

引用本文:成美英,王雅丽,周永静,等.第3代酪氨酸激酶抑制剂二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌142例生存预后影响因素[J].安徽医药,2023,27(4):823-826.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.044.

◇临床医学◇



第3代酪氨酸激酶抑制剂二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌142例生存预后影响因素

成美英,王雅丽,周永静,倪燕燕,孙小迪,王馨

作者单位:镇江市第一人民医院肿瘤科,江苏 镇江 212000

通信作者:王馨,女,副主任医师,研究方向为恶性肿瘤的个体化精准治疗,Email:54018616@qq.com

摘要: **目的** 探讨第3代酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人生存预后影响因素。**方法** 回顾性纳入2017年6月至2020年6月于镇江市第一人民医院接受奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人共142例,分析临床病理资料和随访生存资料,采用单因素和多因素法评价病人无进展生存时间独立影响因素。**结果** 单因素分析结果显示,一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间[9.0月比13.0月]和人类增殖细胞核抗原Ki-67表达水平分别为<30%、30%~60%、>60%的无进展生存时间[16.0月比12.0月比9.0月]与奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人无进展生存时间有关($P<0.05$);Cox回归模型分析结果显示,一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间和Ki-67表达水平是奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人无进展生存时间独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 第3代EGFR-TKIs二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人生存预后与一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间和Ki-67表达水平关系密切;其中一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间>10个月和Ki-67表达水平<30%者二线治疗后无进展生存时间往往更长。

关键词: 癌,非小细胞肺; 酪氨酸激酶抑制剂; 增殖细胞核抗原; 奥希替尼; 突变; 肺腺癌; 无进展生存时间; 预后

Survival prognostic factors of 142 cases of advanced lung adenocarcinoma with T790M mutation treated with a third-generation tyrosine kinase inhibitor as a second-line treatment

CHENG Meiyang, WANG Yali, ZHOU Yongjing, XIE Yanyan, SUN Xiaodi, WANG Xin

Author Affiliation: Department of Oncology, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212000, China

Abstract: **Objective** To explore the factors affecting the survival and prognosis of patients with advanced lung adenocarcinoma with the T790M mutation treated with the third-generation tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). **Methods** A total of 142 patients with advanced lung adenocarcinoma with the T790M mutation who received second-line treatment with osimertinib at Zhenjiang First People's Hospital from June 2017 to June 2020 were retrospectively included. The clinicopathological data and follow-up survival data were analyzed, and the independent influencing factors of progression-free survival time of patients were evaluated by univariate and multivariate methods. **Results** The results of univariate analysis showed that the progression-free survival time after generation EGFR-TKI therapy [9.0 months versus 13.0 months] and the levels of human proliferating cell nuclear antigen Ki-67 expression of <30%, 30%-60%, and >60%, respectively, were associated with progression-free survival time after second-line treatment with osimertinib with the T790M mutation in advanced lung adenocarcinoma patients ($P<0.05$). Cox regression model analysis showed that the progression-free survival time and Ki-67 expression level after first-generation EGFR-TKI therapy were independent factors influencing progression-free survival time in patients with advanced lung adenocarcinoma with the T790M mutation treated with second-line osimertinib ($P<0.05$). **Conclusions** The survival prognosis of patients with advanced lung adenocarcinoma with the T790M mutation treated with 3rd generation EGFR-TKIs as a second-line treatment is closely related to the progression-free survival time and Ki-67 expression level after first generation EGFR-TKI treatment. Among them, progression-free survival time >10 months after first-generation EGFR-TKI therapy and Ki-67 expression level <30% tended to be longer after second-line therapy.

Key words: Carcinoma, non-small-cell lung; Tyrosine kinase inhibitor; Proliferating cell nuclear antigen; Oxitinib; Mutation; Lung adenocarcinoma; Progression-free survival time; Prognosis

肺腺癌是非小细胞肺癌中最为常见组织学亚型之一,近年来随着肺癌驱动基因大量发现及精准医学理念深入人心,靶向药物已成为治疗晚期非小

细胞肺癌特别是肺腺癌治疗首选^[1]。相较于传统含铂化疗方案,酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)治疗可显著延长存在EGFR突变肺腺癌病人无进展生存

