

# 埃克替尼治疗非小细胞肺癌患者EGFR基因突变型与野生型临床疗效的Meta分析<sup>Δ</sup>

廖础欣\*, 卢荣枝, 赵伟国(中山市人民医院药学部, 广东 中山 528403)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4146-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.06

**摘要** 目的:系统评价埃克替尼对非小细胞肺癌(NSCLC)患者EGFR基因突变型与野生型的临床疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普中文数据库、PubMed和Cochrane图书馆临床对照试验资料库,收集埃克替尼治疗NSCLC的相关研究,提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.2和SPSS 18.0统计软件对所有数据进行分析。结果:共纳入10项研究,合计262例患者。Meta分析结果显示,埃克替尼治疗NSCLC患者EGFR基因突变型的客观缓解率[OR=6.97, 95%CI(3.53, 13.78),  $P<0.000$ ]和疾病控制率[RR=1.51, 95%CI(1.13, 2.01),  $P=0.005$ ]优于野生型,差异有统计学意义。结论:埃克替尼治疗NSCLC患者EGFR基因突变型的临床疗效优于野生型,治疗NSCLC时可以检测EGFR基因是否突变,以指导临床治疗。鉴于当前研究数量较少、质量偏低,该结论尚需大样本、高质量的随机对照试验进一步验证。

**关键词** 埃克替尼;非小细胞肺癌;EGFR基因;疗效;Meta分析

## Clinical Efficacy of Icotinib for Non-small Cell Lung Cancer in Patients with Mutant and Wild Type EGFR Gene: A Meta-analysis

LIAO Chu-xin, LU Rong-zhi, ZHAO Wei-guo (Dept. of Pharmacy, Zhongshan Municipal People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of icotinib on non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients with mutant and wild type EGFR gene systematically. METHODS: Retrieved from CBM, CNKI, VIP, PubMed and Cochrane library, trials about icotinib in the treatment of NSCLC in patients with mutant and wild type EGFR gene were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 and SPSS 18.0 statistical software after extracting data. RESULTS: A total of 10 studies were included, involving 262 patients. Meta-analysis showed that objective response rate (ORR) [OR=6.97, 95% CI(3.53, 13.78),  $P<0.000$ ] and disease control rate (DCR) [RR=1.51, 95% CI(1.13, 2.01),  $P=0.005$ ] of icotinib for NSCLC in patients with mutant type EGFR gene were significantly better than in patients with wild type EGFR gene; there was statistical significance. CONCLUSIONS: The clinical efficacy of icotinib for NSCLC in mutant type EGFR gene patients is better than that for NSCLC of wild-type. Due to small-scale and low quality of included studies, more large-scale and high-quality studies are required for further validation.

**KEYWORDS** Icotinib; NSCLC; EGFR gene; Therapeutic efficacy; Meta-analysis

疗尘肺较单用沙美特罗替卡松粉吸入剂疗效更显著,且安全性也较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 李德鸿. 矽肺病[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 122.
- [2] 高永恒, 吴洁, 邢景才, 等. 我国尘肺X线诊断标准的沿革[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31(7): 557.
- [3] 李娟, 郑全辉, 刘亚楠, 等. 尘肺患者外周血中T淋巴细胞亚群及免疫球蛋白的改变[J]. 工业卫生与职业病, 2013, 39(1): 5.
- [4] 曹金, 杨兆文, 李凤, 等. 汉防己甲素的临床应用进展[J]. 世界临床药物, 2013, 34(2): 75.

- [5] 郝小惠, 王献华, 张丽, 等. 矽肺肺泡巨噬细胞对人胚肺成纤维细胞I型胶原表达的体外研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25(2): 69.
- [6] 孙大为, 王彦. 汉防己甲素治疗尘肺病疗效观察[J]. 吉林医学, 2009, 30(20): 2410.
- [7] 朱秋鸿, 黄金祥, 孟聪申, 等. 汉防己甲素对急性百草枯中毒致肺损伤的实验研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2008, 26(10): 583.
- [8] 陈子平, 宿文革, 闫永健. 汉防己甲素对尘肺病患者疗效探究[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(7): 1226.
- [9] 李燕, 赵德发. 汉防己甲素改善尘肺患者肺通气功能临床观察[J]. 职业卫生与伤病, 2013, 28(1): 59.
- [10] 彭莉君, 朱启上. 汉防己甲素联合大容量肺灌洗治疗尘肺病的疗效[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(1): 68.

