

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.008

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.008>

埃克替尼治疗 EGFR 突变型非小细胞肺癌脑转移的预后

许春明¹, 许春伟², 朱有才³, 黄章洲⁴

(1. 南通市肿瘤医院中西医结合科, 江苏 南通 226361; 2. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院病理科, 福州 350014; 3. 浙江省荣军医院胸部疾病中心, 浙江 嘉兴 31400; 4. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科, 福州 350014)

[摘要] 目的: 探讨埃克替尼治疗EGFR突变型非小细胞肺癌脑转移的临床效果及预后因素。方法: 回顾性分析2012年1月至2015年9月诊断肺癌脑转移并接受埃克替尼治疗的116例患者。采用Kaplan-Meier单因素、Cox多因素分析方法, 探讨非小细胞肺癌脑转移患者接受埃克替尼治疗的生存情况及影响因素。结果: 116例非小细胞肺癌脑转移患者以女性、<60岁和不吸烟患者为主。Cox风险比例回归模型显示: 病理类型和EGFR基因类型是非小细胞肺癌脑转移患者接受埃克替尼治疗的独立预后因素。结论: 非小细胞肺癌脑转移患者接受埃克替尼治疗具有良好的疗效, 腺癌亚型患者的PFS和OS均长于非腺癌患者, EGFR常见突变患者PFS和OS均长于少见突变。

[关键词] 非小细胞肺癌; 脑转移; 埃克替尼

Prognosis of icotinib for brain metastases in EGFR mutated non-small cell lung cancer

XU Chunming¹, XU Chunwei², ZHU Youcai³, HUANG Zhangzhou⁴

(1. Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Nantong Tumor Hospital, Nantong Jiangsu 226361; 2. Department of Pathology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014; 3. Department of Chest Disease Center, Zhejiang Rongjun Hospital, Jiaxing Zhejiang 314000; 4. Department of Medical Thoracic Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract **Objective:** To investigate the efficacy and survival analysis icotinib treatment for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. **Methods:** We retrospectively reviewed non-small cell lung cancer patients with brain metastases who were treated with icotinib, and the survival rate was calculated by Kaplan-Meier method and log-rank test was used to compare the survival rates. Univariate and multivariate factors for survival were analyzed by Cox proportional hazards regression model. **Results:** A total of 116 cases of brain metastases in EGFR mutated non-small cell lung cancer were female, less than 60 years old and non-smoking patients predominant; Cox multivariate analysis found that histologic subtype and EGFR gene subtype were independent prognostic factors for these patients. **Conclusion:** Icotinib showed promising efficacy in NSCLC patients with brain metastases. PFS and OS was longer in patients with adenocarcinoma than in those with a

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-26

通信作者 (Corresponding author): 许春伟, Email: xuchunweibbb@163.com

non-adenocarcinoma subtype. PFS and OS was longer in patients with *EGFR* common mutations than *EGFR* uncommon mutations.

Keywords non-small cell lung cancer; brain metastasis; icotinib

非小细胞肺癌作为肺癌最常见的亚型, 每年约40%的新增肺癌的病例^[1-4], 其中脑转移约有10%~20%在就诊时被发现^[5-6], 另外约20%的非小细胞肺癌患者在疾病进展后被发现脑转移^[7], 且*EGFR*基因突变的存在易发生脑转移^[8]。近年来将表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂用于靶向治疗非小细胞肺癌脑转移患者。埃克替尼是我国第一个具有知识产权的一代表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂并且安全性更好^[9-11]。目前对脑转移发生机制、生物学特性尚未清楚, 从而对晚期非小细胞肺癌脑转移预后因素的分析研究存在许多分歧。本研究通过讨论116例*EGFR*基因突变型非小细胞肺癌脑转移患者临床病理特征, 单因素和多因素分析*EGFR*基因突变型非小细胞肺癌预后因素, 为*EGFR*基因突变的非小细胞肺癌脑转移患者的临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集南通市肿瘤医院和武警浙江总队医院2012年1月至2015年9月间收集经病理学或细胞学检查确诊的116例非小细胞肺癌伴有脑转移的患者作为研究对象, 其中男性51例, 女性65例, 年龄22~83(48.3±6.4)岁。脑转移经CT或MRI检查证实, 所有患者经分子病理学检测确定有*EGFR*基因突变, 经ARMS-PCR法检测*EGFR*基因突变状态。所用肺癌患者均参照TNM分期标准进行临床分期, IIIB期61例, IV期55例。纳入标准: 经病理学确诊为肺癌; 脑转移病灶经脑CT、MRI确诊。排除标准: 患有严重肺纤维化的病例, 合并其他系统的恶性肿瘤, 活动性感染。患有严重不能控制的系统疾病。本研究试验方案经南通市肿瘤医院医学伦理委员会批准, 患者均对该试验知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

