

盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

吴魏芹, 卢凯华, 张梅玲, 金时代
(南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要: [目的] 探讨盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及安全性。 [方法] 对 2011 年 9 月至 2012 年 9 月间收治的 42 例晚期 NSCLC 患者进行随访观察, 治疗方案为口服盐酸埃克替尼, 125mg/次, 3 次/d, 评价其近期和远期疗效以及不良反应。 [结果] 全组 42 例患者用药 1 个周期后, 部分缓解 11 例, 疾病稳定 22 例, 疾病进展 9 例, 客观有效率 26.2%, 疾病控制率 78.6%。不良反应总发生率为 52.4%, 主要为皮疹 (23.8%)、皮肤瘙痒 (14.3%) 及腹泻 (9.5%)。近期疗效与患者性别、病理类型相关 ($P<0.05$)。PFS 与患者性别、病理类型、ECOG 评分相关, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。 [结论] 盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC 疗效肯定, 且毒性低、安全性高、耐受性好, 为晚期 NSCLC 患者的新选择。

关键词: 盐酸埃克替尼; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)06-0497-05

Clinical Observation of Icotinib Hydrochloride in the Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

WU Wei-qin, LU Kai-hua, ZHANG Mei-ling, et al.

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the efficacy and toxicities of icotinib in 42 patients with advanced NSCLC. [Methods] Forty-two patients with advanced NSCLC were enrolled from September 2011 to September 2012. Patients were treated with icotinib (125mg, three times a day). The short-term response, long-term response, toxicity and quality of life were evaluated. [Results] Among the 42 patients, 11 cases were partial response (PR); 22 cases, stable disease (SD) and 9 cases, progression disease (PD). The objective response rate (ORR) was 26.2% and disease control rate (DCR) was 78.6%. The overall incidence rate of toxicity was 52.4%, including rash (23.8%), dry skin (14.3%), and diarrhea (9.5%). Short-term response correlated with pathological type and gender ($P<0.05$). Long-term response correlated with pathological type, gender and ECOG scores ($P<0.05$). [Conclusion] Icotinib is effective in the treatment for advanced NSCLC, with low toxicity, good safety and tolerability.

Key words: icotinib hydrochloride; NSCLC; targeted therapy

肺癌是严重危害人类健康的重大疾病, 其死亡率在恶性肿瘤中居第 1 位。70% 以上的患者就诊时, 已属于肺癌晚期, 失去了手术和多学科根治的最佳时机。铂类联合新的化疗药是目前治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的首选方案, 但药物不良反应、化疗耐药等问题使患者生活质量下降、治疗效果受限, 患者生存率仍普遍偏低。近年来, 小分子靶向药物的临床应用为晚期肺癌的个体化治疗开辟了新的治疗方向。2011 年 8 月我国第一个具有自主知识产权的新型小分子靶向药——盐酸埃克替尼(凯美纳)正式应

用于晚期 NSCLC 患者的治疗。本文对 2011 年 9 月至 2012 年 9 月口服盐酸埃克替尼的 42 例晚期 NSCLC 患者进行疗效及安全性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011 年 9 月至 2012 年 9 月南京医科大学第一附属医院肿瘤科收治并服用盐酸埃克替尼治疗的晚期 NSCLC 患者 46 例, 其中 1 例患者因不能耐受呕吐反应而停药, 3 例患者用药未及 1 个周期即死于

收稿日期: 2013-02-12

通讯作者: 卢凯华, E-mail: lukaihua110@126.com

非肿瘤相关性疾病,以上4例患者均未能复查疗效,最终共42例患者的临床资料纳入本次研究。

根据NCCN指南NSCLC分期,全组均为Ⅲb期以上的晚期患者,有至少一个可客观评价疗效的靶病灶存在;年龄30~84岁,中位年龄64岁;其中男性23例,女性19例;腺癌38例,鳞癌3例,未分化癌1例;既往有吸烟史者(吸烟总量 ≥ 100 支/年)13例,无吸烟史者29例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分:0~1分31例,2分5例,3分6例;一线治疗17例,二线治疗13例,三线及以上治疗12例;脑转移9例,骨转移20例,肺内多发转移20例,肝转移7例。6例患者治疗前进行EGFR基因检测,其中5例为野生型,1例为19外显子缺失突变型。治疗前患者的血常规、肝肾功能及心电图均正常。

