

## 肺腺癌 EGFR-TKI 耐药后继续靶向药联合化疗的临床疗效

王 蓉, 郭人花, 卢凯华, 刘连科, 束永前\*

南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨表皮生长因子受体(EGFR)突变的晚期肺腺癌一线酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗耐药后予靶向药联合培美曲塞含铂化疗或单用化疗的临床疗效。方法:经一线EGFR-TKI治疗后获继发性耐药的ⅢB期或Ⅳ期肺腺癌患者50例,联合组采用培美曲塞+卡铂+一线靶向药进行治疗,化疗组单用化疗,观察两组治疗效果、不良反应情况。结果:联合组与化疗组近期疗效疾病控制率和有效率无显著性差异,远期疗效无进展生存期(mPFS)分别为10.4个月和8.9个月,无统计学差异;亚组分析显示,T790M未突变患者mPFS分别为11.1个月和8.3个月,合并脑转移患者mPFS分别为7.6个月和5.7个月,均具有统计学差异( $P < 0.05$ ),EGFR突变类型及吸烟亚组的近期及远期疗效均无显著性差异;两组不良反应主要是Ⅰ~Ⅱ级骨髓抑制、消化道反应、乏力等,联合组Ⅰ~Ⅱ级皮疹和腹泻明显多于化疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:EGFR突变的晚期肺腺癌一线TKI治疗耐药后继续予靶向药联合培美曲塞含铂化疗的方案具有一定的临床推广及应用价值。

**[关键词]** 肺腺癌;EGFR-TKI;培美曲塞

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)12-1701-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20181208

## Clinical evaluation of gefitinib or icotinib combination with chemotherapy after first-line EGFR-TKI resistance in advanced lung adenocarcinoma

Wang Rong, Guo Renhua, Lu Kaihua, Liu Lianke, Shu Yongqian\*

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing, 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical efficacy of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated tyrosine kinase inhibitor (TKI) combination of pemetrexed and carboplatin versus chemotherapy alone after first-line EGFR-TKI resistance in advanced lung adenocarcinoma. **Methods:** Fifty patients with stage III B~IV lung adenocarcinoma that had been treated with EGFR-TKI were divided into two groups: the combined group was treated with pemetrexed+carboplatin+gefitinib or icotinib. the other was chemotherapy alone. The therapeutic effect and side effects of the two groups were observed. **Results:** There was no significant difference in DCR and ORR between the combined group and chemotherapy group, and the mPFS of the two groups were 10.4 months vs 8.9 months ( $P > 0.05$ ); The mPFS of patients with T790M-negative were 11.1 months vs 8.3 months, and 7.6 months vs 5.7 months in patients with brain metastasis, which showed a better outcome in combined group ( $P < 0.05$ ); In the subgroups of smoking and different mutation types of EGFR, there was no significant difference in the curative efficacies between the two treatments. The main side effects of the two groups were myelosuppression, digestive tract reaction and fatigue. Skin rash and diarrhea in grade I ~ II were significantly higher in combined group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The combination treatment of continuation first-line EGFR-TKI plus pemetrexed and carboplatin in advanced lung adenocarcinoma has certain clinical promotion and application value.

**[Key words]** Lung adenocarcinoma; EGFR-TKI; pemetrexed

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(12): 1701-1705]

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金(81502513);江苏省基础研究计划(自然科学基金)青年基金(BK20151028)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: shu\_yongqian@163.com

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,是目前我国恶性肿瘤死因的首位<sup>[1]</sup>。80%以上的肺癌都为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中肺腺癌占比达40%。近年来,靶向治疗极大地改善了有驱动基因的NSCLC患者的存活率,对于表皮

