

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.09.019

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.09.019

埃克替尼治疗37例晚期非小细胞肺癌疗效分析

朱礼阳¹, 许春伟², 于忠和¹

(1. 陆军总医院肿瘤科, 北京 100700; 2. 军事医学科学院附属医院病理科, 北京 100071)

[摘要] 目的: 探讨埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效及毒副作用。方法: 回顾性分析未行表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗的晚期NSCLC患者37例, 给予盐酸埃克替尼125 mg, 3次/d, 口服治疗, 直到病变进展或不能耐受。随访12个月, 评估疗效并观察药物毒副反应。结果: 本组37例患者均可评价疗效, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为56.7%(21/37), 疾病控制率(disease control rate, DCR)为84.6%(35/37), 中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)为6个月(95%CI: 5.27~6.74)。不良反应主要为皮疹和腹泻, 多为I、II度, 均可耐受。结论: 盐酸埃克替尼治疗晚期肺腺癌安全、有效, 不良反应可耐受。

[关键词] 非小细胞肺癌; 埃克替尼; 安全性

Analysis of icotinib on treatment of 37 cases of advanced non-small cell lung cancer

ZHU Liyang¹, XU Chunwei², YU Zhonghe¹

(1. Department of Oncology, Army General Hospital, Beijing 100700; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Science, Beijing 100071, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the curative effect and safety of icotinib on treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** 37 patients of advanced non-small cell lung cancer without treatment of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) were enrolled in the group. All the patients orally took icotinib 125 mg 3 times a day, until the disease progressed or the patients could not tolerate. Efficacy and drug toxicity was observed after 12 months followed-up. **Results:** Response could be assessed in all the 37 patients. The objective response rate (ORR) was 56.7% (21/37) and the disease control rate (DCR) was 84.6% (35/37). The main adverse reactions were rash and diarrhea, mostly degree I or II. **Conclusion:** Icotinib is an effective drug for the treatment of advanced non-small cell lung cancer, with an advantage of nice durability.

Keywords non-small cell lung cancer (NSCLC); icotinib; safety

收稿日期 (Date of reception): 2016-05-19

通信作者 (Corresponding author): 于忠和, Email: 773080192@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81372489); 北京市科技计划课题 (2131100006813032); 军事医学科学院附属医院创新科研基金项目 (ZH-2014-10)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81372489); the Beijing Municipal Science and Technology Plan Project (2131100006813032); Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences Innovation Research Foundation (ZH-2014-10), P. R. China.

肺癌居全世界癌症死因的首位, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的85%以上, 70%~80%的患者确诊时已经是晚期^[1]。标准化疗有效率仅20%~35%, 中位生存时间(overall survival, OS)约10个月左右^[2]。而表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)给晚期NSCLC患者带来了曙光。吉非替尼和厄洛替尼是口服的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 能明显提高EGFR基因敏感性突变患者的疗效, 其中位生存时间在EGFR突变患者中已经超过2年^[3]。2016年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南明确指出, 推荐一线及复治的EGFR基因突变的晚期NSCLC患者使用EGFR-TKI。而盐酸埃克替尼(凯美纳)在2011年6月7日通过国家食品药品监督管理局审批上市, 用于晚期NSCLC患者的治疗^[4]。埃克替尼是我国第一个具有知识产权的小分子靶向抗癌新药, 对晚期NSCLC的治疗效果与国外抗药物的疗效相仿, 并且安全性更好。目前对埃克替尼仍缺乏系统的临床研究, 本研究对埃克替尼治疗晚期NSCLC患者的临床疗效、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、生存质量及不良反应进行观察, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2012年6月至2015年6月北京军区总医院及军事医学科学院附属医院晚期NSCLC患者37例, 纳入标准: 1)经组织学或细胞学穿刺活检检查诊断为NSCLC, 既往未服用TKI药物治疗, EGFR基因检测使用肿瘤个体化治疗分子诊断试剂盒[突变特异性扩增系统(amplification refractory mutation system, ARMS)]方法; 2)未接受过化疗或既往接受过化疗但已从任何一次化疗的毒性反应中恢复过来; 3)根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), 至少含1个可测量病灶; 4)年龄 \geq 18岁, 自愿签署知情同意书。排除标准: 1)本研究前曾确诊或者治疗过其他恶性肿瘤; 2)既往神经或精神病史; 3)存在严重呼吸、心血管和肝肾疾病; 4)妊娠和哺乳期妇女。本研究经成员单位医院伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