116例患者接受埃克替尼治疗, 埃克替尼125 mg, tid, 口服, 至肿瘤进展或出现不能耐受的不良反应停药。若患者颅内病灶无进展则继续定期观察, 若颅内病灶进展则加用颅脑放疗治疗。治疗

3个月后评价两组患者的近期疗效、观察两组无进展生存期和总生存期。PFS定义为患者开始治疗至出现疾病进展或末次随访时间。全部患者开始治疗后14~20 d复查脑MRI, 随访期间每6个月定期复查。

1.3 研究因素与评价标准

根据RECIST 1.1实体瘤疗效评定标准评价近期疗效, 共分为完全缓解, 部分缓解, 疾病稳定, 疾病进展, 以CR+PR计算客观反应率(objective response rate, ORR)。ORR=(CR+PR)/总例数×100%。应用PFS和OS评价远期疗效。

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行数据分析, 一般资料采用 χ^2 检验, 并用Kaplan-Meier法进行单因素生存分析。采用COX比例风险模型进行多因素生存分析。本研究所用统计推断均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

截止研究节点, 共有108例患者发生PD, 总体中位PFS为10.0个月(95%CI 6.6~13.4, 图1)。电话随访共有13例失访数据, 截止研究节点共有69例患者死亡, 总体中位OS为32.0个月(95%CI 23.0~41.1, 图1)。

2.1 临床病理特征

本研究纳入患者大多为女性、不吸烟、腺癌亚型, 确诊时III期61例和IV期55例, 确诊时已发生脑转移的患者36例, 且入组时患者均发生脑转移, 都已进展至IV期, 大多数为*EGFR*常见突变(19del和L858R), 少数为*EGFR*少见突变(L861Q, S768I, 20-ins, G719X等), 且接受埃克替尼治疗的时机主要集中在一线和二线(表1)。

2.2 PFS 和 OS 影响因素分析结果

Kaplan-Meier法单因素生存分析结果显示: 病理组织类型和*EGFR*基因类型是患者接受埃克替尼治疗后PFS的影响因素[腺癌vs非腺癌,

10.0个月(95%CI 4.7~15.3) vs 4.0个月(95%CI 1.8~6.2), $P<0.001$; 19del vs L858R vs 其他少见突变, 14.0个月(95%CI 6.1~21.9) vs 10.0个月(95%CI 3.5~20.5) vs 4.0个月(95%CI 3.4~4.6), $P<0.001$], 而年龄、性别、吸烟史、ECOG PS、分化程度、脑放疗情况、脑转移病灶数、埃克替尼治疗时机等均不是患者接受埃克替尼治疗后PFS的影响因素; Kaplan-Meier法单因素生存分析结果显示: 病理组织类型和EGFR基因类型是患者接受埃克替尼治疗后OS的影响因素[腺癌vs非腺癌, 32.5个月(95%CI 22.3~42.7) vs 10.3个月(95%CI 1.3~15.7), $P<0.001$; 19del vs L858R vs 其他少见突变, 36.0个月(95%CI 26.4~45.6) vs 32.5个月(95%CI 20.0~45.0) vs 13.0个月(95%CI 7.6~18.4), $P<0.001$], 而年龄、性别、吸烟史、病理组织类型、ECOG PS、脑放疗情况、脑转移病灶数、埃克替尼治疗时机等均不是患者接受埃克替尼后OS的影响因素。PFS和OS的Kaplan-Meier法单因素生存分析结果详见表2(图1~3)。

