

非小细胞肺癌患者外周血中EGFR基因突变与埃克替尼治疗效果的相关性

李雅昆

洛阳市第三人民医院呼吸内科, 河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血液中表皮生长因子受体(EGFR)基因突变与埃克替尼治疗效果的相关性。**方法** 选取洛阳市第三人民医院自2014年2月—2018年2月收治的101例NSCLC患者作为实验对象,采用RT-PCR技术检测外周血液中EGFR基因突变情况,依据测定结果分为基因突变组和野生型组,均采用埃克替尼治疗分析其治疗效果;选取同期做健康体检的患者50例作为对照组,比较NSCLC患者与健康人外周血液中EGFR突变差异。**结果** 50例健康人外周血液检测EGFR基因突变率为0, NSCLC患者中EGFR基因突变率为41.58% (42例), EGFR野生型组患者31.68% (32例), EGFR基因未突变者27例。基因突变组患者疾病控制率为85.71%,治疗有效率为64.29%;野生型组疾病控制率为59.38%,总有效率仅为12.5%,数据差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访6个月内两组患者生存率差异无统计学意义,随访1、2年间EGFR基因突变组的生存率均远高于野生型组,数据差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** NSCLC患者外周血中EGFR基因突变患者行埃克替尼治疗效果更高,因此在晚期的NSCLC患者治疗中可以通过测定是否EGFR基因突变来指导靶向药物治疗。

关键词: 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 基因突变; 靶向治疗药物; 埃克替尼

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 05-0949-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.027

Correlation between EGFR gene mutation in peripheral blood of patients with NSCLC and efficacy of Icotinib

LI Yakun

Respiratory department, Third people's Hospital of Luoyang, Luoyang 471000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and the therapeutic effect of Icotinib. **Methods** 101 cases of NSCLC patients admitted in our hospital from February 2014—2018 February were selected as experimental subjects. RT-PCR technique was used to detect the mutation of EGFR gene in the peripheral blood, and the results were divided into gene mutation group and wild type group according to the results. 50 patients with physical examination were used as control group. The difference of EGFR mutation in peripheral blood between NSCLC patients and healthy persons was compared. **Results** The mutation rate of EGFR gene was 0 in 50 healthy people. The mutation rate of EGFR gene in NSCLC patients was 41.58% (42 cases), 31.68% (32 cases) in EGFR wild type group and 27 cases of EGFR gene without mutation. The rate of disease control in the gene mutation group was 85.71%, the effective rate was 64.29%, the disease control rate of the wild type group was 59.38%, the total effective rate was only 12.5%, the difference of the data was statistically significant ($P < 0.05$). The survival rate of the two groups in the two groups was not statistically significant during the follow-up period of six months, and the survival rate of the EGFR gene mutation group was followed up for one years and two years. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** the effect of EGFR gene mutation in peripheral blood of NSCLC patients is more effective, so the targeted drug therapy can be guided by measuring the mutation of EGFR gene in the treatment of advanced NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; gene mutation; targeted therapy; Icotinib

肺癌(lung cancer, LC)是世界上发病率、死亡率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell

lung cancer, NSCLC)占据肺癌总人数的85%左右^[1-3]。绝大多数NSCLC患者早期无特异性症状,

收稿日期: 2018-10-30

第一作者: 李雅昆(1973—),女,辽宁锦州人,硕士,副主任医师,研究方向为呼吸科常见病及呼吸危重症。E-mail:liyakun1314@sina.com

待发现确诊时已发展至中晚期阶段错过了手术治疗的最佳时机,临床推荐采用姑息性化疗为主要治疗方式。传统化疗方式治疗的近远期生存率较低,有资料^[4]显示化疗后1年内患者生存率在35%~40%,再加上化疗药物的毒副作用严重损伤了患者的生活质量,因此安全、有效的治疗手段成为患者共同诉求。近年来,靶向药物治疗NSCLC的效果得到专家的广泛认可,但靶向治疗药物与肺癌细胞EGFR基因突变状态关系密切,本文则主要探究一线药物埃克替尼治疗NSCLC与其EGFR基因突变的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入的实验对象均来自2014年2月—2018年2月收治的晚期NSCLC患者101例,其中男性57例,女性为44例,年龄在53~76岁,平均为(62.7±3.4)岁,腺癌47例、鳞癌38例鳞腺癌16例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有入选患者均经细胞病理学诊断确诊为NSCLC患者,入院治疗时KPS评分>60分者,影像学检查显示均合并肝脏、骨等脏器组织单发/多发转移灶患者,患者对实验知情且自愿参与临床研究,均自愿放弃化疗治疗者。

