

非小细胞肺癌 EGFR 基因突变与吉非替尼疗效的相关性研究

林琳 方平 胡斌 吴昊 糜叶俊 封国红 杨莉

【摘要】目的 探索铜陵地区非小细胞肺癌 EGFR 基因突变率,观察 EGFR 基因的突变与吉非替尼的疗效的关系。**方法** 2009 年 1 月至 2010 年 12 月安徽省铜陵市人民医院诊治的符合入组条件的晚期 NSCLC 34 例,对其病理标本使用 ARMS 法进行 EGFR 基因突变 18~21 外显子的检测。所有病例均给予口服吉非替尼 250 mg/d,1 次/d,持续服用直到疾病进展或出现不可耐受的毒副反应。观察症状的控制、临床疗效、无疾病进展生存时间(PFS)、总生存时间(OS)和不良反应。**结果** 铜陵地区 34 例 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的检出阳性率 59.09%。34 例吉非替尼治疗 NSCLC 疗效总有效率(16/34)47.06%,经 Fisher 精确检验显示无吸烟史、EGFR 突变、肺内有播散有效率高,与有吸烟史、无 EGFR 突变、无肺内有播散者相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示仅 EGFR 突变、肺内有播散为独立影响因素。Cox 模型回归分析显示 EGFR 基因突变使肿瘤进展的风险降低了 70%。**结论** 铜陵地区 NSCLC EGFR 基因突变率较高,EGFR 突变可以较好地预测吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效,降低了肿瘤进展的风险,且安全性好。

【关键词】 吉非替尼;表皮生长因子受体;基因突变;非小细胞肺癌

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2012.08.002

EGFR mutation predicts response in irressa - treated non - small cell lung

Lin Lin, Fang Ping, Hu Bin, et al

Department of Respiratory Disease, The People's Hospital of Tongling City, Tongling 244000, China

【Abstract】 Objective To investigate the mutation rate of EGFR gene in non - small - cell lung cancer (NSCLC) in Tongling city, and observe the correlation between EGFR gene mutation and the effect of gefitinib. **Methods** Form Jan. 2009 to Feb. 2010, gefitinib was orally administered at a dose of 250 mg once a day for 34 advanced stage NSCLC patients until occurrence of disease progression or intolerable toxicity. The mutations in the exons 18 to 21 of EGFR gene were detected in the tumor tissues of the 34 patients before the treatment of gefitinib by ARMS method. The control of the symptom, curative effect, PFS, overall survival (OS), and adverse effects were observed. **Results** EGFR mutation occurred in 59.09% of the 34 NSCLC patients. Response rate to gefitinib in the 34 NSCLC patients was 47.06% (16/34). Compared with the patients with history of cigarette smoking, EGFR mutation, and lung dissemination, those without these history were more sensitive to gefitinib by Fisher method ($P < 0.05$). It suggested that EGFR mutation and lung dissemination were independent influential factor by multinomial logistic regression analysis, EGFR mutation decreased the risk of tumor progression by 70% with Cox's proportional hazards regression model analysis. **Conclusion** The mutation rate of EGFR gene was high in the NSCLC patients in Tongling city. EGFR mutation, which may be positively correlated with the response in advanced stage NSCLC patients treated with gefitinib, can decrease the risk of tumor progression, and has positively security.

【Key words】 Gefitinib; Epidermal growth factor receptor; Mutation; Non - small - cell lung cancers

基金项目:安徽省卫生厅医学科学研究课题(项目编号:09C226)

作者单位:244000 铜陵市人民医院呼吸内科(林琳,方平,胡斌,吴昊,封国红,杨莉);病理科(糜叶俊)

淋巴结转移的关系.中国现代普通外科进展,2007,10(6):49-51.

[5] 陈思阳,杜林栋. BRMS1 mRNA 在膀胱移行细胞癌组织中的表达及临床意义.临床泌尿外科杂志,2011,26(6):430-432.