2.3 Cox 多因素分析

Cox多因素生存分析结果显示: 病理组织类型和EGFR基因类型是患者接受埃克替尼后PFS和OS的独立预后因素($P<0.001$)。PFS和OS的Cox多因素生存分析结果详见表3和表4。

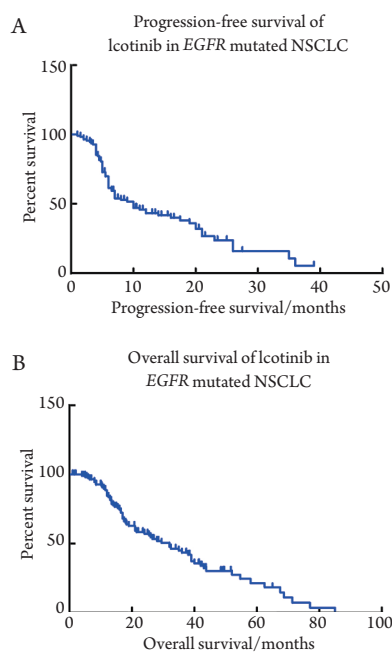


图1 116例患者中位PFS(A)和总OS(B)

Figure 1 Median PFS (A) and total OS (B) in 116 patients

表1 116例接收埃克替尼治疗的EGFR突变型晚期非小细胞肺癌临床病理特征

Table 1 Clinicopathological features of 116 patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation treated with icotinib

临床特征	例数
年龄/岁	
<60	73
≥60	43
性别	
男	51
女	65
吸烟史	
有(现在或曾经)	34
无	82
ECOG PS	
0~1	18
2~3	98
病理类型	
腺癌	109
非腺癌	7
分化程度	
低分化	44
中/高分化	72
脑转移	
单发	35
多发	81
脑转移放疗	
WBRT	66
SRS	17
WBRT+SRS	9
无	24
EGFR基因状态	
19del	57
L858R	43
其他	16
治疗线数	
一线	40
二线	54
三线及以上	22

表2 无进展生存时间和中位生存时间的Kaplan-Meier法单因素生存分析

Table 2 Kaplan-Meier Univariate survival analysis of progressive and medium survival time

参数	无进展生存			中位总生存		
	中位数/月	95%CI	P	中位数/月	95%CI	P
年龄			0.299			0.738
<60岁	10.0	2.6~17.4		32.0	20.1~43.9	
≥60岁	9.0	5.2~12.8		26.6	11.6~41.6	
性别			0.163			0.658
男	8.0	4.9~11.1		29.5	16.7~42.4	
女	11.0	0~23.0		36.0	19.4~52.6	
吸烟史			0.686			0.382
是	10.0	5.1~14.9		32.0	17.8~46.2	
否	9.0	3.4~15.6		32.0	17.1~46.9	
ECOG PS			0.472			0.097
0~1	20.0	10.3~29.7		54.7	14.6~94.8	
2~3	8.0	5.3~10.7		28.0	17.6~38.4	
病理类型			<0.001			<0.001
腺癌	10.0	4.7~15.3		32.5	22.3~42.7	
非腺癌	4.0	1.8~6.2		10.3	1.3~15.7	
分化程度			0.297			0.417
低分化	7.0	4.3~9.7		28.0	20.7~35.3	
中/高分化	16.0	7.8~24.2		36.0	19.1~52.9	
脑转移			0.133			0.301
单发	11.0	5.6~14.4		32.5	22.3~41.7	
多发	6.8	2.3~10.7		21.0	1.8~40.2	
脑转移放疗			0.101			0.243
WBRT	10.0	1.7~18.3		25.5	10.7~40.3	
SRS	10.0	5.1~14.9		29.5	11.6~24.4	
WBRT+SRS	26.0	—		62.5	29.3~95.7	
无	7.0	5.9~8.1		18.0	23.3~35.7	
EGFR基因类型			<0.001			<0.001
19del	14.0	6.1~21.9		36.0	26.4~45.6	
L858R	10.0	3.5~20.5		32.5	20.0~45.0	
其他	4.0	3.4~4.6		13.0	7.6~18.4	
治疗线数			0.114			0.647
一线	16.0	3.1~28.9		32.5	9.8~55.2	
二线	11.0	3.4~18.6		35.0	18.7~51.3	
三线及以上	6.0	4.9~7.1		26.6	16.9~36.3	

