

· 临床研究 ·

盐酸埃克替尼联合化疗对比盐酸埃克替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌的回顾性分析

王国群¹, 吴魏芹², 王 茜¹, 张梅玲¹, 陈晓锋¹, 卢凯华^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学附属淮安第一医院急诊科, 江苏 淮安 223300

[摘要] 目的:探讨盐酸埃克替尼同步联合含铂两药化疗及盐酸埃克替尼单药对晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效及安全性。方法:分析2012年8月—2018年11月本院收治的144例晚期NSCLC患者的临床资料, 研究组($n=64$)一线接受盐酸埃克替尼同步联合铂类为基础的两药化疗, 对照组($n=80$)一线接受盐酸埃克替尼单药治疗。对比两组近期及远期疗效及不良反应情况。结果:两组治疗1周期后客观缓解率(objective response rate, ORR)及疾病控制率(disease control rate, DCR)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)较对照组延长了9个月(中位PFS: 19.0个月 vs. 10.0个月, $P < 0.001$), 中位总生存期(overall survival, OS)较对照组延长了21个月(中位OS: 40.0个月 vs. 19.0个月, $P < 0.001$)。对照组不良事件发生率低, 程度轻, 主要为皮疹(17.50%), 无需特殊处理。研究组患者皮疹发生率并未增加, 骨髓抑制、消化道反应、肝功能异常发生率明显升高($P < 0.001$), 经治疗后均有好转。结论:对于表皮生长因子受体突变的晚期NSCLC患者, 盐酸埃克替尼同步联合化疗推荐作为一线治疗的较优选择, 可给患者带来更长的生存获益。

[关键词] 盐酸埃克替尼; 化疗; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-727-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190520

根据最新美国癌症学会报告, 肺癌已成为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。约70%患者确诊时已有局部或远处转移, 5年生存率不到15%^[2]。近年来, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)激活作为有效治疗靶点的发现极大地改变了晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的治疗策略。已有大量临床研究证实^[3-4], 相较于传统化疗, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)一线治疗EGFR突变的晚期NSCLC患者在客观缓解率(objective response rate, ORR)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)上表现出明显的优势。然而, 随着用药时间的延长, 大部分患者在9~13个月后对EGFR-TKI产生耐药^[5]。如何延缓EGFR-TKI耐药、将患者一线治疗的获益最大化已成为近年来临床医生研究的热点。多项临床研究发现^[6-8], 在EGFR-TKI治

疗的基础上联合化疗可明显延长患者的PFS及总生存期(overall survival, OS)。作为我国自主研发的第一个新型小分子靶向抗癌药, 盐酸埃克替尼(凯美纳)已成为具有EGFR敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗^[9]。本研究收集2012年8月—2018年11月本院收治的144例晚期NSCLC患者作为研究对象, 对比盐酸埃克替尼同步联合化疗和盐酸埃克替尼单药的一线疗效, 为分析肺癌患者一线治疗情况提供参考, 报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2012年8月—2018年11月本院收治的144例晚期NSCLC患者, 按治疗方法分为对照组和研究组。根据美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南NSCLC分期, 两组均为Ⅲb期以上的晚期患者, 至少有1个可客观评价疗效的靶病灶存在。对照组80例, 男31例, 女49例; 年龄29~86岁, 中位年龄65岁; 美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体能状态评分: 0~1分55例, ≥ 2 分25例; 其中68例

[基金项目] 国家自然科学基金(81672949)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: kaihualunjmu@126.com

治疗前进行 EGFR 基因检测,其中 39 例 19 外显子缺失突变型,22 例 21 外显子 L858R 突变型,7 例野生型。研究组 64 例,男 29 例,女 35 例;年龄 30~81 岁,中位年龄 60.5 岁;ECOG 评分:0~1 分 54 例,≥2 分 10 例;其中 54 例治疗前进行 EGFR 基因检测,其中 32 例 19 外显子缺失突变型,17 例 21 外显子 L858R 突变型,5 例野生型。两组在性别、年龄、吸烟史、病理类型、分期及 EGFR 突变类型上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

