

表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及影响因素分析

袁祖国 徐正阳 任瑞平 张昱

[摘要] 目的 分析晚期非小细胞肺癌患者实施表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)靶向治疗疗效,为临床治疗提供参考。方法 选择晚期非小细胞肺癌患者62例为研究对象,患者均接受EGFR-TKI治疗,评估药物治疗安全性、疗效和影响因素等。结果 腺癌患者疾病控制率、客观缓解率明显高于非腺癌患者(χ^2 分别=6.36、7.51, P 均 <0.05),无吸烟史、肿瘤体积 <5 cm患者疾病控制率明显高于有吸烟史、肿瘤体积 ≥ 5 cm患者(χ^2 分别=5.64、6.01, P 均 <0.05)。所有患者均成功获得随访,中位无进展生存期为6.03月,中位生存期18.00月,1年生存率为54.81%。COX分析显示性别、年龄、临床分期、吸烟史、肿瘤大小和治疗时机与总生存期无明显相关(χ^2 分别=0.52、0.62、1.63、2.02、2.01、1.96, P 均 >0.05),功能状态(PS)评分是总生存期的影响因素($\chi^2=3.28$, $P<0.05$),病理类型是无疾病进展生存期的影响因素($\chi^2=3.27$, $P<0.05$)。患者出现药物相关毒副反应共22例,主要是皮疹、脱发、皮肤瘙痒等,多为I级和II级反应,患者未出现IV级严重毒副反应。结论 EGFR-TKI治疗晚期非小细胞肺癌安全有效,患者预后与治疗前PS评分有关。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗; 预后

Influencing factor analysis and curative effect of EGFR - TKI on advanced non-small cell lung cancer

YUAN Zuguo, XU Zhengyang, REN Ruiping, et al. Chemoradiotherapy Center, Yinzhou People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315000, China

[Abstract] **Objective** To analyze influencing factor and clinical curative effect of EGFR-TKI on advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Totally 62 patients with advanced non-small cell lung cancer were selected who were received the treatment of EGFR-TKI. The medication safety, efficacy, and survival time were evaluated. **Results** The disease control rate and objective response rate of patients with adenocarcinoma were significantly higher than patients with non adenocarcinoma ($\chi^2=6.36, 7.51, P<0.05$). The disease control rates of the patients with smoking history and whose tumor size smaller than 5 cm were significantly higher than those of the patients without smoking history and whose tumor volume larger than 5 cm ($\chi^2=5.64, 6.01, P<0.05$). All patients were successfully followed up. Median progression free survival time was 6.03 months, median survival time was 18 months, and 1 year survival rate was 54.81%. Gender, age, clinical stage, smoking history, tumor size and treatment time were not significantly correlated to the overall survival ($\chi^2=0.52, 0.62, 1.63, 2.02, 2.01, 1.96, P>0.05$). PS score was the influence factors of overall survival ($\chi^2=3.28, P<0.05$), pathological types was the risk factors of progression free survival ($\chi^2=3.27, P<0.05$). There were 22 cases of drug-related adverse reactions mainly including rash, alopecia, pruritus and etc. Most of them were I and II reactions, and no severe adverse reaction was occurred. **Conclusion** EGFR-TKI is safe and effective in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, and the prognosis is related to the PS score.

[Key words] advanced non-small cell lung cancer; EGFR - TKI; targeted therapy; prognosis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.05.004

