·论　著·

奥希替尼治疗62例晚期肺腺癌患者的临床疗效观察

高志强[1]，王韡旻[1]，蔡雨晴[2]，秦若琰[2]，顾爱琴[1]，熊丽纹[1]，韩宝惠[1]，姜丽岩[1]，施春雷[1]

1. 上海交通大学附属胸科医院 / 上海市胸科医院呼吸内科，上海 200030；
2. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科，上海 200032

［摘要］ **背景与目的：**表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）在治疗非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）时的原发性或继发性耐药，是在治疗晚期NSCLC时面临的新挑战。奥希替尼是一种第三代EGFR-TKI，其在第一代EGFR-TKI耐药后的NSCLC特别是肺腺癌患者中的疗效和安全性尚不明确。观察奥希替尼治疗晚期肺腺癌患者的疗效及不良反应。**方法：**2017年4月—2018年9月在上海市胸科医院就诊的诊断明确的晚期（Ⅳ期）肺腺癌患者62例，一线EGFR-TKI治疗后疾病进展，88.7%的患者接受了三线及以上的治疗，观察患者应用奥希替尼治疗的效果及不良反应。**结果：**62例晚期肺腺癌患者中，部分缓解（partial response，PR）25例（40.3%），疾病稳定（stable disease，SD）28例（45.2%），疾病进展（progressive disease，PD）9例（14.5%）。客观缓解率（objective response rate，ORR）为40.3%（25/62），疾病控制率（disease control rate，DCR）为85.5%（53/62），中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）为10.30个月（95% CI：9.92～10.68个月）。3度及以上不良反应发生率为11.3%，主要不良反应为腹泻（38.7%）、皮疹（32.2%），经对症处理后可明显缓解。**结论：**奥希替尼治疗晚期肺腺癌患者取得了确切的疗效，且不良反应发生率低。

［关键词］ 奥希替尼；肺腺癌；疗效；*T*790*M*突变

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.008

中图分类号：R734.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-3639(2019)10-0809-06

Clinical efficacy of osimertinib in the treatment of 62 patients with advanced lung adenocarcinoma

GAO Zhiqiang[1], WANG Weimin[1], CAI Yuqing[2], QIN Ruoyan[2], GU Aiqin[1], XIONG Liwen[1], HAN Baohui[1], JIANG Liyan[1], SHI Chunlei[1] (1. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 2. Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Weimin E-mail:13817680693@139.com

［**Abstract**］ **Background and purpose:** Primary or secondary drug resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) is a new challenge in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Osimertinib is a third-generation EGFR-TKI, and its efficacy and safety in NSCLC patients with first-generation EGFR-TKI resistance, especially lung adenocarcinoma, are not yet clear. The purpose of this study was to observe the efficacy and adverse reactions of osimertinib in the treatment of patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods:** From Apr. 2017 to Sep. 2018, 62 patients with advanced (stage Ⅳ) lung adenocarcinoma were diagnosed in Shanghai Chest Hospital. The diseases were progressed after first-line EGFR-TKI treatment. 88.7% of patients received third-line or more treatment. The efficacy and adverse reactions of osimertinib treatment were observed. **Results:** Among the 62 patients with advanced lung adenocarcinoma, 25 (40.3%) achieved partial response (PR), 28 (45.2%) had stable disease (SD), and 9 (14.5%) had progressive disease (PD). The objective response rate (ORR) was 40.3% (25/62), the disease control rate (DCR) was 85.5% (53/62), and the median progression-free survival (mPFS) was 10.30 months (95% CI: 9.92-

通信作者：王韡旻　E-mail: 13817680693@139.com

10.68 months). The incidence of adverse events of degree 3 and above was 11.3%. The main adverse events were diarrhea (38.7%) and rash (32.2%), which were significantly alleviated after symptomatic treatment. **Conclusion:** Osimertinib definitely has a curative effect in the treatment of patients with advanced lung adenocarcinoma, and the incidence of adverse reactions is low.

