

盐酸埃克替尼治疗终末期非小细胞肺癌的临床观察

曾越灿 邢 锐 迟 峰 吴 荣 蔡炜嵩 肖玉平 辛 彦 王乃乾

摘 要 **目的** 探讨盐酸埃克替尼对终末期(PS 评分 ≥ 3 分)非小细胞肺癌的疗效。**方法** 回顾性分析终末期非小细胞肺癌患者 50 例,27 例接受盐酸埃克替尼治疗,23 例不接受盐酸埃克替尼治疗和其他放化疗。**结果** 疾病控制率:治疗组是 85.2%,对照组是 26.1% ($P < 0.001$)。治疗组中位生存期为 102 天,对照组中位生存期为 65 天 ($P = 0.008$)。**结论** 盐酸埃克替尼可延长终末期非小细胞肺癌患者的生存期,提高疾病控制率。

关键词 盐酸埃克替尼 非小细胞肺癌 靶向治疗

[中图分类号] R737 [文献标识码] A

Clinical Observation of Icotinib Hydrochloride for Patients with End-stage Non-small Cell Lung Cancer. Zeng Yuecan, Xing Rui, Chi Feng, Wu Rong, Cai Weisong, Xiao Yuping, Xin Yan, Wang Naiqian. Department of Medical Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning 110022, China

Abstract Objective To explore the efficacy of icotinib hydrochloride in the treatment of patients with end-stage (PS score ≥ 3 points) non-small cell lung cancer. **Methods** A retrospective study was performed. Fifty patients with end-stage non-small cell lung cancer were divided into two groups: the treatment group (27 patients) and the control group (23 patients). Patients in the treatment group received icotinib hydrochloride treatment, and those in the control group did not receive icotinib hydrochloride treatment and any other chemoradiotherapy. **Results** In this study, disease control rate was 85.2% in the treatment group and was 26.1% in the control group ($P < 0.001$); the median survival time was 102 days in the treatment group and was 65 days in the control group ($P = 0.008$). **Conclusion** Icotinib hydrochloride could improve the survival and disease control rate for patients with end-stage non-small cell lung cancer.

Key words Icotinib hydrochloride; Non-small cell lung cancer; Targeted therapy

盐酸埃克替尼 (icotinib hydrochloride) 是一种高效特异性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI), 是中国第 1 个具有自主知识产权的小分子靶向治疗新药^[1]。研究显示该药与吉非替尼和厄洛替尼相比, 在化学结构、分子作用机制、疗效等方面相类似, 但盐酸埃克替尼具有更好的安全性, 适用于晚期非小细胞肺癌的治疗^[2-4]。盐酸埃克替尼于 2011 年 6 月通过中国国家食品药品监督管理局批准用于治疗既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移性非小细胞肺癌, 2011 年 8 月在中国上市^[1]。本研究对终末期非小细胞肺癌患者给予盐酸埃克替尼靶向治疗, 取得较好效果, 现总结如下。

材料与方法

1. 一般资料: 患者年龄为 42~70 岁, 中位年龄 55 岁, PS

评分 ≥ 3 分, 男女性别比为 1:1.3, 均经组织学诊断确诊为非小细胞肺癌, 曾经接受过手术和(或)放、化疗, 目前出现复发或转移(但对于影响药物疗效和生存较为明显的脑转移患者除外), 且不适合再进行根治性(或)姑息性放化疗。50 例患者分为治疗组 27 例, 该组有 20 例患者行表皮生长因子受体 (EGFR) 基因检测, 其中 19 例外显子缺失突变 10 例, 21 例外显子错义突变 8 例, 20 和 21 外显子双突变 1 例, EGFR 野生型 1 例, 对照组 23 例。两组的基线特征无统计学差异(表 1)。所有的患者入组前均进行血常规、肝肾功能、胸部和(或)转移部位 CT 和(或)MRI 的评价, 且目前已停止放化疗 3 周以上。血常规、肝肾功能在可耐受的范围之内 ($WBC \geq 3.0 \times 10^9/L$, $PLT \geq 90 \times 10^9/L$, 胆红素不超过正常值上限的 1.5 倍, ALT (谷丙转氨酶)、AST (谷草转氨酶) 不超过正常值上限的 3 倍, 肌酐清除率不小于 45 ml/min)。