1.2 治疗方法

所有患者均接受盐酸埃克替尼口服治疗,125mg/次,3次/d,至出现疾病进展或化疗不良反应不能耐受时停药。期间未接受其他抗肿瘤治疗。口服盐酸埃克替尼前及服用后1个月行血常规、肝肾功能、肿瘤标志物(CEA、CYF211、NSE)、胸腹部增强CT检查,合并脑转移者复查头颅MR,评估患者病情。服药期间定期复查上述检测项目。随访时间至患者死亡或者截止至2012年12月。

1.3 评判标准

按照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行疗效判定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和疾病进展(PD),以CR+PR为客观有效率(ORR),以CR+PR+SD为疾病控制率(DCR)。生活质量参照ECOG评分。不良反应按照NCI-CTC 3.0评判标准分为0~Ⅳ度。

疾病进展时间(time to progression, TTP)定义为盐酸埃克替尼治疗开始至影像学进展为止的时间。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为盐酸埃克替尼治疗开始至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间。总生存时间(overall survival, OS)定义为盐酸埃克替尼治疗开始至患者死亡或随访结束的时间。

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,选用 χ^2 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。全组生存情况采用Kaplan-Meier法进行描述,生存曲

线之间的差异性检验采用Log-Rank法,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 近期疗效

治疗1个月后PR 11例(26.2%),SD 22例(52.4%),PD 10例(23.8%),CR+PR 26.2%(11/42),CR+PR+SD 78.6%(33/42)。

盐酸埃克替尼治疗1个周期后的疗效评价与患者年龄、ECOG评分、病理分期、吸烟史、治疗、肺外转移(脑、骨、肝)、皮疹均无相关性($P > 0.05$)。但女性患者的ORR优于男性患者,差异有统计学意义($P = 0.039$);不同病理类型患者的ORR、DCR差异有统计学意义($P < 0.05$),腺癌患者疗效优于其他病理类型患者。肺内多发转移的患者能获得更好的近期疗效,差异有统计学差异($P = 0.003$)(Table 1)。

2.2 远期疗效

截至随访结束,发生PFS终点事件患者占总病例数的78.6%(33/42),全组中位PFS 113d,中位TTP 126d。盐酸埃克替尼中位OS约5.2个月,18例患者从疾病诊断至死亡的中位OS为10.3个月(Figure 1)。

盐酸埃克替尼总生存情况与患者性别($P = 0.034$)、ECOG评分($P = 0.022$)和病理类型存在相关性($P = 0.025$)。一般情况较好的女性腺癌患者为埃克替尼生存时间延长的优势人群,能够获得相对较长的疾病无进展生存期。而不同年龄组、是否有吸烟史、是否为一线治疗、远处转移情况与患者的生存时间无相关性($P > 0.05$)(Table 2)。

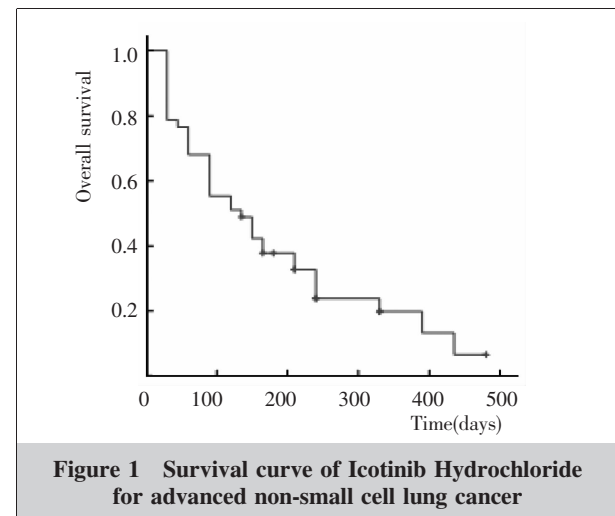


Figure 1 Survival curve of Icotinib Hydrochloride for advanced non-small cell lung cancer

