

EGFR突变状态对III期非鳞非小细胞肺癌患者放化疗近期疗效和长期生存的预测价值

李付海 白桦 李夏南 吴梅娜 余荣 石安辉 尹丽 王洁 朱广迎

【摘要】 背景与目的 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变状态与III期非小细胞肺癌放化疗近期疗效和生存的关系是目前临床研究热点。本研究旨在探讨EGFR突变状态与III期非鳞非小细胞肺癌放化疗疗效的关系。方法 本研究共计入组187例III期非鳞非小细胞肺癌患者, 其中87例能够评估放化疗近期疗效和2年生存率, 128例患者适合评估一线化疗疗效。采用变性高效液相色谱法检测EGFR基因突变状态。结果 EGFR突变阳性患者对联合放化疗的客观缓解率为84.6% (33/39), 明显高于EGFR突变阴性患者56.3% (27/48) ($P=0.004$)。2年生存率EGFR突变阳性患者为53.8% (21/39), EGFR突变阴性患者为50% (24/48), 两组在长期生存方面无统计学差异 ($P=0.871$)。结论 在III期非鳞非小细胞肺癌中, EGFR突变预示更高的放化疗近期疗效, 与生存期无关。

【关键词】 肺肿瘤; 放化疗; EGFR; 突变

【中图分类号】 R734.2

Role of EGFR Mutation Status in Patients with Stage III Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated with Chemoradiotherapy

Fuhai LI¹, Hua BAI², Xia'nan LI¹, Meina WU², Rong YU¹, Anhui SHI¹, Li YIN¹, Jie WANG², Guangying ZHU¹

¹Department of Radiation Oncology; ²Department of Thoracic Medical Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Jie WANG, E-mail: wangjie_cc@yahoo.com;

Guangying ZHU, E-mail: zgypu@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Background and objective** The presence of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations is predictive of a better response to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) and initial chemotherapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). The aim of this study is to analyze the association between the EGFR mutations and the outcome of combined chemoradiotherapy in stage III non-squamous NSCLC. **Methods** Patients with stage III non-squamous NSCLC whose EGFR mutation status had been identified were retrospectively analyzed. The response of 87 patients to combined chemoradiotherapy, the two-year survival rate, and the response of 128 patients to initial chemotherapy were evaluated. **Results** The response rate to combined chemoradiotherapy was 84.6% (33/39) in EGFR mutation-positive patients, significantly higher than the 56.3% (27/48) response rate in EGFR mutation-negative patients ($P=0.004$). Two-year survival rates were 53.8% and 50% in EGFR mutation-positive and mutation-negative patients, respectively. There was no significant difference in the overall survival for both patient groups. The overall response rate to initial chemotherapy was 34.5% (19/55) in EGFR mutation-positive patients, compared with the 21.9% (16/73) response rate in EGFR mutation-negative patients. **Conclusion** EGFR mutation-positive status can predict better response to combined chemoradiotherapy, but is not associated with overall survival in patients with stage III non-squamous NSCLC.

【Key words】 Lung neoplasms; Chemoradiotherapy; EGFR; Mutation

This study was supported by the grants from the National Natural Science Foundation of China (to Guangying ZHU)(No.30870738) and Technology Plan Subject Fund of Beijing (to Jie WANG)(No.Z090507017709015).

本研究受国家自然科学基金 (No.30870738) 和北京市科技计划课题基金 (No.Z090507017709015) 部分资助

作者单位: 100142 北京, 北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 放射治疗科 (李付海, 李夏南, 余荣, 石安辉, 尹丽, 朱广迎); 胸部肿瘤内科 (白桦, 吴梅娜, 王洁) (通讯作者: 王洁, E-mail: wangjie_cc@yahoo.com; 朱广迎, E-mail: zgypu@yahoo.com.cn)

在世界范围肺癌是首位的癌症致死原因^[1]，在中国肺癌的发病率和死亡率也均居首位^[2]。肺癌包括非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌两大类，其中85%为NSCLC^[3-5]。传统上NSCLC包括鳞癌和非鳞癌（non-squamous carcinoma, NSC），NSC又包括腺癌、大细胞癌及其它类型^[6]，约占肺癌总数的50%-60%^[5]。

