

奥希替尼一线治疗 *EGFR* 突变晚期非小细胞肺癌患者的疗效分析

王千毓, 李祥梦, 杨衿记

(广东省心血管病研究所, 广东省人民医院, 广东省医学科学院, 广东省肺癌研究所, 广州 510080)

[摘要] **目的** 探讨奥希替尼在临床实践中一线治疗晚期表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 突变非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月至 2020 年 1 月在广东省人民医院确诊晚期 NSCLC 且一线使用奥希替尼治疗的患者 35 例, 根据实体瘤疗效评价标准 1.1 评价近期疗效, 通过无进展生存期 (progression-free disease, PFS) 评价奥希替尼一线治疗 *EGFR* 阳性患者的远期疗效。**结果** 在 35 例患者的最佳疗效中, 22 例达到部分缓解, 5 例达到疾病稳定, 6 例疾病进展。客观缓解率为 63% (22/35), 疾病控制率为 77% (27/35)。中位 PFS 为 14.2 个月 (95% 可信区间 10.2~18.3 个月)。**结论** 在临床实践中奥希替尼一线治疗晚期 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者具有明确的疗效。

[关键词] 奥希替尼; *EGFR*; 非小细胞肺癌

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2021.03.009

Efficacy of First-Line Osimertinib Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With *EGFR* Mutation

WANG Qian-yu, LI Xiang-meng, YANG Jin-ji

(Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of first-line osimertinib in the treatment of advanced epidermal growth factor receptor (*EGFR*)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** Thirty-five *EGFR*-mutated patients with advanced NSCLC diagnosed in the Guangdong Provincial People's Hospital from June 2017 to January 2020 were retrospectively analyzed. The objective response was evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, and the progression-free survival (PFS) was also calculated. **Results** Among the 35 patients, 22 achieved partial response, 5 with stable disease, and 6 with progressive disease. The objective response rate was 63% (22/35), and the disease control rate was 77% (27/35). The median PFS was 14.2 months (95% confidence interval, 10.2~18.3 months). **Conclusions** First-line osimertinib was effective in advanced *EGFR*-mutated NSCLC patients in clinical practice.

Key words: osimertinib; *EGFR*; non-small-cell lung cancer

肺癌是全世界发病率第二, 死亡率第一的恶

性肿瘤^[1], 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 在肺癌中约占 80%。其中亚洲人群中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 突变率较高, 约占 NSCLC 的 51.4%^[2]。目前针对 *EGFR* 突变的晚期 NSCLC, 吉非替尼、厄洛替尼等第一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81972164)

[作者简介] 王千毓 (1995-), 女, 浙江温州人, 硕士研究生, 主要从事肺癌内科研究。

[通讯作者] 杨衿记, Tel: 020-81884713-80412, E-mail: yangjinji@gdph.org.cn。

tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的无进展生存期 (progression-free disease, PFS) 均大于 10 个月^[3-4]。第二代EGFR-TKI阿法替尼、达克替尼的PFS也可达到11.0个月和14.7个月^[5-6]。FLAURA研究结果表明,第三代EGFR-TKI奥希替尼一线治疗EGFR突变晚期NSCLC患者的PFS和总生存期(overall survival, OS)分别可达18.3个月和38.6个月^[7-8],对比第一代EGFR-TKI吉非替尼或厄洛替尼,奥希替尼的PFS和OS显著优于第一代EGFR-TKI。奥希替尼在中国大陆上市后临床实践中的疗效尚不明确。本研究回顾性分析了2017年6月至2020年1月在广东省人民医院就诊的35例EGFR突变晚期NSCLC一线使用奥希替尼的疗效。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究起始时间:2017年6月至2020年1月。入组标准为:(1)在广东省人民医院确诊晚期(IV期)肺癌患者;(2)经二代测序(next generation sequencing, NGS)或突变扩增系统(amplification refractory mutation system, ARMS)法检测EGFR突变阳性;(3)一线使用奥希替尼单药治疗。共收集到35例入组患者,患者的基线特征如表1所示。入组患者的年龄范围为33~83岁,中位年龄为57岁。吸烟患者19例(55%),非吸烟患者16例(45%)。开始治疗前体力状况评分(performance status, PS)0~1分患者30例(86%),2~4分患者5例(14%)。腺癌33例(96%),腺鳞癌1例(2%),腺癌合并神经内分泌癌1例(2%)。中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移患者有25例(71%),无CNS转移患者10例(29%)。35例入组患者中共有29例(83%)患者采用NGS法检测EGFR阳性,6例(17%)患者使用ARMS法检测EGFR阳性。EGFR 19del患者19例(54%),EGFR L858R患者16例(46%),共4例(11%)患者基线合并T790M。