1.2 方法

对照组所有患者均一线接受盐酸埃克替尼单药口服治疗,125 mg/次,3 次/d。允许患者治疗中使用 1~2 种中成药。研究组所有患者均一线接受盐酸埃克替尼单药口服治疗,125 mg/次,3 次/d;同步接受铂类为基础的两药化疗。允许患者治疗中使用 1~2 种中成药。

两组患者用药前均进行血常规、肝肾功能、肿瘤指标、胸腹部增强 CT、头颅 MR、骨 ECT 等检查。治疗 1 个周期后对可测量病灶进行复查。以后每 2 个月复查上述检查项目。患者用药至出现肿瘤进展的客观依据或无法耐受的不良反应。

按照实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)对治疗疗效进行判定,即完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。ORR=CR+PR;疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD。PFS 定义为从治疗开始至第 1 次发生疾病进展或任何原因死亡的时间;OS 定义为治疗开始至任何原因引起死亡的时间。不良反应包括皮疹、消化道反应、肝功能异常、骨髓抑制及肾毒性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件对收集的数据进行分析。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法绘制两组生存曲线,通过 COX 回归进行生存分析,生存曲线之间的差异性检验采用 Log-Rank 法。检验水准 α 设定为 0.05。

表 1 两组患者临床特征比较 [n(%)]

临床特征	对照组 (n=80)	研究组 (n=64)	χ^2 值	P 值
性别			0.630	0.427
男	31(38.75)	29(45.31)		
女	49(61.25)	35(54.69)		
年龄			3.376	0.066
≥65 岁	41(51.25)	23(35.94)		
<65 岁	39(48.75)	41(64.06)		
吸烟史			0.219	0.640
有	27(33.75)	24(37.50)		
无	53(66.25)	40(62.50)		
病理类型			2.740	0.098
腺癌	70(87.50)	60(93.74)		
非腺癌	0(0.00)	2(3.13)		
未知	10(12.50)	2(3.13)		
分期			0.017	0.897
IIIb 期	7(8.75)	6(9.38)		
IV 期	73(91.25)	58(90.62)		
ECOG 评分			4.718	0.030
0-1 分	55(68.75)	54(84.38)		
≥2 分	25(31.25)	10(15.62)		
EGFR 突变类型			0.069	0.995
19 外显子缺失	39(48.75)	32(50.00)		
21 外显子突变	22(27.50)	17(26.56)		
阴性	7(8.75)	5(7.81)		
不详	12(15.00)	10(15.63)		

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

研究组与对照组相比,治疗 1 个周期后 ORR 及 DCR 差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

2.2 两组患者远期疗效比较

截至随访结束,对照组中位 PFS 为 10.0 个月,研究组中位 PFS 为 19.0 个月;多因素 COX 回归发现研究组 PFS 明显高于对照组,差异有统计学意义(HR=0.309,95%CI:0.200~0.478, $P < 0.001$,图 1A)。同样的,对照组中位 OS 为 19.0 个月,研究组中位 OS 为 40.0 个月;多因素 COX 回归发现研究组 OS 明显高

表 2 两组患者 1 周期疗效评价比较 [n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	80	0(0.00)	28(35.00)	45(56.25)	7(8.75)	28(35.00)	73(91.25)
研究组	64	0(0.00)	25(39.06)	37(57.81)	2(3.13)	25(39.06)	62(96.87)
χ^2 值						0.252	1.080
P 值						0.615	0.299

于对照组,差异有统计学意义(HR=0.263,95%CI:0.153~0.451, $P < 0.001$,图1B)。

研究显示两组患者 ECOG 评分存在差异($P=0.030$,表1),研究组较轻;多因素校正结果表明 ECOG 评分不影响患者的 PFS 及 OS($P > 0.05$,表3、4)。对 PFS 研究的结果发现,虽然 IV 期患者的死亡风险高于 IIIb 期(HR=2.502,95%CI:1.135~5.517, $P=0.023$,表3),但其在 OS 上没有差异($P=0.533$,表

