DOI:10.16016/j.1000-5404.201510044

EGFR-TKIs 一线治疗 EGFR 敏感突变非小细胞肺癌患者的预后分析

何 昊,杨镇洲,李 钱,张志敏,蓝保华,肖 何,吴 艳,李 娟 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心)

[摘要] **目的** 探讨影响 EGFR-TKIs 一线治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)敏感突变晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者的预后因素。**方法** 收集 2010－2013 年本院接受 EGFR-TKIs 一线治疗,并获得中国癌症基金会赠药的 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者 114 例。应用 COX 回归分析接受厄洛替尼/吉非替尼治疗后,影响患者脑转移进展发生和 1、2、3 年生存的预后因素,并进一步应用 Kaplan-Meier 法比较 19 和 21 外显子突变患者脑转移中位进展时间(time to neurological progression,nTTP)的差异。**结果** 114 例患者中,17 例治疗前即存在脑转移,14 例在 TKIs 治疗期间出现脑转移,77.4%(24/31)在随访截止前出现脑转移进展。单因素分析显示:接受 EGFR-TKIs 治疗后,年龄 <60 岁和≥60 岁患者的 1、2、3 年生存率分别为 90.15%、78.50%、63.30% 和 92.05%、57.90%、28.40%($P=0.038$);曾接受和未接受手术者的 1、2、3 年生存率分别为 92.90%、86.45%、48.90% 和 90.85%、61.65%、27.30%($P=0.034$);无和有骨转移患者 6、12、18 个月脑转移进展发生率分别为 3.40%、4.55%、10.90% 和 3.00%、11.70%、23.60%($P=0.046$)。多因素分析显示:年龄≥60 岁是 EGFR-TKIs 治疗中的独立死亡风险因素($P=0.024$);19 和 21 外显子突变患者 nTTP 分别为 18.3 个月和 13.0 个月($P=0.276$)。**结论** <60 岁的 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者接受 TKIs 治疗具有更低死亡风险,而合并骨转移者易发生脑转移,其中 19 外显子缺失突变脑转移患者具有更能从 TKIs 治疗获益的趋势。

[关键词] 表皮生长因子受体抑制剂;EGFR 敏感突变;非小细胞肺癌;脑转移
[中图法分类号] R181.32; R734.2; R979.12 [文献标志码] A

Prognostic analysis of advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations in response to first-line treatment with EGFR-TKIs

He Hao, Yang Zhenzhou, Li Qian, Zhang Zhimin, Lan Baohua, Xiao He, Wu Yan, Li Juan (Cancer Center, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the prognostic factors of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in the first line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR-mutation. **Methods** Clinical data of 114 NSCLC patients with EGFR-mutation who got donated medicine for EGFR-TKIs treatment (Erlotinib/Gefitinib) from the Cancer Foundation of China in our hospital during January 2010 and December 2013 were recruited in this study. Clinical factors of brain metastasis and prognostic factors for 1-, 2- and 3-year survival were analyzed by Cox's proportional hazards regression model. Brain metastasis of time to neurological progression (nTTP) between 2 EGFR mutations of exon 19 and 21 was analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. **Results** In the 114 advanced NSCLC patients, 17 patients had cerebral metastasis before TKIs treatment, 14 patients had the metastasis during the treatment, and 24 (77.4%) out of 31 patients had the metastasis before the end of follow-up. Single factor analysis showed that the 1-, 2- and 3-year survival rates were 90.15%, 78.50% and 63.30%, and 92.05%, 57.90% and 28.40% respectively for the <60-year-old and ≥60-year-old patients ($P=0.038$), and the rates were 92.90%, 86.45% and 48.90%, and 90.85%, 61.65% and 27.30%

[通信作者] 杨镇洲,E-mail: yangzhenzhou@sohu.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151230.1141.013.html(2015-12-30)

respectively for those undergoing surgery and those not ($P=0.034$). The incidence of cerebral metastasis in 6, 12 and 18 months after the treatment was 3.40%, 4.55% and 10.90%, and 3.00%, 11.70% and 23.60% respectively for those with bone metastasis and those without ($P=0.046$). Multiple factor analysis indicated that ≥60 years old was an independent risk factor for death in EGFR-TKIs treatment, and the nTTP of exon 19 and exon 21 patients were 18.3 and 13.0 months respectively ($P=0.129$). **Conclusion** The <60-year-old NSCLC patients with EGFR-mutation have lower risk of death in the treatment of EGFR-TKIs, and the patients with bone metastasis are prone to having cerebral metastasis, but those with exon 19 deletion may be benefited more from the treatment.

