

厄洛替尼对EGFR外显子19与21突变晚期非小细胞肺癌患者的疗效比较

翁克贵^{1*}, 郭兵², 侯彦华², 蒋勇¹, 王颖¹, 王渝东^{2#} (1.重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院/重庆市癌症中心肿瘤放疗科, 重庆 400030; 2.重庆医药高等专科学校生理教研室, 重庆 401331)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0081-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.21

摘要 目的:比较厄洛替尼对表皮生长因子受体(EGFR)外显子19与21突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床疗效。方法:选取我院2013年10月—2014年11月收治的EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者,将EGFR外显子19 Del突变者分为A组,外显子21 L858R突变者分为B组,每组45例。两组患者均口服盐酸厄洛替尼片至进展。比较两组患者疾病控制率(DCR)、中位生存时间(MST)、中位进展时间(mTTP)、一年生存率以及不良反应发生率。结果:A组患者的DCR(93.02%)、一年生存率(81.40%)均明显高于B组(72.09%、60.47%)($P<0.05$), MST[(15.47±2.87)个月]与mTTP[(182.00±8.24) d]均明显长于B组[(12.55±2.92)个月、(162.00±7.22)d]($P<0.01$), 两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 且均未见严重不良反应发生。结论:对于晚期NSCLC患者,厄洛替尼对EGFR外显子19突变患者的疗效优于EGFR外显子21突变患者。

关键词 酪氨酸激酶抑制剂;厄洛替尼;表皮生长因子受体;晚期非小细胞肺癌;疗效

Efficacy Comparison of Erlotinib between Late Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Exon 19 Mutation and Those with Exon 21 Mutation

WENG Kegui¹, GUO Bing², HOU Yanhua², JIANG Yong¹, WANG Ying¹, WANG Yudong² (1.Dept. of Tumor Radiotherapy, Chongqing Cancer Institute/Chongqing Cancer Hospital/Chongqing Cancer Center, Chongqing 400030, China; 2.Dept. of Physiology, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the clinical efficacy of erlotinib between late non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 mutation and those with exon 21 mutation. METHODS: Late NSCLC patients with EGFR mutation positive enrolled in our hospital during Oct. 2013-Nov. 2014 were selected. Patients with EGFR exon 19 Del mutant were regarded as group A, and patients with exon 21 L858R mutant were regarded as group B, 45 cases in each group. All patients were orally administered with Erlotinib hydrochloride tablets till progression. The disease control rate (DCR), median survival time (MST), median time to progress (mTTP), one-year survival rate and incidence of adverse reactions in 2 groups were compared. RESULTS: The DCR (93.02%) and one-year survival rate (81.40%) in group A were obviously higher than that of group B (72.09%, 60.47%) ($P<0.05$), MST [(15.47±2.87) month] and mTTP [(182.00±8.24) d] were obviously longer than that of group B [(12.55±2.92) month, (162.00±7.22) d] ($P<0.01$). There was no statistical significance in the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$), and there were no severe adverse reactions. CONCLUSIONS: For patients with late NSCLC, erlotinib shows superior efficacy in patients with EGFR exon 19 mutation to patients with EGFR exon 21 mutation.

KEYWORDS Tyrosine kinase inhibitors; Erlotinib; Epidermal growth factor receptor; Late non-small cell lung cancer; Efficacy

非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是我国最常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率均较高,且呈逐年增长的趋势^[1]。相关研究显示,表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)外显子19、21突变在NSCLC患者中最为常见,可增强酪氨酸激

酶的活性,促进瘤细胞种植、转移、浸润等生物学行为^[2]。化疗是既往晚期NSCLC的主要治疗手段^[3],但大量临床实践证明,化疗的副反应较大,疗效不理想,患者中位无进展生存时间仅为5个月左右^[4]。随着EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)的问世,特别是一项吉非替尼对比化疗的研究(IPASS)结果发现,EGFR突变是EGFR-TKI治疗疗效的预测因子,按照EGFR突变类型选择性进行靶向治疗能明显提高患者的有效率、延长其无进展生存时间^[5]。厄洛替尼