2. 治疗方法: 治疗组患者给予 125 mg 盐酸埃克替尼口服, 3 次/天, 直到疾病进展或出现严重不良反应, 治疗期间不进行任何形式的放化疗^[5]。对照组不接受盐酸埃克替尼治疗和放化疗, 只接受包括营养支持、控制疼痛及以缓解症状为目的的引流胸腔积液、腹腔积液或心包积液。

3. 疗效判定: 治疗前进行血常规、生化、肝肾功能等相关检查和具有不超过 4 周的近期胸腹部 CT 检查做参考。疾病

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81201803)

作者单位: 110022 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院肿瘤科 (曾越灿、邢锐、迟峰、吴荣、蔡炜嵩); 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院第四肿瘤研究所 (曾越灿、肖玉平、辛彦、王乃乾)

通讯作者: 曾越灿, 电子邮箱: zengyc@sj-hospital.org

表 1 两组患者的基线特征

基线特征	治疗组 (n = 27)	对照组 (n = 23)	P
性别			
男性	12	10	0.872
女性	15	13	
中位年龄(岁)	55(45~70)	56(42~69)	
临床分期			
Ⅳ期	27	23	
病理分型			
腺癌	22	19	0.714
鳞癌	4	3	
其他类型	1	1	
EGFR 突变情况			
突变型	19	0	因未检测对照组 EGFR 情况,所以 两组无法比较
野生型	1	0	
未知	7	23	
既往化疗次数			
1	5	4	0.433
2	9	8	
≥3	13	11	
既往化疗方案			
一线(NP、GP、TP、PC)	20	19	0.533
二线以上(TXT、Pemetrexed)	7	4	
吸烟史			
有	9	9	0.800
无	18	14	

NP. 盖诺 + 顺铂;GP. 健择 + 顺铂;TP. 泰素帝 + 顺铂;PC. 培美曲塞 + 卡铂;TXT. 泰素帝;Pemetrexed. 培美曲塞

分期和治疗反应通过 X 线胸片、CT 或 MRI 确定。每 2 周评价 1 次疾病变化情况,重复的检查 1 个月以上进行。肿瘤反应根据 WHO 实体瘤评价标准:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)或疾病进展(PD)。随访从治疗开始到疾病进展或患者死亡(或失访)。治疗毒性不良反应根据 NCI-CTC 标准进行评价。

4. 统计学方法:运用 SPSS 13.0 统计软件,以 Kaplan-Meier 方法分析生存率、中位生存时间,组间生存率的比较用 Log-Rank 法,以 Cox 回归模型分析研究组患者特征对预后的影响,以 χ^2 检验比较两组间的疾病控制率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效:2 个月时,治疗组 27 例中有 16 例为 PR,7 例 SD,4 例 PD,没有 CR 病例。对照组 23 例中有 6 例 SD,其余 17 例 PD,没有 CR 病例。治疗组的疾病控制率(CR + PR + SD)为 85.2%;2 个月时对照组的疾病控制率是 26.1%,有 69.6% 的病例疾病进展。两组间疾病控制率比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。治疗组 EGFR 突变的 20 例患者,有 13 例为 PR(其中有 10 例全部为 EGFR 外显子 19 突变,

外显子 19 突变患者的 PR 占治疗组中全部 16 例 PR 患者的 62.5%,而非 19 外显子突变患者仅占 37.5%),5 例 SD,2 例 PD,没有 CR 患者,这些患者的疾病控制率为 90.0%。

2. 不良反应:治疗组 I~II 度皮疹的发生率为 29.6%,I~II 度腹泻的发生率为 14.8%,I~II 度厌食的发生率为 11.1%,I 度恶心的发生率为 4.7%,转氨酶升高的发生率为 7.4%,没有出现 III 度以上的不良反应(表 2)。对照组无相关不良反应。

