

埃克替尼二、三线治疗 48 例晚期非小细胞肺癌

鲍明亮,毕清,田青,赵明利,任宏轩
(云南省肿瘤医院,昆明医科大学第三附属医院,云南 昆明 650118)

摘要: [目的] 探讨埃克替尼二、三线治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。[方法] 回顾性分析 48 例 NSCLC 患者的资料。治疗方法:埃克替尼片,口服,每次 125mg,每日 3 次。分析患者的近期疗效及不良反应。[结果] 治疗 1 个月后客观有效率 (ORR)35.4%,疾病控制率 (DCR)70.8%;治疗 3 个月后 ORR 60.4%,DCR 79.2%;治疗 6 个月后 ORR 45.8%,DCR 70.8%;治疗 1 年后 ORR 27.1%,DCR 58.3%。对治疗 3 个月后不同临床特征患者的疗效分析显示,腺癌、无吸烟史及 ECOG 2 分是埃克替尼治疗获益的优势因素。不良反应主要是皮疹(47.9%)和腹泻(22.9%)。[结论] 埃克替尼二、三线治疗晚期 NSCLC 具有较好的近期疗效及安全性。

关键词: 非小细胞肺癌;靶向治疗;EGFR-TKI;埃克替尼

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)03-0249-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.03.A016

Icotinib as Second or Third-line Treatment for 48 cases with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

BAO Ming-liang, BI Qing, TIAN Qing, et al.

(Yunnan Tumor Hospital, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the clinical efficacy and toxicities of Icotinib as second or third-line in the treatment for patients with advanced NSCLC patients. [Methods] The data of 48 cases with NSCLC were analyzed retrospectively. The patients were treated with Icotinib 125mg each time, 3 times a day. The short-term effect and toxicities were analyzed. [Results] Efficacy evaluation: 1 month after treatment, the objective response rate (ORR) was 35.4%, disease control rate (DCR) was 70.8%; 3 months, ORR was 60.4%, DCR was 79.2%; 6 months, ORR was 45.8%, DCR was 70.8%; and after 1 year, ORR was 27.1%, DCR was 58.3%. In different clinical features, the analysis showed that ORR (3 months after treatment) was positively related to the ECOG score 2, adenocarcinoma and non-smoking history. The main toxicities were rash (47.9%) and diarrhea (22.9%). [Conclusion] Icotinib as second or third-line in the treatment for NSCLC is effective and safe.

Key words: non small cell lung cancer; targeted therapy; EGFR-TKI; Icotinib

肺癌是世界范围内发病率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌占 80%~85%,而且发现时 75%左右为不能手术的中晚期患者。晚期非小细胞肺癌(NSCLC)目前仍是癌症致死的主要病因。尽管已有手术、化疗、放疗等治疗手段能给部分患者带来临床获益,然而晚期 NSCLC 患者的生存率仍普遍偏低。近年来,分子靶向治疗的临床研究及疗效观察备受瞩

目,其中以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶标的酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)最先普遍应用于临床^[1]。2011 年通过国家食品药品监督管理局认证上市的,由我国自主研发生产的一种新型 EGFR-TKIs——埃克替尼(凯美纳, Conmana)在 NSCLC 中展开了应用。本文分析 2011 年 10 月至 2013 年 5 月期间服用埃克替尼二、三线治疗的晚期 NSCLC 患者 48 例的疗效及安全性,现报告如下。

收稿日期:2013-10-15;修回日期:2013-12-05

通讯作者:毕清, E-mail: kmbiqing@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2011 年 10 月至 2013 年 5 月期间服用埃克替尼的 54 例 NSCLC 患者,6 例患者在随访过程中失访,其中 2 例患者由于不能耐受药物不良反应而停药,4 例患者由于其他非药物原因自行停药,均未复查疗效。最终共收集了 48 例患者的临床资料。

