

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2016)04-0337-04

埃克替尼一线治疗 EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌的临床观察

金艺凤¹, 田 静¹, 产翠翠¹, 汪向海¹, 焦南林², 邢 敏¹, 陈兴无¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1.呼吸内科; 2.病理科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 观察埃克替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体(EGFR)敏感性突变患者的疗效及毒副反应。方法: 22例接受盐酸埃克替尼治疗的EGFR敏感性突变的NSCLC患者, 口服埃克替尼125 mg, 3次/d, 持续至疾病进展或不良反应无法耐受, 评价近期疗效及毒副反应。结果: 22例患者中19例外显子缺失突变9例, 21例外显子L858R点突变13例, 客观缓解率59.1%, 疾病控制率72.7%, 中位无进展生存期7.77个月; 主要不良反应为皮疹和腹泻, 多为I~II级。结论: 盐酸埃克替尼一线治疗EGFR敏感性突变的NSCLC患者疗效较好, 不良反应轻。

【关键词】肺肿瘤; 盐酸埃克替尼; EGFR

【中图分类号】R 734.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.009

Clinical efficacy of icotinib hydrochloride as first-line therapy in advanced NSCLC patients with sensitive EGFR mutation

JIN Yifeng, TIAN Jing, CHAN Cuicui, WANG Xianghai, JIAO Nanlin, XING Min, CHEN Xingwu

Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the efficacies and toxicities of icotinib hydrochloride as first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients associated with sensitive epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation. **Methods:** Twenty-two advanced NSCLC patients with sensitive EGFR mutation received icotinib hydrochloride therapy in dose of 125 mg, three times a day, till disease progression or unacceptable toxicity. Then the efficacies and toxicities were evaluated. **Results:** In 22 patients, exon 19 deletion was detected in 9 cases, and L858R mutation at exon 21 in 13. The overall response rate (ORR) was 59.1%; the disease control rate (DCR) 72.7%; and the median progression-free survival (PFS) 7.77 months. Major adverse effects were involved in mild skin rash and diarrhea. **Conclusion:** Icotinib hydrochloride as first-line therapy shows significant anti-tumor activity in advanced NSCLC patients with sensitive EGFR mutation, and the toxicity is well tolerated and acceptable.

【Key words】lung neoplasm; icotinib hydrochloride; epidermal growth factor receptor

我国肺癌的发病率和病死率均居恶性肿瘤的首位^[1]。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的绝大多数,且确诊时多已属晚期。近年来随着表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)在临床的应用,因其疗效确切、安全性好、口服方便、患者耐受性好,已成为NSCLC治疗的一个重要手段。盐酸埃克替尼(Icotinib, 商品名: 凯美纳)是我国第一个自主知识产权的小分子靶向ERFR-TKI,与吉非替尼相比其安全性相当^[2],但不良反应小,患者耐受性好^[3-4]。本研究对22例接受埃克替尼治疗的晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感

突变型患者进行回顾性研究,分析其疗效及不良反应,探讨临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2014年1月~2015年9月在弋矶山医院呼吸内科就诊的晚期NSCLC患者,共有77例患者接受盐酸埃克替尼治疗。本研究入组标准: ①患者经检测为EGFR敏感型突变,包括外显子19缺失突变和21外显子L858R点突变。②ECOG(美国东部肿瘤协作组体能状态)评分≤3分。③至少有1个可测量的病灶。④入组前未进行抗肿瘤治疗(化疗、放疗)。⑤有完整的随访资料。最终纳入22例患者。

收稿日期: 2016-01-10

作者简介: 金艺凤(1969-),女,副主任医师,副教授,硕士生导师。(电话)13855328663,(电子信箱)jingyf0415@yeah.net。

1.2 EGFR 突变检查方法 采用扩增阻滞突变系统 (amplification refractory mutation system ,ARMS) 检测患者的 EGFR 突变情况。

1.3 治疗方法 给予盐酸埃克替尼 125 mg 口服 3 次/d 持续用药直至患者出现病变进展 或者不可耐受的不良反应。

1.4 疗效评价 埃克替尼治疗 1 月后进行疗效评价。疗效稳定的患者每 2 月接受 1 次胸部 CT、腹部超声、头颅 MRI、全身骨扫描检查进行疗效评价。如治疗过程中出现病情变化 随时复查。末次随访日期截止至 2015 年 12 月 28 日。疗效评价标准根据实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1) [5]: 完全缓解(complete response ,CR)、部分缓解(partial response ,PR)、疾病稳定(stable response ,SD) 和疾病进展(progressive disease ,PD)。客观缓解率(objective response rate ,ORR) 指 CR+PR 患者占全组患者的百分比; 疾病控制率(disease control rate ,DCR) 指 CR+PR+SD 患者占全组患者的百分比。患者无疾病进展生存期(progression free survival ,PFS) 为患者自首次治疗时间至明确疾病进展的时间。