表 2 治疗组相关不良反应

不良反应	I 度	II 度	III 度
皮疹	6	2	0
腹泻	3	1	0
厌食	2	1	0
恶心	1	0	0
转氨酶升高	2	0	0

3. 生存期比较:随访 6 个月,治疗组失访 3 例,对照组失访 1 例,两组患者的死亡均由肿瘤进展所致,没有出现由药物不良作用所致的死亡。治疗组的中位生存时间是 102 天(95% CI:77~116 天),对照组的中位生存时间为 65 天(95% CI:45~82 天),详见图 1。

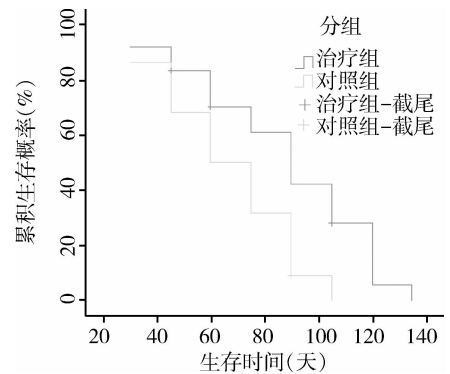


图 1 治疗组与对照组的 Kaplan-Meier 生存曲线

Log-Rank 检验, $P = 0.008$

4. 治疗组患者疗效影响因素分析:Cox 回归分析入选因素为性别、年龄、病理分型、EGFR 突变情况、既往化疗次数、既往化疗方案和吸烟情况(表 3)。性别、年龄、既往化疗次数和既往化疗方案对疗效影响不大($P > 0.05$),而病理分型、EGFR 突变情况和吸烟史是影响疗效的重要因素($P < 0.05$)。腺癌和 EGFR 突变是较好疗效的预测因素,HR 分别是 0.31(95% CI: -0.34~0.72, $P = 0.002$)、0.46(95% CI: -0.04~

0.90, $P=0.007$),而吸烟则是影响疗效的危险因素, $HR=1.85(95\%CI:1.22\sim3.17,P=0.03)$ 。

表 3 治疗组预后因素分析(Cox 分析)

因素	<i>n</i>	<i>P</i>	HR	95% CI
性别				
男性	12	0.094	1.23	0.84~1.88
女性	15			
年龄(岁)				
≤60	19	0.432	1.12	0.67~1.54
>60	8			
病理分型				
腺癌	22	0.002	0.31	-0.34~0.72
鳞癌	4			
其他类型	1			
EGFR 突变情况				
突变型	19	0.007	0.46	-0.14~0.92
野生型	1			
未知	7			
既往化疗次数				
1	5	0.905	1.04	0.47~2.33
2	9			
3	13			
既往化疗方案				
一线(NP、GP、TP、PC)	20	0.322	1.24	0.75~1.99
二线以上(TXT、Pemetrexed)	7			
吸烟史				
有	9	0.03	1.85	1.22~3.17
无	18			

EGFR. 表皮生长因子受体;HR:风险比

讨 论

放化疗是晚期非小细胞肺癌的主要治疗手段,但疗效已达平台期。近年来,小分子靶向治疗药物的出现对非小细胞肺癌的治疗具有里程碑式的意义,它使非小细胞肺癌的治疗进入了个体化治疗模式^[6]。

最近发表的 ICOGEN 研究表明,埃克替尼和吉非替尼均可明显改善非小细胞肺癌患者的生活质量,且差异无统计学意义,但埃克替尼的总不良反应发生率低于吉非替尼^[5]。本研究显示,治疗 2 个月时,治疗组的疾病控制率(CR + PR + SD)为 85.2%。对照组的疾病控制率是 26.1%,两组间疾病控制率比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。治疗组 EGFR 突变的 20 例患者,有 13 例为 PR(其中有 10 例全部为 EGFR 外显子 19 突变,外显子 19 突变患者的 PR 占治疗组中全部 16 例 PR 患者的 62.5%,而非 19 外显子突变患者的 PR 仅占 37.5%),5 例 SD,2 例 PD,没有 CR 患者,这些 EGFR 突变患者的疾病控制率为 90.0%。显示盐酸埃克替尼治疗终末期非小细胞肺癌的疗效明显,且与 EGFR 突变状态密切相关,外显子 19 突变