联合放化疗是当前不可切除的III期NSCLC的主要治疗手段，与序贯放化疗相比，同步放化疗的有效率更高、生存期更长^[7]。研究^[8-10]显示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）对伴有EGFR激活突变（外显子19缺失和外显子21突变）的晚期NSC患者有效率更高，EGFR突变的晚期肺腺癌患者对一线化疗的有效率更高^[8]。

对于III期NSC患者EGFR突变是否与放化疗近期疗效和长期生存相关，目前尚不清楚。本研究旨在探讨EGFR突变状态与联合放化疗近期疗效和长期生存的关系。

1 材料与方法

1.1 患者资料 对187例EGFR突变状态明确的III期NSC患者进行回顾性分析。其中87例患者可评估放化疗疗效和2年生存率，患者均接受了含铂方案化疗及同步或序贯胸部放疗，同时满足以下入选标准：病理学证实的NSC，有可测量的病灶，一般状态评分0分-1分，≤75岁，无不可控制的糖尿病或其它严重的疾病或并发症。128例患者适合评估一线化疗疗效。

1.2 EGFR突变检测 报道^[11]显示循环血液中存在肿瘤细胞来源的游离DNA。本研究检测标本为外周血游离DNA或肿瘤组织，EGFR突变检测采用变性高效液相色谱分析法^[12]。

1.3 评估方法 疗效评价采用实体瘤疗效评价标准^[13]。总生存期定义为自病理确诊日期至死亡或末次随访。EGFR突变定义为外显子19缺失突变和/或外显子21置换突变，不含这两种突变者定义为EGFR野生型。

1.4 统计学分析 采用SPSS软件进行统计分析，率的比较采用卡方检验。采用Logistic回归多因素分析评价放化疗疗效和基线特征之间的关系。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并接受Log-rank检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料 截至2011年1月，共有187例III期非鳞非

小细胞肺癌患者EGFR突变状态明确，EGFR总突变率为40.6%（76/187），女性（46.2%，42/91）高于男性（35.4%，34/96），不吸烟者（45%，49/109）高于吸烟者（34.6%，27/78），体重下降<5%者（43.7%，73/167）高于体重下降≥5%者（15%，3/20）。其中87例患者能够评估放化疗疗效和2年生存率，EGFR突变患者39例，EGFR野生型患者48例（表1）。128例患者初始治疗采用含铂方案化疗，其中EGFR突变患者55例，EGFR野生型患者73例。

2.2 疗效 EGFR突变患者对联合放化疗的客观缓解率为84.6%（33/39），明显高于EGFR野生型患者（56.3%，27/48）（P=0.004）。包括EGFR突变状态、吸烟史、性

表1 87例放化疗患者一般资料

Tab 1 Characteristics in patients received chemoradiotherapy

Characteristic	Mutation-positive EGFR	Mutation-negative EGFR
No. of patients	39	48
Age (yr)		
≥65	9 (23.1%)	11 (22.9%)
<65	30 (76.9%)	37 (77.1%)
Gender		
Female	17 (43.6%)	17 (35.4%)
Male	22 (56.4%)	31 (64.6%)
Smoking		
Never	23 (59.0%)	26 (54.2%)
Ever	16 (41.0%)	22 (45.8%)
Performance status		
0	5 (12.8%)	10 (20.8%)
1	34 (87.2%)	38 (79.2%)
Weight loss		
≥5%	1 (2.6%)	7 (14.6%)
<5%	38 (97.4%)	41 (85.4%)
Clinical stage		
IIIA	7 (17.9%)	7 (14.6%)
IIIB	32 (82.1%)	41 (85.4%)
Chemoradiation		
Concurrent	26 (66.7%)	25 (52.1%)
Sequential	13 (33.3%)	23 (47.9%)
Radiation dose		
60 Gy-70 Gy	31 (79.5%)	39 (81.2%)
40 Gy-59 Gy	8 (20.5%)	9 (18.8%)
EGFR-TKIs		
Yes	16 (41.0%)	13 (27.1%)
No	23 (59.0%)	35 (72.9%)

EGFR: epidermal growth factor receptor;

EGFR-TKIs: EGFR tyrosine kinase inhibitors.