1.5 不良反应 按照美国 NCI 制定的不良反应标准评价不良反应。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件分析 ,疗效和临床特征分析用 Fisher 精确检验。无进展生存期用 Kaplan-Meier 法计算并绘制生存曲线 ,Log-rank 检测组间差异。均为双侧检验 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因突变分析 22 例患者检测标本来源于新鲜肿瘤组织或石蜡切片。其中 13 例检出外显子 21L858R 点突变(59.1%) ,9 例检出外显子 19 缺失突变(40.9%) 。

2.2 一般特征 本研究 22 例患者中 20 例为腺癌 ,1 例为腺鳞癌 ,1 例为鳞癌。病理分期: IIIb 期 9 例 ,IV 期 13 例 ,其中女性 15 例 ,男性 7 例; 年龄 45~78 岁 平均(61.91±10.15) 岁。22 例患者均行一线治疗。患者的临床特征见表 1。

2.3 近期疗效分析 所有患者疗效均可评价 22 例患者中 CR 0 例 ,PR 13 例(59.1%) ,SD 3 例(13.6%) ,PD 6 例(27.3%)。全组 ORR 为 59.1% ,DCR 为 72.7%。

我们对 22 例患者近期疗效与临床特征进行分析 结果显示女性较男性的 ORR、DCR 高 ,差异有统计学意义($P = 0.007$, $P = 0.004$) ,而年龄、ECOG 评

分、吸烟史、病理分期、EGFR 突变类型的 ORR、DCR 比较 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 临床特征与疗效分析

	例数(%)	ORR/ %	P 值	DCR/ %	P 值
总体	22(100)	59.1		72.7	
性别					
男	7(31.8)	14.3	0.007	28.6	0.004
女	15(68.2)	80.0		93.3	
年龄/岁					
≥65	9(40.9)	66.7	0.674	77.8	1.000
<65	13(59.1)	53.8		69.2	
ECOG 评分					
0~1 分	16(72.7)	56.2	1.000	68.8	0.634
≥2 分	6(27.3)	66.7		83.3	
吸烟史					
无	17(77.3)	58.8	1.000	70.6	1.000
有	5(22.7)	60.0		80.0	
病理分期					
IIIb	9(40.9)	66.7	0.674	66.7	0.655
IV	13(59.1)	53.8		76.9	
EGFR 突变					
19del	9(40.9)	55.6	1.000	66.7	0.655
L858R	13(59.1)	61.5		76.9	

2.4 中位无进展生存期分析 截止最后随访日期(2015 年 12 月 28 日) 全组中位 PFS 为 7.77 个月。女性、男性患者中位 PFS 分别为 8.9 个月、4.33 个月 ,差异有统计学意义($P = 0.010$)。19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 点突变的中位 PFS 分别为 6.9 个月和 8.17 个月 ,但两者比较差异无统计学意义($P = 0.799$)。由于随访时间较短 ,本研究对总生存期(overall survival ,OS) 未进行评价。见图 1、表 2。

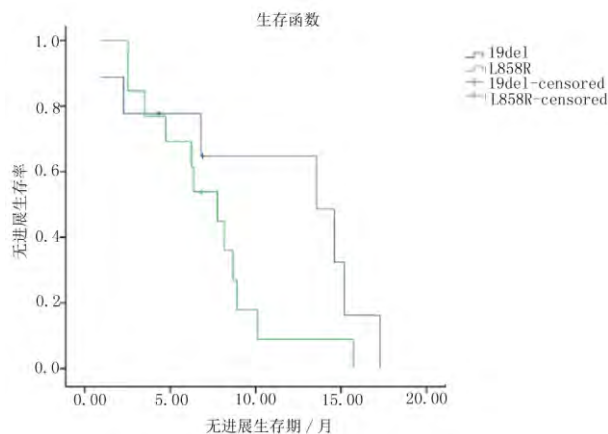


图 1 EGFR 突变类型的 PFS 生存曲线

表2 22例EGFR突变患者的单因素分析

	PFS/月	wilcoxon 统计量	P 值
性别			
男	4.33(2.27~6.23)	6.58	0.010
女	8.9(6.90~14.60)		
年龄/岁			
≥65	8.17(6.80~13.57)	0.121	0.728
<65	7.77(6.23~14.60)		
ECOG 评分			
0~1 分	6.90(6.37~10.13)	0.045	0.831
≥2 分	8.17(6.23~14.60)		
吸烟史			
无	8.67(6.83~14.60)	5.753	0.016
有	6.23(2.27~6.80)		
病理分期			
Ⅲb	6.90(6.83~13.57)	0.121	0.728
Ⅳ	8.67(6.37~14.60)		
EGFR 突变			
19del	6.9(4.33~14.60)	0.065	0.799
L858R	8.17(6.37~8.90)		