时间^[2];但诸多报道显示EGFR-TKIs一线治疗后第9个月往往会发生耐药突变,尤以第20号外显子T790M突变最为常见,占比超过50%^[3-4]。奥希替尼属于第3代EGFR-TKIs,目前已被批准用于一代EGFR-TKIs治疗进展后T790M突变阳性晚期非小细胞肺癌病人治疗,但对于影响奥希替尼二线治疗后生存预后影响因素尚不明确^[5]。基于上述证据,本研究回顾性纳入接受奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人共142例,分析临床病理资料和随访生存资料,旨在探讨第3代EGFR-TKIs二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人生存预后影响因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究纳入2017年6月至2020年6月于镇江市第一人民医院接受奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人共142例。纳入标准:①经穿刺活检或手术病理组织学检查确诊肺腺癌;②年龄≥18岁;③临床分期ⅢB-Ⅳ期;④一线治疗采用第一代EGFR-TKIs;⑤分子病理检测证实存在19号外显子缺失或21号外显子L858R插入,且其他驱动基因阴性;⑥二线治疗前证实T790M突变阳性。排除标准:①既往接受其他抗肿瘤药物或放疗治疗;②美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分≥2分;③肺鳞癌;④合并其他类型恶性肿瘤。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 查阅病例收集临床病理资料,包括年龄、性别、ECOG评分、吸烟状态、临床分期、表皮生长因子受体(EGFR)突变情况、组织学类型及治疗方案等。治疗后采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版标准完成疗效评估^[6],包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD);随访采用电话或门诊/住院病历查阅方式完成,随访截止时间为2021年6月,终点事件为疾病进展,无疾病进展时间指治疗开始至疾病进展、死亡或失访的时间。入选病人一线均采用一代EGFR-TKIs治疗,包括吉非替尼、厄洛替尼及埃克替尼;二线采用奥希替尼治疗,80毫克/次,1次/日。基因突变状态检测采用组织学、血液学或细胞学样本,选择扩增阻滞突变系统-聚合酶链式反应(ARMS-PCR)法或二代基因测序(NGS)法。人类增殖细胞核抗原Ki-67和细胞程序性死亡-配体-1(PD-L1)检测采用罗氏BenchMark全自动免疫组化仪,Ki-67水平评估根据任5个高倍镜视野下核染色细胞占比;PD-L1阳性判定标准为:染色免疫细胞占比超过总面积25%^[7]。

1.3 统计学方法 选择SPSS 18.0软件处理数据;单因素分析采用 χ^2 检验,以%表示;多因素分析采用Cox比例风险回归模型;描绘Kaplan-Meier曲线完成生存分析,组间比较采用Log-rank检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 无进展生存时间影响因素单因素分析 单因素分析结果显示,一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间和Ki-67表达水平与奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人无进展生存时间有关($P<0.05$),见表1。

2.2 无进展生存时间影响因素多因素分析 以Ki-67表达水平和一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间为自变量,病人无进展生存时间为因变量。Ki-67表达水平指标将“<30%”赋值为0,“30%~60%”赋值为1,“>60%”赋值为2;一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间指标将“≤10.0个月”赋值为0,“>10.0个月”赋值为1。采用Cox回归模型进行分析,变量采用“向前:LR”进入模型,结果显示,一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间和Ki-67表达水平是奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人无进展生存时间独立影响因素($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

EGFR突变是非小细胞肺癌病人最为常见驱动基因突变之一,多见于肺腺癌、亚裔、不吸烟及女性人群^[7]。目前EGFR-TKIs已成为存在EGFR突变晚期非小细胞肺癌一线治疗首选,但相当部分病人治疗后可在短时间内发生耐药突变,包括第20号外显子T790M突变、旁路激活及表型转化等,尤以T790M突变最为常见^[8-9]。

既往研究证实,奥希替尼治疗存在T790M突变晚期非小细胞肺癌二线治疗生存获益优于含铂双药化疗方案,且安全性更佳^[10-12];同时对于奥希替尼对比一代EGFR-TKIs治疗存在EGFR突变晚期非小细胞肺癌无进展生存时间亦具有明显优势(19个月比10个月),其中亚洲亚组数据亦具有相同趋势^[13];另有基于预测模型研究认为^[14],奥希替尼治疗后病人5年总生存率为一代EGFR-TKIs组2倍左右。目前奥希替尼在我国已获适用于存在EGFR突变非小细胞肺癌病人一线及后线治疗。

已有研究显示,EGFR-TKIs治疗存在EGFR突变的肺腺癌、亚裔、不吸烟及女性病人临床获益更明显;同时第19号外显子缺失突变人群总生存获益优于第21号外显子L858R插入突变者^[15-16]。另有报道提示,Ki-67水平越高肺腺癌病人往往生存时间越短,同时PD-L1阳性者往往缓解效果更差,无进展生

