

吉非替尼进展后再治疗在 EGFR 罕见突变非小细胞肺癌中的临床研究*

牟鸿浩, 青云, 费琪, 邱丹, 冯建, 涂伶俐, 孙岚[△]

(重庆市璧山区人民医院肿瘤科 402760)

[摘要] **目的** 探讨表皮生长因子受体(EGFR)罕见突变非小细胞肺癌患者在吉非替尼治疗进展后,接受吉非替尼再治疗的疗效和安全性。**方法** 选择 2011 年 1 月至 2015 年 12 月的 EGFR 罕见突变基因的非小细胞肺癌患者,接受吉非替尼治疗和进展后再治疗。初次疗效评价采用 RECIST 1.1 版,分析指标为客观缓解率(RR)和第 1 次无进展生存时间(PFS-1);再治疗评价根据临床医师经验,分析指标为第 2 次无进展生存时间(PFS-2)和总生存时间(OS)。毒性评价采用 NCI-CTCAE 4.0 版。采用 Kaplan-Meier 法对 PFS-1、PFS-2 和 OS 进行生存分析。**结果** 6 例患者的初次疗效评价为部分缓解 4 例,稳定 2 例,RR 达 66.7%;中位 PFS-1 为 10 个月(95%CI:6.6~13.4);再治疗后的中位 PFS-2 为 9 个月(95%CI:6.9~11.1);中位 OS 为 28 个月(95%CI:10.4~45.6)。最常见的治疗相关不良反应为 1~2 级的皮疹、腹泻、乏力、恶心呕吐和转氨酶增高。**结论** 本研究 EGFR 罕见突变肺癌患者在吉非替尼进展后再治疗中显示了较好的疗效和安全性。

[关键词] 癌,非小细胞肺;表皮生长因子受体;罕见突变;吉非替尼;再治疗

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)15-2072-03

A clinical study of Gefitinib retreatment beyond progression in non-small cell lung cancer patients with rare EGFR mutations*

Mu Honghao, Qing Yun, Fei Qi, Qiu Dan, Feng Jian, Tu Lingli, Sun Lan[△]

(Department of Oncology, People's Hospital of Bishan District, Chongqing 402760, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of gefitinib retreatment beyond progression (GRBP) in non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with rare EGFR mutations. **Methods** We retrospectively analyzed six rare-EGFR-mutation NSCLC patients from Jan 2011 to Dec 2015. Those patients had previous disease control and then disease progression according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1) after taking oral gefitinib 250 mg once a day. After that, continuing gefitinib was decided by clinicians' experience at the same treatment option. The primary endpoints were response rate (RR), overall survival (OS), the first and second progression-free survival (PFS-1 and PFS-2). Safety was assessed according to the NCI-CTCAE version 4.0. **Results** After initial treatment of gefitinib, 4 patients achieved partial response (PR) and 2 patients showed stable disease (SD), with RR being 66.7%. The median PFS-1 and PFS-2 were 10 months (95%CI 6.6-13.4) and 9 months(95%CI 6.9-11.1), respectively. The median OS time was 28 months (95%CI 10.4-45.6). The most common treatment-related adverse events were fatigue, diarrhea, rash, itching and elevated transaminases. **Conclusion** In our study, gefitinib retreatment beyond disease progression is effective with a manageable tolerability profile.

[Key words] Cancer; non-small cell lung cancer; EGFR; rare mutations; gefitinib; retreatment

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是肺癌分子靶向治疗中应用最为广泛的药物之一,吉非替尼是其代表药物,主要用于局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的 1、2 线治疗。大量临床研究显示吉非替尼在表皮生长因子受体(EGFR)突变患者中疗效明显,在 EGFR 突变阳性患者中的有效率达 71.2%,而在 EGFR 突变阴性患者仅为 1.1%^[1-2],但均不可避免地出现耐药。近年来,有文献报道在出现 EGFR-TKI 获得性耐药后,应用 TKI 再治疗患者仍可获益^[3]。本课题组之前的研究发现,TKI 再治疗策略是一个克服 EGFR-TKI 耐药的潜在选择^[4-5]。有研究指出,EGFR 罕见突变在肺癌里占了不到 10%^[6]。但是,对这种患者群体 TKI 再治疗策略是否有效,目前没有可靠数据。因此,本研究进一步对接受吉非替尼再治疗策略的 EGFR 罕见突变患者进行分析,以期为此类患者的临床治疗策略提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入本院 2011 年 1 月至 2015 年 12

