

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.034

EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者化疗 和靶向治疗疗效的对比研究 *

王 婷 马惠文[△] 王东林 李代蓉 余慧青 王思雄 王恩文

(重庆市肿瘤医院 / 研究所 / 癌症中心, 肿瘤内科 重庆 400030)

摘要 目的: 研究化疗和靶向治疗对 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者的临床疗效和患者生存率的影响。**方法:** 选择 2012 年 1 月~2016 年 1 月在重庆市肿瘤医院治疗的 95 例 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变的肺腺癌患者, 按患者治疗方式不同分为化疗组(n=54)和靶向组(n=41)。化疗组患者采用一线化疗药物进行治疗, 靶向组患者采用 EGFR 基因靶向制剂进行治疗。在完成一个周期治疗后, 比较两组患者的近期疗效及治疗过程中不良反应的发生情况。对患者进行为期 1 年的随访, 比较其生存情况。**结果:** (1) 化疗组患者治疗后临床总有效率为 92.59%(50/54), 靶向组总有效率为 73.17%(30/41), 化疗组显著高于靶向治疗组(P=0.010)。(2) 化疗组不良反应发生率为 25.93%(14/54), 靶向治疗组则为 19.51%(8/41), 组间比较差异无统计学意义(P=0.463)。(3) 在随访过程中, 化疗组患者有 18 例死亡, 36 例存活, 患者生存率为例 66.67%; 靶向组患者有 24 例死亡, 17 例存活, 患者生存率为 41.46%, 化疗组生存率显著高于靶向治疗组(P=0.014)。**结论:** 对于 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者而言, 采用化疗治疗的疗效明显优于靶向治疗, 且二者安全性相当, 化疗治疗的患者预后较靶向治疗者更好。

关键词: EGFR 基因; 基因突变; 肺腺癌; 临床疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)02-348-04

A Comparative Study on the Clinical Efficacy of Chemotherapy and Targeted Therapy for Lung Adenocarcinoma Patients with EGFR Gene 21 Exon L858R Mutation*

WANG Ting, MA Hui-wen[△], WANG Dong-lin, LI Dai-rong, YU Hui-qing, WANG Si-xiong, WANG En-wen

(Department of oncology, Chongqing Cancer Hospital/Institute/cancer center, Chongqing, 400030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of chemotherapy and targeted therapy on the clinical efficacy and survival rate of lung adenocarcinoma patients with EGFR gene 21 exon L858R mutations. **Methods:** A total of 95 cases of lung adenocarcinoma patients with EGFR gene 21 exon L858R mutation treated in the Chongqing Cancer Hospital from January 2012 January 2016 were divided into the chemotherapy group (n=54) and target group (n=41) according to the treatment of patients. Patients in the chemotherapy group received first-line chemotherapy, and the target group was treated with the EGFR gene targeting agent. After a cycle of treatment, the short-term efficacy and the incidence of adverse reactions during the treatment were compared between two groups. The patients were followed up for 1 year to compare their survival. **Results:** (1) the total effective rates of chemotherapy group and target group were 92.59% (50/54) and 73.17% (30/41), which was significantly higher in the chemotherapy group than that of the targeted therapy group (P=0.010). (2) the incidence of adverse reactions was 25.93% (14/54) in the chemotherapy group and 19.51% in the targeted therapy group (8/41). There was no significant difference between the two groups (P=0.463). (3) during follow-up, 18 cases in the chemotherapy group died, 36 cases survived, the survival rate was 66.67% cases; 24 cases in the targeted patients died, 17 cases survived, the survival rate was 41.46%, which was significantly higher than that in chemotherapy group (P=0.014). **Conclusion:** The curative effect of chemotherapy is obviously superior to the target chemotherapy in the treatment of lung adenocarcinoma patients with EGFR gene 21 exon L858R mutations, both methods have equal safety.

Key words: EGFR gene; Gene mutation; Lung adenocarcinoma; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)02-348-04

前言

肺癌是目前临床上常见高发的一类恶性肿瘤, 早期诊断特征不明显, 多数患者发现时已属晚期, 患者的病死率极高。肺癌

* 基金项目: 中国癌症基金会北京希望马拉松专项资金资助(LC2016W04)

作者简介: 王婷(1984-), 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤的靶向治疗及姑息治疗, 电话: 18696511294, E-mail: 86584672@qq.com

[△] 通讯作者: 马惠文(1973-), 研究方向: 呼吸消化肿瘤的化疗以及靶向治疗, 电话: 02365075648, E-mail: 851487103@qq.com

(收稿日期: 2017-06-06 接受日期: 2017-06-30)