1.2 方法

所有入组患者均一线口服使用奥希替尼80mg qd,直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。治疗过程中每2个月复查胸腹部增强电子计算机断层扫描(computer tomography, CT),有CNS转移患者同时复查头颅增强磁共振。电话随访或门诊随访至2021年5月6日。

1.3 疗效评价

根据实体瘤疗效评价标准(Response

表1 患者基线特征

Characteristics	Patients
Age	57(33~83)
Gender	
Male	18(51%)
Female	17(49%)
Smoking history	
Former smoker	19(55%)
Never	16(45%)
ECOG PS	
0~1	30(86%)
2~4	5(14%)
Histologic type	
Adenocarcinoma	33(96%)
Adenosquamous carcinoma	1(2%)
Adeno/neuroendocrine carcinoma	1(2%)
CNS metastases	
With CNS metastases	25(71%)
Without CNS metastases	10(29%)
EGFR mutation type	
19del	19(54%)
21L858R	16(46%)
Detection methods	
NGS	29(83%)
ARMS	6(17%)

Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1评价近期疗效。分为完全缓解(complete response, CR):靶病灶完全消失;部分缓解(partial response, PR):靶病灶的最长径总和减小 $\geq 30\%$;疾病稳定(stable disease, SD):靶病灶的最长径总和减小 $<30\%$ 或增长 $<20\%$;疾病进展(progression disease, PD):靶病灶最长径的总和增加 $\geq 20\%$ 。疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$,客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为奥希替尼治疗开始至PD的时间。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。率的比较使用Fisher检验,PFS采用Kaplan-Meier法进行计算。 P 值 <0.05 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效

随访至2021年5月6日,35例EGFR突变晚期NSCLC患者中,近期疗效如表2所示,没有患者达

到CR,有22例达到PR(62.8%),5例达到SD(14.3%),6例PD(17.1%)。ORR为63%(22/35),DCR为77%(27/35)。末次随访日期为2021年5月6日,随访时间范围为2.1~46.1个月,中位随访时间为19.5个月。中位PFS(median PFS, mPFS)为14.2个月[95%可信区间(confidence interval, CI)10.2~18.3个月],如图1所示,截止到末次随访日期,35例患者中仅有15例患者死亡,总生存期(overall survival, OS)的成熟度为42.8%,中位OS(median OS, mOS)为28.7个月(95%CI 22.1~35.4个月)。

2.2 亚组分析

根据基线PS评分不同,我们分为0~1分组和2~4分组。0~1分组共30例患者,其中19例PR,5例SD,4例PD,2例无法评估。ORR为63.3%,DCR为80%。mPFS为15.3个月(95%CI 10.8~19.9个月)。2~4分组共5例患者,其中3例PR,2例PD。ORR和DCR均为60.0%。mPFS为8.1个月(95%CI 1.5~14.7个月)。两组PFS经Log-rank检验,得到 P 值为0.134,无统计学差异。

根据EGFR突变种类不同,我们分为19del和21L858R。EGFR 19del组共19例,其中13例PR,2例SD,2例PD,2例无法评估。ORR为68.4%,DCR为78.9%。mPFS为14.0个月(95%CI 9.3~18.7个月)。EGFR 21L858R组共16例患者,其中9例PR,3例SD,4例PD。ORR为56.2%,DCR为75.0%。mPFS为13.9个月(95%CI 7.3~20.5个月)。两组ORR经Fisher检验, P 值为0.282。两组DCR经Fisher检验,得到 P 值为0.398。两组PFS经Log-rank检验,得到 P 值为0.998,无统计学差异。35例入组患者中有4例患者同时合并了原发性T790M突变(如图2所示),其中3例患者达到PR,1例患者无法评估,但该患者有临床获益,mPFS为20.4个月(95%CI 12.2~28.6个月)。

