

## 盐酸埃克替尼治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌脑转移的近期效果分析

孙 晓

南阳市中心医院肿瘤医院 肿瘤内科, 河南 南阳 473000

**摘要:** **目的** 探究盐酸埃克替尼对表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性非小细胞肺癌脑转移的近期效果。**方法** 选取于南阳市中心医院肿瘤医院收治的EGFR突变阳性非小细胞肺癌脑转移患者共60例,所有患者均接受盐酸埃克替尼片口服治疗,125 mg/次,3次/d。回顾性分析其近期效果。**结果** 患者中位无进展生存期为12.6个月(95%CI 11.85~14.42)。所有患者均接受疗效评估,其中部分缓解(PR)23例,稳定(SD)37例,EGFR突变非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移患者的有效率(ORR)为38.33%,疾病控制率(DCR)为100%。患者的治疗史、基因突变情况、性别以及吸烟与否与治疗无进展生存期(PFS)均无显著相关性( $P>0.05$ );患者的治疗史,性别与是否吸烟与ORR无显著相关性( $P>0.05$ ),而患者的基因突变情况与ORR显著相关( $P<0.05$ )。不良反应发生情况:皮疹共出现5例,皮肤干燥9例,腹泻3例,肝功能异常2例。**结论** 盐酸埃克替尼治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌脑转移疗效显著,临床应用前景光明。

**关键词:** 盐酸埃克替尼;非小细胞肺癌;脑转移

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)11-2190-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.012

## Short term effect of icotinib hydrochloride in treatment of EGFR mutation positive brain metastases from non-small cell lung cancer

SUN Xiao

Department of Oncology, Nanyang Central Hospital, Oncology Hospital, Nanyang 473000, China

**Abstract: Objective** To explore the short-term effect of icotinib hydrochloride on EGFR mutation positive brain metastases from non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 60 patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer with EGFR mutation positive in Nanyang Central Hospital, Oncology Hospital were selected. All patients were treated with Icotinib Hydrochloride Tablets, 125 mg/time, orally, three times daily. Retrospective analysis of its short-term effect. **Results** The median PFS was 12.6 months (95%CI 11.85 to 14.42). All patients were evaluated for efficacy with 23 cases of PR and 37 cases of SD. The treatment of ORR in NSCLC were 38.33%, and DCR were 100%. There was no significant correlation between the history of treatment, gene mutation, sex and smoking history with PFS ( $P > 0.05$ ). There was no significant correlation between the history of treatment, sex, gender and whether smoking with ORR ( $P > 0.05$ ), and the gene mutation of patients was significantly correlated with ORR ( $P < 0.05$ ). Adverse reactions occurred in 5 cases of rash, 9 cases of skin drying, 3 cases of diarrhea, and 2 cases of abnormal liver function. **Conclusion** Icotinib hydrochloride treatment of EGFR mutation positive brain metastases of NSCLC has significant effect, with promising clinical application.

**Key words:** icotinib hydrochloride; NSCLC; brain metastases

肺癌是极为常见的恶性肿瘤,85%的肺癌属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[1]</sup>。而脑部是NSCLC最易累及的器官,有10%~20%的NSCLC患者在初诊时已发生脑转移,另有20%的NSCLC患者在发现原发灶之后一定时间内出现脑转移<sup>[2-4]</sup>。对于NSCLC的治疗手段颇为

丰富,包括手术、化疗、放疗等,但均收效不佳,生存时间仍无显著提高,治疗有效率始终较低。对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性的NSCLC患者,针对EGFR的酪氨酸激酶抑制剂(EGFR TKI)包括吉非替尼、阿法替尼等已大规模应用于NSCLC患者的治疗中<sup>[5]</sup>。其

收稿日期:2019-03-04

第一作者:孙晓(1972—),男,河南省南阳市人,本科,副主任医师,研究方向为肿瘤内科临床治疗。

中,我国自主研发的盐酸埃克替尼在无进展生存时间、疾病进展时间、总生存期等方面均有较好的疗效<sup>[6]</sup>。本研究回顾性分析了60例接受盐酸埃克替尼治疗的EGFR突变阳性非小细胞肺癌患者的临床资料,并总结分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年3月—2017年3月就诊于南阳市中心医院肿瘤医院的EGFR突变阳性非小细胞肺癌患者60例,纳入标准:全部患者均经过组织学或病理学的检查确诊为NSCLC;通过患者的症状、体征及头颅MRI或CT确诊脑转移;基因检测存在EGFR突变(19Del或21L858R);存在基于RECIST标准1.1的可测量病灶。其中男性23例,女性37例;年龄55~78岁,中位年龄64岁。临床资料见表1。

表1 患者基本资料  
Table 1 Basic data of patients

基本资料	患者特征	n/例	百分比/%
性别	男	23	38.33
	女	37	61.67
年龄(中位)	64(55~78)		
疾病分期	IV	60	100.00
PS评分	0	14	23.33
	1	42	70.00
	2	4	6.67
基因突变状态	19Del	28	46.67
	21L858R	32	53.33
既往治疗	初诊	35	58.33
	复诊	25	41.67
是否吸烟	是	14	23.33
	否	46	76.67
ECOG评分	0~1分	48	80.00
	≥2	12	20.00