在临床上多采取化疗药物治疗,推荐使用含铂药物联合其他细胞毒性药物^[1-3]。而对于 EGFR 基因突变肺腺癌患者,采用表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂进行靶向给药治疗也具有一定的疗效,进一步的深入显示 EGFR 基因突变又可分为 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变,采用靶向制剂治疗 19 外显子缺失突变的肺腺癌患者的临床效果高于 21 外显子 L858R 突变者^[4,5]。对于 21 外显子 L858R 突变肺癌患者,采用顺铂化疗患者生存期较阿法替尼靶向治疗更长。因此,目前对于 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者化疗与靶向治疗方案的选择存在争议^[6-8]。为此,本研究选择重庆市肿瘤医院收治的 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者,比较其临床疗效、安全性及对患者预后的影响,现报道如下。

1 研究方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 1 月~2016 年 1 月期间在重庆市肿瘤医院进

行治疗的 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者 95 例为研究对象,其中男性患者 51 例,女性患者 44 例,患者年龄 39~78 岁,平均年龄(58.92±10.36)岁,患者 ECOG 评分为 0~3 分,平均为(1.42±0.21)分,肺腺癌分期为 III B 期 31 例,IV 期 64 例。纳入标准^[9,10]:(1)经病理学检查确诊为肺腺癌,采用基因测序法确诊患者为 EGFR 基因呈 21 外显子突变;(2)III B 期或 IV 期,ECOG 评分 <3 分;(3)随访信息完整可查,有完整的 CT、MRI 影像学资料;(4)能够耐受本研究药物的治疗;(5)签署知情同意书,研究方案经伦理学委员会批准。排除标准:(1)经诊断为非 EGFR 基因呈 21 外显子突变肺腺癌患者;(2)不能耐受本研究的治疗药物;(3)有严重的心肝肾功能不全;(4)合并全身其他的恶性肿瘤。将上述符合要求的患者按治疗方式不同分为化疗组(n=54)和靶向组(n=41),化疗组患者采用一线的化疗药物治疗,靶向组患者采用靶向治疗药物治疗。两组患者在性别、年龄、分期、ECOG 评分等一般资料比较无统计学差异,具有可比性,见下表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data between the two groups

Groups	n	Gender		Age (age)	Stages		ECOG
		Male	Female		III B	IV	
Chemotherapy group	54	26	28	60.12±11.28	18	36	1.47±0.28
Targeting group	41	25	16	58.61±10.02	13	28	1.38±0.25
P	-	0.337		0.500	0.867		0.108

1.2 治疗方法

化疗组患者给予一线化疗药物进行治疗,具体采用紫杉醇联合顺铂进行治疗,给药方法为:患者于第 1 天采用紫杉醇注射液(Hospira Australia Pty Ltd,规格:30 mg;5 mL) 150 mg/m²,加入 0.9%氯化钠注射液 500 mL 中,静脉滴注 3 h 以上。间隔 3 h 以后采用注射用顺铂(云南生物谷药业股份有限公司,规格:20 mL:20 mg),给药剂量为 75 mg/m²,加入 0.9%氯化钠注射液 500 mL 中静脉滴注,以 21 天为 1 个周期。

靶向组患者采用靶向制剂进行治疗,具体应用的是吉非替尼(AstraZeneca UK Limited,规格:0.25 g)进行口服给药,给药剂量为 1 日 1 次,采用空腹或者与食物同服,连续口服给药 4 周为 1 个治疗周期。

1.3 评价方法

在治疗周期结束后对两组患者的近期疗效进行比较,疗效判断标准按实体瘤治疗的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST)进行。(1)完全缓解(CR):患者的肿瘤病灶消失持续 4 周以上;(2)部分缓解(PR):患者肿

瘤病灶减少 50%以上并持续 4 周;(3)稳定(SD):患者肿瘤病灶未减小或者减少 20%以内;(4)进展(PD):患者肿瘤病灶增大或者出现新的病灶。临床治疗的总有效率=CR%+PR%+SD%。对两组患者治疗过程中出现的不良反应进行统计比较。对两组患者治疗后进行为期 1 年的随访观察,对两组患者的生存时间和生存率进行观察比较。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 对数据进行分析处理,计量资料采用均数±标准差表示,以 t 检验进行组间比较,计数资料以例数或百分率表示,以卡方检验进行组间比较分析。当 P<0.05 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

化疗组患者治疗后临床总有效率为 92.59%(50/54),靶向组总有效率为 73.17%(30/41),化疗组疗效显著高于靶向治疗组(P=0.010),如下表 2 所示。

