位 mPFS 均显著性长于化疗组 (64.8% vs 33.8%, $P < 0.001$; 296d vs 219d, HR=0.67, $P=0.008$)。本研究 134 例一线埃克替尼治疗 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌患者的 ORR 为 71.6%, mPFS 为 11.2 个月 (95% CI: 9.8~12.5 个月), 其中 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变患者的 mPFS 分别为 11.8 个月

和 10.2 个月,与上述研究结果相仿,说明盐酸埃克替尼一线治疗 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌的取得了较好的疗效。

既往基础研究^[10]表明 EGFR 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变在生物学特性上有明显的差异,吉非替尼对于 EGFR 磷酸化及 Akt 和 Erk1/2 信号的抑制程度在 19 外显子缺失突变的患者中更为明显,导致 19 外显子缺失突变的患者对于 EGFR-TKI 治疗更为敏感,其 OS 优于 21 外显子 L858R 突变患者。也有 Meta 分析^[11]总结 912 例患者 EGFR-TKI 的治疗疗效后结果显示:在晚期非小细胞肺癌患者中,19 外显子缺失突变患者的 ORR、PFS 及 OS 都优于 21 外显子 L858R 突变患者。但也有研究^[12]显示 EGFR 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变患者的 PFS 无统计学差异。本研究中,19 外显子缺失突变的 ORR 为 81.8%,明显优于 21 外显子 L858R 突变患者 (81.8% vs 57.9%, $P=0.002$),19 外显子缺失突变患者的 mPFS 未见统计学差异,OS 还在随访中。既往研究对于 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变患者的 PFS 是否存在差异仍存在分歧,其原因可能是由于 19 外显子缺失突变又包含了不同的亚型^[13],各亚型的 PFS 各不相同,各研究中不同亚型患者所占的比例不一致。19 外显子缺失突变主要包含了框内缺失突变和混合插入/替换突变等亚型,因此可分为 15 核苷酸缺失,18 核苷酸缺失及混合插入/替换亚型。其中 18 核苷酸缺失亚型的 PFS 最短(6.5 个月),其次分别为 15 核苷酸缺失亚型(12.4 个月)、混合插入/替代突变亚型(22.3 个月)。综上,19 突变阳性的患者可能对于 EGFR-TKI 治疗更为敏感,但此结论尚需要进一步开展前瞻性研究加以论证。

既往有研究^[14,15]显示,吸烟可以导致多个基因突变,通过激活 AKT 及 EPK 信号旁路产生对 EGFR-TKI 的耐药。因此,患者的吸烟状态可以作为 EGFR 基因突变阳性的肺腺癌患者靶向治疗疗效的独立预测因子。本研究也发现未吸烟患者的 ORR 高于吸烟患者 (74.7% vs 57.1%, $P=0.033$),说明不吸烟患者的疗效优于吸烟患者。

综上所述,盐酸埃克替尼一线治疗 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌的疗效明显,不良反应率较小,可以明显改善患者的症状,提高生活质量。

参考文献:

- [1] Bender E, Epidemiology: the dominant malignancy[J]. Nature, 2014, 513(7517): 2-3.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. Cancer, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(6): 521-529.
- [4] Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002) [J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 54-59.
- [5] Wu YL, Chu DT, Han BH, et al. Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China [J]. Asia-Pac J Clin Oncol, 2012, 8(3): 232-243.
- [6] Kato T, Yushivka H, Okamoto I, et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: subgroup analysis of LUX-Lung 3 [J]. Cancer Sci, 2015, 106(9): 1202-1211.
- [7] Shi YK, Zhang L, Liu XQ, 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.
- [8] Zhou CC, Wu YL, Chen GY, et al. Erlotinib versus chemotherapy as firstline 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.
- [9] Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials [J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(2): 107-114.
- [10] Zhu JQ, Zhong WZ, Zhang GC, et al. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals [J]. Cancer Letters, 2008, 265(2): 307-317.
- [11] Liu YH, Ren ZE, Wang JH, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is especially beneficial to patients with exon 19 deletion compared with exon 21 L858R mutation in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta analysis [J]. Thoracic Cancer, 2016, 7(4): 406-414.
- [12] Zhang XX, Wang XW, Yu Z, et al. Comparison of the efficacy of icotinib in patients with non-small-cell lung cancer according to the type of epidermal growth factor receptor mutation [J]. Molecular Clin Oncol, 2016, 5(3): 265-268.
- [13] Victor HF, Lee Vicky PC, Tin, Tim-shing Choy, et al. Association of exon 19 and 21 EGFR mutation patterns with treatment outcome after first-line tyrosine kinase inhibitor in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2013, 8(9): 1148-1155.
- [14] Kim MH, Kim HR, Cho BC, et al. Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations [J]. Lung Cancer, 2014, 84(2): 196-202.
- [15] Govindan R, Ding L, Griffith M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers [J]. Cell, 2012, 150(6): 1121-1134.