1.2 治疗方法

37例患者获取血或肿瘤组织标本后给予埃克替尼125 mg, 口服, 1粒/次, 3次/d。1日剂量375 mg, 直至不能耐受而终止治疗, 治疗过程中不能进行放、化疗或其他抗肿瘤治疗。治疗期间定期检测患者血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、心电图及影像学, 评估疗效及记录其不良反应。颅内病灶评估采用脑MRI, 颅外病灶评估采用CT。治疗相关不良反应, 根据NCICTC3.0进行不良反应评定分级, 分为0~IV级。

1.3 研究因素与评价标准

研究因素包含年龄、性别、吸烟史、ECOG评分、TNM分期等。不吸烟定义是一生吸烟 $<$ 100支。疗效评价标准使用WHO的RECIST, 包括完全缓解(complete response, CR), 部分缓解(partial response, PR), 疾病稳定(stable disease, SD), 疾病进展(progressive disease, PD)。疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR + PR + SD。

1.4 统计学处理

使用SPSS 20.0统计软件进行分析, 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验及Fisher确切概率法; 生存期用Kaplan-Meier法进行分析, 使用Log-rank法进行单因素预后分析, Cox回归进行多因素分析; $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

本研究共纳入37例口服埃克替尼治疗的晚期NSCLC患者, 中位随访时间为12个月。随访截至2016年6月, 患者失访1例, 随访率为97.3%。

2.1 临床特点

2.1.1 一般情况

本组37例患者中, 男性21例, 女性16例。患者年龄范围32~76岁, 中位年龄为54岁。吸烟患者22例, 不吸烟患者15例; 未行基因检测9例, 行基因检测28例。其中19外显子缺失突变18例, 20外显子突变1例, 21外显子突变6例, EGFR阴性3例(表1)。一线服用埃克替尼患者22例, 二线及以上15例。

2.1.2 临床分期及组织学分型

7例III期, 30例IV期。组织学分型中1例腺鳞癌, 36例腺癌。

表1 37例口服埃克替尼的非小细胞肺癌PFS单因素分析

Table 1 Single factor analysis of PFS in 37 cases of non-small cell lung cancer with icotinib treatment

临床特点	例数	中位PFS	95% CI	P
性别				0.836
男	21	6.0	5.3~6.7	
女	16	6.0	4.1~7.9	
PS				0.171
0~1	34	6.0	5.3~6.7	
2~3	3	15.0	2.2~27.8	
年龄				0.822
<60岁	25	6.0	5.3~6.7	
≥60岁	12	6.0	0.9~11.2	
吸烟史				0.692
否	15	6.0	4.9~7.1	
是	22	6.0	5.1~6.9	
TNM分期				0.611
III	7	6.0	4.7~7.3	
IV	30	6.0	5.1~6.9	
EGFR TKI				0.081
一线	22	10.0	3.4~16.6	
二线及以上	15	5.0	4.0~6.0	
基因突变状态				0.437
19外显子	18	6.0	5.2~6.8	
21外显子	6	6.0	0~16.8	
未知+20外显子	13	5.0	2.6~7.4	

2.2 临床疗效比较

治疗1个月后疗效评价, 埃克替尼CR患者0例, PR占56.7%(21/37), SD占37.8%(14/37), PD占5.4%(2/37), ORR为56.7%(21/37), 疾病控制率(DCR)为84.6%(35/37), 中位无进展生存期(mPFS)为6个月(95%CI: 5.27~6.74)(图1)。在基因状态明确的28例NSCLC患者中, EGFR基因阳性患者DCR为96%(24/25), ORR为60%(15/25)。EGFR阴性患者的DCR为100%(3/3), ORR为33.3%(1/3)。EGFR基因阳性患者服用埃克替尼疗效优于阴性患者($P=0.012$)。19外显子突变患者的中位PFS为6个月(95%CI: 5.2~6.8), 21外显子突变患者的中位PFS为6个月(95%CI: 0~16.8), 两者无统计学差异($P=0.519$)。20外显子突变患者的中位PFS为2个月。基因状态不明的9例患者, ORR为44.4%(4/9), DCR为77.8%(7/9), 中位