生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的晚期肺腺癌患者,一线治疗使用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),如吉非替尼、埃克替尼或厄洛替尼已成为临床治疗标准规范<sup>[2]</sup>。有研究证明<sup>[3]</sup>,部分患者经治疗后会产生获得性耐药,但如果立即停用EGFR-TKI,疾病可能发生更快速的进展。目前,此类肺癌尚无标准的治疗方案,临床常用培美曲塞或多西他赛联合铂类的方案进行二线化疗。本研究对EGFR突变的晚期肺腺癌一线TKI治疗耐药后的患者采用靶向药维持并联合化疗,与单用化疗进行对照,分析两种治疗方案的疗效、安全性等指标。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取南京医科大学第一附属医院肿瘤科2013年1月—2017年12月经一线EGFR-TKI治疗耐药的ⅢB期或Ⅳ期肺腺癌患者50例,联合组采用培美曲塞+卡铂+一线EGFR-TKI进行治疗,化疗组单用培美曲塞+卡铂进行化疗,每组25例,治疗至少2个周期。

纳入标准:①年龄20~80岁,经临床病理确诊为肺腺癌,临床分期符合国际抗癌联盟(UICC)第8版肺癌TNM分期标准<sup>[4]</sup>,为ⅢB期或Ⅳ期;②均已行基因检测明确有EGFR突变,包括19外显子缺失(19-del)或21外显子L858R突变(21-L858R);③经一线EGFR-TKI(吉非替尼或埃克替尼)治疗至少1个月,疾病完全缓解(CR)/部分缓解(PR)4个月以上,或疾病稳定(SD)6个月以后再次出现疾病进展(PD);④在耐药后均可提供二次采样的病理组织标本或血液标本行T790M突变检测(ARMS法);⑤未接受过化疗并且无化疗禁忌证,预计生存时间>3个月,ECOG评分0~1分;⑥根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)均具有影像学可测量病灶。

两组患者的性别、平均年龄、ECOG评分、病理分期等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

联合组和化疗组具体用药方法如下:培美曲塞(齐鲁制药有限公司,国药准字H20060672)500 mg/m<sup>2</sup>溶于100 mL生理盐水中静脉滴注,第1天;卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020180)剂量取AUC4~5,溶于500 mL 5%葡萄糖中静脉滴注,第1天;一代EGFR-TKI:吉非替尼(易瑞沙, Iressa)250 mg,口服,1 d 1次,或埃克替尼(凯美纳, Conmana 浙

江贝达药业有限公司,国药准字H20110061)125 mg,口服,1 d 3次;所有患者在化疗前第5天起持续口服含400 μg叶酸的善存片,1 d 1片,直至末次给药后3周;每3个疗程予维生素B12 1 000 μg肌肉注射;从化疗前1天起连续服用地塞米松,每次4.5 mg,1 d 2次,共3 d。

治疗方案每3周为1个疗程,所有病例至少进行2个周期治疗。治疗期间监测患者的血常规、肝肾功能等情况,每2个周期复查胸、腹部增强CT以评价疗效。治疗结束后每2个月随访1次,直至疾病进展。

观察指标包括两组患者近期疗效比较,远期生存比较、亚组分层疗效比较和两组患者不良毒副反应情况比较。

近期疗效按实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行评价,将治疗效果分为:CR、PR、SD、PD,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%,疾病有效率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%。远期生存情况通过无进展生存期(PFS)和中位无进展生存期(mPFS)进行评价。不良反应按美国国家癌症研究所(NCI)常见毒性分级标准第3版进行评价,分为0~Ⅳ级。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用统计软件SPSS14.0进行分析,数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )或百分比 $[n(\%)]$ 表示,采用 $t$ 或 $\chi^2$ 组间比较,PFS采用Kaplan-Meier和log-rank检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

联合组和化疗组DCR分别为80%和68%;ORR分别为28%和20%,联合组的近期疗效略优于化疗组,但两者无显著性差异( $P > 0.05$ ,表1)。

表1 两组患者近期疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
联合组	25	0(0)	7(28)	13(52)	5(20)	20(80)	7(28)
化疗组	25	0(0)	5(20)	12(44)	8(32)	17(68)	5(20)
$\chi^2$ 值						0.935	0.438
$P$ 值						0.333	0.507