[6] 李晓瑜,郭星,李福才. 乳腺癌转移抑制基因 1 mRNA 在声门上型喉癌中的表达及临床意义.临床耳鼻咽喉头颈

外科杂志,2008,22(6):241-243.

[7] Samant RS, Clark DW, Fillmore RA, et al. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) inhibits osteopontin transcription by abrogating NF- κ B activation. Mol Cancer, 2007,6:6.

(2011-10-20 收稿 2012-07-03 修回)

分子靶向治疗可高度选择性地杀死肿瘤细胞,疗效好,安全性高、耐受性好、毒副反应轻微,具有非常大的优势和广阔前景。研究发现,非小细胞肺癌(NSCLC)靶向治疗的疗效与表皮生长因子受体(EGFR)的表达有关,进一步研究发现其疗效与EGFR基因突变有关,且不同种族NSCLC患者人群中EGFR基因的突变率的差异较大。为确切了解铜陵地区NSCLC患者EGFR基因的突变情况,观察吉非替尼治疗NSCLC的疗效,找出吉非替尼疗效与EGFR基因的突变的关系,筛选治疗最佳人群,对铜陵市人民医院34例非小细胞肺癌患者冷冻组织,用ARMS法进行EGFR基因18~21外显子突变的检测,并给予吉非替尼治疗,现将结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 入组条件 选择2009年1月至2010年12月安徽省铜陵市人民医院呼吸科、肿瘤科诊治的资料完整的晚期NSCLC;所有患者经病理或细胞学诊断为晚期NSCLC(Ⅲb或Ⅳ期);至少有1个可测量的局部病灶或转移病灶;体力状况评分(PS)为0~3分;预计生存期>3个月;白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;血小板 $\geq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;胆红素在正常值上限的1.5倍以下范围内;肌酐清除率 $\geq 45 \text{ ml/min}$;无肿瘤病史;既往接受化疗次数不限;所有患者签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①未控制的中枢神经系统转移;②有严重心肺基础疾病,包括间质性肺病;③有习惯性腹泻或便秘等影响药物吸收的胃肠道疾病;④必须服用华法林和伊曲康唑等药物。

1.3 EGFR基因突变的检测 对有足够的病理标本进行EGFR基因突变的检测,包括电子气管镜活检、经皮肺穿刺活检、淋巴结活检和部分手术切除的标本蜡块或新鲜组织送上海基康生物技术有限公司,使用ARMS法(蝎形探针扩增阻滞突变系统)进行18~21外显子9个位点的检测,包括19-del、G719A、L858R、G719S、G719C、T790M、L861Q、S768I、20-ins。

1.4 治疗方法 口服吉非替尼250 mg/d,服用方法为每日上午固定时间,每日1次,持续服用直到疾病进展或出现不可耐受的毒副反应。所有患者都要进行全面的体检和详细的病史记录,包括患者吸烟史、家族史、病理类型、肿瘤分期、既往放疗化疗情况、治疗前后PS评分、实验室检查及影像学资料等进行详细的记录。特别是影像学复查每月1次。吉非替尼治疗期间

不进行其他的全身抗肿瘤治疗,但孤立的、非评价的骨转移病灶,如果症状明显,可行姑息性放疗。

1.5 临床观察指标 症状的控制、临床疗效、无疾病进展生存时间(PFS)、总生存时间(OS)、不良反应等。

1.5.1 症状的控制 咳嗽、呼吸困难、疼痛。

1.5.2 疗效评价 吉非替尼的疗效以入组时基线检查的结果为参照,根据WHO实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR和PR在距离首次评价至少4周后进行确认,有效率(RR)为(CR+PR)/总人数。

1.5.3 无疾病进展生存时间(PFS) 定义为从首次用药到有客观证据证实的疾病进展或任何原因死亡的时间(以发生在先的事件计算)。总生存时间(OS)为从首次用药到任何原因死亡的时间。在数据截止时疾病未进展或死亡的患者以及研究中失访的患者,将其最后一次随访的日期作为截止数据进行分析。每个治疗周期为4周,每个周期结束后都进行评价。

