

肺鳞癌患者 EGFR 基因突变状态与 EGFR-TKIs 疗效分析

于起涛¹, 祁联芬², 曾爱屏¹, 宋向群¹, 周韶璋¹

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西南宁 530021;

2. 广西医科大学研究生院, 广西南宁 530021)

摘要: [目的] 分析肺鳞癌患者表皮生长因子受体(EGFR)基因的突变状态, 观察表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)对 EGFR 敏感突变肺鳞癌患者的临床疗效。[方法] 回顾性分析广西医科大学附属肿瘤医院 2013 年 11 月至 2017 年 8 月行 EGFR 基因检测的肺鳞癌患者 172 例, 利用突变扩增阻滞系统(ARMS)的方法进行 EGFR 基因检测, 分析患者的临床病理特征, 随访 EGFR-TKIs 靶向治疗的 EGFR 敏感突变肺鳞癌患者。[结果] 172 例肺鳞癌患者中, EGFR 基因敏感突变 15 例, 突变率为 8.7%, 在 EGFR 基因突变患者中, 女性、不吸烟患者 EGFR 基因突变率高于男性、吸烟患者(22.2% vs 5.1%, 16.7% vs 4.5%)($P=0.001$, $P=0.007$)。不同分化程度、不同分期、标本类型、癌胚抗原、鳞状细胞癌相关抗原正常或升高之间 EGFR 基因突变率差异无统计学意义($P>0.05$)。EGFR 基因敏感突变肺鳞癌患者中, 5 例一线、1 例二线使用 EGFR-TKIs 治疗, 其客观有效率为 33.3%, 疾病控制率为 83.3%, 中位无进展生存期为 4.9 个月, 中位总生存期为 10.75 个月, 副反应为皮疹 2 例, 均为 1 级。[结论] 肺鳞癌患者 EGFR 基因突变率与性别和吸烟史相关, 女性、不吸烟者 EGFR 突变率高于男性、吸烟者。EGFR-TKIs 对 EGFR 敏感突变的肺鳞癌患者具有一定临床疗效, 副反应可耐受。

关键词: 肺鳞癌; 表皮生长因子受体突变; 酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)05-0405-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.05.B005

Status of EGFR Gene Mutation in Lung Squamous Cell Carcinoma and Efficacy of EGFR-TKIs

YU Qi-tao¹, QI Lian-fen², ZENG Ai-ping¹, SONG Xiang-qun¹, ZHOU Shao-zhang¹

(1. Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Nanning 530021, China;

2. Guangxi Medical University Graduate School, Nanning 530021, China)

Abstract: [Objective] To investigate the status of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in squamous cell carcinoma of lung (SCC) and the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in EGFR mutation-positive SCC. [Methods] Clinical data of 172 patients with SCC admitted in Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital from November 2013 to August 2017 were retrospectively analyzed. The mutations of EGFR gene were tested by amplification refractory mutation system (ARMS) method. Patients with positive EGFR mutation were treated with EGFR-TKIs. [Results] Among 172 patients, 15 cases were EGFR mutation positive (8.7%). The EGFR mutation rates in female and non-smokers were higher than those in male and smokers (22.2% vs. 5.1%, 16.7% vs. 4.5%, $P=0.001$, $P=0.007$, respectively). EGFR mutation was not correlated with pathological grades, stages, specimen types and level of carcino-embryonic antigen(CEA) and squamous cell carcinoma antigen(SCC) ($P>0.05$). Five EGFR positive cases were treated with EGFR-TKIs as first-line therapy and 1 case treated as second-line therapy. The objective response rate was 33.3%, the disease control rate was 83.3%, median progression-free survival was 4.9 months, median overall survival was 10.75 months. Grade 1 skin rashes were observed in 2 cases. [Conclusion] EGFR mutation rate in lung SCC is related to gender and smoking status. EGFR-TKIs show clinical efficacy in EGFR mutation-positive patients with acceptable and tolerable adverse reactions.