### 1.2 治疗方法

所有患者口服盐酸埃克替尼片(贝达药业股份有限公司,国药准字H20110061,生产批号150120),125mg/次,3次/d。当患者出现无法耐受的皮疹、腹泻等不良反应时,可暂停用药1~2周,若症状缓解消失则继续给药,无显著改善则终止治疗。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效判定** 口服盐酸埃克替尼片第1个月对患者进行脑部MRI或CT进行疗效的评估。根据RECIST标准1.1制定标准<sup>[7]</sup>,分为完全缓解(CR)、

部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。

$$\text{有效率(ORR)} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{疾病控制率(DCR)} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

**1.3.2 无进展生存期和总生存期** 无进展生存期的判定(progression free survival, PFS):患者开始服用盐酸埃克替尼片到颅内病变进展或死亡的时间,总生存期(overall survival, OS)定义为患者开始服用盐酸埃克替尼片到死亡或末期随访的时间。

**1.3.3 毒副反应** 根据CTC AE 3.0标准分为1~4级。

### 1.4 统计学标准

采用SPSS 22.0版软件进行数据分析。单变量分析采用 $\chi^2$ 检验、Fishers精确检验。生存分析采用Kaplan-Meier法,不同组别之间的比较采用Log-rank检验。

## 2 结果

### 2.1 盐酸埃克替尼片治疗的近期疗效

对60例接受盐酸埃克替尼片靶向治疗的非小细胞肺癌脑转移患者疗效进行统计,患者中位无进展生存期为12.6个月(95% CI 11.85~14.42)。所有患者均接受疗效评估,其中PR23例,SD37例,盐酸埃克替尼片治疗EGFR突变NSCLC脑转移患者的ORR为38.33%,DCR为100%。详见图1。

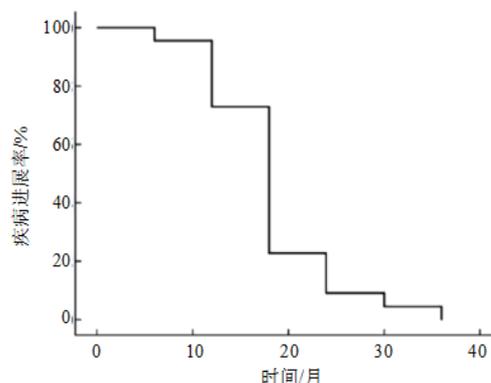


图1 患者总体PFS

Fig. 1 PFS of patients

### 2.2 患者基础资料与PFS的相关性

患者的治疗史、基因突变情况、性别以及吸烟与否与治疗PFS均无显著相关性( $P > 0.05$ ),详见表2。

### 2.3 患者临床特征与ORR的相关性

患者的治疗史、性别与是否吸烟与ORR无显著相关性( $P > 0.05$ ),而患者的基因突变情况与ORR显著相关( $P < 0.05$ ),详见表3。

表2 患者基础资料与PFS的相关性

Table 2 Correlation between basic data of patients and PFS

临床特征		n/例	事件数/例	PFS(中位)/月	95% CI	P值
治疗史	初治	35	35	12.6	10.98~13.64	0.872
	复治	25	25	12.6	7.02~18.08	
基因突变情况	19Del	28	28	13.1	9.17~17.02	0.539
	21L858R	32	32	12.5	6.13~18.25	
性别	男	23	23	12.6	8.52~18.93	0.284
	女	37	37	12.6	10.92~14.55	
是否吸烟	是	14	14	15.3	6.47~23.29	0.202
	否	46	46	12.2	11.98~14.10	
ECOG评分	0~1分	48	48	11.8	8.97~14.46	0.283
	≥2	12	12	13.1	9.35~18.46	

表3 患者临床特征与ORR的相关性分析

Table 3 Analysis of the correlation between clinical characteristics and ORR

临床特征		n/例	PR/例	ORR/%	P值
治疗史	初治	35	14	40.0	0.202
	复治	25	9	36.0	
基因突变情况	19Del	28	16	57.14	0.004
	21L858R	32	7	21.88	
性别	男	23	10	43.48	0.174
	女	37	13	35.14	
是否吸烟	是	14	5	35.71	0.241
	否	46	18	39.13	
ECOG评分	0~1分	48	20	41.67	0.157
	≥2	12	3	25.00	

## 2.4 患者不良反应发生情况

治疗后,患者共出现皮疹5例,皮肤干燥9例,腹泻3例,肝功能异常2例,具体毒性分级详见表4。

表4 患者不良反应毒性分级

Table 4 Classification of toxicity of adverse reactions

毒性分级	不良反应/例			
	皮疹	皮肤干燥	腹泻	肝功能异常
1级	4	6	2	1
2级	1	2	0	0
3级	0	1	0	0
4级	0	0	0	0

## 3 讨论

非小细胞肺癌是肺癌中较为常见的一种,具有发病率高,侵袭转移、疾病进展较慢的特征<sup>[8]</sup>。目前对于NSCLC的治疗指南指出,对I期~III<sub>a</sub>期