(收稿日期: 2014-07-07 修回日期: 2014-10-06)

<sup>Δ</sup> 基金项目: 广东省中山市科技计划项目研究课题(No. 20132A128)

\* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0760-88823207。E-mail: liaochuxinzs@163.com

肺癌是全球发病率与死亡率最高的癌症之一,我国肺癌导致的死亡高居所有癌症死亡的首位。非小细胞肺癌(Non-small-cell lung cancer, NSCLC)主要包括鳞癌、腺癌和大细胞癌,早期一般无明显临床表现,目前也缺乏良好的筛查方法,确诊时大部分患者已是晚期。随着对基因和信号转导的深入研究,分子靶向治疗为肿瘤的治疗提供了新的思路。埃克替尼(Icotinib)是我国自主研发的高效特异性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。虽然国内外多项研究报告,埃克替尼对肺癌患者EGFR基因突变型的临床治疗效果优于野生型<sup>[1-12]</sup>,但各研究的质量不高、病例数偏少,所得结论参考价值有限。因此,本文采用Meta分析的方法比较了埃克替尼治疗NSCLC患者EGFR基因突变型与野生型的临床疗效,以为临床治疗提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文数据库(VIP)、PubMed和Cochrane图书馆临床对照试验资料库,根据研究需要确定检索关键词或主题词,主要包括“埃克替尼”“肺癌”“非小细胞肺癌”“NSCLC”“EGFR”“Icotinib”等。检索起始时间未限定,截止时间为2014年3月。

### 1.2 文献纳入与排除标准

纳入埃克替尼治疗NSCLC的所有类型的临床研究,各研究均进行了EGFR基因检测。所有研究均采用实体肿瘤疗效评价标准(Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评估治疗效果,包括完全缓解(Complete response, CR)、部分缓解(Partial response, PR)、疾病稳定(Stable disease, SD)、疾病进展(Progressive disease, PD)等。结局指标包括客观缓解率[ORR=(CR例数+PR例数)/总例数×100%]和疾病控

制率[DCR=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%]。鉴于埃克替尼仅在国内应用于临床,且时间并不长,因此纳入文献未考虑患者年龄、性别、肿瘤病理类型、体力评分和肿瘤分级以及前期用药等情况。凡不符合上述要求的文献均排除。

### 1.3 资料提取与质量评价

由两位评价员交叉评价文献质量、提取数据并相互核对。以Rev Man 5.2统计软件定义的质量评价标准为基础,对所有研究进行质量评价,包括病例随机分配、分配隐藏、双盲(实施者盲法和结局盲法)、最终结局数据的完整性、选择性报告和其他等7个方面。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析,异质性检验以 $I^2=50%$ 为临界值,当 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 \geq 50%$ 时采用随机效应模型分析;反之,采用固定效应模型分析。计数资料计算相对危险度(RR)或者比值比(OR),以95%可信区间(CI)表示。绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析。非Meta分析采用SPSS 18.0统计软件进行 $\chi^2$ 检验,检验水平 $\alpha=0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

初步检索共获得国内外相关研究或报道102篇,按照纳入与排除标准剔除不符合条件的文献92篇,最终纳入10篇(项)研究,合计262例患者,纳入研究指标均包括CR、PR、SD、PD等<sup>[5-14]</sup>。结果发现,NSCLC患者EGFR基因突变型的ORR多数超过50%,甚至超过70%,但CR例数却很少,所有研究仅有1例<sup>[7]</sup>;而EGFR基因野生型的ORR多数低于30%,最高不超过50%。合并后的ORR,EGFR基因突变型与野生型分别为53.94%和19.10%,经 $\chi^2$ 检验,二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息(例)