### 2.2 两组患者远期生存比较

联合组PFS为2.6~18.2个月,mPFS为10.4个

月;化疗组PFS为2.2~17.8个月,mPFS为8.9个月。联合组mPFS略长于化疗组,但两者无显著性差异( $P > 0.05$ ,图1)。

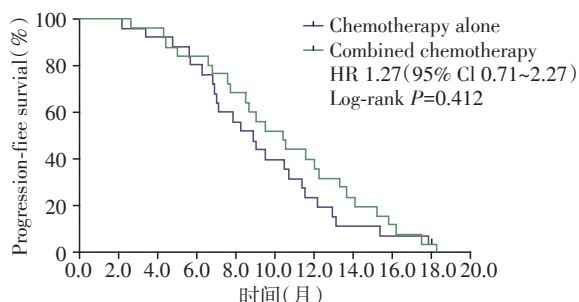


图1 两组患者无进展生存(PFS)比较

Figure 1 Comparison of PFS between the two groups

### 2.3 两组患者疗效的亚组分层分析

针对是否具有T790M突变、EGFR 19或21外显子不同突变类型、是否脑转移和是否吸烟分为4个亚组进行疗效分析。①T790M未突变的患者26例,其中联合组14例,化疗组12例;突变阳性患者24例,其中联合组11例,化疗组13例。亚组分析显示,在T790M未突变患者中,联合组的mPFS优于化疗组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。DCR、ORR结果比较,差异无统计学意义。②合并脑转移的患者16例,联合组与化疗组各8例;无脑转移患者34例,联合组与化疗组各17例。亚组分析显示,在脑转移患者中,联合组的mPFS优于化疗组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。DCR、ORR结果比较,差异无统计学意义。③EGFR 19-del的患者31例,其中联合组16例,化疗组15例;EGFR 21-L858R的患者19例,其中联合组10例,化疗组9例。19-del亚组中,联合组的mPFS为10.8个月,略长于化疗组的9.3个月,但无统计学差异,DCR和ORR结果两组均无显著性差异。21-L858R亚组中,两治疗组的PFS、DCR、ORR结果均无显著性差异。④吸烟的患者33例,其中联合组17例,化疗组16例;不吸烟的患者17例,其中联合组8例,化疗组9例。在吸烟者亚组中,联合组和化疗组的PFS、DCR、ORR均无统计学差异。在不吸烟亚组中,联合组的mPFS为12.2个月,略长于化疗组的10.9个月,但无统计学差异,DCR和ORR结果均无显著性差异。

### 2.4 两组患者不良反应比较

主要可见骨髓抑制、消化道反应、乏力等,大多数为I~II级不良反应;联合组I~II级皮疹、腹泻

表2 T790M突变与脑转移亚组分层分析结果

Table 2 Sub-group analysis between T790M mutation and brain metastasis

	联合组	化疗组
T790M(-)(n=26)		
mPFS(月)	11.1(4.8~18.2)	8.3(3.7~17.8)*
DCR	10/14	8/12
ORR	4/14	3/12
T790M(+)(n=24)		
mPFS(月)	9.3(4.1~16.7)	8.1(3.3~15.8)
DCR	7/11	8/13
ORR	3/11	3/13
脑转移(-)(n=34)		
mPFS(月)	11.7(5.0~17.5)	10.3(3.6~17.8)
DCR	14/17	13/17
ORR	5/17	5/17
脑转移(+)(n=16)		
mPFS(月)	7.6(3.5~13.7)	5.7(2.5~11.8)*
DCR	6/8	6/8
ORR	3/8	2/8