根据诊断时是否存在CNS转移,分为有CNS转移组和无CNS转移组。有CNS转移组共25例,无CNS转移组共10例。无CNS转移组6例PR,1例SD,2例PD,1例无法评估,ORR为60%,DCR为70%,mPFS为12.8个月(95%CI 8.6~16.9个月)。有CNS转移组16例PR,4例SD,4例PD,1例无法评估,ORR为64%,DCR为80%,mPFS为18.1个月(95%CI 8.6~27.2个月)。两组ORR经Fisher检验,得到 P 值为1.000。两组DCR经Fisher检验,得到 P 值为1.000。两组PFS经Log-rank检验,得到 P 值为0.246,无统计学差异。

表2 一线奥希替尼治疗EGFR突变NSCLC近期疗效
Tab.2 Efficacy of first-line osimertinib in the treatment of EGFR mutant NSCLC

Efficacy	Patients
CR	0
PR	22
SD	5
PD	6
Not evaluable	2
ORR, n(%)	22(63%)
DCR, n(%)	27(77%)

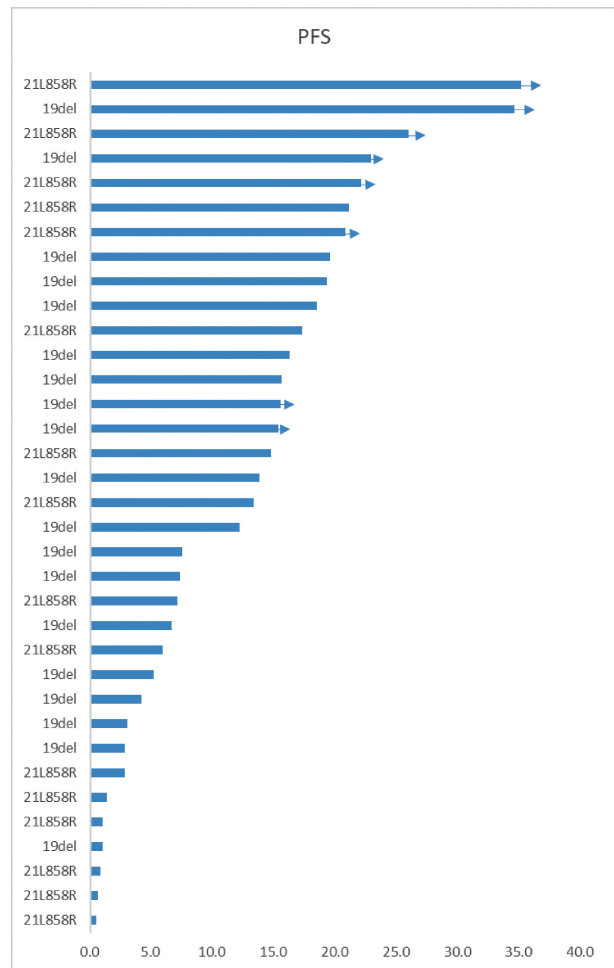


图1 一线奥希替尼治疗EGFR突变NSCLC的PFS
Fig.1 PFS of EGFR mutant NSCLC treated with first-line osimertinib

随访患者在开始治疗前有无间隔至少30天以上的2次肺部CT,根据2次CT中靶病灶体积的变化,计算其肿瘤体积倍增时间(volume doubling time, VDT)。我们发现4例患者治疗前有2次肺部CT, VDT分别为602天、275天、158天和440天。根据既往研究^[9], VDT≥400天被认为是缓慢生长肺癌, VDT<400天是快速生长肺癌。在本研究中(如