[**Key words**] epidermal growth factor receptor inhibitor; EGFR sensitive mutation; non-small cell lung cancer; brain metastasis

Corresponding author: Yang Zhenzhou, E-mail: yangzhenzhou@sohu.com

肺癌是全球癌症死亡的主要原因,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)发病占所有肺癌的80%左右,而在NSCLC疾病进程中脑转移发生率高达25%~54%,且多表现为多发转移[1]。靶向于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)的ATP竞争性酪氨酸蛋白激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs)厄洛替尼、吉非替尼获得美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)、欧洲临床肿瘤协会(Europe's Leading Medical Oncology, ESMO)等推荐,现已广泛应用于临床一线治疗EGFR敏感突变晚期NSCLC患者[2]。对于影响EGFR-TKIs疗效预后因素的研究,是目前肺癌防治中的一个热点领域。既往有报道EGFR-TKIs治疗NSCLC的疗效可能与EGFR突变丰度、突变类型等相关[3-4]。本研究对接受EGFR-TKIs一线治疗并获得中国癌症基金会赠药的114例晚期EGFR敏感突变NSCLC患者进行回顾性分析,并比较19和21外显子敏感突变NSCLC患者接受EGFR-TKIs治疗时脑转移进展差异,以进一步明确影响EGFR-TKIs疗效的预后因素。

1 材料与方法

1.1 临床病例

收集2010-2013年在第三军医大学大坪医院接受EGFR-TKIs一线治疗,并获中国癌症基金会赠药的EGFR敏感突变晚期/复发NSCLC患者114例(19外显子缺失突变60例,21外显子点突变54例)临床资料。纳入标准:患者均经病理学或细胞学检查确诊,经扩增受阻突变系统(amplification refractory mutation system, ARMs)法确定为19外显子缺失突变或21外显子点突变。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态(performance status, PS)评分为0~2分。接受吉非替尼250 mg(1次/d)或厄洛替尼150 mg(1次/d)一线治疗的EGFR敏感突变Ⅳ期或复发Ⅰ~ⅢB期NSCLC患者,包括:①不论是否曾接受术前/术后放、化疗或根治性术后复发的Ⅰ~ⅢA期NSCLC患者;②曾接受新辅助化疗、辅助化疗或化疗+胸部放疗,但距因为复发而接受全身治疗已≥12个月的NSCLC患者。随访时间截止为2014年10月10日。

1.2 方法

44例接受厄洛替尼150 mg/d治疗;77例接受吉非替尼250 mg/d治疗,清晨空腹口服,连续服用直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。

依据WHO 2004标准进行肿瘤组织学分类。患者在初诊NSCLC时均进行脑部影像学检查,随访中的脑部影像学检查通常1~2个月或者依据脑转移症状、体征由治疗医师自行决定,脑转移均为影像学诊断的脑实质转移,诊断脑转移进展包括新发脑转移病灶和/或原发病灶的进展,进展时间从晚期NSCLC进行EGFR-TKIs治疗的第1天开始计算。

1.3 统计学分析

患者临床特征采用COX回归模型进行单因素/多因素统计分析,脑转移进展发生率及累计生存率采用Kaplan-Meier法计算[乘积极限法公式为:$P(x>t)=\pi P=\pi(n-d/n)$,其中π为连乘的符号,d为事件数,n为总数,t为时间],脑转移进展曲线均采用对数秩检验。采用SPSS 20.0统计软件进行双侧检验,检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 EGFR突变NSCLC患者临床特征与脑转移进展

