

表皮生长因子受体基因突变状态对晚期肺腺癌 一线化疗效果的影响

张萍, 武晓楠, 聂鑫, 李旭, 艾斌, 李琳

(北京医院 国家老年医学中心肿瘤内科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 探讨表皮生长因子受体(EGFR)基因突变状态对晚期肺腺癌一线化疗疗效的影响。**方法** 收集晚期肺腺癌且一线接受了以铂类为基础双药化疗患者的临床资料,分析 EGFR 基因状态与化疗疗效、无进展生存时间之间的关系。**结果** 一线接受含铂双药化疗的患者 271 例,EGFR 基因野生型患者 192 例(70.8%),EGFR 基因敏感突变 79 例(29.2%)。EGFR 野生型和突变型一线化疗的客观有效率(RR)分别为 30.2%和 35.4%($P=0.524$)。疾病控制率(DCR)分别为 71.9%和 81.0%($P=0.292$)。EGFR 突变型和野生型肺腺癌患者一线化疗的 RR、DCR 相比,差异无统计学意义。EGFR 野生型中位无疾病进展生存时间(PFS)为 4.6 个月,EGFR 突变型为 5.3 个月,两组数据差异无统计学意义($P=0.299$)。**结论** 晚期肺腺癌 EGFR 基因突变状态对一线化疗的近期疗效及无进展生存期无明显影响。

[关键词] 肺肿瘤;受体,表皮生长因子;DNA 突变分析;药物治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.027

The influence of EGFR mutation status on first-line chemotherapy efficacy in advanced lung adenocarcinoma

Zhang Ping, Wu Xiaonan, Nie Xin, Li Xu, Ai Bin, Li Lin (Department of Oncology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

Corresponding author: Li Lin, Email: lilin_51@hotmail.com

[Abstract] **Objective** To explore the impact of EGFR gene status to the therapeutic effect of first-line chemotherapy in patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** We had collected the clinical data of patients with advanced lung adenocarcinoma and treated with first-line combined chemotherapy based on platinum. We had analyzed the relationship of EGFR gene status with chemotherapeutic effect and progression free survival time. **Results** Of all the 271 patients who received first-line chemotherapy with platinum-based drugs, 192 cases (70.8%) with wild EGFR gene, 79 cases (29.2%) with mutation EGFR gene. The objective response rates of wild and mutation EGFR were 30.2% and 35.4% respectively ($P=0.524$), disease control rates were 71.9% and 81.0%, respectively ($P=0.292$). The comparison of the RR and DCR of first-line chemotherapy in patients with EGFR mutation and wild lung adenocarcinoma was of no significant difference. The median progression free survival time of EGFR wild type was 4.6 months and that of EGFR mutation was 5.3 months, and there was no significant difference between these two types kinds of patients ($P=0.299$). **Conclusion** The impact of EGFR gene mutation to the short-term effect and progression free survival of first-line chemotherapy is not significant.

[Keywords] Lung neoplasms; Receptor, epidermal growth factor; DNA mutational analysis; Drug therapy

肺癌是世界范围内发病率及死亡率最高的恶性肿瘤。对于晚期或不可手术切除的非小细胞肺癌,铂类联合第三代化疗药物是标准的一线化疗方案,目前在临床工作中缺乏指导化疗药物选择的有效生物标志物。已知表皮生长因子受体(EGFR)基因敏感突变是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

(TKI)治疗的预测因子,虽然 EGFR-TKI 在 EGFR 突变型肺癌的有效率高达 70%,但大部分肺腺癌患者在治疗过程中仍需要化疗。本研究收集了 271 例 EGFR 基因状态已知并接受一线含铂双药联合化疗的晚期肺腺癌患者临床资料,分析 EGFR 突变状态与一线化疗近期疗效及无疾病进展生存的关系,探

作者简介:张萍,副主任医师,Email:zhangping990721@126.com

通信作者:李琳,主任医师,硕士生导师,Email:lilin_51@hotmail.com

讨 EGFR 基因状态对晚期肺腺癌化疗的预测意义,为临床进一步诊治提供更多数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院 2011 年 1 月至 2015 年 12 月收治经病理学确诊的初治晚期肺腺癌患者 406 例,一线接受以铂类药物为基础的双药联合化疗 271 例,均有采用 ARMS(amplification refractory mutation system)法检测的 EGFR 基因突变情况。患者的年龄为 29~70 岁,美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分≤2 分。根据 EGFR 突变状态对其临床结果进行分析。