2.5 不良反应 22 例患者中有 9 例(40.9%) 出现不良反应, 其中 6 例(27.3%) 出现皮疹, 2 例(9.1%) 出现腹泻, 1 例(4.5%) 皮肤瘙痒, 主要反应为 I ~ II 度反应, 经对症治疗后症状控制, 无 1 例因不良反应退出治疗。

3 讨论

EGFR-TKI 是一类作用于细胞内 EGFR 酪氨酸激酶区的小分子药物, 可与受体 TK 区 ATP 位点结合, 从而抑制酪氨酸激酶磷酸化和下游信号传导, 发挥抗肿瘤作用。目前是治疗 NSCLC 非常重要的靶向治疗手段。

盐酸埃克替尼是我国自主研制的小分子 EGFR-TKI, 可高效选择性抑制 EGFR 及其 3 个突变体, 具有特异性^[6]。ICOGEN 研究^[7]的 III 期临床试验, 结果显示埃克替尼总体疗效与吉非替尼相当, 无进展生存期 4.6 个月 vs. 3.4 个月; 埃克替尼组的药物相关不良反应更少(61% vs. 70% , $P=0.046$)。崔瀚之等^[8]研究了埃克替尼和吉非替尼治疗 56 例 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者, 结果显示两组的 ORR、DCR、PFS、OS 差异均无统计学意义, 但埃克替尼不良反应轻, 耐受性好。因此《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) 》^[9]提出对于晚期 NSCLC EGFR 基因敏感突变患者, 埃克替尼可作为一线治疗药物。

EGFR 基因最常见的敏感突变是 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 点突变, 约占 EGFR 总体突变的 85%。Rosell 等^[3]研究结果显示, 外显子 19 缺失突变的患者比外显子 21 点突变的患者在

RR、PFS 和 OS 均表现出优势; 体外细胞系培养研究也发现外显子 19 缺失突变与 TKI 药物的结合力更强, 治疗敏感性更高。李曦等^[10]研究显示 19 外显子缺失突变和 21 外显子点突变患者的 ORR 分别为 74.5%和 50% , 差异有统计学意义($P=0.012$)。上述研究结果提示 19 外显子缺失突变的患者可能在 EGFR 治疗中获益更大。而本研究结果显示 19 外显子缺失突变、21 外显子突变患者的 ORR、DCR 分别为 55.6%和 61.5%、66.7%和 76.9% , 中位 PFS 分别为 6.9 个月和 8.17 个月, 差异无统计学意义, 与林动^[11]、张笑雪^[12]等的研究结果一致。因此对于 EGFR 敏感突变患者何种突变类型在靶向治疗中占有优势还需要进一步的临床研究来论证。

ICOGEN^[7]的研究显示, 埃克替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效与性别、病理类型、临床分期、ECOG 评分及吸烟史有关, 但本研究只有性别与疗效相关, 可能与入组的病例以女性患者为多, 且样本量较少有关。

本研究埃克替尼的主要不良反应为皮疹和腹泻, 发生率分别为 27.3%和 9.1% , 均为 I ~ II 度, 其发生率及严重程度均低于吉非替尼^[12], 说明埃克替尼不良反应发生率低, 安全性高, 患者耐受性好。

总之, 埃克替尼治疗 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者疗效肯定、安全、不良反应小、口服方便, 但由于随访时间短, 样本数较少, 还没有相关 EGFR 突变型患者的 OS 数据, 因此还需要更大样本量、更长的随访时间来进一步研究证实其与临床疗效的关系。

【参考文献】

- [1] CHEN WQ, ZHENG RS, ZENG HM *et al.* Annual report on status of cancer in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1) : 2-12.
- [2] GU A, SHI C, XIONG L *et al.* Efficacy and safety evaluation of icotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(1) : 90-94.
- [3] 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.
- [4] SHI B, ZHANG XB, XU J *et al.* Systematic Analysis of Icotinib Treatment for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(13) : 5521-5524.
- [5] 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.