排除标准:早期NSCLC患者,合并其他恶性肿瘤患者,精神状态异常患者等。

1.3 方法

1.3.1 DNA抽提和EGFR基因突变检测 (1)外周血DNA提取。分别采集NSCLC患者和健康受检者外周静脉血液4 mL,置于室温中2 h左右,采用低温(20℃)高速(3 000 r/min)离心10 min去上层液1 mL置于2 mL冻存试管中,血清中DNA采用磁珠法提取,全血基因组DNA抽提试剂盒由美国欧米茄(Omega)公司提供,严格按照试剂盒说明书操作。(2)DNA中EGFR基因突变测定。抽提完毕后实施PCR扩增目的片段EGFR,扩增外显子分别为EGFR外显子19、21。EGFR外显子19上游引物:5'-AACGTCTTCTCCCTTCTCTCTGTCA-3',下游引物:5'-C CACACAGCA AAGCAGAACT-3',产物大小为150 bp;外显子21上游引物:TCTTCTCGTTTTTCAGGGG ATG-3',下游引物:5'-CGCTGACCTAAAGCCACCTC-3',大小为196 bp,PCR扩增体系为20 μL,模板为1 μL。扩增步骤:①95℃,5 min变性;②95℃,30 s;57℃,30 s;72℃,45 s;共40循环。③72℃延伸7 min。扩增所获产物使

用琼脂糖(1.6%)凝胶电泳(100 V)30 min后行EB染色,摄片。出现阳性扩增条带的样本做分离、纯化处理,再行基因测序。依据测定结果分为基因突变组和野生型组。选取同期做健康体检的患者50例作为对照组,比较NSCLC患者与健康人外周血液中EGFR突变差异。

1.3.2 治疗方法 治疗前入选患者均使用靶向药物盐酸埃克替尼片(贝达药业股份有限公司,国药准字H20110061,125 mg/片,生产批号:20130501、20140913、20151011、20160215、20170428)治疗,所有患者均口服盐酸埃克替尼片125 mg/次,1次/d,连续给药直至病情进展,或者因不良反应难以耐受终止治疗。给药期间杜绝使用其他抗肿瘤药物治疗。治疗初3个月,平均每月定期随访评估1次,随后随访评估频率为2月1次。随访时间在6个月~2年。

1.4 疗效判定标准

参照WHO制定的NSCLC患者治疗疗效判定标准^[5]的内容,完全缓解(CR)为治疗后患者病灶组织完全消失,4周后复查结果相同;部分缓解(PR)为较治疗前基线病灶最大径之和减少≥30%,至少维持1个月;疾病稳定(SD)为治疗后基线病灶最大径之和减小<30%,或者基线病灶最大径之和增加<20%,至少维持1个月;疾病进展(PD):治疗后基线病灶最大径之和增加≥20%,或出现新的病灶。疾病控制,即给药后病情为非PD患者;治疗有效率=(CR+PR)/总例数。

1.5 统计学方法

采用SPSS20.0统计学软件处理数据,计数资料用百分数(%)表示用确切概率法检验,对比EGFR基因突变和EGFR野生组的治疗有效性和疾病控制率,随访期两组患者的死亡率情况。

2 结果

2.1 NSCLC患者与健康人EGFR突变情况对比

50例健康人外周血液检测EGFR基因突变率为0,NSCLC患者中EGFR基因突变率为41.58%(42例),EGFR野生型组患者31.68%(32例),EGFR基因未突变者27例。

2.2 EGFR基因突变和埃克替尼治疗的关系

EGFR基因突变患者42例,治疗总有效率为64.29%,疾病控制率为85.71%;EGFR野生型组患者32例,治疗总有效率为12.5%,疾病控制率为59.38%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 随访期生存情况对比