表1 奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌142例
无进展生存时间影响因素单因素分析

指标	例数	中位无进展生存时间/月	χ^2 值	P值
年龄			0.00	0.950
<60岁	39	12.0		
≥60岁	103	11.0		
性别			0.00	0.991
男	67	12.0		
女	75	12.0		
临床分期			0.02	0.901
ⅢB期	20	17.0		
Ⅳ期	122	13.0		
吸烟史			0.03	0.859
未吸烟/既往吸烟	119	12.0		
目前吸烟	23	13.0		
一线治疗前EGFR突变位点			0.08	0.773
19号外显子缺失	84	12.0		
21号外显子L858R插入	58	11.0		
PD-L1状态			0.07	0.789
阳性	18	10.0		
阴性	124	12.0		
一代EGFR-TKI治疗后 无进展生存时间			7.35	0.007
≤10.0个月	43	9.0		
>10.0个月	99	13.0		
Ki-67表达水平			9.90	0.007
<30%	59	16.0		
30%~60%	62	12.0		
>60%	21	9.0		
一代EGFR-TKI类型			0.04	0.982
埃克替尼	32	12.0		
厄洛替尼	23	15.0		
吉非替尼	87	14.0		
基因检测组织类型			0.02	0.991
组织学	80	12.0		
血液学	55	12.0		
细胞学	7	10.0		
基因检测方法			0.00	0.971
ARMS法	106	12.0		
NGS法	36	13.0		

注:EGFR为表皮生长因子受体,EGFR-TKI为酪氨酸激酶抑制剂,Ki-67为增殖细胞核抗原,ARMS为选择扩增阻滞突变系统-聚合酶链式反应,NGS为细胞程序性死亡-配体-1。

存时间越短^[17-18];但上述数据针对病人仅接受一代EGFR-TKIs治疗,且结论尚存争议。

本研究Cox回归模型分析结果显示,一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间和Ki-67表达水平是奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人无进展生存时间独立影响因素($P<0.05$),提示肺腺癌病人接受一代EGFR-TKIs疗效越佳,则接受奥希

表2 奥希替尼二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌142例
无进展生存时间影响因素多因素分析

指标	B值	SE值	Wald χ^2 值	OR 95%CI	P值
Ki-67表达水平					
<30%	参照				
30%~60%	0.69	0.26	10.37	1.79(1.42,3.98)	<0.001
>60%	0.52	0.24	8.55	2.03(1.61,4.26)	<0.001
无进展生存时间					
≤10.0个月	参照				
>10.0个月	-0.93	0.39	13.85	0.87(0.60,0.98)	<0.001

注:EGFR-TKI为酪氨酸激酶抑制剂,Ki-67为增殖细胞核抗原。

替尼二线治疗获益更为显著,且Ki-67表达水平越高则提示肿瘤增殖越迅速,则整体预后越差,与以往结果相符^[19]。而包括年龄、性别、吸烟史在内其他临床特征资料均未影响奥希替尼疗效。

本研究仍存在一定不足:①属于单中心回顾性研究,无法完全排除混杂因素影响;②纳入病人二线后治疗情况存在明显差异,且因随访时间不足未进一步分析OS数据,所得结论仍有待后续研究进一步确证。

综上所述,第3代EGFR-TKIs二线治疗伴T790M突变晚期肺腺癌病人生存预后与一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间和Ki-67表达水平关系密切;其中一代EGFR-TKI治疗后无进展生存时间>10个月和Ki-67表达水平<30%者二线治疗后无进展生存时间往往更长。

参考文献

- [1] KIM C, XI LQ, CULTRARO CM, et al. Longitudinal circulating tumor DNA analysis in blood and saliva for prediction of response to osimertinib and disease progression in EGFR-mutant lung adenocarcinoma [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(13): 3342. DOI: 10.3390/cancers13133342.
- [2] ROCCO D, DELLA GRAVARA L, BATTILORO C, et al. The treatment of advanced lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(7): 1-8.
- [3] TANI N, TAKATSUKA S, KATAOKA N, et al. Nasogastric administration of osimertinib suspension for an epidermal growth factor receptor-mutated lung cancer causing an esophageal stricture: case report [J]. Ann Palliat Med, 2021, 5(7): 940-947.
- [4] XIE L, FENG Y, SUN J. Fingerprint loss during combination therapy using osimertinib and anlotinib: a case report [J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 8(7): 1-3.
- [5] KAST RE, HALATSCH ME, ROSELL R. OPALS: a new osimertinib adjunctive treatment of lung adenocarcinoma or glioblastoma using five repurposed drugs [J]. Cells, 2021, 10(5): 1148-1156.
- [6] FERNANDES MGO, SOUSA C, JACOB M, et al. Resistance profile of osimertinib in pre-treated patients with EGFR T790M-mutated non-small cell lung cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11(5): 602924. DOI: 10.3389/fonc.2021.602924.