1.2 检测方法 所有患者的 EGFR 基因突变均采用探针扩增阻滞突变系统 ARMS 方法,提取基因组 DNA 操作流程按 DNA 提取试剂盒(厦门艾德诊断有限公司)说明书进行。采用 ADxEGFR 突变检测试剂盒(厦门艾德诊断有限公司)检测 EGFR 基因突变情况,检测 EGFR 基因外显子 18-21 突变,实验具体操作步骤参照试剂盒说明书进行操作。

1.3 治疗方法及疗效评价 一线化疗方案采用化疗药物包括培美曲塞/吉西他滨联合顺铂/卡铂,根据患者具体情况制定。所有患者采用 3 周方案,2 周期后评价疗效,直到肿瘤进展或不能耐受的毒副作用而终止治疗,所有患者至少接受了 2 个周期的化疗,稳定或有效病例用至 4~6 周期。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)进行疗效评价,疗效评价分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。以有效率(RR)及疾病控制率(DCR)评价一线含铂药物化疗的近期疗效;以无疾病进展生存时间(PFS)来评价晚期肺腺癌患者一线化疗的近期生存情况。收集所有患者的相关临床资料、EGFR 突变状态、化疗疗效情况,分析 EGFR 突变状态与一线化疗疗效的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。EGFR 基因状态与化疗疗效之间的关系比较应用 χ^2 检验。两组无疾病进展生存时间建立 Kap-

lan-Meier 生存模型,组间比较应用 Logrank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 406 例晚期原发性肺腺癌患者中,EGFR 突变阳性患者为 205 例,突变率为 50.5%(205/406)。其中一线含铂双药化疗患者 271 例,EGFR 野生型患者 192 例,EGFR 敏感突变型患者 79 例。男性 159 例(56.9%),女性 112 例(43.1%),60 岁及以下患者 203 例(74.9%),60 岁以上患者 68 例(25.1%)。无吸烟史患者 148 例(54.6%),有吸烟史 123(45.4%);ECOG 评分 0~1 分 225 例(83.0%),2 分 46 例(17.0%);培美曲塞为基础化疗 192 例(70.8%),吉西他滨为基础化疗 79 例(29.2%)。两组患者在性别、年龄、吸烟史、ECOG 评分、化疗方案等方面临床特征见表 1。

2.2 EGFR 基因突变状态与化疗疗效的关系 EGFR 野生组患者 PR 58 例,有效率为 30.2%,EGFR 突变组患者 PR 28 例,有效率为 35.4%($P=0.524$),两组患者疾病控制率分别为 71.9% 和 81.0%($P=0.292$)。EGFR 突变组的 RR 及 DCR 均高于野生型患者,但均差异无统计学意义,见表 2。

2.3 EGFR 基因突变状态与无疾病进展生存时间的关系 EGFR 野生组中位 PFS 4.6 个月,EGFR 突变组中位 PFS 5.3 个月,EGFR 突变组的 PFS 稍长于 EGFR 野生组患者,但两组数据差异无统计学意义(Logrank 检验, $\chi^2=0.733,P=0.392$)。见图 1。

3 讨论

虽然肺癌靶向治疗药物层出不穷,但化疗仍然是晚期肺癌不可或缺的治疗手段。含铂双药方案为晚期非小细胞肺癌标准化疗方案,临床一直在探索生物标志物来预测化疗疗效^[1-2]。EGFR 基因突变是 EGFR-TKI 的明确疗效预测因子^[3],本研究拟探索 EGFR 基因突变状态对本组肺腺癌患者化疗疗效的影响。

表 1 两组患者在性别、年龄、吸烟史、ECOG 评分、化疗方案等方面临床特征[例(%)]