NSCLC的首选治疗方法是手术治疗,而III<sub>b</sub>~IV期肺癌主要的治疗方法为化疗。常用的化疗靶点为EGFR基因突变。EGFR系为原癌基因c-erbB1激活表达的产物,在多种癌症病人体内均表现出高表达,包括乳腺癌、胃癌和肺癌等,此类癌症均可以其作为个性化治疗的靶点<sup>[9]</sup>。有研究显示,在中国大陆NSCLC患者中,EGFR的阳性率可达50.2%<sup>[10]</sup>。对于EGFR突变的治疗目前主要有两大类,一类是酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),如吉非替尼,阿法替尼,埃克替尼等,另一类是膜外配体结合抗体如西妥昔单抗。其中EGFR-TKIs作为EGFR阳性NSCLC患者的一线治疗方案应用十分广泛<sup>[11]</sup>。对于EGFR敏感的晚期NSCLC患者,接受EGFR-TKIs治疗后联合放、化疗的OS较单独接受放、化疗的显著较长,且可将晚期NSCLC患者的生存期显著延长,同时患者往往伴有较高的治疗缓解率和较长的PFS。埃克替尼(商品名:凯美纳)是我国自主研发的第一款EGFR-TKIs,其与吉非替尼效果相近,但毒副反应较低。

本文回顾性分析埃克替尼一线治疗60例EGFR阳性突变的晚期NSCLC伴发脑转移的患者疗效,全部患者ORR为38.33%,DCR则为100%,显示了其与IPASS研究和WITOG3405研究结果极为接近。目前针对NSCLC伴脑转移的患者应用EGFR-TKIs治疗联合脑部放疗对比单纯脑部放疗的效果明显更好。在生存期方面,本研究PFS(12.6个月,95%CI 11.85~14.42)与上述两项结果亦相近。对患者的近期疗效与患者的基础资料之间的相关性分析以及对PFS的Log-rank检验结果显示,性别、年龄、吸烟史及基因突变情况与PFS均无显著影响。而患者的EGFR基因突变亚型与治疗的ORR有关。

外显子19缺失和21L858R突变是NSCLC最为常见的两种突变类型,而有研究显示<sup>[12]</sup>,对EGFR突变患者应用二代EGFR-TKIs治疗中,19Del的突变患者的中位PFS和OS对比化疗患者均显著延长,且差异具有统计学意义,而21L858R突变的患者虽两项时间亦有延长但差异并无统计学意义。谢亚琳<sup>[13]</sup>等人的研究则显示,以吉非替尼、厄洛替尼为代表的二代EGFR-TKIs对EGFR阳性突变的患者治疗中,19Del突变的患者的PFS较21L858R突变的患者更长,但两者之间无显著差异。本次研究显示,不同的EGFR突变位点在疗效的比较上存在一定的差异性,表现为19Del的突变患者的PFS和OS较21L858R突变的患者较长。安全性方面,本研究显示,埃克替尼对于NSCLC伴脑转移的不良反应多为皮疹与皮肤干燥,且发生率与近期研究近似<sup>[14-15]</sup>,且较吉非替尼和厄洛替尼均显著更低,提示其安全性较为可靠。

综上所述,60例患者接受埃克替尼治疗后收效明显,毒副作用较小,可以作为治疗选择加以推广应用。

#### 参考文献

- [1] 张武广,舒琦瑾. 中医药与靶向药物治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(3): 380-384.
- [2] 张贝贝,林宝钗,何春晓,等. 埃克替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的回顾性研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9): 786-789.
- [3] Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies [J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(2): 205-222.
- [4] 刘园园,张学飞,冯刚玲,等. 吉非替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移临床疗效Meta分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(2): 121-127.
- [5] Zeng Y D, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(3): 909-914.
- [6] 戴宇翔,王建华,付强,等. 盐酸埃克替尼治疗190例晚期非小细胞肺癌疗效及不良反应 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(2): 149-154.
- [7] 陈耐华. 非小细胞肺癌预后影响因素与靶向治疗药的疗效评估 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(1): 21-24.
- [8] 支修益,吴一龙,马胜林,等. 原发性肺癌诊疗规范(2011年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(12): 677-688.
- [9] 张景华,王保信,汪萍,等. 乳腺癌组织中HSG和EGFR的表达及其与临床病理特征的关系 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(1): 24-27.
- [10] Shi Y K, Li J L, Zhang S C, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology - mainland China subset analysis of the PIONEER study [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143515.
- [11] Maemondo M. Timing the change of chemotherapy for non-small cell lung cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(9): 1316-1319.
- [12] Kato T, Yoshioka H, Okamoto I, et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3 [J]. Cancer Sci, 2015, 106(9): 1202-1211.
- [13] Xie Y L, Liang J Z, Su N. Gefitinib versus Erlotinib as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. J South Med Univ, 2015, 35(3): 446-449.
- [14] Hu X S, Zhang L, Shi Y K, et al. The efficacy and safety of icotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy: A single-arm, multi-Center prospective study [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142500.
- [15] Gu A, Shi C, Xiong L. Efficacy and safety evaluation of icotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(1): 90-94.