月接受吉非替尼治疗和进展后再治疗的 NSCLC 患者 6 例。其中,男 1 例,女 5 例;中位年龄 60 岁,<65 岁 4 例,≥65 岁 2 例。腺癌 5 例,大细胞癌 1 例;左肺 2 例,右肺 4 例;罕见突变类型有 L861Q 2 例,其中 1 例为 L861Q/S768I, G719X 2 例, exon-18 突变 1 例, exon-20 ins 1 例。患者均无吸烟史。本研究经过重庆市璧山区人民医院伦理委员会审批通过开展,入组患者均签署知情同意书,所用药品吉非替尼购自阿斯利康公司。

1.1.1 纳入标准 (1)年龄大于 18 周岁的 NSCLC 患者,测序法基因检测明确为 EGFR 罕见突变类型;(2)吉非替尼治疗后出现疾病进展,经医师评估可继续给予吉非替尼再治疗;(3)再治疗过程中出现局部进展,可行放疗等局部治疗处理;(4)预期生存期超过 3 个月。

1.1.2 排除标准 (1)小细胞肺癌、肺肉瘤等不属于 NSCLC 类型的肺恶性肿瘤患者;(2)EGFR 敏感突变患者;(3)吉非替尼治疗后进展,转为化疗或其他靶向药物治疗等系统治疗者;

(4)吉非替尼治疗后进展,患者及家属要求出组或放弃治疗。
(5)预期生存期不足 3 个月者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入组患者,接受吉非替尼的治疗和进展后再治疗(吉非替尼均为 250 mg,1 天 1 次),每 4 周为 1 个治疗周期,每完成 2 个治疗周期后,进行一次疗效评价和毒性分析。从患者开始口服吉非替尼到肿瘤发生第 1 次进展的时间定义为第 1 次无进展生存时间(PFS-1)。在出现病情进展后,根据临床医师的经验评估,采用吉非替尼再治疗,从吉非替尼再治疗至患者死亡或临床医师判断不可再用的时间定义为第 2 次无进展生存时间(PFS-2);从患者接受吉非替尼治疗到患者最终死亡,定义为总生存时间(OS)。

1.2.2 疗效分析 以 CT、磁共振成像(MRI)、骨扫描及彩超等影像学手段进行疗效评价,初次疗效评价采用 RECIST 1.1 版评价标准进行客观疗效评价,对可测量的肿瘤病变评估如下。完全缓解(CR):可见的病变完全消失,超过 1 个月。部分缓解(PR):肿块缩小 30%以上,时间不少于 4 周。稳定(SD):肿块缩小不及 30%或增大未超过 20%。进展:病变增大 20%以上或出现新病灶。分析指标为客观缓解率(RR),RR = CR+PR。次要指标为 PFS-1 生存分析;进展后再治疗的疗效评价根据临床医师的经验评估,采用指标为 PFS-2 和 OS 生存分析。

1.2.3 治疗相关毒性评估 采用 NCI-CTCAE 4.0 版的评分系统对吉非替尼治疗和进展后再治疗进行治疗相关不良反应评估。对皮肤毒性、血液学毒性、消化道毒性等按严重程度分为 5 级:0 级为无毒性,1 级为轻度毒性,2 级为中度毒性,3 级为重度毒性,4 级为危及生命或致残的毒性,5 级为死亡。

1.3 统计学处理 通过 SPSS17.0 统计软件,采用 Kaplan-Meier 法对 PFS-1、PFS-2 和 OS 进行生存分析,对中位生存时间采用 95%CI 进行统计描述,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存资料 6 例罕见突变患者的具体生存资料为:1 例 G719X 突变,大细胞癌,初次疗效评价 PR,PFS-1、PFS-2 和 OS 为 3、8、14 个月;1 例 exon-18 突变,初次评价 SD,PFS-1、PFS-2 和 OS 分别为 24、10、34 个月;1 例 exon-20 ins 突变,初次疗效评价 PR,PFS-1、PFS-2 和 OS 分别为 10、9、19 个月;1 例 L861Q/S768I 双突变,初次疗效评价 PR,PFS-1、PFS-2 和 OS 分别为 7、8、37 个月;1 例单纯 L861Q,初次疗效评价 SD,PFS-1 为 17 个月,目前 PFS-2 3 个月,OS 20 个月;1 例 G719X,初次疗效评价 PR,PFS-1、PFS-2 和 OS 分别为 10、14、28 个月,见图 1。