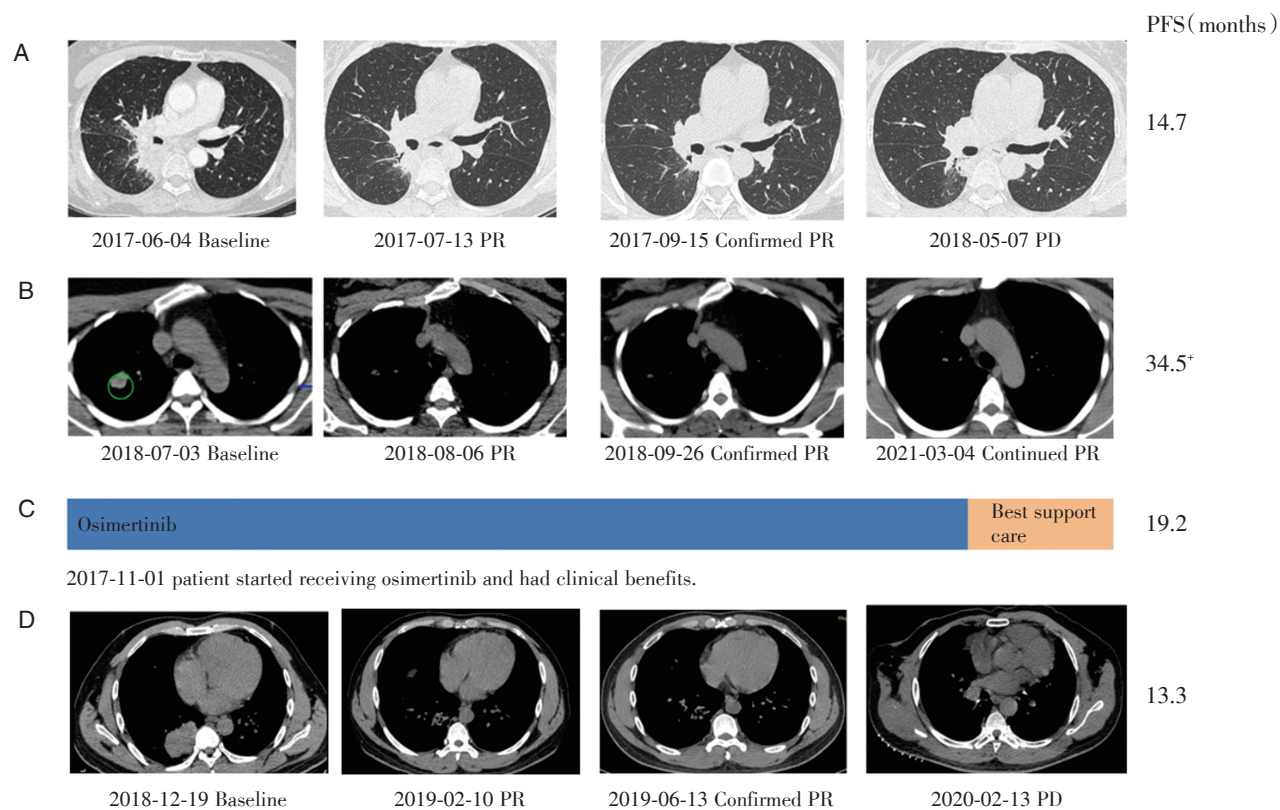


图2 合并原发性T790M患者的疗效图

注:A. P1患者的疗效图,最佳疗效为PR(-75%),2018-05-07肺部靶病灶无明显变化,但胸椎转移灶症状加重,考虑PD。B. P8患者的疗效图,最佳疗效为PR(-69%),服用奥希替尼9个月后手术切除右上肺病灶,至今未复发。C. P24患者的治疗时间轴,由于患者及家属拒绝提供外院影像学资料,无法评估疗效,2019-06-01复查CT对比基线影像学报告考虑PD。D. P27患者的疗效图,最佳疗效为PR(-55%),在服用奥希替尼9个月后手术切除右下肺病灶,2020-02-13复查CT提示新发右肩胛骨软组织转移灶,考虑PD;+表示截至随访日期,患者仍未进展