表2 放化疗近期疗效

Tab 2 Response to chemoradiotherapy

Response	Mutated EGFR	Wild-type EGFR
No. of patients	39	48
CR	3 (7.7%)	1 (2.1%)
PR	30 (76.9%)	26 (54.2%)
ORR	33 (84.6%)	27 (56.3%)
SD	1 (2.6%)	14 (29.2%)
PD	5 (12.8%)	7 (14.6%)

CR: complete response; PR: partial response; ORR: overall response rate; SD: stable disease; PD: progressive disease.

别、年龄、一般状况评分、体重下降、临床分期、放化疗模式、放疗剂量为协变量的多因素分析显示, EGFR突变 ($P=0.004$)、吸烟 ($P=0.024$)、性别 ($P=0.039$) 为独立的放化疗疗效预测因素。

2.3 长期生存 末次随访于2011年1月进行, 中位随访时间为25.1 (2.3-60) 个月, 统计学分析亦同时进行。中位生存时间EGFR突变阳性患者为25 (4.6-60) 个月, EGFR突变阴性患者为24.5 (2.3-58.4) 个月; 1年、2年生存率EGFR突变阳性患者为84.6%、53.8%, EGFR突变阴性患者为85.4%、50%, 两组相比无统计学差异 ($P=0.871$) (图1)。

2.4 放化疗后EGFR-TKIs治疗 共有29例放化疗后疾病进展 (progressive disease, PD) 的患者接受过EGFR-TKIs治疗, 其中EGFR突变型患者16例, 近期疗效为部分缓解 (partial response, PR) 1例, 稳定 (stable disease, SD) 8例, PD 7例。野生型患者13例, SD 6例, PD 7例。接受EGFR-TKIs治疗的患者与未接受EGFR-TKIs治疗的患者相比, 长期生存无统计学差异 ($P=0.271$)。

3 讨论

本研究显示在III期NSC患者中EGFR突变意味着更高的放化疗近期疗效, 但与长期生存无关。

EGFR突变预示着更高的放化疗近期疗效, 本研究发现EGFR突变型患者对联合放化疗和初治含铂方案化疗的有效率均高于EGFR野生型患者。关于EGFR突变状态与III期NSC联合放化疗近期疗效的关系尚未见报道。EGFR野生型患者对联合放化疗的有效率与几项有关局部晚期NSCLC的研究报道^[14-16]类似。IPASS研究^[8]显示晚期肺腺癌患者对一线PC方案化疗的有效率在突变组高于未突变组 (47.3% vs 23.5%)。本研究发

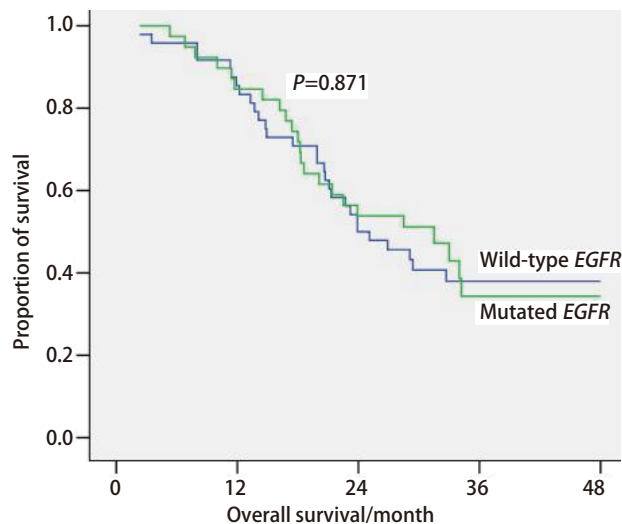


图1 生存曲线 (突变型患者39例, 野生型患者48例)

Fig 1 Overall survival (Mutated EGFR: n=39, Wild-type EGFR: n=48)