PFS为6个月。性别、年龄、吸烟史、分期以及是否一线服用埃克替尼对PFS的影响无显著统计学差异(表1)。

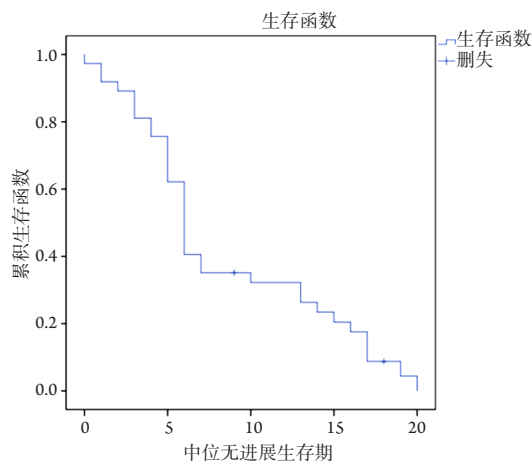


图1 37例患者PFS

Figure 1 PFS of 37 patients

2.3 不良反应

不良反应主要有皮疹9例(24.3%), 其中I度7例, II度2例。腹泻5例(13.5%), 其中I度4例, II度1例。转氨酶升高2例(5.4%), 均为I度, 其他有恶心、呕吐、头晕、转氨酶升高、皮肤瘙痒等不良反应, 主要为I~II度, 多无需特殊处理。无间质性肺炎发生, 未出现明显血液学毒性, 无不良反应导致的停药。

3 讨论

EGFR是跨膜的酪氨酸激酶受体的一种, 它与肿瘤细胞的增殖、生长和转移密切相关, 不仅阻断EGFR信号转导通路, 而且抑制肿瘤细胞增殖, 侵袭肿瘤血管^[5]。其在未经选择的中国人中突变率约为30%, 在肺腺癌约为50%^[6], 在非吸烟的腺癌中约60%~70%, 在肺鳞状细胞癌中约10%^[7-8]。EGFR基因主要突变点位于18~21外显子, 最常见的敏感突变是19外显子缺失和21号外显子L858R点突变。女性、腺癌和非吸烟的亚裔患者是EGFR-TKI的优势人群^[9]。EGFR-TKI通过阻断信号传导通路里分布的酪氨酸激酶, 令肿瘤细胞侵袭、增殖、浸润受到抑制, 对肿瘤细胞凋亡有促进作用, 发挥抗肿瘤效果^[10]。数个一线III期临床试验(包括IPASS, NEJ002, WJTOG3405, OPTIMAL, EURTAC, LUXLUNG3, LUXLUNG6)^[11-17]证实, EGFR-TKI一线治疗晚期EGFR基因突变的NSCLC

的PFS可达到9.5~13.7个月, 远高于传统一线化疗的4.6~6.9月。EGFR-TKI的总体有效率也高于传统的化疗(58%~84%和15%~47%)。而我国自主研发的埃克替尼, 主要是通过选择性地抑制三磷酸腺苷与EGFR-TK的结合, 降低EGFR-TKI的活性进而阻断EGFR的信号转导来发挥疗效。在ICOGEN等^[18]的Ⅲ期临床试验中, 比较了埃克替尼和吉非替尼作为第二和第三线治疗未经选择的晚期NSCLC患者的有效性和安全性。结果显示吉非替尼盐酸埃克替尼组的PFS分别为7.8和5.3个月; 药物相关不良事件发生率分别为61%、70%($P=0.046$); 常见的不良反应事件为腹泻, 埃克替尼组低于吉非替尼组(19% vs. 28%, $P=0.033$)。对于基因检测状态明确的患者, 埃克替尼治疗EGFR基因的活性突变或野生型的PFS和OS与吉非替尼相比没有差异。埃克替尼和吉非替尼组的OS分别为20.9和20.2个月。吉非替尼和埃克替尼对EGFR突变型的疗效均优于野生型。基于ICOGEN研究结果, 盐酸埃克替尼被批准上市。Shen等^[19]报道了35例EGFR阳性的晚期NSCLC患者, 服用埃克替尼的ORR和DCR分别为62.9%(22/35)和88.6%(31/35)。PFS为11个月(95%CI: 10.2~11.8个月), 中位OS为21个月(95%CI: 20.1~21.9个月)。最常见的药物相关毒性皮疹、腹泻, 但这些通常是可管理的和可逆的。而本研究的ORR为56.7%(21/37), 疾病控制率(DCR)为84.6%(35/37), 在基因状态明确的28例NSCLC患者中, EGFR基因阳性患者DCR为96%(24/25), ORR60%(15/25), 与国内外研究相仿。有研究^[20]显示, 外显子19缺失突变患者服用EGFR-TKI的疗效优于外显子21的L858R突变患者, 本研究结果同样提示外显子19缺失患者的疗效高于外显子21 L858R突变的患者, 但未达到统计学差异, 可能和本研究的样本量较小有关。在埃克替尼上市后Ⅳ期研究里^[21], 针对EGFR基因状态不明的NSCLC患者, ORR为27.3%(1336/4884), DCR为78.9%(3 857/4 884)。本研究基因状态不明的9例患者, ORR为44.4%(4/9), DCR为77.8%(7/9), 同样证实埃克替尼对基因不明患者有效。本研究埃克替尼野生型ORR为33.3%, mPFS为2个月, 与TAILOR研究的野生型患者2.4个月的中位PFS接近^[10], 这提示埃克替尼对野生型患者有一定的疗效不佳。20外显子的插入突变占EGFR基因突变的4%, Yoshida等^[22]报道3例EGFR基因20外显子插入突变病例, 吉非替尼和厄洛替尼的中位PFS为1.5个月。Wu等^[23]类似报道显示, 7例20外显子插入突变患者的中位PFS为2个月。本研究1例20外