114例EGFR敏感突变NSCLC患者,腺癌108例,非腺癌6例(鳞癌5例,腺鳞癌1例)。14.9%(17/114)治疗前即存在脑转移,12.3%(14/114)在治疗期间出现脑转移,77.4%(24/31)在治疗期间发生脑转移进展。单因素分析显示:接受EGFR-TKIs治疗后,无和有骨转移患者6、12、18个月脑转移进展发生差异

有统计学意义($P=0.046$)。而单/多因素分析显示:性别、年龄、吸烟史、T 分期、N 分期以及是否曾行手术治疗均非影响脑转移进展的预后因素(表 1)。

2.2 EGFR 突变状况与脑转移进展

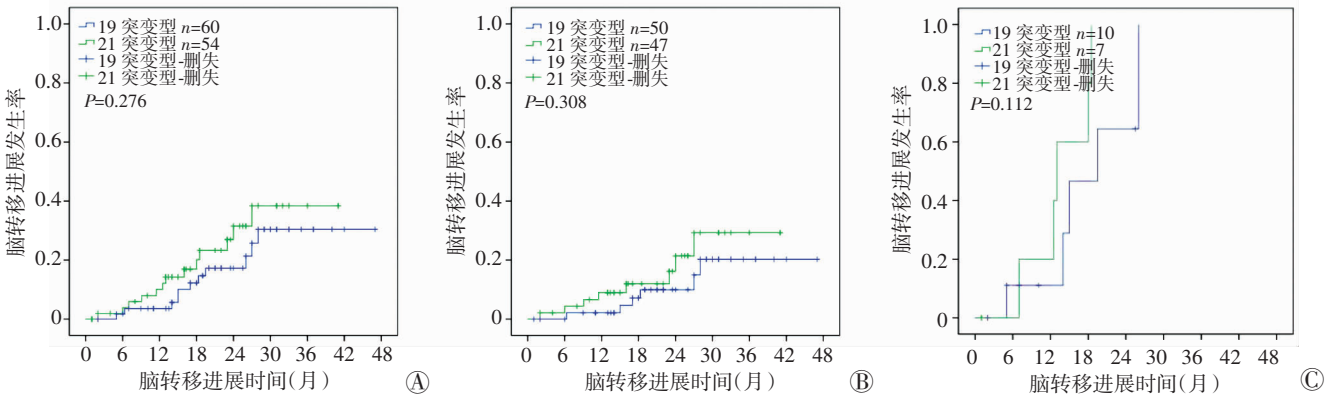
31 例 NSCLC 脑转移患者中 24 例(77.4%)在 EGFR-TKIs 治疗期间出现脑转移进展。19 和 21 外显子突变患者脑转移进展累计发生曲线见图 1。2 组中位进展时间(time to neurological progression,nTTP)分别为 18.3 个月和 13.0 个月($P=0.276$,图 1A)。EGFR-TKIs 治疗前无脑转移的 97 例患者中,2 组中位 nTTP 分别为 17.0 个月和 11.5 个月($P=0.308$,图 1B)。EGFR-TKIs 治疗前 17 例已出现脑转移的患者中,2 组中位 nTTP 分别为 19.5 个月和 13.0 个月($P=0.112$,图 1C)。

2.3 EGFR 突变 NSCLC 患者临床特征与总生存

单因素分析显示:年龄 <60 岁、肺癌术后复发患者生存更获益,差异具有统计学意义($P<0.05$);而性别、T 分期、N 分期、接受 EGFR-TKIs 治疗前有无脑转移以及有无骨转移间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素分析显示:患者年龄≥60 岁是其独立死亡风险因素(表 2)。