表 2 两组患者近期疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the short-term efficacy between two groups of patients[n (%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Chemotherapy group	54	22(40.74)	15(27.78)	14(25.93)	4(7.41)	50(92.59)
Targeting group	41	14(34.15)	9(21.95)	7(17.07)	11(26.83)	30(73.17)
P		0.010				

2.2 两组患者治疗中不良反应发生率比较

两组患者在治疗过程中出现的主要不良反应有恶心呕吐、肝肾功能异常、中性粒细胞减少、消化道反应等,其中化疗组患

者不良反应发生率为 25.93%(14/54),靶向组则为 19.51%(8/41),组间比较无统计学差异($P=0.463$),如下表 3 所示。

表 3 两组患者治疗中不良反应发生率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups of patients[n(%)]

Groups	n	Nausea and vomiting	Dysfunction of liver and kidney	Neutrophil depletion	Digestive tract reaction	Total incidence
Chemotherapy groups	54	5(9.26)	3(5.56)	4(7.41)	2(3.70)	14(25.93)
Targeting group	41	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	4(9.76)	8(19.51)
P						0.463

2.3 两组患者生存率比较

在随访过程中,化疗组患者有 18 例死亡,36 例存活,患者生存率为 66.67%,靶向组患者有 24 例死亡,17 例存活,患者生存率为 41.46%,化疗组生存率显著高于靶向治疗组($P=0.014$)。

3 讨论

肺癌是目前临床上常见高发的一类恶性肿瘤疾病,组织学分类主要有非小细胞肺癌(NSCLC)(80%)和小细胞肺癌(SCLC)(20%)两大类,NSCLC 主要包括腺癌($\geq 40\%$)、鳞癌(30%)、大细胞癌(10%)等等。肺癌的治疗在临床上多采取化疗药物治疗,推荐使用含铂药物联合其他细胞毒性药物进行化疗,但效果并不尽如人意。

研究表明肺癌的发病与患者体内的 EGFR、k-RAS、ALK、c-MET 等基因有密切关系,这些驱动基因是导致肺癌发生、发展的关键分子事件。其中,EGFR 基因突变率高达 17%,其突变的主要区域发生在编码为 18,21 外显子区,分为常见突变(19del 和 L858R)和罕见突变两种主要类型。外显子 19 区和 21 区的 L858R 突变是目前发现最为常见的两组,其所占比例约为所有 EGFR 突变数 85%~90%左右。外显子 19 区的突变主要是编码的第 747 和 752 位密码子的碱基配对缺失,这种缺失突变造成 EGFR 蛋白中氨基酸序列丢失并改变了受体酪氨酸激酶 ATP 结合槽的角度,从而使细胞对 EGFR-TKIs 治疗敏感性增加。然而不同与 19 区的外显子突变,L858R 突变则主要是第 858 位密码子的点突变,出现 T 碱基向 G 碱基的转换,从而造成了 EGFR 蛋白中的该位点所表达的的亮氨酸转变为精氨酸,此种突变造成的碱基结构改变也会使得细胞对 EGFR-TKI 的治疗敏感性增加。目前临床研究普遍认为对于 19、21 外显子突变造成的肺腺癌的治疗首选采用的 EGFR-TKI 作为一线治疗方案,而外致病机制不同的外显子 20 区的突变为 T790M 为耐药性突变,则不推荐使用一线的靶向制剂治疗。然而,对于没有检测到有效驱动基因所致突变的肺腺癌患者,采用含铂联合其他化疗药物的化疗治疗仍然是肺腺癌患者一线首选治疗方案。对于以上研究的基因突变的结果,在相关的动物实验已经证实,由于以上这些基因突变因素的驱动,导致了肺癌肿瘤的发生发展^[11,12]。其中以 EGFR 基因突变率最高,根据突变基因的位置不同又可以主要分为 21 外显子和 19 外显子的基因突变两个亚型。研究表明,对于 19 外显子缺失突变的肺腺癌患者对酪

氨酸激酶的敏感性增加,采用 EGFR-TKIs 靶向制剂的治疗效果更好^[13,14]。而对于 21 外显子 L858R 突变肺癌患者来说,其 L858R 突变的方式是由于第 858 位的密码子呈点对点式突变,导致此位点的 T 碱基向 G 碱基转换,使得 EGFR 基因蛋白中该位点酪氨酸转变成精氨酸,导致对肺癌细胞对 EGFR-TKI 靶向治疗的敏感性降低,为此对于 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者采用靶向治疗得效果不如含铂制剂的联合化疗方案的效果^[15-17]。