1.5.4 与药物相关的毒性反应 根据美国国立肿瘤研究院通用毒性分级标准(CTC)2.0版进行分级。

1.6 统计学处理 应用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,患者一般特征和疗效关系的单变量分析用 χ^2 检验、Fisher精确检验,多元分析用Logistic回归模型。中位OS和中位PFS分析用Kaplan-Meier法,时间变量的多元分析用Cox回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般特征 2009年1月至2010年12月安徽省铜陵市人民医院呼吸科、肿瘤科诊治的资料完整的晚期NSCLC给予吉非替尼治疗的共34例入组,年龄 ≥ 65 岁12例(35.29%), < 65 岁22例(64.71%);男性10例(29.41%),女性24例(70.39%);临床分期Ⅲb期7例(20.59%),Ⅳ期27(79.41%);PS评分0~1分13例(38.24%),2~3分21例(61.76%);病理类型鳞癌8例(25.53%),腺癌20例(58.82%),鳞腺混合癌1例(2.94%),其他NSCLC 5例(14.71%);治疗方式一线15例(44.12%),二线19例(55.88%);吸烟史中无吸烟25例(73.53%),有吸烟9例(26.47%);有EGFR基因突变13例(38.24%),无EGFR基因突变9例(26.47%),状态不清者12例(35.29%)。

2.2 EGFR基因突变的检出率 共送检34份标本,

其中新鲜组织 1 份,33 份腊块包埋组织,包括电子气管镜活检、经皮肺穿刺活检、淋巴结活检和部分手术切除的标本。标本送上海海康康生物技术有限公司检测,34 份标本中 13 份阳性结果,9 份阴性结果,12 份无结果,总检出率为 70.59%,其中手术、淋巴结、胸腔镜标本检出率为(8/8)100%,而气管镜活检标本检出率仅为(5/14)35.71%,经皮肺穿刺标本检出率(9/12)75.0%。

2.3 EGFR 基因突变类型及分布 22 份结果中,13 份阳性,阳性率 59.09%,L858R 5 例,占 38.46%,19-del 8 例,占 61.54%。腺癌阳性率 73.33%,鳞癌阳性率 16.67%,鳞腺癌阳性率 100%,女性腺癌阳性率高达 84.62%。

2.4 吉非替尼治疗与患者疗效的关系 34 例吉非替尼治疗 NSCLC 疗效,总有效率为(CR + PR, 16/34)47.06%,其中男性有效率(2/10)20%,女性有效率(14/24)率 58.33%,女性腺癌有效率(8/15)53.33%,女性鳞癌有效率(3/4)75%。见表 1。

表 1 吉非替尼治疗 NSCLC 疗效统计表

疗效	腺癌		鳞癌		鳞腺癌		其他 NSCLC	
	男	女	男	女	男	女	男	女
CR	0	1	0	0	0	0	0	0
PR	1	7	1	3	0	1	0	2
SD	1	1	0	0	0	0	0	1
PD	3	6	3	1	0	0	1	1
有效率(%)	20.00	53.33	25.00	75.00	0.00	100.00	0.00	50.00

2.5 吉非替尼治疗 NSCLC 患者疗效多因素分析 34 例吉非替尼治疗 NSCLC 有效率 47.06%。经 Fisher 精确检验显示年龄、性别、临床分期、PS 评分、病理类型、治疗方式(一线与二线)、肝转移与吉非替尼疗效无相关性,吸烟史、EGFR 是否突变、肺内有播散与吉非替尼疗效相关,其中无吸烟史、EGFR 突变、肺内有播散有效率, P 值分别为 0.019、0.0073 和 0.0021,差异有统计学意义。Logistic 多因素回归分析也显示无吸烟史(OR 0.083,95% CI:0.009 ~ 0.773, P 值 0.029)、EGFR 突变(OR 19.250,95% CI:2.183 ~ 169.786, P 值 0.008)、肺内有播散(OR 1.778,95% CI:1.154 ~ 2.739, P 值 0.002)为独立影响因素。