1.2 临床资料

48 例病例均经细胞学或组织学证实为 NSCLC,不能手术的ⅢA 期、ⅢB 期或Ⅳ期,一线化疗接受紫杉醇(135~150mg/m²)、多西他赛(70~80mg/m²),吉西他滨(1.0g/m²)、长春瑞滨(25mg/m²)联合铂类(顺铂 70~90mg/m²)的双药联合化疗为一二线治疗方案。48 例均为一、二线治疗失败、耐药或不能耐受化疗的患者;均应用埃克替尼二线或三线治疗。回顾患者的全部医疗记录,包括症状、体格检查、ECOG 评分、吸烟史、病理类型、分期、合并症、治疗时间、用药剂量、疗效评价。48 例中男性 26 例(54.2%),女性 22 例(45.8%),中位年龄 58.4 岁(42~78 岁);ECOG 体能状态评分:2 分 26 例(54.2%),3 分 16 例(33.3%),4 分 6 例(12.5%);病理类型:腺癌 31 例(64.6%),鳞癌 14 例(29.2%),其他 3 例(6.3%);有吸烟史 22 例(45.8%)。48 例患者均为ⅢB 或Ⅳ期(分期依据 UICC2009 标准,由胸部和上腹部 CT、脑 CT 或 MRI、骨扫描或 PET 共同决定)。埃克替尼作为二线治疗患者 30 例(62.5%),三线及以上治疗患者 18 例(37.5%),其中其他 EGFR-TKI 耐药后 5 例。全部病例中,仅 7 例患者肿瘤组织标本行表皮生长因子受体(EGFR)基因检测,检测方法以及检测单位不统一,其中 19 外显子缺失突变 3 例,21 外显子错义突变 2 例,2 例患者为 EGFR 野生型。因病例数较少,未做进一步分层分析;所有患者均无明显 TKI 治疗禁忌证。

1.3 治疗方法

全组患者均应用盐酸埃克替尼片 125mg,口服,一日 3 次,一直服用至疾病进展或不良反应不能耐

受为止。盐酸埃克替尼治疗期间未同时行其他抗肿瘤治疗。每个月评价疗效及不良反应。

1.4 随访

本临床研究采用门诊及住院随访,随访至患者死亡或截止日期 2013 年 5 月 31 日。

1.5 评价标准

疗效评价根据 RECIST1.1 实体瘤近期疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观有效率(ORR)=CR+PR,疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。不良反应评价根据 NCI-CTC3.0 评价,分为 I~Ⅳ级。

1.6 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

根据 RECIST 标准评价疗效,治疗后不同时间的疗效见 Table 1。治疗 1 个月后 48 例患者部分缓解(PR)17 例(35.4%),稳定(SD)17 例(35.4%),进展(PD)14 例(29.2%),客观有效率(ORR)为 35.4%(17/48),疾病控制率(DCR)为 70.8%(34/48)。

Table 1 Efficacy of 48 patients with NSCLC

Time after treatment	PD(%)	SD(%)	PR(%)	CR(%)	ORR(%)	DCR(%)
1 month	14(29.2)	17(35.4)	17(35.4)	0(0)	17(35.4)	34(70.8)
3 month	10(20.1)	9(18.8)	27(56.3)	2(4.2)	29(60.4)	38(79.2)
6 month	14(29.2)	12(25.0)	20(41.7)	2(4.2)	22(45.8)	34(70.8)
1 year	20(41.7)	15(31.2)	11(22.9)	2(4.2)	13(27.1)	28(58.3)

治疗 3 个月后 CR 2 例(4.2%),PR 27 例(56.3%),SD 9 例(18.8%),PD 10 例(20.1%),ORR 为 60.4%(29/48),DCR 为 79.2%(38/48),随访期间死亡 1 例。

治疗 6 个月后 CR 2 例(4.2%),PR 20 例(41.7%),SD 12 例(25%),PD 14 例(29.2%),ORR 为 45.8%(22/48),疾病控制率 DCR 为 70.8%(34/48),随访期间死亡 4 例。

治疗 1 年后 CR 2 例(4.2%),PR 11 例(22.9%),SD 15 例(31.2%),PD 18 例(37.5%),ORR 为 27.1%(13/48),DCR 为 58.3%(28/48)。截止至随访结束死亡 11 例,均死于恶性肿瘤进展和相关并发症。

2.2 疗效影响因素分析

分析影响患者治疗后3个月疗效的因素,结果显示,性别(ORR: $P=0.485$;DCR: $P=0.632$)、年龄(ORR: $P=0.84$;DCR: $P=0.78$)对于ORR及DCR均无显著性影响。病理类型为腺癌($P=0.046$)、无吸烟史($P=0.026$)和ECOG评分2分($P=0.031$)的患者其ORR较优,但该三项相关因素对DCR无明显影响(Table 2)。