现两组间虽然近期疗效存在明显差别, 但长期生存不存在明显差异。对于EGFR突变的以腺癌为主的晚期NSCLC, 多项关于一线EGFR-TKI与化疗对比的随机研究^[8,9,17]也有类似发现: 近期有效率差别明显而长期生存相似。我们推测EGFR激活突变使肿瘤细胞增殖速度更快, 一方面其对治疗 (包括EGFR-TKIs、化疗、放疗) 的反应更敏感, 表现为更高的近期疗效; 另一方面EGFR激活突变使肿瘤细胞更具侵袭性, 更容易发生转移, 一旦进展可能发展更为迅速, 从而抵消了近期疗效的优势。

EGFR突变型和野生型患者放化疗后疾病进展后使用EGFR-TKIs的有效率分别为1/16、0/13。生存分析显示放化疗后出现疾病进展的患者使用EGFR-TKIs并未带来生存受益 ($P=0.271$)。SWOG S0023^[18]是一项针对III期NSCLC患者经EP方案同步放化疗+多西他赛巩固治疗后进行吉非替尼或安慰剂维持治疗的III期临床研究, 此研究没有对入选患者的EGFR突变状态进行筛查, 结果显示吉非替尼组和安慰剂组的中位生存期分别为23个月 ($n=118$) 和35个月 ($n=125$) ($P=0.013$), 吉非替尼维持治疗组生存期更短。我们推测联合放化疗可能会改变EGFR信号传导通路, 进而影响后续EGFR-TKIs的疗效, 此推论尚需进一步研究论证。

本研究显示在III期非鳞非小细胞肺癌中, EGFR突变预示着更高的放化疗近期疗效, 与长期生存无关。

致谢 向北京大学肿瘤医院统计室高飞、张燕对本研究数据统计分析方面给予的指导与帮助表示衷心感谢。

参 考 文 献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- 2 Zhao P, Chen WQ, ed. Chinese Cancer Registry Annual Report, 2009. 1st ed. Beijing: Military Medical Sciences Press, 2010. 626-628. [赵平, 陈万青主编. 2009中国肿瘤登记年报. 第一版. 北京: 军事医学科学出版社, 2010. 626-628.]
- 3 Yang P, Allen MS, Aubry MC, *et al.* Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest*, 2005, 128(1): 452-462.
- 4 Govindan R, Page N, Morgensztern D, *et al.* Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28): 4539-4544.
- 5 Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(8): 819-831.
- 6 Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 world health organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*, 2005, 40(2): 90-97.
- 7 Anne A, Cecile LP, Estelle R, *et al.* Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2181-2190.
- 8 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- 9 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated *EGFR*. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- 10 Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, *et al.* Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 744-752.
- 11 Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, *et al.* Detection of mutations in *EGFR* in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 366-377.
- 12 Hua B, Li M, Shuhang W, *et al.* Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16): 2653-2659.
- 13 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- 14 Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, *et al.* Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1698-1704.
- 15 Divers SG, Spencer SA, Carey D, *et al.* Phase I/IIa study of cisplatin and gemcitabine as induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and paclitaxel for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(27): 6664-6673.
- 16 Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, *et al.* Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol*, 2002, 20(20): 4191-4198.
- 17 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
- 18 Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, *et al.* Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2450-2456.

(收稿: 2011-08-09 修回: 2011-08-23)

(本文编辑 丁燕)

· 启 事 ·

《中国肺癌杂志》免收作者审稿费声明

为缩短审稿周期, 加快文章发表速度, 扩大本刊学术影响, 经研究决定, 自2008年4月20日起, 《中国肺癌杂志》免除所有作者审稿费。本刊专家审稿费用仍照常发放, 由本刊承担相关支出。

所有投稿作者仅需提供单位介绍信和基金证明即可。

为了方便作者投稿、专家审稿及提高编辑部工作效率和管理水平, 本刊将采用在线投稿方式。

投稿网址 中文 <http://mc03.manuscriptcentral.com/cjlc>

英文 <http://mc03.manuscriptcentral.com/lc>

详情可以访问本刊网站: www.lungca.org

或E-mail编辑: cnlungca@gmail.com; cnlungca@yahoo.com.cn

来电垂询: 022-27219052/27219219

中国肺癌杂志
www.lungca.org