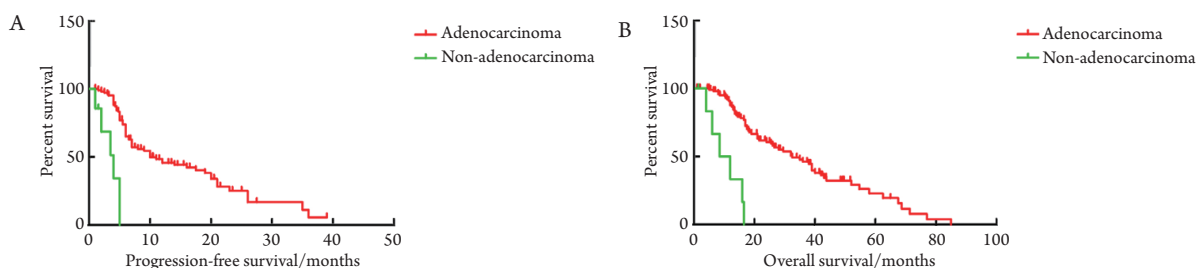


图2 不同病理类型中位PFS (A)和OS (B)比较

Figure 2 Comparison of median PFS (A) and OS (B) in different pathological types

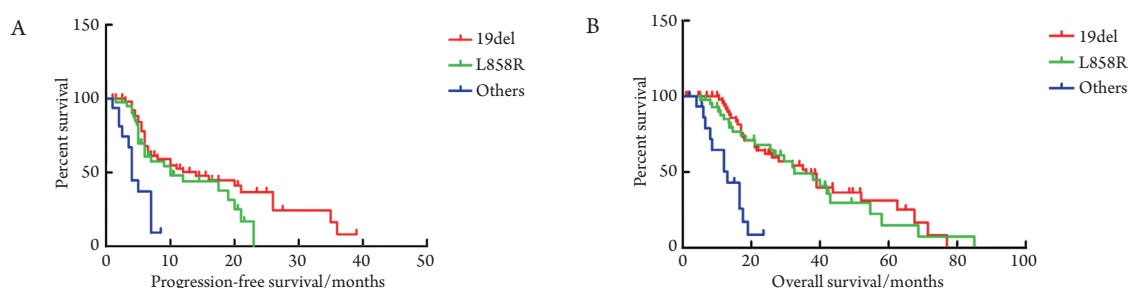


图3 不同EGFR基因类型中位PFS(A)和OS (B)比较

Figure 3 Comparison of median PFS (A) and OS (B) in different EGFR genotypes

表3 无进展生存时间的Cox多因素生存分析

Table 3 Cox multivariate survival analysis of progressive time

指标	自由度	B	SE	Wald	Exp(B)	P	95% CI
病理类型	1	-2.108	0.462	20.832	0.121	<0.001	0.049~0.300
EGFR基因类型	2	-1.535	0.365	17.721	0.215	<0.001	0.105~0.440

表4 总生存时间的Cox多因素生存分析

Table 4 Cox multivariate survival analysis of total survival time

指标	自由度	B	SE	Wald	Exp(B)	P	95% CI
病理类型	1	-2.138	0.464	21.230	0.118	<0.001	0.048~0.293
EGFR基因类型	2	-1.726	0.372	21.529	0.178	<0.001	0.086~0.369