也有研究表明 EGFR-TKI 靶向治疗外显子 19del 突变和 L858R 突变的患者,两组患者间在 PFS 的比较上有较为显著的差异,提示外显子 19 区突变与 L858R 突变对于 TKI 反应可能存在一定的差异性。目前的临床研究并没有单独列出 EGFR 基因的不同突变位点,并对患者化疗治疗与靶向制剂治疗进行疗效评估的对比研究,其原因可能是在于存在 L858R 突变亚组对 TKI 治疗敏感性较低,且存在着相比于化疗治疗的效果较差的风险。

本研究比较了 68 例 L858R 突变肺腺癌患者一代 TKI 靶向治疗与化疗疗效,目的在于评估在 L858R 突变亚组中 TKI 治疗与化疗治疗的差异。在两组患者基线资料平行的前提下,化疗组患者的近期疗效的总有效率显著高于靶向治疗的患者,化疗组患者在完全缓解率、稳定率等均高于靶向治疗组患者,表明对于 21 外显子 L858R 突变的肺癌患者,化疗效果更优于靶向治疗,主要原因是由于 L858R 基因位点的突变降低了对酪氨酸激酶靶向制剂的敏感性,并且 L858R 的突变还会导致 EGFR-TKI 获得性耐药基因的产生,而耐药性基因的出现大大降低了靶向制剂的疗效^[18-20]。另外一点,由于有 80%的 L858R 突变与 EGFR-TKI 获得性耐药相关的基因突变 T790M 共存,导致耐药基因的出现,使靶向治疗药物难以发挥正常作用,这一特点可能导致 L858R 突变患者对 EGFR-TKI 治疗反应性差甚至不及传统双药联合化疗。从治疗过程出现的不良反应来看,相比于靶向制剂的治疗,化疗药物的应用并未显著增加患者的不良反应,说明化疗治疗的安全性有保证。在患者生存率方面,化疗组也显示出了明显的优势,这是因为化疗药物的应用杀死和抑制癌细胞的效果更为明显。

综上所述,对于 EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者而言,采用化疗治疗的疗效明显优于靶向治疗,且二者安全性相当,化疗治疗的患者预后较靶向治疗者更好。

参考文献(References)