Subject words: squamous cell carcinoma of lung; epidermal growth factor receptor mutation; tyrosine kinase inhibitors; targeted therapy

于起涛, 祁联芬为共同第一作者

通信作者: 周韶璋, 副主任医师, 博士; 广西医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤内科, 广西南宁市青秀区河堤路 71 号(530021); E-mail: 179913337@qq.com

收稿日期: 2018-04-24 **修回日期:** 2018-08-02

近十几年来,以表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors,EGFR-TKIs)为代表的分子靶向药物在非小细胞肺癌的治疗中取得了很大进展。EGFR突变与国籍、性别、种族、吸烟史和组织学类型密切相关,大洋洲肺腺癌患者中EGFR突变率为12%,亚洲肺腺癌患者中EGFR突变率为30%~51.4%^[1]。EGFR-TKIs治疗通过影响肿瘤的信号传导来抑制肿瘤发展,它除了具有选择性,亚裔、腺癌、非吸烟患者、EGFR突变者疗效优于化疗,还具有良好的安全性,并且使用方便,能够维持较好的生活质量^[2]。目前对EGFR突变的临床研究主要集中于肺腺癌。本研究通过检测肺鳞癌患者肿瘤组织标本中EGFR基因的突变状况,分析相关的临床病理特征,观察EGFR-TKIs对EGFR敏感突变肺鳞癌患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

广西医科大学附属肿瘤医院2013年11月至2017年8月行EGFR基因检测肺癌患者1572例,排除了腺鳞癌及病理分型未明确患者,筛选出肺鳞癌172例,临床病理特征见Table 1。

患者的一般体力状况采用美国东部肿瘤协作组体能状态评分(eastern cooperative oncology group-performance status, ECOG-PS)标准进行评估。肿瘤分期参照国际肺癌研究协会(international association for the study of lung cancer, IASLC)2009年第7版NSCLC的分期标准。癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)≤5.0ng/ml为正常,大于5.0ng/ml为升高,鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)≤1.5μg/L为正常,大于1.5μg/L为升高。

1.2 基因检测方法

EGFR基因突变检测应用突变扩增阻滞系统(amplification refractory mutation system, ARMS)的方法,检测18外显子G719A、G719S、G719C突变、19外显子19-del 19种缺失突变、20外显子20-ins三种插入突变、20外显子T790M、S768I突变、21外显子L858R、L861Q突变。EGFR敏感突变包括18外显子719位氨基酸点突变、19外显子缺失突变、21外显子L858R点突变。基因检测均于初次应用

EGFR-TKIs前完成。

1.3 治疗方法及疗效评价方法

EGFR突变肺鳞癌患者服用埃克替尼片125mg/次,3次/日;或吉非替尼片250mg/次,1次/日;直至病情进展或因不良反应不能耐受。患者开始服用靶向药物后4周复查CEA、SCC、头颅+胸部+腹部CT进行疗效评价,如有颈部淋巴结转移加做颈部CT,如有肝脏、脑转移则加做相应部位MRI,之后每2~3个月进行疗效评价,如有骨转移则每6个月复查全身骨扫描。疗效评价采用实体瘤疗效评价标准RECIST 1.1版。

药物毒性及不良反应评价参照美国国立癌症研究所制定的常见毒性标准(NCI-CTC 3.0)。

1.4 随访

采用门诊、住院及电话随访,随访日期截止至2018年3月31日,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为开始使用TKIs直至疾病进展或最后一次随访,总生存期(overall survival, OS)为疾病

Table 1 Clinical characteristics of 172 patients with SCC

Clinical characteristics		N	Percent(%)
Gender	Male	136	79.1
	Female	36	20.9
Smoking status	Smoker	112	65.1
	Non-smoker	60	34.9
ECOG-PS	0	34	19.8
	1	113	65.7
	2	22	12.8
	3	3	1.7
Pathological grade	High	2	1.2
	Moderate	34	19.7
	Low	125	72.7
	Not or unknown	11	6.4
TNM stage	I	9	5.2
	II	24	14.0
	III A	34	19.8
	III B	29	16.8
	IV	76	44.2
Test specimen	General specimen	56	32.6
	Biopsy specimen	109	63.4
	Unknown	7	4.0
CEA	Normal	105	61.1
	Raised	41	23.8
	Unknown	26	15.1
SCC	Normal	97	56.4
	Raised	59	34.3
	Unknown	16	9.3

诊断日期直至死亡或最后一次随访。研究因素包含客观有效率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)、中位总生存期(median overall survival, mOS)。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 基因突变状态和临床特征分析采用卡方检验和 Fisher's 精确概率法, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 基因检测结果

172 例肺鳞癌患者中, EGFR 基因突变 15 例, 均为敏感型突变, 突变率为 8.7% (15/172), 其中 19 外显子缺失突变 9 例 (5.2%), 21 外显子 L858R 点突变 6 例 (3.5%), 无同时存在两种突变者。EGFR 野生型 157 例 (91.3%)。

