

EGFR-TKIs 在晚期 EGFR 受体突变肺鳞癌患者中的临床应用

吴洪波 李明智 史亮 陶虹 唐俊舫 刘喆

摘要 目的:探讨表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)对具有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的晚期肺鳞癌患者临床疗效。方法:回顾性分析首都医科大学附属北京胸科医院2010年1月至2016年7月收治的2 317肺鳞癌患者,筛选出有明确随访记录的7例确诊具有EGFR突变的肺鳞癌患者,使用EGFR-TKI如吉非替尼、厄洛替尼治疗,直至疾病进展(progressive disease, PD)。结果:使用EGFR-TKI治疗后,患者客观缓解率(objective response rate, ORR)42.9%,疾病控制率(disease control rate, DCR)100%(7/7),中位无进展生存期6.1个月。结论:EGFR-TKI对EGFR突变的肺鳞癌患者具有一定临床疗效。但本研究病例数少仅有7例,亟需更多的病例来进行补充研究及验证上述结论。

关键词 表皮生长因子受体 酪氨酸激酶抑制剂 肺鳞状细胞癌 基因突变

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.24.063

Clinical efficacy of EGFR-TKIs for advanced squamous-cell lung cancer patients with EGFR mutations

Hongbo WU, Mingzhi LI, Liang SHI, Hong TAO, Junfang TANG, Zhe LIU

Correspondence to: Hongbo WU; E-mail: doctorwu75@163.com

Department of Medical Oncology, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China.

Abstract **Objective:** To investigate the clinical efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in the treatment of squamous-cell lung cancer patients with EGFR mutations. **Methods:** We screened out seven patients who were diagnosed with EGFR mutations and received EGFR-TKIs, such as gefitinib or erlotinib, from 2,317 squamous-cell lung cancer patients treated at the Beijing Chest Hospital from January 2010 to July 2016. **Results:** After using EGFR-TKIs, the objective response rate was 42.9%, the disease control rate was 100%, and the median progression-free survival was 6.1 months. **Conclusion:** EGFR-TKIs exert a certain clinical curative effect on patients with EGFR mutations in squamous-cell lung cancer. However, given that only seven cases are presented in this research group, more cases are needed for further research to verify the above conclusion.

Keywords: epidermal growth factor receptor, tyrosine kinase inhibitors, squamous-cell lung cancer, mutation

肺鳞癌在肺癌的发病率中处于第2位,仅次于肺腺癌,约占30%左右^[1]。随着医学技术的发展,当前晚期肺腺癌的治疗原则已发生改变,对于有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的肺腺癌患者,口服靶向药物酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)如吉非替尼、厄洛替尼已替代化疗作为一线治疗方案,患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)、无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)、治疗期间的生存质量,均显著优于化疗者^[2]。然而晚期肺鳞癌的治疗仍局限于以化疗为主,TKI在肺鳞癌患者应用并不广泛,原因在于其对肺鳞癌患者EGFR突变的鳞癌患者临床疗效并不明显。本研究回顾性分析2010年1月至2016年7月收治的有EGFR突变并经TKI临床治疗的肺鳞癌患者并复习相关文献,探索TKI在肺鳞癌

患者中的应用价值,为临床使用此类药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选取首都医科大学附属北京胸科医院2010年1月至2016年7月收治的肺鳞癌患者2 317例,均有经手术、气管镜或肺穿刺所取得的明确组织病理学诊断。患者经突变检测有EGFR突变,并且接受吉非替尼或厄洛替尼治疗,有详细的随访记录。研究因素包含ORR及PFS。

1.2 方法

1.2.1 服药方法 吉非替尼治疗,250 mg/d,厄洛替尼治疗,150 mg/d。直至疾病进展(progressive disease, PD)。

1.2.2 疗效评估 依据实体肿瘤疗效评价标准RECIST 1.1版,包括:1)完全缓解(complete response,

CR);2)部分缓解(partial response, PR);3)疾病稳定(stable disease, SD);4)PD;5)ORR=(CR+PR)/总例数×100%;6)疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.2.3 随访情况 随访时间截止时间为 2016 年 7 月。PFS 按开始接受治疗至 PD 或尚未进展的末次随访时间计算。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。PFS 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