作者单位:315000 浙江宁波,宁波市鄞州人民医院肿瘤放疗中心

肺癌是严重影响人类健康疾病之一,发病率和死亡率均排恶性肿瘤首位。当前治疗手段相对有限,部分患者在确诊时已经晚期,虽然放射治疗、化

学治疗已取得较大进展,但是晚期非小细胞肺癌患者的生存期并没有得到明显延长,仍迫切需要研究更好的治疗药物延长患者生存期。有研究发现表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)在应用于一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者安全有效^[1]。本次研究收集晚期非小细胞肺癌患者实施EGFR-TKI治疗,分析其临床疗效及影响因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析宁波市鄞州人民医院肿瘤放疗中心在2015年1月至12月收治的62例晚期非小细胞肺癌患者的临床资料,患者均接受EGFR-TKI治疗,纳入标准:①经组织学或细胞学确诊;②EGFR基因检测,19外显子缺失或者21外显子L858R突变;③依照实体瘤的疗效评价标准,至少存在一个可测量病灶;④预计生存期超过3个月。排除:接受根治术治疗的患者;同时接受放疗患者;存在其他恶性肿瘤患者;哺乳期、妊娠期患者;1月内存在重大手术治疗史患者;可能影响临床研究的体检或者实验室异常患者;活动性肺间质病变患者。其中男性29例、女性33例;年龄19~78岁,平均(62.36±12.85)岁;腺癌50例、鳞癌9例、大细胞癌2例、腺鳞癌1例;临床分期ⅢB期19例、Ⅳ期43例;功能状态(performance status, PS)评分0~1分43例、2~4分19例。其中26例患者进行EGFR突变检查,9例患者突变,17例患者无EGFR突变。

1.2 方法 62例患者中7例给予埃克替尼片(由贝达药业股份有限公司生产)125 mg口服,每日三次;25例给予厄洛替尼片(由罗氏制药有限公司生产)150 mg口服,每日一次,直至患者出现不可耐受毒副反应,或者病情进展;30例给予吉非替尼片(由浙江贝达药业有限公司生产)150 mg口服,每日两次,直至患者出现不可耐受毒副反应,或者病情进展。治疗期间常规检查血常规、肝肾功能,并行肿瘤影像学检查。

1.3 评价标准 患者出院后均开展2年以上随访,直至患者死亡。①疗效标准参考RECIST评价标准,分为完全缓解、部分缓解、进展、稳定。完全缓解:所有靶病灶完全消失;部分缓解:病灶最长径之和与基线状态相比至少减少30%;进展:靶病灶最长径之和与治疗开始时基线状态相比至少增加20%,或者出现新病灶;稳定:病灶最长径与治疗开始时

基线状态相比,其值在部分缓解及进展标准值之间。客观缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总人数×100%,疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总人数×100%。②患者预后采用疾病进展时间、生存期进行评价。其中无疾病进展生存期是从患者服药开始一直到肿瘤进展或患者发生死亡所经历的时间。③毒副反应评价采用美国常规毒性判定标准^[2],分为0~Ⅳ级。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计数资料采用例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验,生存分析采用Log-rank检验,多因素分析采用多变量COX模型。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效与临床特征之间关系见表1

表1 临床疗效与临床特征之间关系/例(%)

临床特征	<i>n</i>	客观缓解率	疾病控制率	
性别	男	29	7(24.14)	19(65.52)
	女	33	14(42.42)	27(81.82)
年龄	<60岁	27	9(33.33)	19(70.37)
	≥60岁	35	12(34.29)	27(77.14)
病理类型	腺癌	50	20(40.00)	41(82.00)
	非腺癌	12	1(8.33)	5(41.67)
临床分期	Ⅲb期	19	8(42.11)	16(84.21)
	Ⅳ期	43	13(30.23)	30(69.76)
PS评分	0~1分	43	13(30.23)	31(72.09)
	≥2分	19	8(42.10)	15(78.95)
吸烟史	有	16	2(12.50)	8(50.00)
	无	46	19(41.30)	38(82.61)
肿瘤大小	<5 cm	38	16(42.11)	33(86.84)
	≥5 cm	24	13(54.17)	15(62.50)
治疗时机	一线	21	7(33.33)	14(66.67)
	二线或以上	41	14(34.15)	32(78.05)

由表1可见,腺癌患者疾病控制率、客观缓解率明显高于非腺癌患者(χ^2 分别=6.36、7.51, P 均<0.05),无吸烟史、肿瘤大小<5 cm患者疾病控制率明显高于有吸烟史、肿瘤大小≥5 cm患者(χ^2 分别=5.64、6.01, P 均<0.05)。