［**Key words**］ Osimertinib; Lung adenocarcinoma; Efficacy; *T*790*M* mutation

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌总数的80%～85%[1]，东亚NSCLC患者突变类型中表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的基因突变率最高，为40%～55%。吉非替尼、厄洛替尼等EGFR-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI）针对*EGFR*突变晚期NSCLC取得了令人瞩目的疗效，以及随后发现EGFR-TKI在治疗NSCLC时的原发性或继发性耐药，是在治疗晚期NSCLC面临的新挑战。

奥希替尼是一种第三代EGFR-TKI，选择性地作用于*EGFR-TKI*敏感突变和继发性*T*790*M*耐药突变的NSCLC患者[2]。奥希替尼在第一代EGFR-TKI耐药后的NSCLC患者中的疗效和安全性尚不明确。

本研究回顾性分析了2017年4月—2018年6月在上海市胸科医院就诊的62例复治的EGFR基因突变阳性的晚期肺腺癌患者应用奥希替尼的疗效，现将研究结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

研究起止时间：2017年4月—2018年6月。研究对象：在上海市胸科医院就诊的诊断明确的晚期（Ⅳ期）肺腺癌患者62例，一线EGFR-TKI治疗后疾病进展（progressive disease，PD），88.7%（55/62）的患者接受了三线及以上的治疗；其中23例进行了两次活检，部分患者存在EGFR-TKI 耐药后*T*790*M*突变阳性。

其中男性29例（46.8%），女性33例（53.2%），年龄范围为28～78岁，平均年龄为61.1岁。62例均为Ⅳ期，其中脑转移患者11例（17.7%），非脑转移患者51例（82.3%），转移部位＜3处的患者51例（82.3%），转移部位≥3处的患者11例（17.7%）。吸烟患者11例（17.7%），不吸烟患者37例（59.7%），吸烟史未知患者14例（22.6%）。上述病例均经细胞学或组织学证实为肺腺癌，肺内均有可测量病灶（表1）。

表 1 EGFR突变阳性晚期肺腺癌患者（62例）的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of 62 patients with EGFR mutation positive advanced lung adenocarcinoma

Characteristic	*n*(%)
Gender	
Male	29 (46.8)
Female	33 (53.2)
Age/year	
＜65	37 (59.7)
≥65	25 (40.3)
Smoking history	
Smoker	11 (17.7)
Non-smoker	37 (59.7)
Unknown	14 (22.6)
Secondary biopsy	23 (37.1)
EGFR status initial	
19 del	35 (56.5)
21 L858R	16 (25.8)
Unknown or rare mutation	11 (17.7)
*T*790*M* status	
(+)	45 (72.6)
(-)	5 (8.1)
Unknown	12 (19.3)
Brain assessments before therapy	
Brain metastasis (+)	11 (17.7)
Brain metastasis (-)	51 (82.3)
Number of metastatic sites before therapy	
＜3	11 (17.7)
≥3	51 (82.3)

1.2 治疗方法

奥希替尼80 mg/次，每天1次。口服直至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应。患者在奥希替尼治疗期间未接受其他全身性抗肿瘤治疗。

1.3 疗效评价

根据实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST）1.1进行疗效评价。分为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和PD。客观有效率（objective response rate，ORR）=（CR+PR）/病例总数×100%，疾病控制率（disease control rate，DCR）=（CR+PR+SD）/病例总数×100%。无进展生存期（progression-free survival，PFS）为奥希替尼治疗开始至PD或任何原因致死亡的时间，总生存期（overall survival，OS）为患者自奥希替尼治疗起至患者死亡的时间。根据美国国立癌症研究所通用毒性标准4.0版本评价不良反应。