Fig.2 Clinical responses of patients with primary T790M mutation

Note: A. Clinical response of P1, the best response was PR (-75%). On May 7, 2018, there was no significant change in lung target lesions, but the symptoms of thoracic vertebral metastases were aggravated, so we considered that the patient experienced PD. B. Clinical response of P8, the best response was PR (-69%). The right upper lung lesion was resected after taking osimertinib for 9 months, and there was no recurrence so far. C. The treatment timeline of P24, because the patients and his families refused to provide imaging data outside the hospital, the best response could not be evaluated, and PD was considered in the baseline imaging report compared with CT reexamination on June 1, 2019. D. Clinical response of P27, the best response was PR (-55%). The right lower lung lesion was resected after taking osimertinib for 9 months. The CT scan on February 13th, 2020 showed that the new soft tissue metastasis in right scapular; + indicated that the patient had not experienced PD until the final follow-up date

图3所示),缓慢生长的2例患者均达到PR,PFS为7.4个月和20.8个月;快速生长组的2例患者,1例达到PR,但PFS仅3.0个月,另一例患者在服用奥希替尼1.0个月后首次复查疗效就发现疾病进展了。

2.3 安全性分析

3度及以上不良反应发生率为11.1%,本研究中1例患者因不良反应终止奥希替尼治疗。患者最常见的不良反应包括皮疹(44.4%),甲沟炎(33.3%),口腔溃疡(22.1%),经对症处理后可缓解。

3 讨论

大型随机对照临床研究FLAURA已证明第三

代EGFR-TKI奥希替尼不论是PFS还是OS都显著优于第一代EGFR-TKI,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南和美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南都推荐奥希替尼作为EGFR突变NSCLC的一线治疗。然而,奥希替尼在临床实践中的疗效如何并无大量报道。

本研究回顾性分析了35例EGFR阳性IV期NSCLC一线使用奥希替尼治疗的疗效,显示ORR为63%,DCR为77%,mPFS为14.2个月。AURA研究中一线奥希替尼80mg分组的ORR为67%,mPFS为22.1个月,FLAURA研究^[7]的ORR为80%,