* 主治医师,硕士。研究方向:肿瘤治疗疗效预测。电话:023-65313813。E-mail:wengkegui@outlook.com

通信作者:副教授。研究方向:生理学。电话:023-61969088。E-mail:185952109@qq.com

是临床常用的EGFR-TKI药物,药理学研究证实,其主要机制是直接作用于EGFR胞内区,干扰腺苷三磷酸结合,抑制EGFR跨膜细胞表面受体上酪氨酸激酶的自身磷酸化,从而实现抑制肿瘤细胞生长、促进其凋亡的作用^[6]。但目前有关EGFR-TKI对不同类型EGFR基因外显子突变患者的临床疗效对比研究较少。因此,本研究在已有文献基础上,比较厄洛替尼治疗EGFR外显子19与21突变晚期NSCLC患者的临床疗效和生存期,旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 参考文献[7]设立纳入标准:(1)所有患者均存在可测量病灶,且经细胞学或组织学证实为NSCLC;(2)临床分期为IV期;(3)采用美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)功能状态(Performance status, PS)评分为0~2分;(4)预期生存时间 ≥ 6 个月;(5)本研究方案经我院医学伦理委员会审查通过,所有患者均自愿参加并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 参考文献[8]设立排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)严重肝、肾功能不全者,合并严重免疫系统、血液系统疾病者;(3)肺纤维化患者;(4)处于妊娠期或哺乳期妇女。对未按试验方案进行到最后一次随访的受试者按脱落处理。

1.2 研究对象

选取我院2013年10月—2014年11月间收治的EGFR基因突变阳性的晚期NSCLC患者。使用7300型实时荧光聚合酶链式反应仪(美国ABI公司),采用扩增阻滞突变系统(Amplification refractory mutation system, ARMS)法,按照人类EGFR基因29种突变检测试剂盒(Adx-EGFR 29,厦门艾德生物医药科技有限公司)说明书操作,检测患者病理组织EFG突变类型。根据EGFR基因突变类型分为A组和B组,每组45例,其中A组患者EGFR基因突变表现为外显子19 Del突变,男性21例、女性24例,年龄34~74岁、平均年龄(56.32 \pm 10.11)岁,病理类型:腺癌32例、鳞癌10例、大细胞癌2例、亚型不明确1例;B组患者表现为外显子21 L858R突变,男性22例、女性23例,年龄34~72岁、平均年龄(55.37 \pm 9.69)岁,病理类型:腺癌33例、大细胞癌5例、鳞癌5例、亚型不明确2例。两组患者性别、年龄、病理类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均口服盐酸厄洛替尼片(英国Roche Registration Limited,注册证号:H20120101,规格:每片150 mg)作为一线治疗,剂量为每次150 mg,每天1次,给药至病情进展或出现难以耐受的毒副反应为止,其中合并高血压、冠心病、糖尿病患者继续相应治疗。

1.4 随访

所有患者均每月随访1次,随访方式为门诊复查及电话随访,截止2016年12月,A组有43例患者完成随访,失访2例;B组有43例患者完成随访,失访2例。完成治疗与随访的患者共86例,脱落率为4.4%。

1.5 观察指标

观察指标包括疾病控制率(Disease control rate, DCR)、中位生存时间(Median survival time, MST)、中位进展时间(Median time to progression, mTTP)、一年生存率和不良反应等。

1.5.1 DCR 每2个月进行可评价病灶影像学检查,采用实体瘤疗效评价标准(Response evaluation criteria in solid tumour, RECIST)进行疗效评价^[9]。评价标准:完全缓解(CR)为所有靶病灶消失;部分缓解(PR)为靶病灶直径之和比基线水平减少至少30%;疾病进展(PD)为以整个研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径之和相对增加至少20%或出现新的病灶;疾病稳定(SD)为靶病灶减小的程度没达到PR,增加的程度也没达到PD水平,介于两者之间。DCR=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 MST 将患者从分组开始到死亡的时间按从短到长排序,取其中位数。

1.5.3 mTTP 将患者从分组开始到肿瘤客观进展(影像学复查评价肿瘤增大超过20%或出现新病灶)的时间按从短到长排序,取其中位数。

1.5.4 一年生存率 一年生存率=从患者分组开始到1年后的生存例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.5 不良反应 按照常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0标准分级^[10],观察皮疹、腹泻、肝功能损害、疲乏等不良反应发生率^[11]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,采用Log-rank检验及Kaplan-Meier分析对两组患者的生存情况进行分析比较。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DCR

A组患者的DCR为93.02%,显著高于B组患者的72.09%,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果详见表1。

表1 两组患者的DCR比较

Tab 1 Comparison of the DCR between the 2 groups of patients

组别	<i>n</i>	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	DCR, %
A组	43	2	25	13	3	93.02
B组	43	0	17	14	12	72.09
χ^2						6.541
<i>P</i>						0.012

2.2 MST与mTTP

A组患者的MST为(15.47±2.87)个月、mTTP为(182.00±8.24)d,显著长于B组患者的(12.55±2.92)个月、(162.00±7.22)d,差异均具有统计学意义($P<0.05$),结果详见表2。