患者更能从治疗中获益。

盐酸埃克替尼作为小分子的 EGFR - TKI,在治疗晚期非小细胞肺癌方面,与吉非替尼和厄洛替尼类似,EGFR 突变状态是其疗效的预测因素。ICOGEN 研究的亚组分析显示,盐酸埃克替尼治疗非小细胞肺癌的疗效与临床分期、性别、病理类型、吸烟史及 ECOG 评分有关,差异有统计学意义^[5]($P<0.05$)。本研究结果显示,对于终末期非小细胞肺癌患者,盐酸埃克替尼的疗效与病理类型、EGFR 突变情况和吸烟史相关($P<0.05$)。腺癌和 EGFR 突变是较好疗效的预测因素,HR 分别是 0.31(95%CI: -0.34~0.72, $P=0.002$)、0.46(95%CI: -0.14~0.92, $P=0.007$);而吸烟则是影响疗效的危险因素,HR = 1.85(95%CI:1.22~3.17, $P=0.03$)。

本研究表明,盐酸埃克替尼治疗相关的不良反应主要为 I ~ II 度皮疹、腹泻、厌食及恶心,其他少见的轻度不良反应为轻度胃部不适、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高、皮肤瘙痒、干燥和甲沟炎等,以上不良反应的发生率及严重程度与 ICOGEN 的数据相似。两组患者的死亡均由肿瘤进展所致,没有出现由药物不良反应所致的死亡。这些不良反应的发生率及严重程度均低于吉非替尼和厄洛替尼^[8,9]。

综上所述,盐酸埃克替尼可以延长终末期非小细胞肺癌患者的生存期,而且其不良反应在可以接受的范围之内,病例的选择较宽,性别、年龄、既往化疗次数和既往化疗方案不影响病例的选择。腺癌及 EGFR 突变患者接受盐酸埃克替尼治疗时可能会获得更佳的效果;而吸烟患者则治疗获益差。本研究的对象是 PS 评分为 3 ~ 4 分的晚期患者,治疗相关的不良反应较轻,耐受性好,即使对于多次化疗后、一般状况较差的患者(PS 评分 ≥ 3 分),盐酸埃克替尼仍可得到较好的疗效和耐受性。研究结果提示盐酸埃克替尼对终末期非小细胞肺癌肺癌患者的治疗是有价值的,为终末期非小细胞肺癌的治疗提供一种新的选择^[10]。但本研究中,对于治疗组中较高的 EGFR 突变比例,可能存在样本选择的偏倚,所以日后仍需大样本、多中心的随机临床试验来进一步证实。

参考文献

1 谭芬来,王印祥,丁列明,等. 国家一类新药盐酸埃克替尼片大规模人群用药的疗效与安全性评价[J]. 中国药物评价,2012,29(1):30-34

2 Tan F,Shen X,Wang D,et al. Icotinib(BPI-2009H),a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor,displays potent efficacy in preclinical studies