4)。此外,对 EGFR 突变类型分析后发现,EGFR 突变阴性及不详的患者较 EGFR 19 外显子缺失突变的患者死亡风险升高,由于观察例数较少,部分患者基因突变信息不详,有待后期扩大样本量来进一步验证。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

对照组中最常见的不良反应是皮疹 14 例(17.50%);消化道反应 7 例(8.75%);肝功能异常 5 例

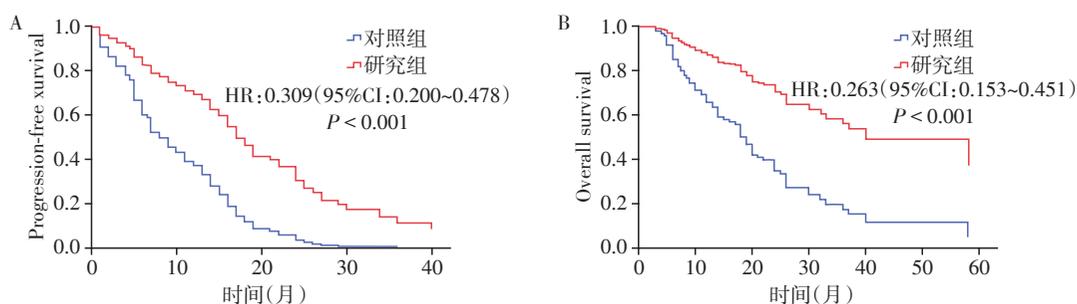


图1 两组患者无进展生存期(A)与总生存期(B)

表3 无进展生存期的单因素和多因素分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
治疗方法(研究组/对照组)	0.366(0.243~0.551)	<0.001	0.309(0.200~0.478)	<0.001
性别(男/女)	1.013(0.640~1.385)	0.945	—	—
年龄(≥ 65 岁/ < 65 岁)	1.105(0.916~1.293)	0.298	—	—
吸烟史(有/无)	1.022(0.829~1.214)	0.826	—	—
病理类型(非腺癌/腺癌)	0.753(0.376~1.512)	0.425	—	—
病理类型(未知/腺癌)	0.568(0.151~2.134)	0.402	—	—
分期(IV期/IIIb期)	0.601(0.414~0.874)	0.008	2.502(1.135~5.517)	0.023
ECOG 评分(≥ 2 分/0~1分)	0.776(0.624~0.964)	0.022	1.596(0.940~2.710)	0.083
EGFR 突变类型(21 外显子突变/19 外显子缺失)	0.744(0.558~0.993)	0.045	1.005(0.615~1.641)	0.985
EGFR 突变类型(阴性/19 外显子缺失)	0.631(0.443~0.900)	0.011	4.080(2.050~8.120)	<0.001
EGFR 突变类型(不详/19 外显子缺失)	2.003(1.245~3.223)	0.004	1.682(1.011~2.976)	0.045

表4 总生存期的单因素和多因素分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
治疗方法(研究组/对照组)	0.329(0.197~0.551)	<0.001	0.263(0.153~0.451)	<0.001
性别(男/女)	1.173(0.740~1.859)	0.497	—	—
年龄(≥ 65 岁/ < 65 岁)	1.022(0.811~1.288)	0.854	—	—
吸烟史(有/无)	0.874(0.692~1.103)	0.256	—	—
病理类型(非腺癌/腺癌)	0.625(0.309~1.266)	0.192	—	—
病理类型(未知/腺癌)	0.691(0.183~2.602)	0.585	—	—
分期(IV期/IIIb期)	0.730(0.461~1.156)	0.180	1.355(0.521~3.528)	0.533
ECOG 评分(≥ 2 分/0~1分)	0.737(0.568~0.955)	0.021	1.487(0.806~2.744)	0.204
EGFR 突变类型(21 外显子突变/19 外显子缺失)	0.723(0.510~1.025)	0.069	0.717(0.354~1.455)	0.357
EGFR 突变类型(阴性/19 外显子缺失)	0.449(0.270~0.747)	0.002	5.175(2.529~10.592)	<0.001
EGFR 突变类型(不详/19 外显子缺失)	2.464(1.504~4.039)	<0.001	2.218(1.243~3.956)	0.007