显子突变患者, PFS仅2个月, 同样提示20外显子突变的患者可能对EGFR-TKIs 原发耐药。

ICOGEN临床研究^[18]显示埃克替尼药物相关毒副反应发生率为60.5%, 皮疹39.5%, 腹泻18.5%, 间质性肺炎为EGFR-TKI较为严重的并发症, ICOGEN研究中未发现, 而Ⅳ期大样本($n=5 549$)研究出现3例间质性肺炎^[21]。吉非替尼及厄洛替尼间质性肺炎发生率约为3%~5%, 高于埃克替尼。我国石远凯等^[24]开展了一项开放的Ⅲ期临床研究CONVINCE, 比较国产靶向药埃克替尼vs.培美曲塞基础化疗作为一线治疗EGFR+肺腺癌的疗效。埃克替尼组肺癌患者不良反应发生率低于化疗组, 分别为70.3% vs. 88.3%。埃克替尼组最常见的不良反应依次为转氨酶升高(29.1%)、皮疹(17.6%)、腹泻(9.5%)。化疗组最常见的不良反应依次为中性粒细胞减少(77.4%)、红细胞减少(76.6%)、白细胞减少(70.1%)、恶心(54.7%)、转氨酶升高(40.1%)。本组的不良反应轻微, 提示埃克替尼毒副作用尚在可耐受范围。

综上所述, 埃克替尼在晚期的NSCLC患者中临床疗效显著, 并且不良反应较轻, 耐受性好, 改善预后, 是晚期复发NSCLC的较好治疗选择。随着临床上的广泛应用, 埃克替尼的疗效及安全性将得到进一步的验证。

参考文献

1. 邢锴元, 刘雨桃, 李峻岭, 等. 吉非替尼一线治疗老年晚期肺腺癌临床观察[J]. 癌症进展, 2012, 10(4): 326-329.
XING Puyuan, LIU Yutao, LI Junling, et al. Clinical outcome of gefitinib as the first line treatment in elderly patients with lung adenocarcinoma[J]. *Oncology Progress*, 2012, 10(4): 326-329.
2. 何圆, 尤长宣. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(3): 277-281.
HE Yuan, YOU Changxuan. Advances in immunotherapies for non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2014, 17(3): 277-281.
3. 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.
4. 张逸凡, 关忠民, 陈笑艳, 等. 抗肿瘤新药埃克替尼在动物体内的药动学和组织分布研究[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(2): 235-240.
ZHANG Yifan, GUAN Zhongmin, CHEN Xiaoyan, et al. Pharmacokinetics of icotinib, a novel anti-tumor agent and its tissue distribution in preclinical species[J]. *Chinese Journal of New Drugs*,

- 2014, 23(2): 235-240.
5. 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.
 6. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology(PIONEER)[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
 7. Wu YL, Zhong WZ, Li LY, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(5): 430-439.
 8. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(10): 700-702.
China experts committee for non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutation detection. China experts committee consensus on non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutation detection[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2011, 40(10): 700-702.
 9. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2006, 11(3): 190-198.
 10. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer(FASTACT-2): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 777-786.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor(WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
 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.
 15. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
 16. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327-3334.
 17. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3): 380-390.
 18. 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.
 19. Shen YW, Zhang XM, Li ST, et al. Efficacy and safety of icotinib as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 929-935.
 20. Costa DB, Kobayashi S. Are exon 19 deletions and L858R EGFR mutations in non-small-cell lung cancer clinically different?[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(2): 399.
 21. Hu X, Han B, Gu A, et al. A single-arm, multicenter, safety-monitoring, phase IV study of icotinib in treating advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 207-212.
 22. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(1): 22-28.
 23. Wu JY, Yu CJ, Yang CH, et al. First- or second-line therapy with gefitinib produces equal survival in non-small cell lung cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(8): 847-853.
 24. Shi Y, Wang Lin, Han B, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy in lung adenocarcinoma patients with sensitizing EGFR mutation(CONVINCE)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: abstr 9041.

本文引用: 朱礼阳, 许春伟, 于忠和. 埃克替尼治疗37例晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(9): 1340-1344. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.09.019

Cite this article as: ZHU Liyang, XU Chunwei, YU Zhonghe. Analysis of icotinib on treatment of 37 cases of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(9): 1340-1344. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.09.019