表2 两组患者的MST和mTTP比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of the MST and mTTP between the 2 groups of patients($\bar{x}\pm s$)

组别	A组	B组	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>n</i>	43	43		
最短生存时间,个月	7.28	4.89		
最长生存时间,个月	24.58	18.77		
MST,个月	15.47±2.87	12.55±2.92	4.844	0.012
TTPmin,d	45	28		
TTPmax,d	231	183		
mTTP,d	182.00±8.24	162.00±7.22	11.973	0.000

2.3 一年生存率

A组患者一年生存35例,一年生存率为81.40%;B组患者1生存26例,一年生存率为60.47%。A组的一年生存率明显高于B组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.571$, $P=0.030$)。两组患者的生存曲线见图1。

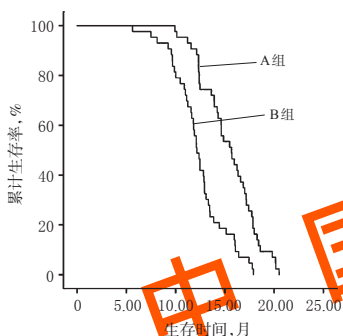


图1 两组患者的生存曲线

Fig 1 Survival curves in the 2 groups of patients

2.4 不良反应

A组患者不良反应发生率为30.23%,B组患者不良反应发生率为34.88%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.211$, $P=0.658$)。全部患者无IV级以上不良反应发生,不良反应经处理后患者均好转,无治疗中断或药物减量现象发生。两组患者的不良反应情况详见表3。

表3 两组患者的不良反应情况[例(%)]

Tab 3 Adverse reactions in the 2 groups of patients [case(%)]

组别	<i>n</i>	皮疹		腹泻		肝功能损伤		疲乏		合计
		I~III级	III级	I~III级	III级	I~III级	III级	I~III级	III级	
A组	43	7(16.28)	2(4.65)	2(4.65)	0(0)	2(4.65)	0(0)	2(4.65)	0(0)	13(30.23)
B组	43	9(20.93)	3(6.97)	2(4.65)	0(0)	2(4.65)	0(0)	2(4.65)	0(0)	15(34.88)
χ^2		0.211								
<i>P</i>		0.658								

3 讨论

肺癌仍是目前导致人类癌性死亡的首位疾病^[12],其中NSCLC在肺癌中约占85%,因其恶性程度极高、易复发、易转移,导致治疗难度大且预后差,具有极高的疾病

致死率。有研究显示,NSCLC的发生是一组多基因损伤变异的过程^[13],其与原癌基因的活化、抑癌基因的失活等基因突变具有密切联系。有研究通过对100例外科手术切除的NSCLC样本进行外显子检测,发现多数EGFR突变为外显子19、21突变^[14]。EGFR外显子19 Del突变为第2235-2277位之间部分片段缺失,EGFR外显子21 L858R突变是其编码的第858个氨基酸因为mRNA的第2553位密码子T替换为G,使得编码氨基酸由亮氨酸变成了精氨酸。上述突变引起EGFR酪氨酸激酶的活性增强,进一步诱导EGFR在NSCLC中的表达上调,从而促进肿瘤的形成以及介导癌细胞的生物行为导致复发转移。因此,EGFR是治疗NSCLC的一个重要靶点,研究EGFR基因不同外显子突变在晚期NSCLC中的具体作用机制对患者的治疗选择、预后判断具有非常重要的意义。