- [1] 刘萌, 江辉, 蔡洪庆, 等. 肺腺癌 EGFR 基因 19、21 号外显子突变分析[J]. 国际遗传学杂志, 2016, 39(4): 175-181
Liu Meng, Jiang Ye, Cai Hong-qing, et al. Lung adenocarcinoma EGFR 19 gene, exon 21 mutation analysis of [J]. International Journal of genetics, 2016, 39 (4): 175-181
- [2] 孔蕴源, 吕小林, 江梅, 等. 江西地区非小细胞肺癌 EGFR 基因突变分析[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(5): 557-560
Kong Yun-yuan, Lv Xiao-lin, Jiang Mei, et al. Mutation analysis of EGFR gene in non-small cell lung cancer in Jiangxi area [J]. Experimental and laboratory medicine, 2016, 34 (5): 557-560
- [3] 谢亚琳, 梁继珍, 苏宁. 吉非替尼与厄洛替尼在 EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者一线治疗中的疗效比较 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(3): 446-449
Xie Ya-lin, Liang Ji-zhen, Su Ning. Gefitinib efficacy of erlotinib on EGFR gene mutations in patients with advanced NSCLC line in the treatment of [J]. Journal of Southern Medical University, 2015, 35 (3): 446-449
- [4] Wang Y, Li R Q, Ai Y Q, et al. Exon 19 deletion was associated with better survival outcomes in advanced lung adenocarcinoma with mutant EGFR treated with EGFR-TKIs as second-line therapy after first-line chemotherapy: a retrospective analysis of 128 patients [J]. Clinical and Translational Oncology, 2015, 17(9): 727-736
- [5] 韦文娥, 利基林, 宁淑芳, 等. EGFR 19-del 和 L858R 突变型 NSCLC 患者预后比较[J]. 山东医药, 2016, 56(17): 22-25
Wei Wen-e, Li Ji-lin, Ning Shu-fang, et al. EGFR 19-del and L858R mutant NSCLC prognosis [J]. Shandong medicine, 2016, 56 (17): 22-25
- [6] 周双才. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变状态与中医体质的相关性研究[D]. 福建中医药大学, 2015
Zhou Shuang-cai. Correlation between the mutation status of EGFR gene and the constitution of Chinese medicine in non-small cell lung cancer[D]. University of traditional Chinese medicine, Fujian, 2015
- [7] 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
Qin Na, Zhang Quan, Wang Jing-hui, et al. The relationship between the status of EGFR gene and the efficacy of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J lung cancer, 2015, 18 (3): 131-137
- [8] Yang Y, Yang Y, Zhou X, et al. EGFR L858R mutation is associated with lung adenocarcinoma patients with dominant ground-glass opacity[J]. Lung Cancer, 2015, 87(3): 272-279
- [9] 金波, 张岩巍, 韩宝惠, 等. EGFR 敏感突变的晚期肺腺癌一线化疗与吉非替尼联合治疗的随机对照研究[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25 (10): 761-767
Jin Bo, Zhang Yan-wei, Han Bao-hui, et al. Randomized controlled study of combination therapy of first-line chemotherapy and gefitinib in advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutation[J]. Chinese Journal of cancer, 2015, 25(10): 761-767
- [10] 罗萌, 徐瑜, 胡义德. EGFR 基因 21 外显子 L858R 突变肺腺癌患者化疗和靶向治疗疗效的回顾性分析[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2017, 10(1): 20-24
Luo Meng, Xu Yu, Hu Yi-de. Retrospective analysis of the effect of chemotherapy and targeted therapy on L858R gene mutation of 21 exon EGFR gene in lung adenocarcinoma [J]. Chinese Journal of pulmonary diseases, electronic edition, 2017, 10 (1): 20-24
- [11] 刘冰, 刘毅, 刘雪, 等. 264 例肺腺癌患者 EGFR 基因突变及 TKI 类药物临床疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(4): 378-380
Liu Bing, Liu Yi, Liu Xue, et al. Analysis of EGFR gene mutation and clinical efficacy of TKI in 264 cases of lung adenocarcinoma [J]. Journal of Third Military Medical University, 2015, 37 (4): 378-380
- [12] Otsuka T, Mori M, Yano Y, et al. Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors in Japanese Patients with Non-small Cell Lung Cancer Harboring Minor Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: Results from a Multicenter Retrospective Study (HANSHIN Oncology Group 0212) [J]. Anticancer Research, 2015, 35 (7): 3885-3891
- [13] Gow C, Chang H, Lim C, et al. Comparable clinical outcomes in patients with HER2 mutant and EGFR mutant lung adenocarcinomas [J]. Genes Chromosomes & Cancer, 2017, 56(5):373-379
- [14] 龚竹, 邹国荣, 曹小龙, 等. 肺腺癌 EGFR 突变患者一线化疗与靶向治疗生存分析[J]. 海南医学, 2016, 27(3): 367-370
Gong Zhu, Zou Guo-rong, Cao Xiao-long, et al. Survival analysis of first line chemotherapy and target therapy in patients with lung adenocarcinoma EGFR mutation [J]. Hainan Medical University, 2016, 27(3): 367-370
- [15] Watanabe M, Kawaguchi T, Isa S I, et al. Ultra-Sensitive Detection of the Pretreatment EGFR T790M Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with an EGFR-Activating Mutation Using Droplet Digital PCR[J]. Clinical Cancer Research, 2015, 75(15): 279-291
- [16] Nishiyama A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Retrospective efficacy and safety analyses of erlotinib, pemetrexed, and docetaxel in EGFR -mutation-negative patients with previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2015, 89 (3): 301-305
- [17] 段惠洁, 王秀丽, 赵兵. EGFR 基因 19 和 21 外显子突变的晚期非小细胞肺癌一线化疗治疗的疗效比较 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 23(24): 2623-2625
Duan Hui-jie, Wang Xiu-li, Zhao Bing. Comparison of the efficacy of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with mutations in exon 19 and 21 of EGFR gene [J]. Journal of modern Chinese medicine and Western medicine, 2015, 23(24): 2623-2625
- [18] Izumi H, Touge H, Igishi T, et al. Favorable effect of the combination of vinorelbine and dihydropyrimidine dehydrogenase-inhibitory fluoropyrimidine in EGFR-mutated lung adenocarcinoma: Retrospective and in vitro studies [J]. International Journal of Oncology, 2015, 46(3): 989-998
- [19] Togashi Y, Hayashi H, Okamoto K, et al. Chronic nicotine exposure mediates resistance to EGFR-TKI in EGFR -mutated lung cancer via, an EGFR signal[J]. Lung Cancer, 2015, 88(1): 16-23
- [20] 魏树芳. EGFR 19 和 21 外显子突变的晚期非小细胞肺癌的临床特征及对 EGFR-TKIs 的效果比较[D]. 吉林大学, 2015
Wei Shu-fang. EGFR 19 and exon 21 mutations of the clinical features of advanced non-small cell lung cancer and the effect of EGFR-TKIs[D]. Jilin University, 2015