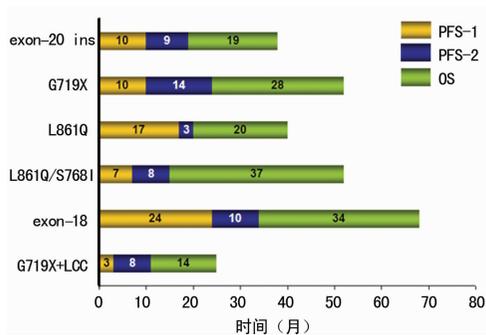


图 1 6 例 EGFR 罕见突变患者的生存资料

2.2 疗效评估 6 例患者接受吉非替尼初始治疗后,疗效评价为 PR 4 例(66.7%),SD 2 例(33.3%),RR 达到 66.7%;中位 PFS-1 为 10 个月(95%CI:6.6~13.4);接受吉非替尼再治疗后,中位 PFS-2 为 9 个月(95%CI:6.9~11.1);中位 OS 为 28 个月(95%CI:10.4~45.6),见图 2。

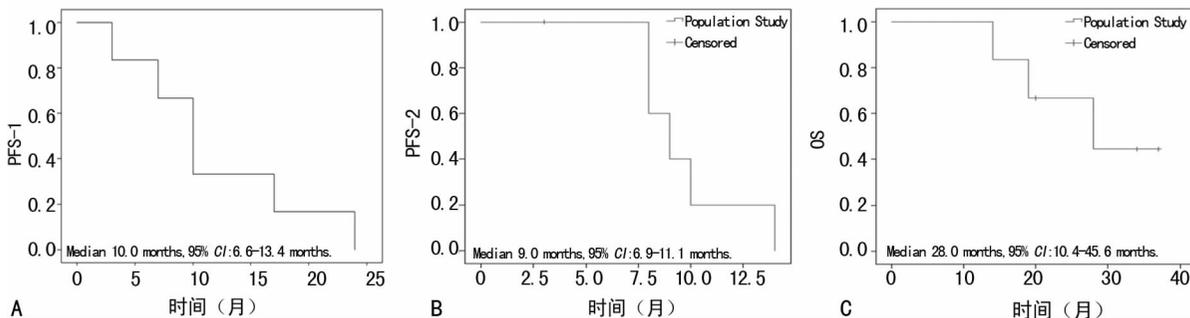


图 2 EGFR 罕见突变患者的生存分析

2.3 治疗相关毒性评估 吉非替尼治疗和再治疗过程中,最常见的不良反应是皮疹(66.7%),其次为乏力(50.0%)、腹泻(50.0%)、恶心呕吐(33.3%)和转氨酶增高(33.3%)。在整个治疗过程中,未观察到 3~4 级的不良反应,无治疗相关性死亡。

3 讨论

随着 NSCLC 针对 EGFR 靶向治疗的观点被提出,大量研究致力于 EGFR 经典敏感突变的患者,包括 L858R 和 19DEL 突变,而对于罕见突变的治疗策略管理疏于报道。韩国 1 项关于 EGFR 罕见突变的研究显示,罕见突变在整体 NSCLC 患者群中大约为 5.1%,接受 TKI 治疗后,PR 为 20.4%,SD 为

37.0%,中位 PFS 为 2.6 个月,中位 OS 为 12.7 个月^[6]。与其相比,本研究患者的 PFS 和 OS 优势明显,可能跟入组病例数较少有关系,与接受了吉非替尼再治疗策略也可能相关。有研究发现,对于既往 EGFR-TKI 治疗有效的患者,如果出现缓慢进展或局部进展,采用 TKI 再治疗策略可以使患者得到生存获益^[7-8];有报道 TKI 再治疗对于老年患者或 PS 评分较差的患者更有优势^[3,9],另有报道 EGFR 突变丰度会影响 TKI 再治疗的疗效^[10]。但是,对于存在 EGFR 罕见突变的患者能否在吉非替尼再治疗策略中获益没有定论。有文献报道,与经典突变相比,EGFR 罕见突变与吸烟相关,但是在本次研究中并未明确其与吸烟的关系^[11]。Xia 等^[12]研究发现,初次 TKI 治疗

