

埃克替尼与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

崔瀚之, 管静芝, 廖国清, 刘鹏辉, 李亮亮, 邵 艳
解放军第 309 医院 肿瘤科, 北京 100091

摘要: **目的** 观察埃克替尼与吉非替尼治疗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的晚期肺腺癌的疗效和不良反应。**方法** 收集 2012 年 1 月 - 2014 年 6 月我院 56 例 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者, 随机分为试验组和对照组, 试验组口服盐酸埃克替尼, 每次 125 mg, 3 次/d, 对照组口服吉非替尼, 每次 250 mg, 1 次/d, 服用至少 1 个月后评价疗效及安全性。**结果** 试验组 28 例中完全缓解 (complete response, CR) 0 例, 部分缓解 (partial response, PR) 11 例, 疾病稳定 (stable disease, SD) 7 例, 疾病进展 (progressive disease, PD) 10 例, 客观有效率 (objective response rate, ORR) 39.3%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 64.3%。对照组 28 例中 CR 0 例, PR 7 例, SD 8 例, PD 13 例, ORR 25%, DCR 53.6%。两组的客观有效率和疾病控制率、疾病进展时间和总生存时间差异均无统计学意义。主要不良反应为皮疹、腹泻, 试验组总体不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 埃克替尼与吉非替尼治疗 EGFR 突变的晚期肺腺癌疗效相似, 但埃克替尼不良反应较轻, 患者耐受性好。

关键词: 埃克替尼; 吉非替尼; 晚期肺腺癌; 不良反应

中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)04-0326-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.04.007

网络出版时间: 2015-01-14 18:25 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150114.1825.006.html>

Efficacy of icotinib and gefitinib in advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation

CUI Hanzhi, GUAN Jingzhi, LIAO Guoqing, LIU Penghui, LI Liangliang, SHAO Yan

Department of Oncology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China

The first author: CUI Hanzhi. Email: 224tracy@sohu.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and toxicity of icotinib and gefitinib in advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation. **Methods** Clinical data about 56 patients with advanced lung adenocarcinoma admitted to our hospital from January 2012 to June 2014 were retrospectively analyzed. They were divided into icotinib group and gefitinib group randomly, and patients in icotinib group were treated with icotinib three times a day by 125 mg, patients in gefitinib group were treated with gefitinib once a day by 250 mg at least one month. **Results** In icotinib group, complete response (CR), partial response (PR), stable disease and progressive disease were achieved in 0, 11, 7 and 10 patients, respectively, with the objective response rate (ORR) of 39.3% and disease control rate (DCR) of 64.3%. In gefitinib group, complete response (CR), partial response (PR), stable disease and progressive disease were achieved in 0, 7, 8 and 13 patients, respectively, with the objective response rate (ORR) of 25% and disease control rate (DCR) of 53.6%. There was no significant difference between the two groups in ORR, DCR, TTP and OS. The main adverse reactions were rash and diarrhea, which were less occurred in icotinib group ($P < 0.05$). **Conclusion** Icotinib and gefitinib have similar efficacy in advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation, however, the toxicity of icotinib is better tolerated and acceptable.

Keywords: icotinib; gefitinib; advanced lung adenocarcinoma; untoward reaction

近年来, 肺癌发病率及死亡率呈逐年快速增高的趋势, 全球的肺癌发病率男性增加了 10 ~ 30 倍, 女性增加了 3 ~ 8 倍^[1]。其中, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者约占 80%^[2], 而肺腺癌 (lung adenocarcinoma) 的发病率和病死率也逐年升高。由于早期肺癌缺乏特异性症状, 70% ~ 80% 患者确诊时已处于晚期, 失去了手术机会, 治疗主要以肿瘤内科治疗为主。尽管近年来放化疗技术不断提高, 但肺癌患者总体预