Tab 1 Basic information of including studies(case)

第一作者及发表年份	EGFR 基因突变型							EGFR 基因野生型						
	例数	CR	PR	SD	PD	ORR, %	DCR, %	例数	CR	PR	SD	PD	ORR, %	DCR, %
农靖颖 <sup>[5]</sup> (2013)	23	0	3	5	15	13.04	34.78	9	0	1	3	5	11.11	44.44
Gu A <sup>[6]</sup> (2013)	4	0	2	1	1	50.00	75.00	2	0	0	1	1	0	50.00
Ren G <sup>[7]</sup> (2011)	7	1	2	3	1	42.86	85.71	7	0	0	3	4	0	42.86
Song Z <sup>[8]</sup> (2013)	36	0	21	11	4	58.33	88.89	13	0	1	6	6	7.69	53.85
Shao L <sup>[9]</sup> (2014)	12	0	7	4	1	58.33	91.67	16	0	1	4	11	8.33	41.67
Yang G <sup>[10]</sup> (2013)	18	0	12	5	1	66.67	94.44	2	0	0	1	1	0	50.00
Li X <sup>[11]</sup> (2012)	23	0	17	5	1	73.91	95.65	36	0	10	12	14	27.78	61.11
何春晓 <sup>[12]</sup> (2013)	1	0	1	0	0	100.00	100.00	4	0	0	2	2	0	50.00
李然 <sup>[13]</sup> (2013)	23	0	13	7	3	56.52	86.96	7	0	1	2	4	14.29	42.86
Zhao Q <sup>[14]</sup> (2011)	5	0	3	2	0	60.00	100.00	14	0	7	7	0	50.00	100.00
合计	152	1	81	43	27	53.94	82.24	110	0	21	41	48	19.10	56.36

### 2.2 纳入研究质量评价结果

由于临床药物治疗效果的评价涉及道德风险,因此纳入研究多为非随机同期对照试验,病例随机分配并不理想,但其他方法学问题存在的风险相对更少。纳入研究偏倚风险评价结果详见图1。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 ORR 10项研究报道了ORR<sup>[5-14]</sup>,各研究间无统计学异

质性( $P=0.72, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,埃克替尼对于NSCLC患者EGFR基因突变型的ORR优于野生型,两者比较差异有统计学意义[OR=6.97, 95%CI(3.53, 13.78),  $P < 0.000$ ]。

2.3.2 DCR 10项研究报道了DCR<sup>[5-14]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P=0.04, I^2=50%$ ),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,埃克替尼对于NSCLC患者EGFR基因突

变型的DCR优于野生型,两者比较差异有统计学意义[RR=1.51,95%CI(1.13,2.01),P=0.005]。

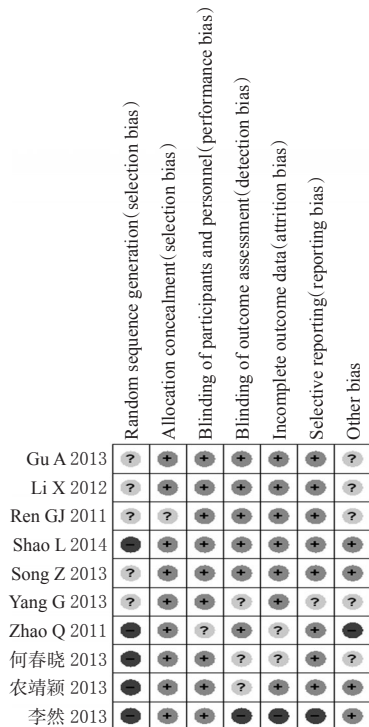


图1 纳入研究偏倚风险评价图  
Fig 1 Risk of bias in included studies

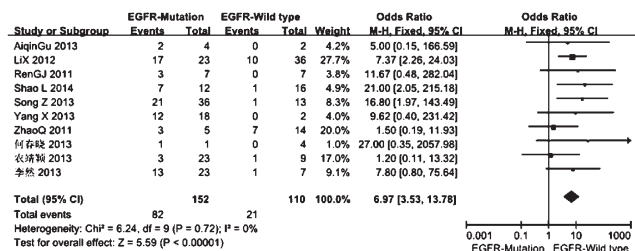


图2 EGFR基因突变型与野生型的ORR的Meta分析森林图  
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of ORR in mutant type EGFR gene vs. wild type EGFR gene