Table 2 Efficacy of patients with different clinical characteristics after 3 months treatment

Characteristic	N	ORR			DCR		
		%	χ^2	P	%	χ^2	P
Gender			5.78	0.485		1.11	0.632
Male	26	58.4			73.1		
Female	22	68.2			81.2		
Pathology			2.29	0.046		1.96	0.062
Adenocarcinoma	31	68.6			84.2		
Squamous	14	48.6			71.4		
Others	3	66.7			66.7		
ECOG			7.19	0.031		3.23	0.564
2	26	77.3			84.6		
3	16	56.1			64.2		
4	6	33.3			50		
Age(years)			1.32	0.84		1.75	0.78
>60	24	62.1			70.8		
≤60	24	58.3			87.5		
Smoking history			4.76	0.026		2.56	0.065
Yes	22	45.5			68.2		
No	26	73.1			88.5		

2.3 不良反应

本组48例患者出现的主要不良反应是皮疹和腹泻(Table 3)。皮疹发生率为47.9%(23/48),其中I~II度占35.4%(17/48),III~IV度占12.5%(6/48);腹泻发生率为22.9%(11/48),其中I~II度占20.1%(10/48),III~IV度占2.1%(1/48)。另有皮肤瘙痒5例(10.4%),转氨酶升高6例(12.5%),恶心、呕吐2例(4.2%),均为I~II度,多无需特殊处置。无间质性肺炎出现。

Table 3 Toxicity of Icotinib in the treatment for patients with NSCLC

Toxicity	I ~ II	III ~ IV	Total
Rash	17	6	23
Nausea and Vomiting	2	0	2
Diarrhea	10	1	11
Aminopharase Increased	6	0	6
Pruritus	5	0	5

3 讨论

近年来晚期非小细胞肺癌的治疗中靶向治疗越来越多地应用于临床,其中以酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)的运用最多。TKI是一种新型的小分子量肿瘤治疗药物,其作用机制主要是通过抑制EGFR自身磷酸化而阻滞传导,能够阻断肿瘤细胞生长、增殖所必需的信号传导通路,抑制肿瘤细胞的增殖,实现靶向治疗^[2]。靶向治疗药物具有高选择性、高特异性,并且可以在杀死肿瘤细胞的同时不损伤或仅损伤极少的正常细胞^[3],安全性高,耐受性好,不良反应小的特点。临床上以吉非替尼和厄洛替尼运用较多。

埃克替尼是参照吉非替尼和厄洛替尼的化学结构设计的EGFR-TKIs化学库中,经分子水平、细胞水平和动物水平逐级筛选出的化学小分子EGFR-TKIs,其核心结构部分与前两者相似,但与厄洛替尼更接近,与厄洛替尼的最大不同之处是其封闭的喹啉环,而厄洛替尼是一个开环状态,因而埃克替尼具有更好的脂溶性,更容易穿过细胞膜或血脑屏障。埃克替尼是我国第一个批准上市的自主研发生产的小分子靶向抗肿瘤药^[4]。在III期临床试验(ICOGEN研究)^[5]中有数据显示,在疗效方面,埃克替尼组的无病生存期中位数(137d)较吉非替尼组(102d)延长34.3%;疾病进展时间中位数(154d)较吉非替尼(109d)延长41.3%;在安全性方面,埃克替尼组不良反应发生率(60.5%)也低于吉非替尼组(70.4%),表明埃克替尼治疗NSCLC的疗效及安全性较好。

本研究中48例晚期非小细胞肺癌患者在连续服用埃克替尼1个月后的疗效评价显示,客观有效率(ORR)为35.4%(17/48),疾病控制率(DCR)为70.8%(34/48),在治疗3个月后ORR为60.4%(29/48),DCR为79.2%(38/48),在治疗6个月后ORR为45.8%(22/48),DCR为70.8%(34/48),在治疗1年后ORR为27.1%(13/48),DCR为58.3%(28/48)。患者服药1个月左右即可显示出TKI的治疗效果,患者病情得以改善,3个月时,治疗1个月显效的病例病情大多得到进一步的缓解,部分在服药一个月后病情评价