发生率明显多于化疗组(20% vs. 0%, 48% vs. 16%,  $P < 0.05$ ),经对症治疗后患者均可耐受。

### 3 讨论

EGFR突变属于一种致癌突变。PIONEER研究<sup>[5]</sup>结果证实,中国大陆地区晚期肺腺癌患者EGFR总体突变率是50.2%,其中超过90%为19-del及21-L858R。第一代EGFR-TKI制剂如吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼等,能明显改善客观缓解率,延长生存期,提高生活质量。IPASS、NEJ002、OPTIMAL、LUX-LUNG 3等III期随机对照研究都证实了一线应用TKI治疗EGFR突变NSCLC患者的有效率达55%~82.9%,PFS 9.2~13.1个月,与含铂两药化疗相比,PFS和客观缓解率均显著提高,因此成为此类患者首选的治疗方案<sup>[6]</sup>。

但很多患者使用TKI治疗9~14个月后会获得性耐药,其机制可能有以下几种:出现耐药突变,最常见T790M突变、旁路激活、细胞表型改变、下游信号通路激活等<sup>[7]</sup>。尽管第三代EGFR-TKI Osimertinib(奥希替尼)可用于治疗T790M阳性NSCLC,但对T790M阴性患者尚未确认最佳治疗策略,首选治疗还是标准化疗。因此,进一步探讨晚期NSCLC患者使用TKI治疗发生获得性耐药后,对临床化疗药物的敏感性有何变化,选择哪种治疗方案效果更好,具有重要的临床意义。

许多临床研究已对TKI耐药后靶向治疗或化疗的治疗模式进行了探索。有报道<sup>[8-9]</sup>,TKI耐药后继续与化疗联用,疗效和生存期并无明显获益,但如果立即停用TKI则疾病加速进展。IMPRESS实验<sup>[10]</sup>在未经选择的TKI继发性耐药患者中予靶向联合培美曲塞+卡铂化疗,较单纯化疗组mPFS未得到明显获益。ASPIRATION实验<sup>[11]</sup>显示,TKI耐药后缓慢进展的病人继续应用厄洛替尼能够让PFS从11个月延长至14.1个月。而NEJ005研究<sup>[12]</sup>证实,对EGFR突变的晚期肺腺癌患者,同步联合治疗较序贯治疗模式对患者的PFS和OS获益更多。JMIT研究<sup>[13]</sup>对靶向药物和化疗同步联合治疗模式进行了探索,结果显示培美曲塞联合吉非替尼的PFS为15.8个月,相对吉非替尼单药获得近5个月的PFS改善,且不良反应的发生率没有明显增加。其机制可能是培美曲塞与吉非替尼联合治疗时有明显的协同效应,可以有效促进凋亡,抑制肿瘤细胞增殖<sup>[14]</sup>。相关基础研究也揭示<sup>[15]</sup>,在细胞系和异种移植模型中,培美曲塞和吉非替尼联合应用可以延缓获得性耐药的发生,防止T790M突变和上皮间质转化的出现。

EGFR不同突变类型19-del和21-L858R的生物学特性和对化疗、靶向治疗的反应有所不同。研究报告<sup>[16]</sup>,19-del的患者接受培美曲塞治疗的PFS比含铂治疗更长,而21-L858R突变者其差异较小。有学者认为这种现象的发生可能与TKI耐药后出现的T790M突变有关<sup>[17]</sup>。因为TKI耐药患者中有0.5%属原发性T790M突变,49.7%属获得性T790M突变,21-L858R突变与原发性T790M突变明显相关,而19-del则与获得性T790M突变有统计学相关性。

EGFR突变肺癌患者更容易出现中枢神经系统转移<sup>[18]</sup>,初诊合并脑转移的比率达25%,整个病程中出现脑转移的几率高达50%。脑转移瘤常表现出不同的耐药机制,而血脑屏障是造成不同患者之间TKI疗效差异的最常见的原因。因为TKI制剂较常规化疗药物能更好地穿透血脑屏障,对有脑转移的患者可以显著延长PFS及OS,所以合并脑转移的患者中,联合组的mPFS明显优于化疗组。