患者初次口服奥希替尼4周后复查胸部CT评价疗效，服药期间定期复查血常规及肝肾功能，定期进行胸部影像学检查并按时门诊随访，未能门诊随访的患者进行定期电话随访。

1.4 *T*790*M*基因突变状态的检测方法

50例患者检测了*T*790*M*基因的突变状态，其中11例为活检组织，34例为外周血，5例为活检组织及外周血均检测，检测方法包括聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）法、突变特异性扩增系统（amplification refractory mutation system，ARMS）、微滴式数字PCR（droplet digital PCR，ddPCR）、Cobas法和二代测序（next generation sequencing，NGS）。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。率的比较使用χ^2检验，PFS及OS等生存分析采用Kaplan-Meier法进行计算，不同分组之间的比较用log-rank检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 临床疗效

随访至2019年1月，62例晚期肺腺癌患者中，PR 25例（40.3%），SD 28例（45.2%），PD 9例（14.5%）。ORR为40.3%（25/62），DCR为85.5%（53/62）。中位PFS（median PFS，mPFS）为10.30个月（95% CI：9.92～10.68个月）。亚组分析中，奥希替尼治疗前存在19del突变患者的ORR为51.4%，DCR为91.4%，mPFS为10.75个月，存在21 L858R突变患者ORR为31.3%，DCR为75.0%，mPFS为8.43个月。*T*790*M*突变阳性患者的ORR为44.4%，DCR为88.9%，mPFS为10.52个月。11例脑转移患者的ORR为54.5%，DCR为100.0%，mPFS为10.56个月。不同性别、年龄、吸烟状态及转移器官数对PFS、ORR及DCR均无影响（表2）。

2.2 安全性

3度及以上不良反应发生率为11.3%（7/62），2例患者因不良反应终止服用奥希替尼，患者最常见的不良反应为腹泻（38.7%）、皮疹（32.2%）、皮肤干燥（22.6%）及甲沟炎（16.1%），经对症处理后可明显缓解（表3）。

2.3 基因检测结果

*T*790*M*突变状态的检测方法及标本类型见表4。

表 2　奥希替尼治疗62例晚期肺腺癌患者的疗效分析

Tab. 2　Analysis of the response to osimertinib in 62 patients with advanced lung adenocarcinoma

Characteristic	*N*	ORR *n*(%)	*P* value	DCR *n*(%)	*P* value	mPFS (95% CI) *t*/month	*P* value
Gender						10.30 (9.92-10.68)	
Male	29	13 (44.8)	0.498	25 (86.2)	0.834	10.16 (8.27-12.04)	0.456
Female	33	12 (36.4)		28 (84.8)		9.66 (8.49-10.82)	
Age/year							
＜60	37	12 (32.4)	0.123	32 (86.5)	0.785	9.34 (7.81-10.88)	0.851
⩾60	25	13 (52.0)		21 (84.0)		10.37 (8.66-12.08)	
Smoking history							
Smoker	11	4 (36.4)	0.966	9 (81.8)	0.314	9.50 (8.34-10.66)	0.538
Non-smoker	37	15 (40.5)		33 (89.2)		12.66 (10.48-14.84)	
Unknown	14	6 (42.9)		11 (78.6)		8.24 (6.08-10.41)	
EGFR status initial							
19del	35	18 (51.4)	0.042	32 (91.4)	0.250	10.75 (9.48-12.03)	0.130
21 L858R	16	5 (31.3)		12 (75.0)		8.43 (6.61-10.24)	
Unknown or rare mutation	11	2 (18.2)		9 (81.8)		9.98 (6.92-13.03)	
*T*790*M* status							
(+)	45	20 (44.4)	0.282	40 (88.9)	0.404	10.52 (9.23-11.82)	0.106
(−)	5	2 (40.0)		3 (60.0)		6.80 (4.28-9.32)	
Unknown	12	3 (25.0)		10 (83.3)		8.26 (6.40-10.11)	
Brain assessments before therapy							
Brain metastasis (+)	11	6 (54.5)	0.289	11 (100.0)	0.132	10.56 (9.54-11.58)	0.458
Brain metastasis (−)	51	19 (37.3)		42 (82.4)		9.83 (8.48-11.18)	
Number of metastatic sites before therapy							
＜3	42	19 (45.2)	0.253	36 (85.7)	0.756	10.37 (8.95-11.79)	0.681
⩾3	20	6 (30.0)		17 (85.0)		8.98 (7.37-10.59)	