电视胸腔镜肺段切除术 11 例报道

栗家平¹ 杨小龙¹ ,丁伯应¹ 龚荣福¹ 吴 峰²

(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 胸心外科 ,安徽 芜湖 241001; 2.安徽省胸科医院 胸外一科 ,安徽 合肥 230000)

【摘要】目的: 探讨电视胸腔镜肺段切除术的手术适应证、手术方法及要点。方法: 回顾性分析我院胸外科 2014 年 1 月~2015 年 8 月接受 VATS 肺段切除术的 11 例患者的病例资料 ,分析手术适应证、手术时间、淋巴结清扫及术后恢复状况。结果: 本组患者手术时间 135~251min ,平均(194±45) min; 术中出血量 210~560 mL ,平均(320±40) mL; 肺癌患者平均清扫淋巴结数(9.3±4.1) 枚; 术后胸腔引流时间 3~9 d ,平均(5.2±2.3) d; 术后住院时间 7~16 d ,平均(11.3±4.5) d; 术后病理包括肺腺癌 6 例、肺鳞癌 2 例 肺隔离症 1 例 错构瘤 1 例、炎性假瘤 1 例。结论: VATS 肺段切除术是一种安全可行的术式 ,适合年龄偏大或患有较严重基础性肺部疾病及早期肺癌(I a 期) 患者。

【关键词】电视胸腔镜; 肺段切除术; 早期肺癌

【中图分类号】R 655.3 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.010

Video-assisted thoracoscopic segmentectomy: Report of 11 cases

LI Jiaping ,YANG Xiaolong ,DING Boying ,GONG Rongru ,WU Feng

Department of Cardiothoracic Surgery ,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To investigate the surgical indications ,operation methods and rules for video-assisted thoracoscopic segmentectomy.**Methods:** Clinical data were collected from 11 cases undergone video-assisted thoracoscopic segmentectomy between 2014 and August 2015 in our hospital ,and retrospectively examined regarding the surgical indications ,operative time ,resection of the lymph nodes and postoperative recovery.**Results:** Operative time was 135 min to 251 min ,with an average of (194±45) min.Intraoperative blood loss ranged from 210 mL to 560 mL ,with an average of (320±40) mL.Mean (9.3±4.1) lymph nodes were resected.Thoracic drainage lasted from 3 d to 9 d [(5.2±2.3) d].Postoperative hospital stay was 7-16 d and averaged (11.3±4.5) d.Postoperative pathological examination revealed adenocarcinoma in 6 cases ,squamous cell carcinoma in 2 ,pulmonary sequestration in 1 ,hamartoma in 1 and inflammatory pseudotumor in 1.**Conclusion:** Video-assisted thoracoscopic segmentectomy is a safe and feasible alternative for older patients or those with serious primary pulmonary diseases as well as lung cancer at Ia.

【Key words】 video-assisted thoracoscopy; segmentectomy; lung cancer ,early stage

收稿日期: 2015-11-02

作者简介: 栗家平(1979-) ,男 ,副主任医师 ,(电话) 13855304280 ,(电子信箱) lijiaoping1979@sina.com;

杨小龙 ,男 ,主任医师 ,教授 ,(电子信箱) wnmc2005@163.com 通信作者 .

[6] ZHOU Q ,SHEN J ,SHENTU J *et al.* A phase I / II a study of icotinib hydrochloride ,a novel oral EGFR-TKI ,to evaluate its safety , tolerance and preliminary efficacy in advanced NSCLC patients in china[J].*J Clin Oncol* ,2010 ,28(15) : 7574.

[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] 崔瀚之 ,管静芝 ,廖国清 ,等.埃克替尼和吉非替尼治疗表皮生长因子受体突变的晚期肺腺癌疗效观察[J].*解放军医学院学报* ,2015 ,36(4) : 326-328 ,341.

[9] 支修益 ,石远凯 ,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) [J].*中华肿瘤杂志* ,2015 ,37(1) : 67-78.

[10] 李曦 ,秦娜 ,王敬慧 ,等.盐酸埃克替尼治疗 EGFR 突变状态明确的晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].*中国肺癌杂志* ,2015 ,18(12) : 734-739.

[11] 林动 ,许凌 ,林景辉 ,等.埃克替尼一线治疗 EGFR 敏感性突变的晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].*实用肿瘤杂志* ,2015 ,30(3) : 220-224.

[12] 张笑雪 ,臧建华 ,杨妮霞.外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 突变的 NSCLC 患者埃克替尼治疗效果比较[J].*山东医药* ,2015 ,55(37) : 51-52.

[13] KEAM B ,KIM DW ,PARK JH *et al.* Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor and efficacy of tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer[J].*Int J Clin Oncol* ,2014 ,19(4) : 594-600.