Table 1 Clinical features and short-term response of Icotinib

Clinical features	N	ORR(%)	P	DCR(%)	P
Gender					
Male	23	17.4	0.039	69.6	0.118
Female	19	42.1		89.5	
Age(years)					
<65	23	30.4	0.870	82.6	0.272
≥65	19	26.3		69.6	
ECOG					
0~1	31	29.0	0.927	80.6	0.426
2~3	11	27.3		72.7	
Pathology type					
Adenocarcinoma	38	31.6	0.001	84.2	<0.001
Squamous carcinoma/others	4	0		50.0	
Staging					
III	6	0	0.055	66.7	0.778
IV	36	33.3		79.5	
Smoking					
Yes	13	15.4	0.182	69.2	0.426
No	29	31.0		82.7	
Therapy					
First-line	17	29.4	0.396	82.4	0.288
Second-line	13	23.1		84.6	
Third-line	12	16.7		66.7	
Brain metastases					
Yes	9	33.3	0.672	77.8	0.939
No	33	26.3		78.9	
Bone metastases					
Yes	20	40.0	0.104	85.0	0.366
No	22	18.5		74.1	
Liver metastases					
Yes	7	42.9	0.291	71.4	0.404
No	35	25.0		82.5	
Lung metastases					
Yes	20	45.0	0.003	75.0	0.061
No	22	18.5		85.3	
Rash					
Yes	10	36.4	0.461	90.9	0.259
No	32	25.0		75.0	

2.3 症状缓解情况

42 例患者中有 20 例患者(47.6%)在治疗后 1~10d 内出现不同程度的症状缓解,咳嗽气短缓解较明显,一般 4~5d 内即可缓解;骨痛缓解较慢,一般 7~10d 缓解,但有 1 例患者服药后第 2d 骨痛即明显缓解。3 例患者(6.38%)在治疗 1 个月后 ECOG 评分上升,23 例患者评分下降,16 例患者评分无变化。

2.4 不良反应

与治疗相关的不良反应发生率为 52.4%,主要

是皮疹 10 例,发生率 23.8%,其中 I 度 7 例,II 度 3 例;皮肤瘙痒 6 例(14.3%),其中 I 度 4 例,II 度 2 例;腹泻 4 例(9.5%),均为 I 度腹泻,未予特殊处置后好转;转氨酶升高 3 例,其中 I 度 2 例,II 度 1 例,保肝治疗后好转;恶心、胃部不适患者 2 例,可耐受,未予特殊治疗。随访初期,有 1 例患者因呕吐反应较重自行停药而退组,3 例患者分别因重度肺部感染、脑血管意外、内出血而死亡,未能评判疗效,42 例患者均未因不良反应而停药,均可耐受药物反应。

3 讨论

根据美国癌症协会预期报告,2013 年,全美将有肺癌新发病例 228 190 例,其中 159 480 例将因肺癌死亡,占全部癌症死亡人数的第 1 位^[1]。而在中国,2012 年公布的中国癌症死亡分析显示^[2],中国登记地区癌症死亡第 1 位的是肺癌,占全部癌症死亡总数的 25.30%。但目前传统的放化疗已不能明显改善患者生存期,需要寻求更加有效的治疗方法。

表皮生长因子受体(EGFR)的蛋白激酶活性由 Cohen 等^[3,4]首次发现,是 HER/ErbB 受体酪氨酸激酶家族的成员之一,是一种分布广泛的跨膜多功能糖蛋白^[5]。EGFR 活性的过度激活使肿瘤细胞的活动、黏附、侵袭作用增强,细胞分裂和增殖异常,细胞凋亡减少,细胞正常周期发生紊乱,最终导致肿瘤的发生和发展。

EGFR-TKI 通过阻断信号传导通路中的酪氨酸激酶,抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、浸润和血管形成,增加化疗药物敏感性,并促进肿瘤细胞凋亡而达到抗肿瘤作用^[6-8]。

EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的出现为晚期 NSCLC 的治疗提供了新的选择,在大量理论研究基础上开展的多中心 III 期临床研究中,吉非替尼和厄洛替尼是最早应用于临床的 EGFR-TKI。在大型多中心 ISEL 研究中^[9],吉非替尼治疗组与安慰剂相比

Table 2 Clinical features and long-term response of Icotinib

Clinical features	N	OS(d)	P
Gender			
Male	23	137	0.034
Female	19	199	
Age(years)			
<65	23	177	0.078
≥65	19	127	
ECOG			
0~1	31	208	0.022
2~3	11	106	
Pathology type			
Adenocarcinoma	38	200	0.025
Squamous carcinoma/others	4	83	
Smoking			
Yes	13	139	0.236
No	29	193	
First-line Therapy			
Yes	17	160	0.187
No	25	153	
Metastases			
Yes	33	163	0.945
No	9	149	

不能延长 NSCLC 患者生存期($P=0.0871$),但在亚裔和无吸烟史人群中可以改善其生存,中位生存期为 9.5 个月,而安慰剂组为 5.5 个月。在另一项 BR.21 研究中^[10],厄洛替尼组患者中位总生存期为 6.7 个月,中位无进展生存期达到 2.2 个月,疾病进展的风险下降 39%,死亡风险下降 27%。首次证实了厄洛替尼作为 EGFR-TKI 可以有效延长晚期 NSCLC 患者生存期,而且女性、腺癌、不吸烟亚洲人的效果较好^[11]。从临床上对 EGFR-TKI 较有效的特点(女性、腺癌、不吸烟、亚洲人)发现到 EGFR 的细胞内激酶结构域的外显子 18~21 突变患者对 EGFR-TKI 的反应较好,有效率 60%~85%^[12-14]。

吉非替尼于 2003 年 5 月被美国 FDA 批准,用于治疗化疗失败的晚期 NSCLC 患者,并于 2005 年 3 月在中国批准上市。厄洛替尼 2004 年 11 月在美国首次上市,是目前世界上较有效延长 NSCLC 患者生存期的靶向药物。2011 年 8 月,我国完全自主知识产权的小分子靶向药盐酸埃克替尼(凯美纳)疗效同样得到证实,并在临床中得到广泛应用^[15]。

在Ⅲ期临床试验 ICOGEN 的研究中^[16,17],盐酸埃克替尼组的中位 PFS 为 154d,不良反应发生率为

60.5%,低于吉非替尼组。埃克替尼组与吉非替尼组皮疹发生率分别为 40.0%和 49.2%、腹泻发生率分别为 18.5%和 27.6%。埃克替尼的疗效和毒性与吉非替尼相似,且毒性更小。亚组分析结果显示,埃克替尼治疗疗效与患者性别、临床分期、病理类型、ECOG 分期、吸烟史有关,差异均有统计学意义。女性、不吸烟、肺腺癌是治疗的优势人群,目前临床主要用于局部晚期或转移性 NSCLC。盐酸埃克替尼作为我国第一个批准上市的小分子 EGFR-TKI,对于晚期 NSCLC 患者是一个全新的选择。

本研究中,42 例患者的 ORR 为 26.2%,与 ICOGEN 研究结果相近(27.6%)。盐酸埃克替尼治疗的近期疗效与患者的年龄、ECOG 评分、病理分期、吸烟史、治疗、肺外转移情况、皮疹均无相关性($P>0.05$)。但与患者性别、病理类型有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺内多发转移患者更易获得早期缓解。患者吸烟史研究与 ICOGEN 结果不一致,可能与样本量较少有关。

发生 PFS 终点事件的 33 例患者的中位 PFS 为 113d,中位 TTP 为 126d,盐酸埃克替尼中位 OS 约 5.2 个月,18 例患者从疾病诊断至死亡的中位 OS 为 10.3 个月。其中男性 21 例,女性 12 例,中位年龄 65 岁;腺癌 30 例,鳞癌及其他 3 例;吸烟者 15 例。发生疾病进展的患者,最常见转移部位为肺内多发转移,约占 39.4%(13/33),其次为脑转移,占 12.1%(4/33)。盐酸埃克替尼 PFS 情况与患者性别($P=0.034$)、ECOG 评分($P=0.022$)和病理类型($P=0.025$)均存在相关性,而不同年龄组、是否有吸烟史、是否为一线治疗、远处转移情况与患者生存时间未见相关性($P>0.05$)。