表 1 114 例患者临床特征与脑转移进展之间的关系

临床因素	例数	脑转移进展累计发生率			单因素分析	*HR*	95% *CI*	多因素分析
		6 个月	12 个月	18 个月	*P* 值			*P* 值
性别					0.183	1.194	0.376~3.795	0.763
女	58	4.70%	6.80%	15.10%				
男	56	2.80%	8.50%	18.00%				
年龄					0.233	0.783	0.311~1.971	0.604
<60 岁	68	3.10%	8.80%	22.00%				
≥60 岁	46	3.60%	6.05%	8.90%				
吸烟史					0.355	1.242	0.400~3.856	0.708
不吸烟	77	4.05%	5.05%	6.70%				
吸烟或曾吸烟	37	3.80%	12.75%	22.00%				
T 分期					0.696	1.034	0.429~2.493	0.94
T_{1-2}	44	4.05%	4.05%	16.30%				
T_{3-4}	70	3.90%	11.65%	17.00%				
N 分期					0.806	0.545	0.214~1.387	0.203
N_{0-1}	36	4.40%	10.70%	19.50%				
N_{2-3}	78	3.45%	6.50%	16.90%				
是否手术					0.436	1.217	0.485~3.052	0.675
无	86	3.15%	4.45%	16.90%				
有	28	5.45%	9.40%	18.05%				
骨转移					0.046	1.893	0.752~4.769	0.176
无	62	3.40%	3.40%	10.90%				
有	52	3.00%	11.70%	23.60%				
EGFR-TKIs 种类					0.351	1.008	0.421~2.413	0.986
厄洛替尼	44	0.00%	3.75%	14.75%				
吉非替尼	70	4.70%	5.50%	18.20%				



A:所有患者($n=114$);B:治疗前无脑转移患者($n=97$);C:治疗前有脑转移患者($n=17$)

图 1 19 和 21 外显子突变患者脑转移累计进展风险

表 2 114 例患者临床特征与生存之间的关系

临床因素	例数	累计生存率			单因素分析	*HR*	95% *CI*	多因素分析
		1 年	2 年	3 年	*P* 值			*P* 值
性别					0.931	1.163	0.439 ~ 3.079	0.761
女	58	86.35%	70.70%	52.10%				
男	56	93.60%	70.80%	43.35%				
年龄					0.038	0.450	0.226 ~ 0.898	0.024
<60 岁	68	90.15%	78.50%	63.30%				
≥60 岁	46	92.05%	57.90%	28.40%				
吸烟史					0.355	0.865	0.316 ~ 2.369	0.778
不吸烟	77	91.15%	73.50%	47.4%				
吸烟或曾吸烟	37	89.00%	65.05%	45.25%				
T 分期					0.696	1.094	0.541 ~ 2.215	0.802
T1 ~ T2	44	83.80%	67.70%	57.20%				
T3 ~ T4	70	96.30%	71.60%	42.10%				
N 分期					0.176	0.672	0.308 ~ 1.467	0.318
N0 ~ N1	36	91.50%	70.05%	55.80%				
N2 ~ N3	78	91.30%	65.55%	44.85%				
是否手术					0.034	1.909	0.860 ~ 4.239	0.112
无	86	90.85%	61.65%	27.30%				
有	28	92.90%	86.45%	48.90%				
EGFR-TKIs 治疗前脑转移					0.797	0.935	0.935 ~ 0.341	0.897
无	97	92.15%	69.35%	50.85%				
有	17	82.20%	73.00%	36.30%				
骨转移					0.789	1.096	0.559 ~ 2.148	0.789
无	62	90.85%	69.30%	40.95%				
有	52	91.90%	68.85%	53.25%				
EGFR-TKIs 种类					0.387	1.650	0.834 ~ 3.264	0.150
厄洛替尼	44	85.00%	61.65%	39.45%				
吉非替尼	70	94.80%	73.85%	52.70%				
EGFR 突变类型					0.257	1.648	0.820 ~ 3.313	0.161
19 外显子	60	90.50%	66.30%	37.40%				
21 外显子	54	92.40%	71.85%	56.85%				

3 讨论

吉非替尼和厄洛替尼靶向于 EGFR,是一类口服的 ATP 竞争性 TKIs。前瞻性试验表明:给予吉非替尼或厄洛替尼一线治疗 EGFR 敏感突变晚期/复发 NSCLC 患者,客观反应率(objective response rate, ORR)和无进展生存期(progress free survival, PFS)分别为 71% ~ 83% 和 9 ~ 13 个月,有效率比化疗约高 2 倍[2,5-7]。由此,在欧洲吉非替尼被推荐用于治疗各线 EGFR 敏感突变患者,厄洛替尼被 NCCN 指南推荐用于一线治疗 EGFR 敏感突变患者[7-8]。目前已有多个临床研究证实吉非替尼和厄罗替尼治疗 NSCLC 疗效可能与 EGFR 突变丰度、突变类型等相关[3-4]。这些数据表明对复发/转移的 EGFR 突变 NSCLC 人群进行分子筛选,判断 EGFR-TKIs 的疗效预后因子,是提高 NSCLC 患者靶向治疗疗效的可选策略。