组别	例数	性别		年龄		吸烟		ECOG 评分		化疗方案	
		男	女	≤60	>60	无	有	0~1 分	2 分	PEM 组	GEM 组
EGFR -	192	114(59.4)	78(40.6)	145(75.5)	47(24.5)	99(51.6)	93(48.4)	162(84.4)	30(15.6)	145(75.5)	47(24.5)
EGFR +	79	45(57.0)	34(43.0)	58(73.4)	21(26.6)	49(62.0)	30(38.0)	63(79.7)	16(20.3)	55(69.6)	24(30.4)
χ^2 值		0.134		0.132		2.472		0.851		1.008	
P 值		0.714		0.717		0.116		0.356		0.315	

表 2 EGFR 基因突变状态对晚期肺腺癌
一线化疗效果的影响[例(%)]

组别	例数	PR	DCR
EGFR -	192	58 (30.2)	138 (71.9)
EGFR +	79	28 (35.4)	64 (81.0)
χ^2 值		0.708	2.462
P 值		0.400	0.117

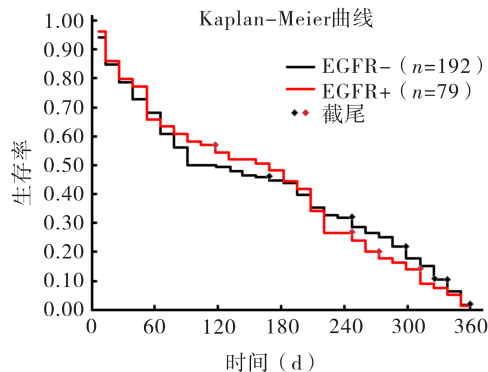


图 1 EGFR 野生组和 EGFR 突变组的 PFS 生存曲线

在 271 例既往 EGFR 状态明确的晚期肺腺癌患者中,EGFR 野生型患者一线接受含铂双药化疗的有效率为 30.2%,EGFR 突变组有效率为 35.4% ($P=0.524$),EGFR 突变组的 RR 稍高于野生型患者,但差异无统计学意义,与 Park 等^[4]研究结果一致。IPASS 研究亚组结果^[5]分析显示,在亚裔不吸烟的肺腺癌患者中,应用紫杉醇联合卡铂的方案化疗,EGFR 突变患者化疗的客观缓解率似乎优于野生型患者,但差异也无统计学意义。目前也有研究^[6]显示应用含铂双药的方案化疗与 EGFR 基因突变 EGFR-TKI 耐药后是否出现 T790M 亦无相关性。于瑞莲等^[7]研究发现 EGFR 基因突变状态与化疗疗效无明显相关性,但 ALK 融合基因的患者有效率更高。同时也有研究报道^[8-9]晚期非小细胞肺癌患者中,EGFR 突变组一线接受化疗的有效率明显高于野生型患者。是否是 EGFR 等基因状态影响 DNA 损伤修复,进而影响化疗药物的疗效有待进一步探讨^[10]。本组患者 EGFR 野生型疾病控制率为 71.9%,EGFR 突变型为 81.0% ($P=0.292$),EGFR 突变组的 DCR 也稍高于野生型患者,但差异无统计学意义。Okamoto 等^[11]在培美曲塞联合卡铂一线治疗肺腺癌中也发现,EGFR 野生型和突变型患者的 DCR 差异无统计学意义。也有不少研究^[12-13]显示野生型和突变型的疾病控制率差异有统计学意义。

本组 EGFR 突变患者的 PFS 为 4.6 个月,与 EGFR 野生型患者的 4.3 个月比,差异无统计学意义 ($P=0.299$)。在 IPASS 的回顾性数据亚组分析中,EGFR 突变患者和野生型患者 PFS 分别为 6.3 个月和 5.5 个月,差异无统计学意义。有 Meta 分析^[14]提示晚期非小细胞肺癌 EGFR 基因突变患者 PFS 和 OS 并没有显著延长。但曾有研究^[15]非小细胞肺癌表明 EGFR 突变与进展期肺癌一线化疗疗效无关,但化疗后有更长的 PFS,另外也有研究^[16-17]进一步分析认为 EGFR19 缺失突变化疗 RR 和 PFS 更好。