2.6 EGFR 基因突变与 PFS 和 OS 的关系 全组中位 PFS 为 4.0 个月(95% CI:1.7 ~ 6.3 个月),EGFR 基因突变中位 PFS 8.0 个月(95% CI:5.5 ~ 10.5 个月),无 EGFR 基因突变中位 PFS 1.0 个月(95% CI:0.6 ~ 1.4 个月),经 Kaplan - Meier 分析统计, $\chi^2 = 7.660$, $P =$

0.006,两者差异有统计学意义。全组中位 OS 为 15.0 个月(95% CI:14.4 ~ 15.6 个月),EGFR 基因突变中位 OS 15.0 个月(95% CI:14.2 ~ 15.8 个月),无 EGFR 基因突变中位 OS 15.0 个月(95% CI:8.2 ~ 21.8 个月),经 Kaplan - Meier 分析统计, $\chi^2 = 0.257$, $P = 0.612$,两者差异无统计学意义。Cox 模型回归分析显示相对于无突变患者,有突变者 PFS 的 OR 值为 0.300,95% CI:0.113 ~ 0.797, P 值 0.016,说明 EGFR 基因突变使肿瘤进展的风险降低了 70%。有突变患者与无突变患者的 OS 值无明显差别。

2.7 安全性 吉非替尼不良反应轻微,耐受性好,主要药物不良反应有皮疹(55.89%)和消化道症状(包括恶心、呕吐、腹泻,14.71%)。有 1 例间质性肺炎,服药后 1 个月出现,停药后好转,预后良好。本组有 3 例听力下降,其中有 1 例在用药 6 个月出现耳聋,是否与吉非替尼相关,有待进一步观察。

3 讨论

分子靶向治疗为晚期 NSCLC 患者带来了希望,该类药物可特异性地作用于肿瘤细胞的某些特定位点,可高度选择性地杀死肿瘤细胞,安全性高、耐受性极好、毒副反应轻微,因而具有非常大的优势和应用前景。随着对 EGFR 研究的深入,人们发现启动 EGFR 信号传导是恶性肿瘤发生的关键驱动因素,有效阻断 EGFR 信号传导,为靶向治疗的关键。吉非替尼为选择性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR - TK)抑制剂,通过与三磷酸腺苷竞争 EGFR - TK 催化区的结合位点,阻断 EGFR - TK 信号传导,从而起到抗肿瘤的作用。

非小细胞肺癌中 EGFR 基因突变率到底如何?文献报道^[1],不同人种之间 EGFR 突变率不尽相同,东亚人群 EGFR 突变率 30% 左右,高加索人 10% 左右。国内 2005 年潘振奎^[2]报道 NSCLC 中 EGFR 突变为(10/52)19.2%,2007 年李琦^[3]报道突变率为 17.3%。2011 年广州陈慧娟^[4]报告 43 例非小细胞肺癌中,有 51.2% 存在 EGFR 基因的突变,以 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 为主,另外在腺癌患者中的突变率为 70.4%,女性患者的突变率为 78.6%。铜陵地区 EGFR 基因突变阳性率达 59.09%,较国内其他地方报告为高,可能与选择的病例有关,22 例患者中 15 例为腺癌,女性占 72.73%,还需扩大样本量进一步验证。