47.6%患者在治疗后 1~10d 内出现不同程度的症状缓解。以咳嗽气短缓解较明显,一般 4~5d 内即可缓解;骨痛缓解较慢,一般 7~10d 缓解,有 1 例患者服药后第 2d 骨痛即明显缓解。与治疗相关不良反应主要是皮疹 10 例(23.8%)、皮肤瘙痒 6 例(14.3%)、腹泻 4 例(9.5%)及转氨酶升高 3 例(7.1%),大多为 I~II 度,均可耐受,只有 1 例患者在入组前因呕吐不能耐受而停药。盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC 具有较好的安全性。

综上所述,盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC 疗效肯定,且毒性低、安全性高、耐受性好,可用于晚期患

者的多线治疗及维持治疗,是晚期 NSCLC 患者的新选择。

参考文献:

- [1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2013 [J].CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30.
- [2] Zhang SW,Chen WQ,Zheng RS,et al.An analysis of cancer mortality in China,2003~2007[J].China Cancer,2012,21(3): 171-178.[张思维,陈万青,郑荣寿,等.2003~2007 年中国癌症死亡分析[J].中国肿瘤,2012,21(3):171-178.]
- [3] Ushiro H,Cohen S. Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein kinase in A-431 cell membranes[J]. J Biol Chem,1980,255(18): 8363-8365.
- [4] Cohen S,Carpenter G,King L Jr. Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. Co-purification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity[J]. J Biol Chem,1980,255(10):4834-4842.
- [5] Miller VA. EGFR mutations and tyrosine kinase inhibition in non-small cell lung cancer[J]. Semin Oncol Nurs,2008,24(1):27-33.
- [6] Kumar A,Petri ET,Halmos B,et al. Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer[J]. J Clin Oncol,2008,26(10):1742-1751.
- [7] Pines G,Köstler WJ,Yarden Y. Oncogenic mutant forms of EGFR Lessons in signal transduction and targets for cancer therapy [J].FEBS Lett,2010,584(12):2699-2706.
- [8] Ren GJ,Zhao YY,Zhu YJ,et al.Tumor gene mutations and messenger RNA expression: correlation with clinical response to icotinib hydrochloride in non-small cell lung cancer[J].Chin Med J(Engl),2011,124(1):19-25.
- [9] 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.
- [10] Pérez-Soler R,Chachoua A,Hammond LA,et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol,2004,22(16): 3238-3242.
- [11] Shepherd FA,Pereira JR,Ciuleanu T,et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2005,353(10): 123-132.
- [12] Kobayashi S,Boggon TJ,Dayaram T,et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med,2005,352(12): 786-792.
- [13] Han SW,Kim TY,Hwang PG,et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. J Clin Oncol,2005,23(11): 2493-2501.
- [14] Li MF,Ouyang XN,Yu ZY.An analysis of EGFR mutation and clinicopathological characteristics in patients with non-small cell lung cancer[J].China Cancer,2012,21(7): 539-542.[李敏芳,欧阳学农,余宗阳. 非小细胞肺癌 EGFR 突变及临床病例特征分析[J].中国肿瘤,2012,21 (7):539-542.]
- [15] Zhao Q,Shentu J,Xu N,et al.Phase I study of icotinib hydrochloride(BPI-2009H),an oral EGFR tyrosine kinase inhibitor,in patients with advanced NSCLC and other solid tumors[J]. Lung Cancer,2011,73(2):195-202.
- [16] Chen J,Luo Y,Wang W,et al. A phase III study on icotinib hydrochloride for non-small cell lung cancer[J]. Antitumor Pharmacy,2011,1(5):730-734.
- [17] Sun Y,Shi Y,Zhang L,et al. A randomized double blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) previously treated with chemotherapy(ICOGEN)[J]. J Clin Oncol,2011,29(Suppl): abstr 7522.