- [J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 177-182
- 3 Zhao Q, Shentu J, Xu N, *et al.* Phase I study of icotinib hydrochloride (BPI-2009H), an oral EGFR tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced NSCLC and other solid tumors[J]. Lung Cancer, 2011, 73(2): 195-202
- 4 Ren GJ, Zhao YY, Zhu YJ, *et al.* Tumor gene mutations and messenger RNA expression: correlation with clinical response to icotinib hydrochloride in non-small cell lung cancer[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(1): 19-25
- 5 Shi Y, Zhang L, Liu X, *et al.* Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 953-961
- 6 曹酷, 庄亮, 陈元. 表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂耐药机制研究进展[J]. 癌症进展, 2009, 7(6): 622-628
- 7 Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment[J]. Lancet, 2013, 382(9893): 720-731
- 8 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
- 9 宋正波, 余新民, 蔡菊芬, 等. 埃克替尼在晚期非小细胞肺癌 EGFR 状态明确的患者中的疗效分析[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(3): 138-143
- 10 孙燕. 分子靶向治疗[J]. 医学研究杂志, 2009, 38(1): 1
- (收稿日期: 2013-10-01)
(修回日期: 2013-10-21)

SOCS3、STEAP4、MK2 和 ZFP36 基因间及基因-环境交互作用与新疆维吾尔族人群高血压的关联研究

张晶晶 姚晓光 周玲 林娜 郭艳英 王红梅 王磊 李南方

摘要 目的 研究 SOCS3、STEAP4、MK2 和 ZFP36 基因间及基因-环境交互作用与新疆维吾尔族人群高血压的相关性。**方法** 采取以流行病学调查为基础的病例对照研究, 选取 872 例维吾尔族自然人群(高血压组 399 例, 正常对照组 473 例)作为研究对象。首先对 STEAP4、MK2 及 ZFP36 进行测序筛查维吾尔族高血压患者的基因变异位点, 然后选择出代表性变异位点, 而 SOCS3 基因则是查阅文献后直接选择代表性的标签 SNPs, 之后应用 TaqMan-PCR 基因型鉴定和病例对照研究, 并结合多因子降维法(multifactor dimensionality reduction, MDR)分析基因-基因、基因-环境的交互作用。**结果** 4 个基因的 10 个 TagSNPs 变异位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P > 0.05$)。在高血压及对照组中 SOCS3 基因 rs9914220 位点及 STEAP4 基因 rs8122 位点基因型频率分布有差异($\chi^2 = 7.07, P = 0.029$; $\chi^2 = 8.631, P = 0.013$)。单体型分析发现 SOCS3 基因 H4 G-C-A 在对照组的频率高于高血压组(10.47% vs 6.58%), 差异有统计学意义($P = 0.006$)。MDR 结果显示, 在所有模型中, SOCS3rs9914220 基因和超重肥胖交互作用检验准确性最高, 为 61.58%, 交叉验证一致性为 10/10, $P = 0.001$ 。应用 Logistic 回归分析校正性别、年龄、空腹血糖、TC、TG 等影响因素后显示, SOCS3 基因 rs9914220(CC+CT)合并 BMI 作用增加新疆维吾尔族人群高血压发生风险(OR = 1.025, 95% CI: 1.002 ~ 1.049, $P = 0.033$)。**结论** SOCS3 基因 rs9914220(CC+CT)合并超重肥胖时可能进一步增加新疆维吾尔族人群高血压的风险。

关键词 高血压病 新疆维吾尔族 交互作用 SOCS3 基因 STEAP4 基因 MK2 基因 ZFP36 基因

[中图分类号] R544 [文献标识码] A

Association Study between Interactions of SOCS3, STEAP4, MK2 and ZFP36 Gene and Gene-environment and Essential Hypertension in Uyghur Population of Xinjiang. Zhang Jingjing, Yao Xiaoguang, Zhou Ling, Lin Na, Guo Yanying, Wang Hongmei, Wang Lei, Li Nanfang. Hypertension Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Hypertension Institute of Xinjiang, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To investigate the association between interactions of SOCS3, STEAP4, MK2 and ZFP36 gene and gene-environment and essential hypertension in Uyghur population of Xinjiang. **Methods** In this epidemiologic cross-sectional study, 872 Uyghur individuals from natural population were enrolled(399 people with hypertension and 473 without hypertension). Genetic variations were se-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31060157); 新疆维吾尔自治区人民医院院内基金资助项目(20130112)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心、新疆高血压研究所

通讯作者: 李南方, 电子邮箱: Lnanfang2010@sina.com.cn