表 1 7 例患者临床特征及疗效

Table 1 Clinical features and results of 7 cases

Number	Gender	Age (years)	Smoking history	Diagnosis method	EGFR mutation type	Clinical result	PFS (months)
1	Female	49	No	Bronchoscopy	19del	SD	2.4
2	Female	48	No	Lung biopsy	19del	PR	3.0
3	Male	60	35 packet/year	Lung biopsy	19del	PR	4.0
4	Male	71	53 packet/year	Surgery	L858R	SD	6.1
5	Male	51	33 packet/year	Bronchoscopy	19del	SD	6.7
6	Male	49	29 packet/year	Surgery	19del	SD	6.7
7	Male	72	50 packet/year	Lung biopsy	L858R	PR	10.1

2.2 临床疗效

使用靶向药物治疗后, ORR 为 42.9%, DCR 为 100%。中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 6.1 个月(图 1)。

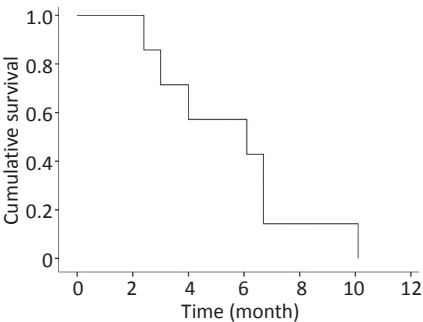


图 1 7 例患者的 PFS 曲线
Figure 1 Progression free survival curves of 7 patients

3 讨论

晚期肺鳞癌以化疗为其最重要的治疗手段。但是 ORR 为 30%~40%, 中位生存时间约 1 年^[3], 化疗同时存在不良反应, 疗效并不乐观。

随着医学技术进展, 研究发现 EGFR 基因突变是部分肺癌患者的致瘤驱动基因, 而 TKI 类药物如吉非替尼或厄洛替尼则可以针对这类患者进行靶向治疗, 临床疗效显著, 尤其以肺腺癌患者明显。但是, 临床上 TKI 类药物并没有在肺鳞癌患者当中得到广泛使用。一方面, 因肺鳞癌患者 EGFR 突变很少, 文献报道为 3.3%~4.6%^[4]。某些研究甚至认为, 纯肺

2 结果

2.1 临床特征

将 2010 年 1 月至 2016 年 7 月收治肺鳞癌患者 2 317 例, 明确检测有 EGFR 突变且使用 TKI 治疗并有详细随访记录的肺鳞癌患者仅 7 例。患者在服用厄洛替尼或吉非替尼之前病情均已进展为 IV 期, 靶向治疗前都曾经经过一线或多线化疗。其中男性 5 例, 女性 2 例, 男女比例为 2.5:1.0。年龄 49~72 岁, 中位年龄 51 岁。吸烟患者 5 例均为男性。5 例 EGFR 突变为 19 外显子缺失突变, 2 例为 21 外显子 L858 突变(表 1)。

鳞癌中无 EGFR 基因突变^[5]。另一方面, 一些研究报道 TKI 治疗有 EGFR 突变的肺鳞癌患者临床疗效并不明显。如有研究发现存在 EGFR 基因敏感突变的肺鳞癌患者, 应用 TKI 药物治疗后 PFS 为 1.4~3.9 个月, ORR 约为 25%^[6], 远较 TKI 治疗肺腺癌的 PFS(9~13 个月)与 ORR(60%~70%)差^[7]。Shukuya 等^[8]回顾性分析 21 例具有 EGFR 突变的鳞癌患者, 接受吉非替尼治疗的 ORR、DCR 及 PFS 分别为 27%、67%~70% 和 3 个月, 均远低于有 EGFR 突变的肺腺癌患者的 66%、92%~93% 和 9.4 个月。

突变率少且临床获益不明显使得 TKI 在肺鳞癌患者中未广泛使用。因此, 对于是否常规检测肺鳞癌患者的 EGFR 突变仍有争论。国际肺癌研究协会以及分子病理协会不推荐在不具有腺癌成分的肺鳞癌手术标本中检测 EGFR 基因突变^[9]。而美国国立综合癌症网站(national comprehensive cancer network, NCCN)建议对肺鳞癌尤其是不吸烟、小活检组织或混合型鳞癌应考虑进行 EGFR 基因突变检测^[10]。

也有部分研究报道 TKI 在具有突变的鳞癌患者中有临床应用价值。如一项研究报道 EGFR 突变肺鳞癌患者经厄罗替尼治疗后较无突变患者 PFS、OS 均明显延长^[11]。另一项研究报道有 EGFR 突变肺鳞癌患者 PFS 为 8 个月, 而无 EGFR 突变患者的 PFS 为 1.53 个月, 临床获益明显^[12]。一项 Meta 分析也认为虽然鳞癌患者突变稀少, 但是应用 TKI 能延长突变鳞