EGFR-TKI是目前治疗晚期EGFR基因突变患者的主要药物^[15],其能够使酪氨酸激酶失活,阻断信号通路传导,进而抑制癌细胞的增殖、转移和侵袭。一项对多项EGFR-TKI的临床试验进行Meta分析研究^[16]的结果显示,EGFR外显子19突变患者一线使用EGFR-TKI的mTTP比EGFR外显子21突变更长,同时EGFR外显子19突变患者一线使用EGFR-TKI治疗较化疗可明显提高总生存期(OS),而EGFR外显子21突变患者的OS未延长,提示EGFR外显子21突变携带者可能更容易出现EGFR-TKI耐受,影响疗效。本研究显示,A组患者的MST与mTTP均显著长于B组,同时A组患者的一年生存率亦明显高于B组,表明使用厄洛替尼对EGFR外显子19突变患者的预后明显优于EGFR外显子21突变患者。这可能与EGFR外显子21突变患者长期使用EGFR-TKI产生了耐药相关。因EGFR外显子19 Del突发生于第745位的赖氨酸残基(K745)下游,这是三磷酸腺苷结合的关键点,其下游数个氨基酸的缺失会导致EGFR催化位点(α C-helix区域)的改变,进而改变受体酪氨酸激酶的三磷酸腺苷结合能力,提高肿瘤细胞对小分子抑制剂的敏感性;而EGFR外显子21位于EGFR分子的A-loop区,其与三磷酸腺苷结合的关键位点关系不如 α C-helix紧密^[17]。临床上,EGFR-TKI常被应用于治疗晚期NSCLC,但目前关于EGFR基因不同位点突变与不同种类EGFR-TKI有效率的关系尚无统一的研究结论。本研究结果显示,应用厄洛替尼时,A组患者的DCR显著高于B组,说明EGFR-TKI治疗EGFR外显子19突变患者的获益优于EGFR外显子21突变患者。同时本文研究发现,两组患者均无严重不良反应发生,且经针对性治疗后均好转,表明EGFR-TKI治疗晚期NSCLC安全可靠,与目前已报道结果相符^[18]。

综上所述,EGFR基因突变的NSCLC患者是EGFR-TKI治疗的敏感人群,EGFR外显子19、21突变可作

为NSCLC患者靶向治疗疗效及生存的核心预测因子。本研究结果还提示,检测EGFR基因不同突变位点对预测厄洛替尼的治疗效果、制订个体化精准治疗方案具有一定的参考价值。但本研究为小样本量单中心研究,短期疗效及生存情况易受到患者基础治疗状况、个体差异、转移部位及数量等影响,且未进行药动学、药效学基础研究,所以通过不同外显子表达预测疗效的机制及效能尚需进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] DAVIES RS, BREWSTER AE, BUTTON MR, et al. 60 afatinib in EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2016.DOI: 10.1016/S0169-5002(16)30077-0.
- [3] XUE C, HU Z, JIANG W, et al. National survey of the medical treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China[J]. *Lung Cancer*, 2012.DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.04.014.
- [4] HASEGAWA Y, ANDO M, MAEMONDO M, et al. The role of smoking status on the progression-free survival of non-small cell lung cancer patients harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations receiving first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor versus platinum doublet chemothera[J]. *Oncologist*, 2015, 20(3): 307-315.
- [5] 王宇, 柳汝明, 徐颖颖, 等. EGFR-TKI联合全脑放疗治疗晚期非小细胞肺癌脑转移的疗效与安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(28): 2651-2655.
- [6] DE MELLO RA, MADUREIRA P, CARVALHO LS, et al. EGFR and KRAS mutations, and ALK fusions: current developments and personalized therapies for patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 14(14): 1765-1777.
- [7] SAKATA Y, KAWAMURA K, SHINGU N, et al. Erlotinib plus bevacizumab as an effective treatment for leptomeningeal metastases from EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2016.DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.07.008.
- [8] FURUGAKI K, FUKUMURA J, IWAI T, et al. Impact of bevacizumab in combination with erlotinib on EGFR-mutated non-small cell lung cancer xenograft models with T790M mutation or MET amplification[J]. *Inter J Cancer*, 2016, 138(4): 1024-1032.
- [9] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] U S Department of Health and Human Services. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0*[M]. Bethesda: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2009: 3-179.
- [11] 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.
- [12] SIEGEL RL, MILLER KD, FEDEWA SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193.
- [13] GARNETT MJ, EDELMAN EJ, HEIDORN SJ, et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells[J]. *Nature*, 2012, 483(7391): 570-575.
- [14] ROLFF J, BECKER M, MERK J, et al. Preclinical study of a combination of erlotinib and bevacizumab in early stages of unselected non-small cell lung cancer patient-derived xenografts[J]. *Targeted Oncology*, 2016, 90(4): 1-8.
- [15] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识: 2016年版[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.
- [16] WANG H, HUANG J, YU X, et al. Different efficacy of EGFR tymsine kinase inhibitors and prognosis in patients with subtypes of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a meta analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(11): 1901-1909.
- [17] 冯佳, 许斌, 宋启斌. EGFR19与21号外显子突变的晚期非小细胞肺癌一线TKI治疗疗效差异的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(3): 167-171.
- [18] GRIDELLI C, BALDUCCI L, CIARDIELLO F, et al. Treatment of elderly patients with non-small cell lung cancer: results of an international expert panel meeting of the italian association of thoracic oncology[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(5): 325-333.

(收稿日期: 2017-06-02 修回日期: 2017-08-22)

(编辑: 邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