失败后采用挽救性化疗,后再用 TKI 再治疗可能有效,其中第 1 组采用原有的 TKI 再治疗,疾病控制率为 84.6%,中位 PFS 为 5 个月,而本研究患者的中位 PFS-2 为 9 个月,可能与该研究中间过渡了化疗的干扰,也可能本研究例数偏少的缘故;而该研究第 2 组采用另一种 TKI 再治疗策略,疾病控制率为 85.7%,中位 PFS 为 9.5 个月,数据上与本研究基本一致。本研究发现:除了大细胞癌的患者,其他 EGFR 罕见突变患者,吉非替尼初次进展后未予化疗,继续原有剂量的吉非替尼再治疗策略仍然可以得到较好的生存获益,分析显示:对于 18 号外显子突变和 L861Q 的 2 例患者,均达到了长时间的 PFS-1;而对于 L861Q/S768I 的双突变患者,疗效就不太乐观;对于 G719X 的 2 例患者,如果是大细胞癌病理类型,即使短期获得 PR,PFS 和 OS 仍然较差,吉非替尼治疗和再治疗都无法得到肯定的生存获益,而如果是腺癌类型,则预后结果良好。国外文献报道,exon20 ins 突变的患者中位 OS 为 16 个月,与 EGFR 野生型患者类似,但比 EGFR 经典突变患者的生存期短,提示患者可能对 EGFR-TKI 耐药,但就本研究的 1 例 exon-20 ins 突变的患者而言,无论 PFS 或者 OS 均有较明显生存获益,提示可能需要对此做进一步分析研究。此外,与现有的文献报道数据相比,本研究患者群不管是在吉非替尼初始治疗期间,还是进展后再治疗过程中,皮疹、腹泻、乏力等治疗相关不良反应的发生率较高,这可能与本研究例数偏少有关。但是,本研究患者群体仅表现出 1~2 级治疗相关不良事件,没有观察到严重不良事件或治疗相关性死亡,与既往报道基本一致。

综上所述,本研究的罕见突变与吸烟无明显关联,除了大细胞癌,EGFR 罕见突变的肺癌患者接受吉非替尼治疗和进展后持续再治疗可得到较好的生存获益,且不良反应轻微。但本研究是回顾性研究,且病例数较少,将来需要扩大样本量并期待开展前瞻性临床试验来进一步验证。

参考文献

- [1] Park K, Goto K. A review of the benefit-risk profile of gefitinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(3): 561-573.
- [2] 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.
- [3] Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease; a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11): 1722-1727.
- [4] Tu L, Sun L. Re-challenge treatment of small-molecular inhibitors in NSCLC patients beyond progression[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(6): 647-649.
- [5] Zhang R, Tu L, Sun L. Tyrosine kinase inhibitors re-treatment beyond progression; choice and challenge[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 6(6): 595-597.
- [6] Baek JH, Sun JM, Min YJ, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer except both exon 19 deletion and exon 21 L858R: a retrospective analysis in Korea [J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2): 148-154.
- [7] Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 33-39.
- [8] Watanabe S, Tanaka J, Ota T, et al. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 1-7.
- [9] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. *Lancet Oncology*, 2012, 13(10): 1011-1019.
- [10] Zhao ZR, Wang JF, Lin YB, et al. Mutation abundance affects the efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitor re-administration in non-small-cell lung cancer with acquired resistance[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 1-8.
- [11] Lohinai Z, Hoda MA, Fabian K, et al. Distinct epidemiology and clinical consequence of classic versus rare EGFR mutations in lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 738-746.
- [12] Xia GH, Zeng Y, Fang Y, et al. Effect of EGFR-TKI re-treatment following chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients who underwent EGFR-TKI[J]. *Cancer Bio Med*, 2014, 11(6): 270-276.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-06)

(上接第 2071 页)

痛患者报告 1 临床结局评价量表条目池的建立和初步筛选[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(1): 15-18.

- [21] 陈剑鸿, 王碧江, 刘松青, 等. 三七总皂苷对内毒素损伤血管内皮细胞炎症特性的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2004, 24(3): 140-141.
- [22] 文飞, 张帆, 冷沁. 人参皂苷 Rbl 对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡的保护作用[J]. *湖北中医杂志*, 2010, 32(7): 5-7.
- [23] Ye SY, Gao WY. Hydroxysafflor yellow a protects neu-

ron against hypoxia injury and suppresses inflammatory responses following focal ischemia reperfusion in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(8): 1010-1015.

- [24] 杨敏, 陈广玲, 陈畅, 等. 人参皂甙 Rg1 对大鼠急性心肌梗死的治疗作用[J]. *中西医结合脑血管病杂志*, 2007, 5(11): 1075-1077.
- [25] 谭利华. 生脉汤加减配合西药治疗冠心病临床分析[J]. *辽宁中医学院学报*, 2006, 8(3): 82.

(收稿日期:2016-11-28 修回日期:2017-01-16)