后仍然很差, 5 年生存率仍 $< 20\%$ ^[3]。含铂类的化疗方案仍然是目前治疗 NSCLC 的最有效及首选方案^[4], 但标准含铂双药化疗方案有效率仅为 25% ~ 35%, 中位生存期仅为 8 ~ 10 个月, 1 年生存率 $\leq 40\%$ ^[5]。而且铂类药物引起的上消化道反应也使一部分患者不能耐受。随着肿瘤分子生物学研究的不断进展, 以表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 为首的分子靶向治疗开辟了晚期肺癌治疗的新篇章, 使得一部分 NSCLC 患者的总生存时间 (overall survival, OS) 显著延长。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 是最先被成功开发成为靶向治疗的抗肿瘤药物之一。它选择

收稿日期: 2014-11-17

作者简介: 崔瀚之, 女, 硕士, 主治医师。研究方向: 肿瘤的综合治疗。Email: 224tracy@sohu.com

性地作用于肿瘤细胞,因而没有化疗药物通常引起的骨髓抑制、脱发、肾功能损害等显著的不良反应^[6]。盐酸埃克替尼是我国第一个具有自主知识产权的小分子靶向抗癌新药,它是以表皮生长因子受体酪氨酸激酶为靶标的新一代靶向抗癌药,也是继吉非替尼和厄洛替尼后第三个EGFR-TKI药物。本文通过比较盐酸埃克替尼与吉非替尼在EGFR突变的晚期肺腺癌患者治疗中的疗效与安全性,为晚期肺腺癌的治疗选择提供依据。

资料和方法

1 资料 收集2012年1月-2014年6月于我院就诊的56例EGFR突变的晚期肺腺癌患者,所有病例均经细胞学或组织学证实。其中,男性38例,女性18例,年龄39~72岁。肿瘤分期均为IV期,有可评价客观疗效的靶病灶。一线治疗32例,二线及以上治疗24例。

2 治疗方法 将56例患者随机分成试验组和对照组,试验组予以盐酸埃克替尼(125 mg, 3/d),对照组予以吉非替尼(250 mg, 1/d)。疾病进展或出现不能耐受的不良反应时停用。治疗期间未接受其他抗肿瘤治疗。

3 疗效评价及不良反应 按照实体肿瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST)1.1进行疗效评价,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD)。客观有效率(objective response rate, ORR)包括CR和PR。疾病控制率(disease control rate, DCR)包括CR、PR和SD。毒性反应按照NCI-CTC3.0标准分为0~IV度。疾病进展时间(time to progression, TTP)定义为入组开始至影像学进展时间,总生存期为入组开始至患者死亡时间。

4 统计学方法 数据以SPSS13.0统计软件进行处理,采用Kaplan-Meier法分析生存率及生存时间曲线,两组间差异比较采用 χ^2 检验。

结果

1 一般资料 56例患者均经细胞学或组织学证实。其中,男性38例,女性18例,年龄37~82岁,中位年龄59岁(表1)。

2 疗效评价 试验组28例中CR 0例,PR 11例,

SD 7例,PD 10例,ORR 39.3%,DCR 64.3%。对照组28例中CR 0例,PR 7例,SD 8例,PD 13例,ORR 25%,DCR 53.6%。两组的客观有效率和疾病控制率差异无统计学意义(表2、表3)。两组的TTP(图1)和OS(图2)差异均无统计学意义。

表1 56例患者一般临床资料

Tab.1 General parameters of 56 patients included in this study (n, %)

Characteristics	Icotinib group	Gefitinib group	P
Age (yrs)	58.8 ± 9.98	57.5 ± 11.6	0.205
Gender			0.567
Male	18(64.3)	20(71.4)	
Female	10(35.7)	8(28.6)	
Smoking			0.577
Yes	19(67.9)	17(60.7)	
No	9(32.1)	11(39.3)	
Therapy status			0.589
First-line	17(60.7)	15(53.6)	
Second-line	11(39.3)	13(46.4)	
ECOG PS			0.666
0	1(3.6)	2(7.1)	
1	8(28.5)	10(35.7)	
2	19(67.9)	16(57.2)	