2.2 生存情况及影响因素分析 所有患者均成功获得随访,随访时间在2年以上直至患者死亡,中位无进展生存期为6.03月,中位总生存期18.00月,1年

生存率为54.81%。患者无疾病进展生存期和总生存期与临床特征关系见表2。

表2 不同临床特征无疾病进展生存期和总生存期比较/月

临床资料		无疾病进展生存期	总生存期
性别	男	4.01	17.62
	女	9.11	20.48
年龄	<60岁	9.26	21.43
	≥60岁	5.24	16.52
病理类型	腺癌	7.15	19.63
	非腺癌	3.02	13.12
临床分期	Ⅲb期	4.06	32.16
	Ⅳ期	7.01	14.14
PS评分	0~1分	9.41	31.16
	≥2分	4.63	18.08
吸烟史	有	3.27	16.06
	无	7.20	20.02
肿瘤大小	<5 cm	7.26	20.64
	≥5 cm	3.16	13.58
治疗时机	一线	5.12	13.25
	二线或以上	6.06	18.36

由表2可见,腺癌、无吸烟史、年龄<60岁、肿瘤大小<5 cm和PS评分0~1分的患者无疾病进展生存期明显长于非腺癌、有吸烟史、年龄60岁以上、肿瘤大小≥5 cm和PS评分≥2分患者,差异均有统计

学意义(χ^2 分别=7.15、8.64、4.36、3.64、16.35, P 均<0.05)。无疾病进展生存期与性别、临床分期、治疗时机无明显相关(χ^2 分别=0.13、0.06、0.04, P 均>0.05)。

无吸烟史、肿瘤大小<5 cm和PS评分0~1分的患者总生存期明显高于有吸烟史、肿瘤大小≥5 cm和PS评分≥2分的患者,差异均有统计学意义(χ^2 分别=5.62、4.97、5.32, P 均<0.05)。其余,不同性别、年龄、病理类型、临床分期、治疗时机的患者的总生存期比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=2.64、2.33、1.25、3.62、2.63, P 均>0.05)。

2.3 患者的毒副反应见表3

表3 患者的毒副反应/例

毒副作用	I级	II级	III级	IV级
皮疹	9	4	0	0
脱发	7	0	0	0
皮肤瘙痒	5	2	1	0
口腔溃疡	6	1	0	0
腹泻	8	0	0	0
乏力	3	0	0	0
肝功能异常	1	1	0	0

由表3可见,患者治疗毒副反应主要是皮疹、脱发、皮肤瘙痒等,多为I级和III级反应,患者未出现IV级严重毒副反应。

2.4 患者无疾病进展生存期和总生存期多因素COX分析见表4

表4 患者无疾病进展生存期和总生存期多因素COX分析

因素	无疾病进展生存期			总生存期		
	回归系数	χ^2	P	回归系数	χ^2	P
性别	0.98	3.42	$P>0.05$	-0.22	0.52	$P>0.05$
年龄	-0.02	0.62	$P>0.05$	0.02	0.62	$P>0.05$
病理类型	-3.25	3.27	$P<0.05$	0.48	1.25	$P>0.05$
临床分期	0.57	0.69	$P>0.05$	-0.46	1.63	$P>0.05$
PS评分	-0.09	0.25	$P>0.05$	0.14	3.28	$P<0.05$
吸烟史	0.64	1.36	$P>0.05$	-0.63	2.02	$P>0.05$
肿瘤大小	0.17	1.53	$P>0.05$	0.52	2.01	$P>0.05$
治疗时机	0.06	0.42	$P>0.05$	0.19	1.96	$P>0.05$

由表4可见,PS评分是总生存期的影响因素($P<0.05$),病理类型是无疾病进展生存期的影响因素($P<0.05$)。

3 讨论

非小细胞肺癌患者早期无明显症状,发现时多

达到晚期,在治疗中,以铂类为基础的化疗方案是主要治疗方式之一,但是临床经验表明,含铂类化疗方案疗效不佳,随着分子生物学技术的发展,在治疗晚期非小细胞肺癌中,EGFR靶向药物开始成为研究热点,分析EGFR靶向药物治疗晚期非小细胞肺