许多研究显示 EGFR 突变与 EGFR - TKI 的临床

疗效有一定的相关性。Lynch 等^[5]报道的 16 例接受 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 肺癌患者中,发现 9 例治疗有效的患者 8 例存在 EGFR 基因突变,而 7 例治疗无效者均为野生型。IPASS^[6]研究近期公布的数据显示,在 EGFR 突变阳性的人群中,Gefitinib 治疗组的无进展生存时间(PFS)明显长于 CP 方案化疗组,而在 EGFR 突变阴性的人群中结果则相反。本研究显示总有效率 47.06%,EGFR 突变者有效率 84.61%,无突变者有效率为 22.22%,两者相比 $P < 0.01$,证实 EGFR 基因突变使用 Gefitinib 的有效性。生存时间分析,本组 EGFR 基因突变中位 PFS 8.0 个月较无 EGFR 基因突变中位 PFS 1.0 个月明显延长,EGFR 基因突变中位 OS 15.0 个月与无 EGFR 基因突变中位 OS 15.0 个月无明显差异。Cox 模型回归分析显示相对于无突变患者,有突变者 PFS 的 OR 值为 0.300,说明 EGFR 基因突变使肿瘤进展的风险降低了 70%。

有哪些因素影响吉非替尼治疗晚期 NSCLC 疗效?目前已有研究^[7]表明 EGFR 突变与性别、种族、是否吸烟、肿瘤病理类型有关,在东方人群、女性、非吸烟、腺癌的患者中变异发生率较高。而多项临床试验亦证实,亚裔、女性、非吸烟、腺癌尤其是细支气管肺泡癌为 EGFR-TKI 治疗的优势人群。本组 34 例患者,经 Fisher 精确检验显示无吸烟史、EGFR 突变、肺内有播散有效率高,与有吸烟史、无 EGFR 突变、无肺内有播散者相比 $P < 0.05$,差异显著,并未发现性别和病理类型上差别,还需扩大病例数加以总结。Logistic 多因素回归分析也显示无吸烟史、EGFR 突变、肺内有播散为独立影响因素。Logistic 多因素回归分析未发现病理类型与疗效相关,可能与本组病例少有关。本组也发现男性、鳞癌且有吸烟史的患者 EGFR 突变检测阳性,吉非替尼治疗有效的病例,因此,在临床工作中,应以病理组织 EGFR 突变检测为标准,临床相关因素仅供参考。

在 NSCLC 的靶向治疗中,EGFR-TKI 应用最为广泛,EGFR-TKI 能延缓肿瘤进展,延长生存期,改善肿瘤患者疾病相关症状和生活质量,且耐受性好,不良反应少,显示出良好的疗效和安全性。但是临床仍有大量 EGFR 基因突变野生型患者,吉非替尼治疗无效,还有 EGFR-TKI 治疗有效 8~10 个月后出现耐药的患者,其机制如何?近两年针对 EML4-ALK 融合基

因的研究证实^[8],间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂 crizotinib 对多数 ALK 阳性者有效,患者 1 年、2 年的生存率达 77% 和 64%。随着检测方法改进和肿瘤发生机制的逐渐阐明,不断有新的靶向基因及抑制剂被发现,分子靶向治疗为肿瘤的治疗提供了一种全新的思路,它将在肿瘤个体化治疗中有着广阔的前景。

参考文献

- [1] Wu YL, Zhong WZ, Li LY, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with Gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland china. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(5): 430-439.
- [2] Pan ZK, Zhang L, Zhang X, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer*, 2005, 24(8): 919-923.
- [3] 李琦, 赵亚力, 郝好杰, 等. 中国肺癌患者 EGFR 基因的突变研究. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(4): 270-273.
- [4] 陈慧娟, 喻长顺, 李洪波, 等. 广东地区非小细胞肺癌 EGFR 基因的突变研究. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(1): 29-32.
- [5] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [6] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [7] Bao Mingqin, Xiao Chen, Jing Dezhu, et al. Identification of EGFR kinase domain mutations among lung cancer patients in China: implication for targeted cancer therapy. *Cell Res*, 2005, 15(3): 212.
- [8] Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2010, 28(18s): 3.

(2011-09-20 收稿 2012-06-11 修回)