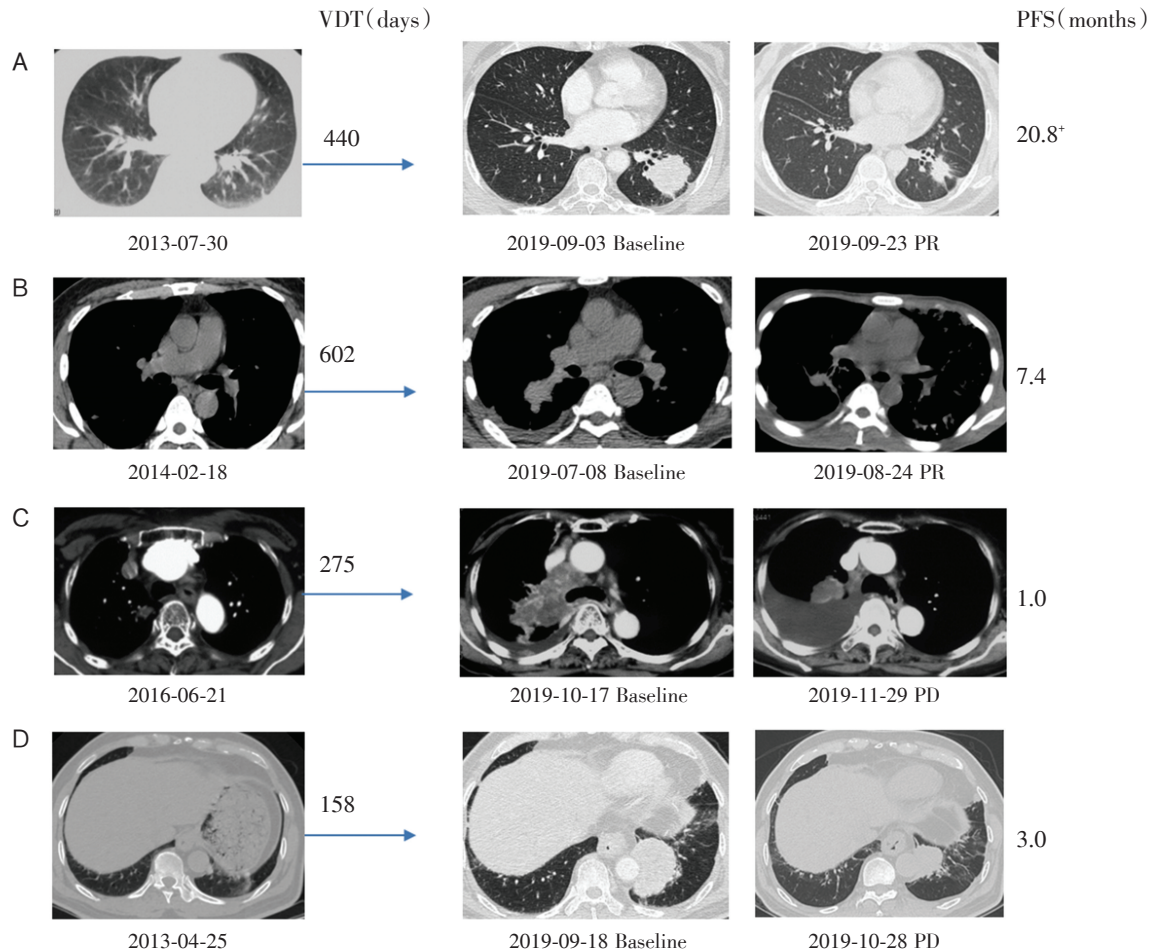


图3 有VDT患者的疗效图

注:A. P16患者的肿瘤倍增时间及疗效图。B. P26患者的肿瘤倍增时间及疗效图。C. P29患者的肿瘤倍增时间及疗效图。D. P30患者的肿瘤倍增时间及疗效图; +表示截至随访日期,患者仍未进展

Fig.3 Clinical responses of patients who can calculate VDT

Note: A. The VDT and clinical response of P16. B. The VDT and clinical response of P26. C. The VDT and clinical response of P29. D. The VDT and clinical response of P30; + indicated that the patient had not experienced PD until the final follow-up date

DCR为97%,mPFS为18.9个月,FLAURA研究亚洲分组^[11]的ORR为80%,DCR为98%,mPFS为16.5个月,可见临床实践中的近期疗效和远期疗效均无法达到临床研究的理想效果,考虑可能与入组患者的基线条件有关。FLAURA研究的入组条件^[7]中PS评分均为0~1分,无脑转移或者控制良好的脑转移患者,本研究中纳入的患者有14%的PS评分为2~4分,71%为脑转移患者。2021年一项通过循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)确定EGFR突变状态并一线使用奥希替尼的Ⅱ期临床研究^[12]结果提示ORR为68%,mPFS为11.1个月,该研究也考虑可能与入组患者的脑转移比例较高有关。但本研究根据PS评分和有无脑转移进行亚组分析后并未发现统计学差异,这个弥补了FLAURA研究的不足。在本研究中有CNS转移亚组的PFS稍长于无CNS转移亚

组,考虑与样本量较小,个别患者的PFS长短对整体影响较大,无CNS转移组10例患者中有2例患者原发耐药,其PFS仅有0.5个月和1.0个月,另有1例患者因3度不良反应在服药1.3个月后终止了奥希替尼的治疗。Wang等^[13]的meta分析中纳入了11项研究,包括4项随机对照试验,3项单臂研究,2项回顾性研究和2项真实世界研究,共纳入842例患者,发现EGFR突变的脑转移肺癌患者一线使用奥希替尼的ORR和DCR分别为71%和93%,mPFS为12.2个月,肯定了奥希替尼在脑转移患者中的疗效。

本研究中19del组和21L858R组的mPFS分别为14.0个月和13.9个月,与FLAURA研究^[7]奥希替尼组中19del亚组和21L858R亚组的mPFS相似。Li等^[14]回顾性分析了原发性和获得性T790M突变的特征,该研究中报道了4例原发性T790M突变患