2.2 EGFR 基因突变与临床病理特征的关系

在 172 例肺鳞癌患者中, EGFR 基因敏感突变患者中位年龄 63 岁 (45~68 岁), 女性、不吸烟患者 EGFR 基因突变率高于男性、吸烟患者 (22.2% vs 5.1%, 16.7% vs 4.5%, $P=0.001$, $P=0.007$)。不同分化程度、不同分期、基因检测标本类型、CEA、SCC 正常或升高之间 EGFR 基因突变率差异无统计学意义 ($P>0.05$) (Table 2)。

2.3 TKI 靶向治疗肺鳞癌患者临床特征及疗效

在 15 例 EGFR 基因敏感突变肺鳞癌患者中, 有 5 例一线、1 例二线接受了一代 TKI 埃克替尼或吉非替尼靶向治疗, 有详细的随访记录。6 例低分化鳞癌患

者中位年龄 59.5 岁 (51~68 岁) 治疗前 PS 评分均为 1 分。4 例患者女性, 无吸烟史, IV 期 (3 例为骨转移, 1 例为肺、胸膜转移), 其中 19 外显子缺失突变 2 例, 21 外显子 L858R 点突变 2 例均使用埃克替尼片治疗, 病情部分缓解 2 例, PFS 分别为 2 个月、3.8 个月, OS 分别为 9.5 个月、7 个月, 病情进展 1 例, PFS 为 1 个月, OS 为 4 个月, 病情稳定 1 例, PFS 为 11 个月, OS 为 12 个月; 1 例患者男性, 有吸烟史, III A 期, 21 外显子 L858R 点突变, 使用吉非替尼片治疗, 病情稳定, 截止随访日期 PFS、OS 均未达到; 1 例患者男性, 无吸烟史, IV 期 (肺内转移), 19 外显子缺失突变, 二线使用埃克替尼片治疗, 病情稳定, PFS 为 6 个月, OS 为 27 个月。6 例 EGFR 基因敏感突变肺鳞癌患者使用 EGFR-TKIs 靶向治疗后, PR 2 例, SD 3 例, PD 1 例, ORR 为 33.3%, DCR 为 83.3%, mPFS 为 4.9 个月, mOS 为 10.75 个月, 副反应为皮疹 2 例, 均为 1 级, 耐受性良好。

Table 2 Relationship between EGFR gene mutation and clinical characteristics

Clinical characteristics	N	EGFR gene			χ^2	P
		Mutation (n=15)	Wild type (n=157)	Mutation rate (%)		
Gender					10.426	0.001
Male	136	7(46.7%)	129(82.2%)	5.1		
Female	36	8(53.3%)	28(17.8%)	22.2		
Smoking status					7.308	0.007
Smoker(Current/Former)	112	5(33.3%)	107(68.2%)	4.5		
Non-smoker	60	10(66.7%)	50(31.8%)	16.7		
Pathological grade					0.000	1.000
High-Moderate	36	3(20.0%)	33(21.0%)	8.3		
Low	125	12(80.0%)	113(72.0%)	9.6		
TNM stage					1.429	0.232
I~III A	67	8(53.3%)	59(37.6%)	11.9		
III B~IV	105	7(46.7%)	98(62.4%)	7.1		
Test specimen					0.003	0.959
General specimen	56	5(33.3%)	51(32.5%)	8.9		
Biopsy specimen	109	10(66.7%)	99(63.0%)	9.2		
CEA					0.228	0.633
Normal	105	10(66.7%)	95(60.5%)	9.5		
Raised	41	5(33.3%)	36(22.9%)	12.2		
SCC					0.560	0.454
Normal	97	8(53.3%)	89(56.7%)	8.2		
Raised	59	3(20.0%)	56(35.7%)	5.1		