随访时间在6个月~2年,两组患者6个月内生

表1 两组NSCLC患者埃克替尼治疗效果比较
Table 1 Comparison on clinic effect of NSCLC patients treated with Cambridge between two groups

组别	n/例	CR/ 例	PR/ 例	SD/ 例	PD/ 例	总有效 率/%	控制 率/%
野生型	32	0	4	15	13	12.5	59.38
基因突变	42	5	22	9	6	64.29*	85.71*

与野生型组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs wild type group

存率差异无统计学意义,随访1、2年内EGFR基因突变组的生存率均显著高于野生型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 随访期生存率比较
Table 2 Survival rate during follow up

组别	6个月		1年		2年	
	随访 例数	生存 率/%	随访 例数	生存 率/%	随访 例数	生存 率/%
野生型	32	68.75	22	54.55	12	0
基因突变	42	83.33	35	77.14*	27	33.33*

与野生型组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs wild type group

3 讨论

EGFR是抗癌药物研究领域最受关注的靶点分子之一,该受体可以竞争性与EGFR激酶功能区的ATP结合位点进行结合,通过降低激酶的活性来限制癌细胞的增殖和转移。靶向药物治疗的优点在于降低了常规化疗药物对机体的损伤,患者治疗过程中不良反应和并发症发生率大幅降低^[6-8]。目前常用的EGFR抑制剂包括厄洛替尼、吉非替尼以及埃克替尼等,埃克替尼(凯美纳)是第一个国内自主研发的强效EGFR抑制剂,其化学结构与前两者较为相似,是目前NSCLC患者EGFR基因敏感突变期的一线药物。

埃克替尼可以进入癌细胞内的小分子化合物,可以和EGFR的ATP酶结合位点上的三磷酸腺苷竞争性结合,从而降低酪氨酸激酶活性以阻断EGFR的信号传导通路,限制肿瘤细胞生长和进展达到治疗和控制病情的目的^[9-10]。姚冰清^[11]、丁艳奇^[12]等分析了细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)与盐酸埃克替尼对肺腺癌细胞系的体外抑制效应,结果显示盐酸埃克替尼联合CIK在体外可抑制肿瘤细胞的增殖、浸润和转移,促进细胞凋亡。旷琛等^[13]的体内试验也表明,其可广泛抑制人肿瘤细胞的肿瘤生长,并

提高化疗、放疗及激素治疗的抗肿瘤活性。国内也有人利用外周血液测定EGFR突变情况来指导靶向药物治疗的相关研究,徐静等^[14]采用HRM技术检测晚期NSCLC患者外周血EGFR基因突变来指导吉非替尼治疗,其治疗后患者病情控制率达到了69.2%,本次实验中采用RT-PCR技术检测EGFR基因突变情况来指导靶向药物凯美纳治疗,结果显示50例健康人外周血液检测EGFR基因突变率为0,NSCLC患者中EGFR基因突变率为41.58%(42例),EGFR野生型组患者31.68%(32例),EGFR基因未突变者26例。基因突变组患者病情控制率达到85.71%,远高于野生型组的59.38%,治疗总有效率方面EGFR基因突变组为64.29%,而野生型组仅为12.5%,数据差异有统计学意义。为了进一步探究埃克替尼治疗NSCLC患者EGFR基因突变患者近期生存率情况,两组患者随访6个月~2年,结果发现短期内两组患者的生存率差异无显著差异,治疗1、2年后EGFR基因突变组的生存率则明显高于野生型组,组间数据对比差异有统计学意义,说明EGFR基因只在NSCLC患者可能会突变,在健康人群不突变,经过埃克替尼治疗NSCLC患者EGFR基因突变的效果更好,近期生存率更高。

而据滕菲等^[15]的研究显示,埃克替尼在治疗NSCLC患者相比于传统化疗方式,患者的白细胞减少、脱发以及头痛等并发症发生率明显较低,本次实验也未比两组患者在给药期间的不良反应和并发症情况,希望在之后的研究中增加对治疗安全性的分析。