(6.25%);骨髓抑制3例(3.75%)。以上不良反应均为I~II度,经治疗后均好转。研究组中最常见的不良反应为骨髓抑制,有51例(79.69%),其中III度有22例,IV度有9例,对症治疗后均好转;其次是消化道反应46例(71.88%),肝功能异常34例(53.13%),肾毒性13例(20.31%);皮疹15例(23.44%),与对照组相比差异无统计学意义。与对

照组相比,研究组骨髓抑制、消化道反应、肝功能异常、肾毒性发生率明显升高($P < 0.001$,表5)。

3 讨论

晚期NSCLC的治疗模式逐渐从传统化疗向个体化治疗转变。基于肿瘤驱动基因突变的分子靶向治疗已成为晚期NSCLC患者的新选择。

表5 两组患者不良反应发生情况比较

组别	例数	皮疹	消化道反应	肝功能异常	骨髓抑制	肾毒性
对照组	80	14(17.50)	7(8.75)	5(6.25)	3(3.75)	0(0.00)
研究组	64	15(23.44)	46(71.88)	34(53.13)	51(79.69)	13(20.31)
χ^2 值		0.779	60.914	39.560	84.270	—
P值		0.377	<0.001	<0.001	<0.001	—

EGFR基因是NSCLC中最常见的驱动基因,30%~40%的亚洲NSCLC人群中观察到突变表型,其中外显子19中的E746-A750缺失和外显子21中的L858R突变分别占60%和30%。这些EGFR突变导致其下游信号转导异常激活,造成肿瘤持续生长^[10]。

多项前瞻性临床研究表明,EGFR-TKI在EGFR敏感突变的NSCLC患者一线治疗中具有不可撼动的地位。IPASS研究对比吉非替尼与紫杉醇/卡铂一线治疗从不或轻度吸烟的晚期肺腺癌,发现在EGFR突变阳性的患者中,吉非替尼组较化疗组在PFS及ORR上表现出显著的优势^[3]。后期的NEJ002、WJTOG3405、OPTIMAL及EURTAC等多项研究^[4]均印证了IPASS的发现,EGFR突变阳性是TKI有效治疗的敏感预测因子。目前已获批的一代EGFR-TKI有吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼。作为我国自主研发、安全性更高、疗效相当的一代EGFR-TKI,盐酸埃克替尼(凯美纳)已成为具有EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者的一线标准方案^[9]。然而,几乎所有接受靶向治疗的患者都不可避免地产生耐药。如何延缓EGFR-TKI耐药的发生、优化一线治疗方案从而给患者带来更长的生存获益始终是临床医生关注的问题。

近年来,人们在EGFR-TKI和化疗的联合应用领域进行了诸多的尝试。2013年发布的FASTACT-2研究^[6],对比了化疗联合交替厄洛替尼和单纯化疗一线治疗晚期NSCLC,发现在EGFR突变患者中,联合治疗组中位PFS和OS较单纯化疗均有明显提高(中位PFS:16.8个月 vs. 6.9个月, $P < 0.001$;中位OS:31.4个月 vs. 20.6个月, $P=0.009$)。来自我国的