3 讨论

目前对于是否常规行肺鳞癌患者的 EGFR 基因突变状态检测存在争论,其原因是国内外报道的肺鳞癌患者 EGFR 基因突变率较低,且存在一定差异。日本 Akito Hata 等^[3]采用肽核酸锁定核酸 PCR 法检测 249 例肺鳞癌患者标本,有 33 例 EGFR 基因突变,突变率为 13.3%。Joshi 等^[4]采用 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 法检测 639 例肺鳞癌患者 EGFR 基因,29 例检出突变,突变率为 4.5%。韩国 Cho 等^[5]报道,非腺非小细胞肺癌中 EGFR 基因突变率为 8.4%(21/250)。北京胸科医院^[6]利用突变富集液相芯片法检测经免疫组化证实为肺鳞癌患者 139 例,突变率高达 18%。北京协和医院的张童童等^[7]报道,90 例肺鳞癌患者经 ARMS 法检出 8 例 EGFR 基因突变,突变率为 8.8%。国内研究中 EGFR 基因检测方法仍不一致,EGFR 基因突变率仍有较大波动,但显示女性和不吸烟者为肺鳞癌 EGFR 基因突变优势人群。

本研究对 172 例肺鳞癌患者采用 ARMS 法检测 EGFR 基因,EGFR 基因突变率为 8.7%,与韩国及北京协和医院报道的 EGFR 基因突变率接近,但远低于肺腺癌患者 EGFR 基因突变率。不同国家及地区报道的肺鳞癌患者 EGFR 基因突变率存在一定差异,其原因可能与检测方法不一致、部分样本量小、混有腺鳞癌患者等因素有关。本研究发现肺鳞癌患者 EGFR 基因突变率与性别和吸烟史相关,女性、不吸烟者 EGFR 突变率显著性高于男性、吸烟者,而与分化程度、分期、标本类型、癌胚抗原、鳞状细胞癌相关抗原水平无相关性,与国内研究结果基本一致。

本研究中有 5 例一线、1 例二线使用 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 基因突变肺鳞癌患者,其 ORR 为 33.3%,DCR 为 83.3%,mPFS 为 4.9 个月,mOS 为 10.75 个月,疗效略优于传统含铂双药化疗,且副反应较轻,耐受性良好。Joshi 等^[4]报道,TKIs 治疗 19 例 EGFR 敏感突变晚期肺鳞癌 ORR 为 26.3%,DCR 为 47.3%,mPFS 为 5 个月,mOS 为 6.6 个月,生存获益并不明显,但他们分析认为在治疗期间使用 TKIs

靶向治疗、ECOG-PS 评分小于 2 分、EGFR 19 外显子突变和不吸烟是独立的生存预测因素。韩国 Cho 等^[5]报道 TKIs 在 12 例 EGFR 敏感突变晚期或复发非腺非小细胞肺癌中其 ORR、DCR 分别是 50%和 75%,mPFS 3.67 个月。

以上研究均证明,EGFR-TKIs 在肺鳞癌中有一定的疗效,是 EGFR 敏感突变晚期肺鳞癌患者的一个治疗选择,但其疗效远低于 EGFR 敏感突变的肺腺癌及腺鳞癌患者。

参考文献:

- [1] Song XY,Wang ZH. Clinical efficacy evaluation of tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma lung cancer patients harboring EGFR-sensitizing mutations[J]. *Onco Targets Ther*,2017,10:3119-3122.
- [2] Cheng F,Wang J,Chen J,et al. Effect of erlotinib on 34 patients with lung squamous cell carcinoma [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*,2016,19(10):679-681.[程芳,王静,陈洁,等.厄洛替尼治疗 34 例肺鳞癌患者的疗效观察[J]. *中国肺癌杂志*,2016,19(10):679-681.]
- [3] Hata A,Katakami N,Yoshioka H,et al. How sensitive are epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for squamous cell carcinoma of the lung harboring EGFR gene-sensitive mutations?[J]. *J Thorac Oncol*,2013,8(1):89-95.
- [4] Joshi A,Zanwar S,Noronha V,et al. EGFR mutation in squamous cell carcinoma of the lung:does it carry the same connotation as in adenocarcinomas?[J]. *Oncol Targets Ther*,2017,10:1859-1863.
- [5] Cho SH,Park LC,Je JH,et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma NSCLC patients with EGFR mutation [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2012,70(2):315-320.
- [6] Zhang Q,Zhu L.Epidermal growth factor receptor gene mutation status in pure squamous-cell lung cancer in Chinese patients[J]. *BMC Cancer*,2015,15:88.
- [7] Zhang TT,Li JL.To analyze the clinicopathological features and prognosis of patients with lung squamous cell carcinoma with driver gene mutation[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*,2016,19(10):648-652. [张童童,李峻岭.存在驱动基因突变肺鳞癌患者的临床病理特征及预后分析[J]. *中国肺癌杂志*,2016,19(10):648-652.]