表 3　奥希替尼治疗62例晚期肺腺癌患者的不良反应

Tab. 3　The adverse effects of osimertinib in 62 patients with advanced lung adenocarcinoma

Adverse effect	Grade		Percentage/%
	1-2	3-4	
Diarrhea	21	3	38.7
Rash	18	2	32.2
Xerosis cutis	14	0	22.6
Onychia lateralis	10	0	16.1
Nausea	9	0	14.5
Poor appetite	9	0	14.5
Constipation	8	0	12.9
Anemia	5	0	8.1
Thrombocytopenia	1	1	3.2
Heart failure	0	1	1.6
Dyscrasia	1	0	1.6

表 4 *T790M*突变状态的检测方法及标本类型

Tab. 4 Diagnostic biospecimen type and testing methods for determining *T790M* mutation status

Biospecimen type	Case *n*	PCR			Sequencing	Unknown
		ARMS	ddPCR	Cobas	NGS	
Tissue	11	2	0	0	9	/
Blood	34	0	28	6	0	/
Tissue and blood	5	1	5	3	1	/
None	12	/	/	/	/	12
Total	62	3	33	9	10	/

3 讨　论

*T*790*M*突变是第一、二代EGFR-TKI最为常见的耐药机制，作为选择性地作用于*EGFR-TKI*敏感突变和继发性*T*790*M*耐药突变的第三代EGFR-TKI[3]，奥希替尼在早期临床试验（AURA1和AURA2）中已经展示出优秀的安全性和有效性[4-5]。奥希替尼相较含铂方案治疗在第一代EGFR-TKI耐药后的NSCLC患者中的疗效对比经前瞻性、多中心临床试验AURA3研究明确[2]。本研究中奥希替尼的疗效分析显示，ORR为40.3%，DCR为85.5%，PFS为10.3个月，与之前的研究[2, 6]相比ORR偏低，但PFS相当，在安全性方面奥希替尼表现良好，不良反应轻微可控。

在本研究中奥希替尼的有效率偏低，分析其原因可能与以下因素有关：① 与患者的既往治疗情况有关。本研究中88.7%的患者为三线及以上的治疗，在多线治疗后患者的肿瘤负荷较大且一般情况相对较差，但DCR也达到了较理想的水平（85.5%）。② 与肿瘤的瘤内异质性以及个体异质性可能有关。由于存在不同的克隆进化、非染色体脱氧核糖核酸的不均匀分配等，导致同一个体在不同位置取材进行检测，结果不同；在不同个体中EGFR通路已经发现近200种不同的突变[7]。③ 与EGFR-TKI的获得性耐药机制有关。Lee等[8]的研究发现，*MET*基因扩增、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，*HER*2）基因扩增、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）过表达、NSCLC转化为小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）以及上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transformation，EMT）等也是EGFR-TKI获得性耐药的重要因素，还有一些*EGFR*的二次突变也与癌细胞对EGFR-TKI的获得性耐药（包括三代药物奥希替尼）相关。因此本研究也提示在一代EGFR-TKI耐药后，建议要做组织或者液态标本检测（NGS），在这基础之上发现异质性，采取整体治疗策略。