程颖教授牵头的JMIT研究^[7]显示,在初治EGFR突变的非鳞NSCLC患者中,与吉非替尼单药组相比,吉非替尼联合培美曲塞组患者的中位PFS延长了近5个月(15.8个月 vs. 10.9个月; $P=0.029$)。2014年日本的NEJ005临床试验发现,对于EGFR突变的NSCLC患者,靶向化疗同步治疗的模式较间插治疗体现出更大的优势,这也为后期NEJ009的开展奠定了研究基础^[8]。NEJ009是首个评价吉非替尼联合含铂两药与单药吉非替尼一线治疗EGFR敏感突变晚期NSCLC患者的III期临床研究。其在2018年美国临床肿瘤学会(American society of Clinical Oncology, ASCO)公布的研究结果显示,吉非替尼联合化疗组中位PFS和OS均显著优于吉非替尼单药组(中位PFS:20.9个月 vs.11.2个月, $P < 0.001$;中位OS:52.2个月 vs.38.8个月, $P=0.013$),刷新了EGFR突变型患者一线治疗的新记录。

本研究对比盐酸埃克替尼同步联合含铂两药化疗和盐酸埃克替尼单药一线治疗晚期NSCLC的疗效区别。分析发现,研究组中位PFS较对照组延长了9个月(中位PFS:19.0个月 vs.10.0个月, $P < 0.001$),中位OS较对照组延长了21个月(中位OS:40.0个月 vs.19.0个月, $P < 0.001$),说明盐酸埃克替尼同步联合含铂两药化疗较盐酸埃克替尼单药明显延长患者生存期。本研究与前述NEJ009研究结果一致。III期临床试验ICOGN的研究显示^[11],对比吉非替尼,盐酸埃克替尼疗效相似,但安全性更高。本研究也发现,盐酸埃克替尼单药组不良事件发生率低,程度轻,无需特殊处理。与对照组相比,研究组患者皮疹发生率并未增加,骨髓抑制、消化道

反应、肝功能异常等不良反应增加,考虑可能与含铂两药化疗所致不良反应有关,经治疗后均有改善。

此外,本研究观察到早期部分EGFR突变阴性的患者在服用盐酸埃克替尼后存在一段时间的有效期,追溯病史,大部分患者的基因检测方法为Sanger测序法,由于其敏感性低,不排除假阴性的可能。近年来,随着检测技术的飞速发展,突变扩增阻滞系统法(amplification refractory mutation system, ARMS)、微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)及下一代测序法(next-generation sequencing, NGS)较Sanger测序法在灵敏度及特异度上均得到很大提高,实现了NSCLC的个体化精准检测,从而更加精准推进肺癌的靶向治疗。

本研究仍存在以下不足:①作为回顾性分析,本研究的临床样本量较少,且不同个体接受的具体含铂两药化疗方案不同,可能会对疗效评价产生影响;②潜在的选择偏倚以及统计检验局限性也一定程度地影响对患者病情的全面评估;③部分患者的病理类型及基因突变信息不详,无法准确评价其对患者预后的影响,有待后期扩大样本量进一步验证。

综上所述,对于EGFR突变的晚期NSCLC患者,盐酸埃克替尼同步联合化疗推荐作为一线治疗的较优选择,可给患者带来更长的生存获益。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29
- [3] Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC [J]. *Lung Cancer*, 2017, 104: 119-125
- [4] Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M, et al. The role of smoking status on the progression-free survival of non-small cell lung cancer patients harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations receiving first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor versus platinum doublet chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials [J]. *Oncologist*, 2015, 20(3): 307-315
- [5] 王蓉, 郭人花, 卢凯华, 等. 肺腺癌EGFR-TKI耐药后继续靶向药联合化疗的临床疗效 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12): 1701-1705
- [6] Wu YL, Lee V, Liam CK, et al. Clinical utility of a blood-based EGFR mutation test in patients receiving first-line erlotinib therapy in the ENSURE, FASTACT-2, and ASPIRATION studies [J]. *Lung Cancer*, 2018, 126(1): 1-8
- [7] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, 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
- [8] Suqawara S, Oizumi S, Minato K, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 888-894
- [9] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2443-2450
- [10] Tan CS, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): e447-e459
- [11] Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953-961

[收稿日期] 2019-02-03