综上所述,NSCLC患者外周血EGFR基因突变采用埃克替尼的治疗效果更好,近期的生存率较高,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 苏晓妹,刘 楨,朱亚杰,等. 盐酸埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变的晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(39): 3967-3969.
- [2] 周 悦. 肺腺癌术后培美曲塞联合顺铂辅助化疗的疗效及预后因素分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [3] 孙 勇. 埃克替尼治疗表皮生长因子受体敏感突变的晚期非小细胞肺癌获益患者的临床分析 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(30): 59-61.
- [4] 倪泽荣. 盐酸埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的疗效观察与护理 [J]. 实用医技杂志, 2015, 22(09): 993-994.
- [5] 王 鑫,支修益. 国际肺癌研究协会(IASLC)第八版肺癌

(下转第955页)

- e93612.
- [3] 牛莎, 郭莲香, 许新举. 盐酸氨溴索对老年肺炎疗效及炎症因子水平的影响 [J]. 包头医学院学报, 2018, 34(5): 59-61.
- [4] 孔永红. 氨溴索对新生儿肺炎肺换气、肺通气与支气管黏膜纤毛结构的影响研究 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(8): 1451-1453.
- [5] 张永芳, 杨峰, 赵继华, 等. 氨溴索对新生儿肺炎氧合功能及肺通气、肺换气状态的影响研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3815-3817.
- [6] 李红丽. 盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效和安全性 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(96): 138.
- [7] 廖邦冰, 景秀娟. 新生儿肺炎给予盐酸氨溴索雾化吸入联合静脉注射的临床观察 [J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(1): 29-30.
- [8] 李素丽, 刘玉洁. 新生儿肺炎行盐酸氨溴索雾化吸入辅助治疗的临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2018, 31(7): 1035-1036.
- [9] 应燕芬, 王丽珍, 卢洪萍, 等. 盐酸氨溴索雾化吸入及肺部理疗辅助治疗新生儿肺炎的疗效观察 [J]. 浙江医学, 2017, 39(17): 1476-1477, 1490.
- [10] 米力万古丽·哈勒柯, 吐尔逊古丽·玉素甫. 纳洛酮联合盐酸氨溴索治疗新生儿肺炎的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(23): 95-96.
- [11] 张岚俊. 雾化吸入与静脉滴注盐酸氨溴索注射液治疗新生儿肺炎的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(14): 120-121.
- [12] 王海君, 赵立明, 高健东, 等. 盐酸氨溴索联合雾化吸入辅助治疗对新生儿肺炎的疗效、动脉血气和血清炎症因子的影响 [J]. 河北医药, 2018, 40(2): 199-203.

(上接第951页)

- TNM分期解读 [J]. 中华胸部外科电子杂志, 2016, 3(2): 70-76.
- [6] 朱永东, 解华, 舒桂君, 等. 埃克替尼对表皮生长因子受体突变型晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(12): 1974-1977.
- [7] 于起涛, 陈天才, 蒋玮, 等. 盐酸埃克替尼治疗表皮生长因子受体基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌的临床效果与临床特征的关系 [J]. 广西医学, 2017, 39(12): 1819-1822+1833.
- [8] 崔洪泉, 刘华峰, 吕俊荣. 埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌患者49例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(07): 556-559.
- [9] 李萍, 马薇, 周荣. 非小细胞肺癌靶向治疗药物的研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2017, 25(2): 130-136.
- [10] 贺腾. 分子靶向药物治疗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(6): 104-106.
- [11] 姚冰清. 盐酸埃克替尼与CIK对肺腺癌细胞的体外杀伤作用研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [12] 丁艳琦, 江蓓蕾, 鲍扬漪. CIK细胞联合埃克替尼对肺腺癌细胞系的体外抑制效应 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(8): 893-897.
- [13] 旷琛, 陈敏, 毛棉, 等. 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价 [J]. 中国药房, 2016, 27(9): 1219-1222.
- [14] 徐静, 徐执政, 叶乔, 等. HRM技术检测晚期非小细胞肺癌患者外周血中EGFR基因突变与靶向药物治疗疗效的研究 [J]. 现代实用医学, 2017, 29(9): 1143-1145.
- [15] 滕菲, 刘妙玲, 崔桂敏, 等. 非小细胞肺癌脑转移患者头部放疗配合口服凯美纳疗效与不良反应观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(20): 75-76.