本研究结果提示合并骨转移 EGFR 突变 NSCLC 患者接受 EGFR-TKIs 一线治疗具有更高的脑转移进展风险。多因素分析显示性别、年龄、吸烟史、T 分期、N 分期以及是否曾接受手术治疗均非脑转移进展预后因素。同时发现年龄 <60 岁,肺癌术后 EGFR 突变 NSCLC 患者接受 EGFR-TKIs 一线治疗死亡风险更低,多因素分析提示年龄 <60 岁的患者死亡风险更低,这可能与患者年轻、一般情况较好相关。19 和 21 外显子突变 NSCLC 患者脑转移进展时间分别为 18.3 个月和 13.0 个月,两种突变类型 nTTP 差异并无统计学意义($P=0.276$),但研究提示 19 外显子突变患者接受 EGFR-TKIs 一线治疗对控制脑转移进展疗效有更优趋势,并且对于 EGFR-TKIs 治疗前无脑转移 97 例患者,以及 EGFR-TKIs 治疗前已有脑转移的 17 例患者也有相似趋势。

多项研究已证实 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 敏感突

变晚期 NSCLC 患者具有明显优势[2,5-7]。Heon 等[9]研究发现 TKIs 治疗与化疗相比,能够明显降低脑转移进展风险。近期有学者报道第二代 EGFR-TKIs 药物阿法替尼对于 19 外显子突变患者疗效显著优于 21 外显子突变者,该研究发现针对 HEK293/19del 的阿法替尼 IC_{50}值显著小于 HEK293/L858[10],同时文献[11-12]报道 19 外显子突变的与 21 外显子突变患者相比,经过 TKIs 治疗具有更长的生存时间。本研究结果也表明 19 外显子突变患者脑转移进展时间比 21 外显子患者更长的趋势,但差异无统计学意义。这可能与 TKIs 药物对 19 外显子突变基因具有更强的生物效应相关,但由于影响生存期的掺杂因素较多,关于突变状况对生存期的影响还需更进一步的前瞻性研究。

本研究显示:<60 岁的 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者接受 TKIs 治疗具有更低死亡风险,而合并骨转移者易发生脑转移,其中 19 外显子缺失突变脑转移患者具有更能从 TKIs 治疗获益趋势。本研究结论尚有待随机对照临床研究或扩大样本量进一步证实。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96. DOI: 10.3322/ CA.2007.0010

[2] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.

[3] Zhou Q, Zhang X C, Chen Z H, *et al*. Relative abundance of EGFR mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(24): 3316-3321. DOI: 10.1200/ JCO.2010.33.3757

[4] Yang J C, Wu Y L, Schuler M, *et al*. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma(LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 141-151. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8

[5] Zhou C, Wu Y L, Chen G, *et al*. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X

[6] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al*. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor(WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X

[7] European Medicines Agency. Iressa: Gefitinib -EPAR summary for the public[EB/OL]. (2011-09-05). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Summary_for_the_public/human/001016/WC500036359.pdf.

[8] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer[EB/OL]. [2012-01-31]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

[9] Heon S, Yeap B Y, Britt G J, *et al*. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23): 5873-5882. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1588

[10] Banno E, Togashi Y, Kobayashi Y, *et al*. Afatinib is especially effective against non-small cell lung cancer carrying an EGFR exon 19 deletion[J]. Anticancer Res, 2015, 35(4): 2005-2008.

[11] Jackman D M, Yeap B Y, Sequist L V, *et al*. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(13): 3908-3914. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0462

[12] Riely G J, Pao W, Pham D, *et al*. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(3 Pt 1): 839-844. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1846

(**收稿**:2015-10-12;**修回**:2015-11-24)

(编辑 汪勤俭)