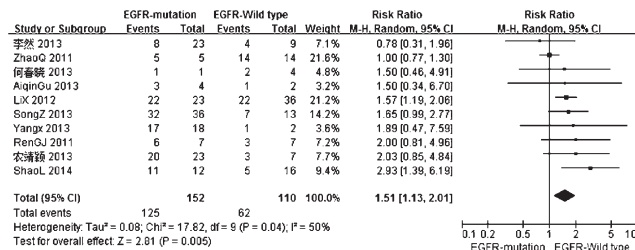


图3 EGFR基因突变型与野生型的DCR的Meta分析森林图  
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of DCR in mutant type EGFR gene vs. wild type EGFR gene

#### 2.4 发表偏倚分析

以ORR、DCR为指标绘制倒漏斗图,详见图4、图5。结果显示,纳入研究的文献数据偏向于OR或RR更大的一侧,提示存在发表偏倚的可能性较大,阴性结果的试验可能未能发表。

### 3 讨论

近年来,有研究认为EGFR基因突变作为肺癌的肿瘤标志

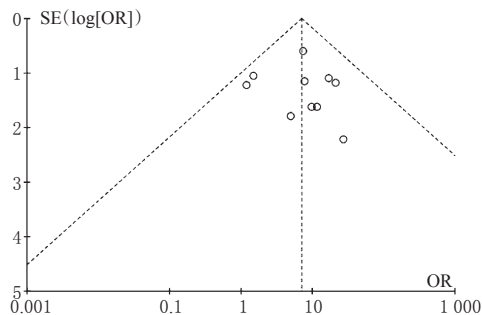


图4 ORR的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of ORR

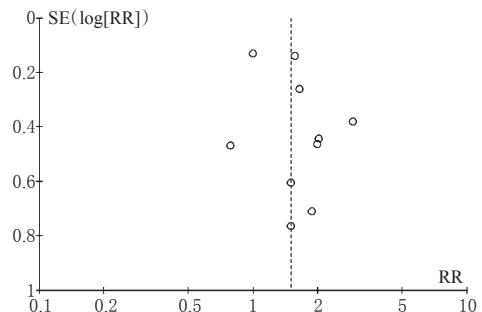


图5 DCR的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of DCR

物是恰当的。对肿瘤治疗的敏感性,EGFR基因突变型比野生型更高,提示临床治疗肺癌时进行EGFR基因检测,更有利于选择恰当的治疗方案。2012年在我国三亚达成的专家共识表明,EGFR基因突变患者的临床治疗效果比非突变的野生型更好<sup>[15]</sup>。

本次Meta分析结果显示,埃克替尼治疗NSCLC患者EGFR基因突变型的ORR=53.94%,DCR=82.24%;而野生型的ORR=19.10%,DCR=56.36%,两者比较差异有统计学意义。说明EGFR基因突变型的ORR[OR=6.97,95%CI(3.53,13.78),P<0.000]和DCR[RR=1.51,95%CI(1.13,2.01),P=0.005]比野生型更为敏感。

国内对埃克替尼治疗NSCLC的临床疗效有众多报道,而多数研究表明,与国外类似药物比较,其治疗效果更好,且安全、可靠<sup>[1,15-17]</sup>。国外也有报道对埃克替尼的疗效给予认可<sup>[18]</sup>。但是,也有个案报道发现其存在一些少见的毒副作用,包括过量时引起手足综合征等严重不良反应<sup>[19-20]</sup>。有不少临床研究证实了EGFR基因突变对埃克替尼治疗NSCLC的疗效的正面影响<sup>[21-23]</sup>,而细胞学实验也证实EGFR基因突变有利于埃克替尼的治疗<sup>[24]</sup>。