表2 试验组与对照组疗效比较

Tab.2 Efficacy of icotinib and gefitinib in 56 cases

Group (n=28)	CR	PR	SD	PD
Icotinib	0	11(39.3)	7(25.0)	10(35.7)
Gefitinib	0	7(23.1)	8(38.5)	13(38.5)
P			0.511	

表3 试验组与对照组客观有效率和疾病控制率比较

Tab.3 ORR and DCR of icotinib and gefitinib in 56 cases

	Icotinib group	Gefitinib group	P
ORR (%)	39.3	25.0	0.252
DCR (%)	64.3	53.6	0.415

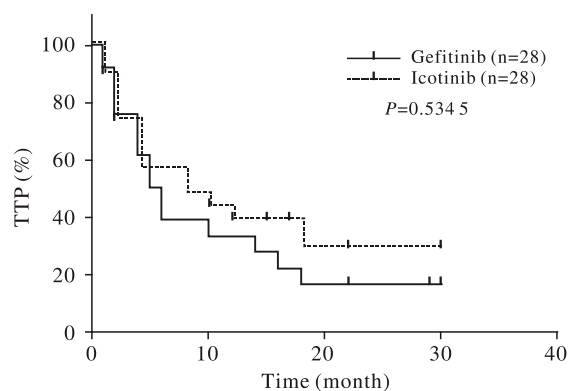


图1 疾病进展时间

Fig.1 Survival analysis of time to progress

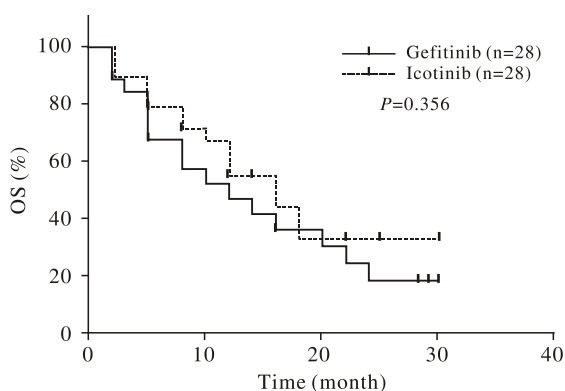


图 2 总生存时间

Fig.2 Survival analysis of overall survival

3 不良反应 主要不良反应为皮疹, 试验组 3 例 (10.7%), 对照组 8 例 (28.6%); 其次为腹泻, 试验组 1 例 (3.6%), 对照组 5 例 (17.9%)。虽然两组间皮疹、腹泻发生率差异无统计学意义, 但总不良反应发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。以上症状均可耐受, 对症治疗后自行缓解。

讨论

随着分子生物学的飞速发展, 肺癌的治疗已进入崭新的分子靶向时代。根据《自然医学》杂志的一项调查, 在过去的两年中, 癌症研究领域最值得关注的进展包括癌症基因组、新发现的癌驱动突变、癌症分子靶向治疗的临床前和临床研究等^[7]。针对肿瘤细胞异常分子和信号通路的靶向治疗越来越受到临床的重视, IPASS^[8]、OPTIMAL^[9]、ICOGEN^[10] 等一系列研究使得小分子 TKI 越来越受到肿瘤临床医师的青睐。以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的疗效尤为突出, 成为分子靶向治疗中的研究热点, 因其与化疗的疗效相当, 但其不良反应明显少于化疗, 为 NSCLC 患者带来了新的希望^[11]。