癌疗效有重要现实意义。

在有关EGFR靶向药物治疗疗效方面,已经有很多研究在晚期非小细胞肺癌中,采用EGFR-TKI治疗,整体安全性良好。多项研究表明女性、不吸烟患者采用EGFR-TKI疗效更高^[3,4],而且腺癌患者实施EGFR-TKI治疗效果更佳。本次研究结果显示腺癌患者疾病控制率、客观缓解率要明显高于非腺癌患者($P<0.05$),无吸烟史、肿瘤大小 <5 cm患者疾病控制率明显高于有吸烟史、肿瘤大小 ≥ 5 cm患者($P<0.05$),与以往研究结果相一致^[5]。在既往研究中,认为性别是影响疗效重要因素之一^[6],多项研究均证实女性、不吸烟、腺癌的非小细胞肺癌患者更容易从EGFR-TKI中获益,其疗效及预后均优于男性、有吸烟史、非腺癌的非小细胞肺癌患者^[7,8]。分析本次研究患者的预后发现,中位无进展生存期为6.03月,中位生存期18.00月,1年生存率为54.81%,与国外研究报道相比,生存情况较优,可能是因为本身腺癌基数较大。本次研究结果显示,腺癌、无吸烟史、年龄 <60 岁、肿瘤大小 <5 cm和PS评分0~1分的患者无疾病进展生存期明显长于非腺癌、有吸烟史、年龄 ≥ 60 岁、肿瘤大小 ≥ 5 cm和PS评分 ≥ 2 分患者($P<0.05$)。无吸烟史、肿瘤大小 <5 cm和PS评分0~1分的患者总生存期明显高于有吸烟史、肿瘤大小 ≥ 5 cm和PS评分 ≥ 2 分的患者($P<0.05$)。且本次研究中多因素COX分析显示,PS评分是总生存期的影响因素($P<0.05$),病理类型是无疾病进展生存期的影响因素($P<0.05$)。由此提示,EGFR-TKI治疗晚期非小细胞肺癌对PS评分较低的患者更加有益,身体素质较差患者可以考虑采用EGFR-TKI治疗。有研究结果显示患者的性别、吸烟史及病理类型等因素是否影响吉非替尼疗效进行分析,发现吉非替尼对于女性、腺癌以及无吸烟史者的疗效好^[8]。也有既往研究显示,晚期非小细胞肺癌一线治疗中实施EGFR-TKI治疗,并与常规化疗相对比,发现两组患者总生存期相当。以往研究指出EGFR-TKI的治疗效果与靶向治疗化疗药物有关^[9],本次研究结果与以往研究存在一定差异,可能是因为纳入病例数较少,也可能是化疗药物对EGFR-TKI的影响不大,因

此对于EGFR-TKI药物能够作为一线治疗药物还有待进一步深入分析。另外,本次研究EGFR-TKI引起的不良反应多为轻度皮疹、腹泻,患者耐受性好,对症治疗后好转,说明EGFR-TKI在药物安全方面安全性是高的。

综上所述,EGFR-TKI治疗晚期非小细胞肺癌安全有效,患者预后与治疗前PS评分有关。

参考文献

- 1 李妍,王艳梅,陈旭,等. 晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体敏感突变类型与表皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂疗效的回顾性研究[J]. 中华肺部疾病杂志电子版, 2016,9(2):135-139.
- 2 王建正,赵宏波. 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗非小细胞肺癌患者的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015,2(35):7250-7251.
- 3 张琰彬,焦丽静,董昌盛,等. 中医药联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌研究现状[J]. 中医杂志, 2015,56(10):888-891.
- 4 钱晓涛,祝桂琦,何圆,等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对比单药化疗二线治疗晚期非小细胞肺癌疗效的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015,23(4):483-490.
- 5 吕洋,苗立云,丁选胜. 晚期非小细胞肺癌患者血清高密度脂蛋白胆固醇水平与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药的相关性研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2015,27(10):649-654.
- 6 李斌,邢凌霄. 经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗非小细胞肺癌后的失败模式及临床意义[J]. 中国老年学, 2016,36(16):3974-3975.
- 7 刘梅,张幸平,甘露,等. 厄洛替尼治疗19例晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2016,16(20):3876-3879.
- 8 张琴,周韶璋,黄明月,等. 多西他赛或表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国癌症防治杂志, 2015,7(2):94-99.
- 9 马玲,张琰,单莉,等. 维吾尔族晚期非小细胞肺癌患者EGFR、KRAS基因突变状态及其与TKI靶向治疗效果的关系[J]. 山东医药, 2016,56(31):66-68.

(收稿日期 2017-05-04)

(本文编辑 蔡华波)