进一步的亚组分析中，在脑转移亚组中，8例为无症状性脑转移，3例有症状的脑转移患者接受了全脑放疗，联用奥希替尼口服治疗后症状及脑部病灶均得到了相应有效控制。11例脑转移患者的ORR为54.5%，DCR为100.0%，mPFS为10.56个月，提示在出现脑转移的*T*790*M*阳性的晚期肺腺癌患者中，奥希替尼可取得较好的疗效。Wu等[9]的研究中，根据随机Ⅲ期AURA3试验的数据深入分析了奥希替尼治疗*T*790*M*阳性晚期NSCLC中枢神经系统（central nervous system，CNS）的疗效，在具有可测量和（或）不可测量CNS病灶的患者中，ORR分别为40%（30/75，95% CI：29%～52%）和17%（7/41，95% CI：7%～32%）（*P*=0.014）。在具有可测量和（或）不可测量CNS病灶的患者中，奥希替尼组和铂联合培美曲塞组的中位CNS缓解持续时间分别为8.9个月（95% CI：4.3个月~不可计算）和5.7个月（95% CI：4.4～5.7个月）；CNS的mPFS为11.7和5.6个月（*P* = 0.004）。本研究虽然例数较少，仍提示在*T*790*M*阳性的晚期NSCLC患者中，奥希替尼治疗中枢神经系统转移的疗效确切。

根据不同的敏感突变进行亚组分析，19del

突变患者的ORR为51.4%，DCR为91.4%，mPFS为10.75个月，存在21 L858R突变患者ORR为31.3%，DCR为75.0%，mPFS为8.43个月。*T*790*M*突变阳性患者的ORR为44.4%，DCR为88.9%，mPFS为10.52个月。血浆和组织中均有*T*790*M*突变阳性的5例患者，其mPFS是9.25个月。接受奥希替尼治疗的患者，同时合并血检*T*790*M*阳性者与血检*T*790*M*阴性患者疗效差异无统计学意义。

本研究中患者最常见的不良反应为腹泻（38.7%）、皮疹（32.2%）、皮肤干燥（22.6%）及甲沟炎（16.1%），与AURA3研究相类似。但本研究中有2例患者分别因血小板3度降低、心力衰竭而终止服用奥希替尼，具体原因及机制有待于进一步研究。

综上所述，对于一线EGFR-TKI治疗后进展，且EGFR-*T*790*M*突变阳性的晚期肺腺癌患者（包括有脑转移患者），奥希替尼具有确切的疗效，且不良反应发生率低。

［参 考 文 献］

［1］ BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries［J］. CA Cancer J Clin , 2018, 68(6): 394–424.

［2］ MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR *T*790*M*–positive lung cancer［J］. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629–640.

［3］ CROSS D A, ASHTON S E, GHIORHHIU S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes *T*790*M*–mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer［J］.Cancer Discov, 2014, 4(9): 1046–1061.

［4］ JÄNNE P A, YANG J C, KIM D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer［J］. N Engl J Med, 2015, 372(18 l): 1689–1699.

［5］ YANG J, RAMALINGAM S S, JÄNNE P A, et al. LBA2_PR: osimertinib (AZD9291) in pretreated patients with *T*790*M*-positive advanced NSCLC: updated phase 1 (P1) and pooled phase 2 (P2) results［J］. J Thorac Oncol, 2016, 11(Suppl): 152–153.

［6］ 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.

［7］ BEAU–FALLER M, PRIM N, RUPPERT A M, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non–small–cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC–IFCT network［J］. Ann Oncol, 2014, 25(1): 126–131.

［8］ LEE C K, KIM S, LEE J S, et al. Next–generation sequencing reveals novel resistance mechanisms and molecular heterogeneity in *EGFR*–mutant non–small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR–TKIs［J］. Lung Cancer, 2017, 113: 106–114.

［9］ WU Y L, AHN M J, GARASSINO M C, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with *T*790*M*–positive advanced non–small cell lung cancer: data from a randomized phase Ⅲ trial (AURA3)［J］. J Clin Oncol, 2018, 36(26): 2702–2709.

（收稿日期：2019–03–13 修回日期：2019–05–09）