者使用奥希替尼治疗的疗效,3例达到PR,1例SD。2019年的另一项对比原发性和获得性T790M突变特征的研究^[15]中指出奥希替尼在原发性T790M组的mPFS可达17.0个月(95%CI 14.0~20.0个月)。本研究中合并原发性T790M突变患者的mPFS为20.4个月,表明一线奥希替尼在合并原发性T790M阳性的患者中也有一定疗效。但本研究中有6例患者在3个月内发生疾病进展,回顾这6例患者NGS结果,我们发现其中5例患者为21L858R突变,1例患者为19del。其中合并了TP53突变的患者有5例,2例患者合并EGFR扩增。既往研究^[16-17]也发现EGFR突变合并TP53突变的患者使用EGFR-TKI治疗的PFS较短,与本研究结果相类似。

目前尚无研究探索肿瘤生长速度和治疗疗效的关系。本研究初步探索了生长速度与一线奥希替尼治疗EGFR突变NSCLC的疗效的关系,发现生长速度缓慢的EGFR突变患者可能更能从一线奥希替尼治疗中获益。考虑可能生长速度缓慢的肿瘤恶性程度较低,更易被奥希替尼控制,反之生长速度快的肿瘤恶性程度高,可能需要联合更多的治疗方法来控制肿瘤。但考虑样本数较少,仍需进一步探索。

本研究中患者最常见的不良反应为皮疹(44.4%)、甲沟炎(33.3%)、口腔溃疡(22.1%),与FLAURA研究^[7]类似。但本研究为回顾性研究,对于部分1度不良反应可能无法完整记录,需要更多的研究进一步探索。

综上所述,对于晚期EGFR突变阳性的NSCLC患者,包括PS评分2~4分或合并脑转移的患者,一线使用奥希替尼均具有确切疗效,且严重不良反应发生率低。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non - small - cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2):154-162.
- [3] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin - paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10):947-957.
- [4] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation - positive non - small - cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG - 0802): A multicentre, open - label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8):735-742.
- [5] WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non - small - cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2):213-222.
- [6] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation - positive non - small - cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open - label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11):1454-1466.
- [7] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR - mutated advanced non - small - cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):113-125.
- [8] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. N Engl J Med, 2020, 382(1):41-50.
- [9] VERONESI G, MAISONNEUVE P, BELLOMI M, et al. Estimating overdiagnosis in low - dose computed tomography screening for lung cancer: A cohort study [J]. Ann Intern Med, 2012, 157(11):776-784.
- [10] RAMALINGAM S S, YANG J C, LEE C K, et al. Osimertinib as first - line treatment of EGFR mutation - positive advanced non - small - cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(9):841-849.
- [11] CHO B C, CHEWASKULYONG B, LEE K H, et al. Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first - line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1):99-106.
- [12] PARK C K, CHO H J, CHOI Y D, et al. A phase II trial of osimertinib as the first - line treatment of non - small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations in circulating tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 1 [J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(1):93-103.
- [13] WANG N, ZHANG Y, MI Y, et al. Osimertinib for EGFR - mutant lung cancer with central nervous system metastases: A meta - analysis and systematic review [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5):3038-3047.
- [14] LI W H, QIU T, GUO L, et al. Primary and acquired EGFR T790M - mutant NSCLC patients identified by routine mutation testing show different characteristics but may both respond to osimertinib treatment [J]. Cancer Lett, 2018, 423:9-15.
- [15] WANG S Y, YAN B, ZHANG Y W, et al. Different characteristics and survival in non - small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation [J]. Int J Cancer, 2019, 144(11):2880-2886.
- [16] YANG X, XIA Y, XU L Y, et al. Efficacy and safety of combination treatment with apatinib and osimertinib after osimertinib resistance in epidermal growth factor receptor - mutant non - small cell lung carcinoma - A retrospective analysis of a multicenter clinical study [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8:639892.
- [17] LI X M, LI W F, LIN J T, et al. Predictive and prognostic potential of TP53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with EGFR - TKI: Analysis of a phase III randomized clinical trial (CTONG 0901) [J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(2):100-109.e3.

[收稿日期] 2021-05-22