文献^[18]中也有报道含铂两药联合化疗,EGFR 突变患者疗效好于野生型,但如果是培美曲塞单药,就看不到差别。甚至还有研究发现 EGFR 突变会降低某些化疗药的敏感性,采用多西他赛化疗有效率更低^[19]。朱军等^[20]报道 EGFR 基因状态明确的 NSCLC 患者一线化疗,EGFR 基因突变患者与 EGFR 野生型患者的疾病控制率差异无统计学意义,但 EGFR 野生型反而较突变型 PFS 更长。

由此看来,EGFR 基因突变是否能给患者带来化疗疗效的获益,研究结论尚不统一。EGFR 基因突变状态尚不能有效预测化疗疗效,期待更多的前瞻性临床试验及循证医学证据来了解 EGFR 基因突变状态与化疗疗效的内在关系,更需要进一步探索其他化疗疗效预测因子,以提高化疗疗效,优化个体化化疗。

参考文献

- [1] HUANG SJ, WANG YF, JIN ZY, et al. Role of ERCC1 variants in response to chemotherapy and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer [J]. Tumor Biol, 2014, 35 (5) : 4023-4029.
- [2] ZHANG HL, RUAN L, ZHENG LM, et al. Association between class III β -tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Lung Cancer, 2012, 77 (1) : 9-15.
- [3] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EORTAC) : a multicentre, openlabel, randomized phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13 (3) : 239-246.
- [4] PARK JH, LEE SH, KEAM B, et al. EGFR mutations as a predictive marker of cytotoxic chemotherapy [J]. Lung

- Cancer, 2012, 77(2):433-437.
- [5] MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10):947-957.
- [6] YOSHIDA T, KURODA H, OYA Y, et al. Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy according to T790M mutation status in EGFR-positive non-small cell lung cancer patients after initial EGFR-TKI failure[J]. Lung Cancer, 2017, 109(1):89-91.
- [7] 于瑞莲, 李宏敏, 安宁. 晚期肺腺癌患者相关基因状态对培美曲塞疗效影响的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(6):36-38.
- [8] FANG S, WANG ZH, GUO J, et al. Correlation between EGFR mutation status and response to first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Onco Targets and Therapy, 2014, 7(7):1185-1193.
- [9] KALIKAKI A, KOUTSOPOULOS A, HATZIDAKI D, et al. Clinical outcome of patients with non-small cell lung cancer receiving front-line chemotherapy according to EGFR and K-RAS mutation status[J]. Lung Cancer, 2010, 69(1):110-115.
- [10] YANG JC, SRIMUNINIMIT V, AHN MJ, et al. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian never-smoker patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer; final overall survival results from a randomized phase 3 study[J]. J Thorac Oncol, 2015, 11(3):370-379.
- [11] OKAMOTO I, AOE K, KATO T, et al. Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. Invest New Drugs, 2013, 31(5):1275-1282.
- [12] 张晶, 吴标, 蒋侃, 等. EGFR 基因状态对晚期非小细胞肺癌一线化疗的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(9):1392-1394.
- [13] 秦娜, 张权, 王敬慧, 等. EGFR 基因状态与晚期非小细胞肺癌患者一线化疗疗效的关系[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(3):131-137.
- [14] ZHANG Q, DAI HH, DONG HY, et al. EGFR mutations and clinical outcomes of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2014, 85(3):339-345.
- [15] WU MN, ZHAO J, SONG SW, et al. EGFR mutations are associated with prognosis but not with the response to front-line chemotherapy in the Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010, 67(3):343-347.
- [16] HONMA HN, PERROUD MW JR, LEME MS, et al. EGFR activating mutations and their association with response to platinum-doublet chemotherapy in Brazilian non-small cell lung cancer patients[J]. Target Oncol, 2014, 9(4):389-394.
- [17] FANG S, WANG Z, GUO J, et al. Correlation between EGFR mutation status and response to first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2014, 1(7):1185-1193.
- [18] JIANG XL, YANG B, LU JQ, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma patients with different EGFR genotypes[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2):861-869.
- [19] YOSHIMASU T, OURA S, OHTA F, et al. Epidermal growth factor receptor mutations are associated with docetaxel sensitivity in lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(10):1658-1662.
- [20] 朱军, 张洁, 陈墨, 等. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体突变阴性患者化疗疗效分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(5):386-388.

(收稿日期:2017-12-27)