癌患者的 PFS 及 OS^[13]。Xu 等^[14]回顾性分析 29 个突变阳性及 151 个突变阴性接受 TKI 治疗的肺鳞癌患者,发现总生存期(overall survival, OS)18.04 个月 vs. 14.03 个月, PFS 为 3.93 个月 vs. 1.94 个月,均有改善。本组病例研究发现,经过厄洛替尼或吉非替尼治疗后,患者 ORR 为 42.9%, DCR 为 100%, mPFS 达到 6.1 个月。这项研究中患者的 PFS 及 ORR 均较既往部分研究结果更好,是否与病例数少有关系,还亟需收集更多的病例来进行验证。本研究中 EGFR 突变患者男性居多,且均有吸烟史, mPFS 较女性明显延长,与 Clark 等^[15]报道男性吸烟肺鳞癌患者从厄洛替尼治疗中获益结果明显一致。而肺腺癌患者 EGFR 突变优势人群多见于女性及不吸烟者。可见肺鳞癌患者突变的特点与肺腺癌不同。

有 2 例肺鳞癌患者确诊来源于手术标本,也检测到 EGFR 突变,患者的 PFS 均达到 6 个月。因此,虽然国际肺癌研究协会不推荐在不具有腺癌成分的鳞癌组织标本(即手术标本)行 EGFR 检测,可见手术标本中也具有 EGFR 突变。因此,手术标本不应该作为是否行 EGFR 检测的判定标准。另外, NCCN 指南建议对肺鳞癌尤其是不吸烟患者应考虑行 EGFR 检测,但是本研究显示 5 例突变男性患者均有长期吸烟史,吸烟数均>20 包/年。因此,吸烟不应作为 EGFR 突变的优势人群判定原则之一。

本研究中有 2 例患者 PFS 在 3 个月以内,突变类型也属于 TKI 敏感类型,但 PFS 较另 5 例患者明显减少。2 例患者均为女性,性别因素是否起作用? 或是否 EGFR 突变丰度的差别造成上述研究结果? 相关原因仍需要进一步研究。

综上所述,虽然鳞癌患者 EGFR 突变很少,但是 TKI 药物对于具有 EGFR 突变的肺鳞癌患者具有一定的临床效果。虽然获益不如肺腺癌患者明显,但是对于一些老年无法耐受化疗的患者以及众多已经对化疗药物产生多药耐药的患者, TKI 药物是一项重要的补充治疗手段。本研究病例数较少,仅为 7 例,尚需更多的病例进行研究以验证上述结论。

参考文献

- [1] Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(5):924-933.
- [2] Khozin S, Blumenthal GM, Jiang X, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Erlotinib for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations[J]. Oncologist, 2014, 19(7):774-779.
- [3] Mitsudomi T. Advances in target therapy for lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(2):101-106.
- [4] Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coinci-

dence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap)[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2371-2376.

- [5] Pan Y, Wang R, Ye T, et al. Comprehensive analysis of oncogenic mutations in lung squamous cell carcinoma with minor glandular component[J]. Chest, 2014, 145(3):473-479.
- [6] Brooks AN, Kilgour E, Smith PD. Molecular pathways: fibroblast growth factor signaling: a new therapeutic opportunity in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7):1855-1862.
- [7] Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice [J]. Ann Oncol, 2011, 22(12):2616-2624.
- [8] Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports[J]. Cancer Sci, 2011, 102(5):1032-1037.
- [9] Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(32):3673-3679.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology[J]. 2015.[Epub ahead print].
- [11] Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. How sensitive are epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for squamous cell carcinoma of the lung harboring EGFR gene-sensitive mutations[J]? J Thorac Oncol, 2013, 8(1):89-95.
- [12] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(6):521-529.
- [13] Ameratunga M, Pavlakis N, GebSKI V, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in advanced squamous cell carcinoma of the lung: a meta-analysis[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014, 10(3):273-278.
- [14] Xu J, Chu T, Jin B. Epidermal Growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced squamous cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(4):309-314.
- [15] Clark GM, Zborowski DM, Santabarbara P, et al. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the national cancer institute of canada clinical trials group study BR21[J]. Clin Lung Cancer, 2006, 7(6):389-394.

(2016-09-08 收稿)

(2016-11-07 修回)

(编辑:杨红欣 校对:郑莉)

作者简介

吴洪波 专业方向为肺癌的内科治疗。

E-mail: doctorwu75@163.com