- [7] DURIE M, FARAGHER M. Bilateral facial nerve palsies due to leptomeningeal progression of lung adenocarcinoma and response to Osimertinib [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(5): e239958. DOI:10.1136/bcr-2020-239958.
- [8] SHAN CG, WANG H, LIN T, et al. A non-small cell lung cancer (NSCLC) patient with leptomeningeal metastasis harboring rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations G719S and L861Q benefited from doubling dosage of osimertinib: a case report [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(5): 5897-5901.
- [9] HAN ZJ, LUO N, LI L, et al. Successful osimertinib rechallenge following subsequent chemotherapy regimen in a patient with metastatic non-small cell lung carcinoma: a case report [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 21(4): 2369-2376.
- [10] SUMI T, KAMADA K, SHIJUBOU N, et al. Long-term response to osimertinib in elderly patients with lung adenocarcinoma harbouring de novo EGFR T790M: a case report and literature review [J/OL]. *Respirol Case Rep*, 2021, 9(6): e00759. DOI: 10.1002/rcr2.759.
- [11] 李在望, 曹婷婷, 王倩, 等. 奥希替尼治疗脊髓损伤的机制研究 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(3): 297-302.
- [12] 何婷婷. EGFR C797S突变与奥希替尼耐药的相关性 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(9): 1591-1595.
- [13] SHI L, TANG J, TAO H, et al. Detection of EGFR mutations in cerebrospinal fluid of EGFR-mutant lung adenocarcinoma with brain metastases [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(3): 622142. DOI: 10.3389/fonc.2021.622142.
- [14] LEE K, KIM D, YOON S, et al. Exploring the resistance mechanisms of second-line osimertinib and their prognostic implications using next-generation sequencing in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148(5): 202-210.
- [15] ONO Y, TAKADA K, OSOEGAWA A, et al. First-line osimertinib for leptomeningeal metastasis from lung adenocarcinoma with EGFR mutation as the initial and solitary site of postoperative recurrence [J]. *Int Cancer Conf J*, 2020, 10(1): 78-82.
- [16] NAM Y, KIM HC, KIM YC, et al. Clinical impact of rebiopsy among patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma in a real-world clinical setting [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(6): 890-898.
- [17] PROVENCIO M, TERRASA J, GARRIDO P, et al. Osimertinib in advanced EGFR-T790M mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated within the special use medication program in Spain: OSIREX-spanish lung cancer group [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 230-239.
- [18] HARA R, KANAZU M, IWAI A, et al. EGFR-mutant lung adenocarcinoma associated with antisynthetase syndrome successfully treated with Osimertinib [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(9): 1441-1444.
- [19] BIE Y, WANG J, XIONG L, et al. Lung adenocarcinoma organoids harboring EGFR 19Del and L643V double mutations respond to osimertinib and gefitinib: a case report [J/OL]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(11): e24793. DOI: 10.1097/MD.00000000000024793.

(收稿日期:2021-11-30,修回日期:2022-02-17)

引用本文:王帅,王亚文,邹永祎,等.尼达尼布治疗特发性肺纤维化92例对肺功能和肺纤维化指标的影响及不良反应分析[J].安徽医药,2023,27(4):826-829.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.045.

◇药物与临床◇



尼达尼布治疗特发性肺纤维化92例对肺功能和肺纤维化指标的影响及不良反应分析

王帅^{1a},王亚文^{1a},邹永祎^{1b},王同生²

作者单位:¹南阳市第二人民医院,^a药学部,^b呼吸科,河南 南阳473000;

²河南科技大学第一附属医院呼吸内科,河南 洛阳471000

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201803146)

摘要: **目的** 观察尼达尼布治疗特发性肺纤维化(IPF)的临床疗效及不良反应。**方法** 收集2019年11月至2021年1月在南阳市第二人民医院呼吸内科接受治疗的IPF病人144例,年龄(67.8±7.2)岁,男性103例,女性41例,根据临床治疗情况病人分为对照组52例,治疗组92例。收集病人入院时的一般临床资料、肺功能指标和肺纤维化指标。比较治疗12周后和治疗24周后,两组病人的肺功能指标、肺纤维化指标和不良反应率。**结果** 治疗前,对照组和观察组病人的年龄、性别、吸烟情况、病程、肺功能指标和肺纤维化指标之间均差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗24周后最大肺活量占预计值百分比(FVC%)(61.5±4.8)%低于治疗前(65.9±6.0)%,一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)(70.5±5.9)%低于治疗前(75.9±5.7)%,均 $P<0.05$ 。观察组治疗24周后FVC%(54.7±3.8)%、FEV1%(50.7±3.9)%和DLCO%(59.6±6.0)%低于治疗前[(67.1±3.4)%、(66.8±4.6)%、(76.3±4.3)%], $P<0.05$ 。对照组治疗24周后IV型胶原(IV-C)(129.3±7.8)μg/L水平高于治疗前(124.3±5.6)μg/L, $P<0.05$ 。观察组治疗24周后III型胶原(III-C)(138.5±6.3)μg/L、IV-C(146.2±4.1)μg/L和透明质酸(HA)(164.3±8.0)μg/L的水平高于治疗前[(127.3±7.3)μg/L、(126.5±6.0)μg/L、(142.8±10.2)μg/L],均 $P<0.05$ 。两组病人治疗后的不良反应发生率之间差异无