研究发现<sup>[19]</sup>,吸烟会导致厄洛替尼的血药浓度下降,且在EGFR突变的NSCLC患者中,有吸烟史者往往治疗效果更差。我们的研究结果也显示,不吸烟的患者中,联合组的mPFS略优于化疗组,而吸烟亚组却无任何优势,这可能与吸烟对靶向药物的血药浓度影响有关。

本研究也存在以下不足:①因为是回顾性分

析,且临床样本量较小,潜在的选择偏倚和统计局限性可能会对疗效评价产生影响;②由于入组的病例在本研究治疗以后采取的处理方案不同,混杂影响因素较多,故未能进一步对相应的OS数据做出评价;③针对EGFR、T790M突变之外的其它驱动因子突变和信号传导通路异常及不同疾病进展模式等因素的亚组分析有待进一步深入探讨。

EGFR突变的晚期肺腺癌一线TKI治疗耐药后继续予靶向药联合培美曲塞含铂化疗,其mPFS、DCR、ORR均略优于单用化疗,亚组分析显示,T790M未突变和合并脑转移的患者联合组方案PFS优于化疗组,且主要不良反应无明显增加。综上所述,联合治疗方案具有一定临床推广及应用价值。

#### 【参考文献】

- [1] 王惠临,宋向群,周韶璋,等. EGFR-TKI联合化疗治疗EGFR-TKI获得性耐药晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 广西医学,2014,1(11):1532-1534
- [2] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(3):255-264
- [3] 刘敏知,刘晖群,候洪,等. 培美曲塞联合顺铂治疗EGFR-TKI耐药非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 实用癌症杂志,2016,31(11):1881-1883
- [4] Deterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The 8(th) edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2016, 151(1), 193-203
- [5] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2):154-162
- [6] 曹飞飞,张琳琳,王双,等. EGFR-TKIs与化疗比较一线治疗非小细胞肺癌疗效的meta分析[J]. 中国肺癌杂志,2015,18(3):146-154
- [7] Kuan FC Kuan, Kuo LT Kuo, Chen MC Chen, et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Cancer, 2015, 113(10):1519-1528
- [8] Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Annals of Oncology, 2018, 29(suppl\_1):i10-i19
- [9] Suda K, Rivard CJ, Mitsudomi T, et al. Overcoming resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer, focusing on non-T790M mechanisms[J]. Expert Rev Anti-cancer Ther, 2017, 17(9):1-8

- [10] Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncology*, 2015, 16(8):990-998
- [11] Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: The ASPIRATION study [J]. *Jama Oncol*, 2015, 2(3):1-8
- [12] Oizumi S, Sugawara S, Minato K, et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations [J]. *ESMO Open*, 2018, 3(2):e000313
- [13] Cheng Ying, Murakami Haruyasu, Yang Pan-Chyr, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27):3258-3266
- [14] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin. Cancer Res*, 2013, 19(8):2240-2247
- [15] La MS, Madeddu D, Tiseo M, et al. Combination of Gefitinib and Pemetrexed prevents the acquisition of TKI-resistance in NSCLC cell lines carrying EGFR activating mutation[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(7):1051-1063
- [16] Li S, Li L, Zhu Y, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts[J]. *Br. J. Cancer*, 2014, 110(11):2812-2820
- [17] Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component [J]. *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35(12):1288-1296
- [18] Waqar Saiama N, Samson Pamela P, Robinson Cliff G, et al. Non-small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4):e373-e379
- [19] Soo Ross A, Kubo Akihito, Ando Masahiko, et al. Association between environmental tobacco smoke exposure and the occurrence of EGFR mutations and ALK rearrangements in never-smokers with non-small-cell lung cancer: analyses from a prospective multinational ETS registry [J]. *Clinical Lung Cancer*, 2017, 18(5):535-542

[收稿日期] 2018-08-17



欢迎关注本刊微博、微信公众号!