SD 的患者病情进一步好转达到 PR。而当治疗进一步进行,一部分在 3 个月时获得 PR 的患者,病情未能获得进一步的改善,少数病例出现 PD。在服药 1 年的随访评价中,部分之前评价为 SD 和已出现 PD 的患者出现了进一步的病情进展甚至死亡。值得一提的是,22 例 ECOG 评分达 3 分以上的病例,通过埃克替尼治疗 3 个月后评价依然获得了不错的缓解率(ORR 50%),有明显的临床获益,延长了生存期。本研究中埃克替尼二、三线治疗 NSCLC,ORR、DCR 和大多数吉非替尼治疗研究的缓解率相当^[6-9]。

通过对治疗 3 个月后不同临床特征的疗效评价分析得出腺癌、无吸烟史,ECOG 2 分是埃克替尼疗效 ORR 的影响因素,而与性别和年龄无明显相关性。这与吉非替尼治疗肺癌相关优势人群大致相同,一般状况较好的患者显示出更好的治疗缓解率。本研究中仅 7 例患者肿瘤组织标本行表皮生长因子受体(EGFR)基因检测,且检测方法以及检测单位不统一,故未行进一步分层分析。而本研究中治疗的缓解率并未受到大的影响,这可能与晚期非小细胞肺癌患者 EGFR 突变阳性表达率高达 70%^[10]有关。

本研究中 48 例患者的不良反应主要是皮疹及腹泻,其中皮疹的发生率最高,为 47.9%,多是 I~II 度,腹泻发生率为 22.9%,多为轻度。其他如转氨酶升高、头晕、恶心呕吐等不良反应发生率及程度均不高。与大多数吉非替尼和厄洛替尼的相关研究相比,本组不良反应的发生率相对较低^[7,11],可见埃克替尼具有较高安全性。

综上所述,本研究显示埃克替尼二、三线治疗晚期 NSCLC 疗效肯定,治疗相关的不良反应较轻,耐受性好,即便对于体质较差,或多次挽救治疗后的患者,埃克替尼仍可得到较好的疗效和耐受性。本研究中大多数病例未行 EGFR 检测使用埃克替尼仍有理想的缓解率,腺癌、不吸烟、ECOG 评分<2 分者,治疗首选 TKI。埃克替尼为晚期肺腺癌患者二、三线治疗的又一理想选择。

参考文献:

- [1] Giamas G, Man YL, Hirner H, et al. Kinases as targets in the treatment of solid tumors[J]. Cell Signal, 2010, 22(7): 984-1002.
- [2] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158.
- [3] Pakkala S, Ramalingam SS. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor signaling in non small cell lung cancer therapy [J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(Suppl 1): S17-S23.
- [4] Tan FL, Wang YX, Yuan XF, et al. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer using EGFR-TKIs [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2011, 20(17): 1594-1601. [谭芬来, 王印祥, 袁晓珍, 等. EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(17): 1594-1601.]
- [5] 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 (ICOGN) [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): abstr 7522.
- [6] Chen P, Li K, Wang CL, et al. Short-term response and toxicity of icotinib hydrochloride in the treatment for advanced non-small cell lung cancer [J]. 2012, 18(12): 947-951. [陈鹏, 李凯, 王长利, 等. 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效及不良反应评价 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(12): 947-951.]
- [7] Tan FL, Zhang L, Zhao Q, et al. Pharmacology and clinical evaluation of icotinib hydrochloride [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(18): 1691-1700. [谭芬来, 张力, 赵琼, 等. 国家一类新药盐酸埃克替尼的药理与临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1691-1700.]
- [8] Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-Mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(19): 6298-6303.
- [9] Yu LQ, Li L, Li J. The clinical efficacy and tolerability of Icotinib in 30 advanced NSCLC patients [J]. Drug Evaluation, 2012, 9(30): 24-27. [于鲁清, 李丽, 李佳. 埃克替尼治疗 30 例晚期非小细胞肺癌的近期疗效及安全性分析 [J]. 药品评价, 2012, 9(30): 24-27.]
- [10] Do H, Krypuy M, Mitchell PL, et al. High resolution melting analysis for rapid and sensitive EGFR and KRAS mutation detection in formal infixed paraffin embedded biopsies [J]. BMC Cancer, 2008, 21(8): 142-155.
- [11] Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib [J]. N Engl J Med, 2011, 364(10): 947-955.