埃克替尼是我国具有自主知识产权的新药,应用于临床时间并不长,因此本研究在纳入与排除标准上掌握并不太严格,未考虑随机对照试验等临床设计问题,而图1也显示了纳入文献存在着选择性偏倚,因此本文结论需谨慎对待。尽管本研究纳入的样本量足以达到统计学要求,但在以后的研究中还可以继续添加样本,更精确地确定纳入与排除标准;除此之外,如果样本量达到更多的数量级,可以进一步行亚组分析,如年龄、性别、病理类型等,以判别EGFR基因突变在哪一个或哪些亚组上对埃克替尼治疗NSCLC产生影响。

综上所述,埃克替尼治疗 NSCLC 患者 EGFR 基因突变型的临床疗效优于 EGFR 野生型,治疗 NSCLC 时可以检测基因 EGFR 是否突变,以指导临床治疗。鉴于当前研究数量较少、质量偏低,此结论尚需大样本、高质量的随机对照试验进一步验证。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Samuel M, Vasilios K, Mattheos B, et al. Molecular predictors of response to tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1):77.
- [3] Ushiro H, Ohen S. Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein kinase in A-431 cell membranes[J]. *J Biol Chem*, 1980, 255(18):8 363.
- [4] Cohen S, Carpenter G, King L Jr. Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. Co-purification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity[J]. *J Biol Chem*, 1980, 255(10):4 834.
- [5] 农靖颖,秦娜,王敬慧,等.盐酸埃克替尼治疗晚期复发非小细胞肺癌的临床疗效[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(5): 240.
- [6] Gu A, Shi C, Xiong L, et al. Efficacy and safety evaluation of icotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(1):90.
- [7] 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.
- [8] Song Z, Yu X, Cai J, et al. Efficacy of icotinib for advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR status identified[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(3):138.
- [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.
- [10] Yang G, Yao Y, Zhou J, et al. Effects of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6):2 066.
- [11] Li X, Yang XJ, Sun YF, et al. Clinical observation of icotinib hydrochloride for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2012, 34(8):627.
- [12] 何春晓,张贝贝,郑蕾,等.盐酸埃克替尼治疗 31 例晚期鳞状细胞肺癌临床疗效分析[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(12):1 430.
- [13] 李然,彭宗玉,任韶韶,等.盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *现代医药卫生*, 2013, 29(15):2 255.
- [14] 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.
- [15] 石远凯.盐酸埃克替尼(凯美纳)中国临床使用经验专家共识[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(6):578.
- [16] Zheng Y, Fang W, Liu X, et al. New EGFR-TKI: a case report of recurrent lung adenocarcinoma successfully treated with icotinib[J]. *Tumori*, 2012, 98(4):e102.
- [17] Sun X, Zheng Y. Retreatment with icotinib in a patient with metastatic lung adenocarcinoma[J]. *Tumori*, 2013, 99(3):e124.
- [18] Camidge DR. Icotinib: kick-starting the Chinese anticancer drug industry[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10):913.
- [19] Guan Y, Zhao H, Meng J, et al. Dramatic response to high-dose icotinib in a lung adenocarcinoma patient after erlotinib failure[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2):305.
- [20] Zheng Y, Fang W, Xu N. Hand-foot syndrome in a patient with metastatic lung adenocarcinoma induced by high-dose icotinib: A case report and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(6):1 341.
- [21] Gao Z, Chen W, Zhang X, et al. Icotinib, a potent and specific EGFR tyrosine kinase inhibitor, inhibits growth of squamous cell carcinoma cell line A431 through negatively regulating AKT signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(5):351.
- [22] 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.
- [23] Wang HP, Zhang L, Wang YX, et al. Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J: Engl*, 2011, 124(13):1 933.
- [24] Ma L, Han XH, Wang S, et al. Effects of icotinib hydrochloride on the proliferation and apoptosis of human lung cancer cell lines[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(36):2 561.

(收稿日期:2014-03-05 修回日期:2014-09-26)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