目前研究结果表明, 对于有 EGFR 突变的非鳞癌患者, 无论其体力状态如何, 均可将 EGFR-TKI 药物用于晚期 NSCLC 一线治疗。在分子水平、细胞水平和临床前肿瘤动物肿瘤模型方面, 埃克替尼的生物活性略强于吉非替尼^[10,12]。埃克替尼的 I / II 期联合临床试验通过对 130 例既往接受含铂方案化疗失败的 III B 期或 IV 期的 NSCLC 患者的临床观察, 发现埃克替尼治疗晚期 NSCLC 具有显著的疗效和良好的安全性^[13-14]。III 期临床试验 ICOGEN 研究^[10] 表明埃克替尼组的中位无病生存期 (137 d) 较吉非替尼组 (102 d) 延长 34.3%; 中位疾病进展时间 (154 d) 较吉非替尼 (109 d) 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%), 且两者的差异有统计学意义 ($P=0.045$), 表明埃克替尼治疗 NSCLC 的疗效及安全性较好。埃克替尼 I / II 期临床试验结果显示, 埃克替尼的不良反应主要为皮疹及腹泻, 多为 I 度或 II 度, 大部分出现皮疹或腹泻的患者均为用药后 1 周左右, 呈一过性, 仅持续 2 ~ 3 周, 不需要停药或临床处理, 显示了良好的耐受性和安全性^[15]。此外, Inoue 等^[16-17] 研究发现, 吉非替尼或厄洛替尼引起的药物相关性肺间质纤维化的发生率明显高于盐酸埃克替尼, 因此对于那些肿瘤负荷大、疾病相对晚期的患者使用盐酸埃克替尼治疗时, 应警惕间质性肺疾病^[18]。本研究中主要不良反应为皮疹、腹泻, 尚未发生间质性肺疾病。虽然两组间皮疹、腹泻发生率差异无统计学意义, 但总体不良反应发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究过程中未出现因不良反应导致的停药。

总之, 盐酸埃克替尼治疗晚期 NSCLC 临床疗效满意, 安全性高, 因其不良反应明显少于化疗, 患者更易接受。因此, 埃克替尼以相对较低的价格为不能耐受化疗、PS 评分差的晚期 NSCLC 患者提供了治疗机会, 值得临床推广。本研究样本量偏少, 还需进行大样本临床研究。

参考文献

- 1 钱桂生, 余时沧. 肺癌流行病学最新资料与启示 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (2): 86-89.
- 2 Varughese S, Jahangir KS, Simpson CE, et al. A paradigm shift in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Am J Med Sci, 2012, 344 (2): 147-150.
- 3 Siegfried JM, Gubish CT, Rothstein ME, et al. Combining the multitargeted tyrosine kinase inhibitor vandetanib with the antiestrogen fulvestrant enhances its antitumor effect in non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7 (3): 485-495.
- 4 D' arcangelo M, Cappuzzo F. Erlotinib in the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13 (5): 523-533.
- 5 Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8 (7): 740-801.
- 6 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.
- 7 Farrell A. A close look at cancer [J]. Nat Med, 2011, 17 (3): 262-265.
- 8 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (10): 947-957.
- 9 Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12 (8): 735-742.

(上接328页)

- 10 Sun Y, Shi YK, 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, 6 (6): S317-S318.
- 11 刘雨桃, 郝学志, 李峻岭, 等. 吉非替尼治疗 83 例老年晚期非小细胞肺癌的疗效分析 [J] . 中国新药杂志, 2012, 21 (9): 1002-1006.
- 12 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.
- 13 Zhang L, Jiang J, Liu DY, et al. Icotinib, a potent and selective oral EGFR inhibitor, is well tolerated and active in patients with NSCLC : results from a phase I / II trial [C] . Seoul : the 13th World Conference on Lung Cancer, 2009.
- 14 Liu D, Jiang J, Hu P, et al. Quantitative determination of icotinib in human plasma and urine using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J] . J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2009, 877 (30): 3781-3786.
- 15 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): 1691-1694.
- 16 Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib [J] . Lancet, 2003, 361 (9352): 137-139.
- 17 Lee DH, Park K, Kim JH, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy [J] . Clin Cancer Res, 2010, 16 (4): 1307-1314.
- 18 王慧芳, 张力, 梁志勇. 误诊为盐酸埃克替尼相关间质性肺疾病的肺癌进展一例 [J] . 中华内科杂志, 2012, 51 (2): 153-155.