3 讨论

埃克替尼属于第一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 通过特异靶向性阻断表皮生长因子受体酪氨酸激酶活性, 阻断EGFR信号传递, 从而抑制肿瘤细胞增长、转移的周期, 促进细胞凋亡。近年来广泛用于治疗进展期或转移性非小细胞肺癌患者。脑转移瘤对于全身系统的化疗常不敏感, 而酪氨酸激酶具有明确的渗透通过血脑屏障的能力, 肿瘤发生脑转移的过程中会破坏血脑屏

障的完整性, 因此提高了酪氨酸激酶抑制剂渗透进入中枢神经系统的能力。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂均可通过血脑屏障治疗非小细胞肺癌脑转移, 对脑内外病灶均有较好的疗效。

本研究以60岁以下女性患者居多, 且病理类型大多为腺癌。Ceresoli等^[12]认为年龄<60岁是发生脑转移的预后影响因素; Bajard等^[13]发现年龄≤62岁是发生脑转移的危险因素。但本研究中未发现年龄是EGFR基因突变型晚期非小细胞肺癌脑转移患者的独立预测因素, 因此, 对于年龄更小的患者

更容易发生脑转移的原因有待进一步的研究。关于脑转移瘤数目同预后的关系的研究结果存在差异。脑转移瘤以多发常见, Bajard等^[13]认为脑转移灶个数与预后相关, 单发预后好于多发患者且是EGFR基因突变型晚期非小细胞肺癌脑转移患者的独立预测因素。但本研究中依然未发现脑转移瘤数目是EGFR基因突变型晚期非小细胞肺癌脑转移患者的独立预测因素。本研究通过回顾性分析116例EGFR基因突变型合并脑转移的晚期非小细胞肺癌的相关临床数据, 发现该群患者接受埃克替尼的疗效良好。此外, 病理组织类型和EGFR基因状态是患者接受埃克替尼治疗后PFS和OS的独立预测因素。本研究中埃克替尼治疗肺癌脑转移患者最常见的不良反应有皮疹、皮肤干燥、腹泻等, 多为1度, 且患者均可耐受, 与文献^[13]报道类似。

本研究仍然存在一些不足之处, 主要是本研究属于回顾性研究, 资料的收集存在一定局限性, 可能对于研究结果存在一定系统偏倚。因此还需要今后开展大样本量的前瞻性随机对照临床试验加以证实。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
3. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(3): 355-367.
4. 许春伟, 王海艳, 吴永芳, 等. 2771例肺肿瘤临床病理特征分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(2): 173-184.
XU Chunwei, WANG Haiyan, WU Yongfang, et al. 2771 cases of clinicopathological analysis of pulmonary neoplasm[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(2): 173-184.
5. Bailon O, Chouahnia K, Augier A, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(4): 491-495.
6. Petrosyan F, Daw H, Haddad A, et al. Targeted therapy for lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(10): 1016-1021.
7. Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01)[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11): 2466-2470.
8. Li Z, Lu J, Zhao Y, et al. The retrospective analysis of the frequency of EGFR mutations and the efficacy of gefitinib in NSCLC patients with brain metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15suppl): e18065.
9. Shao L, Zhang B, He C, et al. Efficacy and safety of icotinib in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer after failure of chemotherapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(2): 266-271.
10. 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.
SONG Zhengbo, YU Xinmin, CAI Jufeng, et al. Efficacy of icotinib for advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR status identified[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2013, 16(3): 138-143.
11. 朱礼阳, 许春伟, 于忠和. 埃克替尼治疗37例晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(9): 1340-1344.
ZHU Liyang, XU Chunwei, YU Zhonghe. Analysis of icotinib on treatment of 37 cases of advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Pathol Res*, 2016, 36(9): 1340-1344.
12. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, et al. Brain metastases in locally advanced non-small cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis[J]. *Cancer*, 2002, 95(3): 605-612.
13. Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2004, 46(3): 357-360.

本文引用: 许春明, 许春伟, 朱有才, 黄章洲. 埃克替尼治疗EGFR突变型非小细胞肺癌脑转移的预后[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1435-1440. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.008

Cite this article as: XU Chunming, XU Chunwei, ZHU Youcai, HUANG Zhangzhou. Prognosis of icotinib for brain metastases in EGFR mutated non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1435-1440. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.008