



· 论 著 ·

# EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者接受一代TKI靶向治疗的效果及预后预测因子分析

洪雅萍, 黄韵坚, 黄漳州, 陈胜佳, 钟巧凤, 曾洪福, 庄武

福建医科大学附属肿瘤医院, 福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科, 福建 福州 350014

**[摘要]** 背景和目的: 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) 治疗已成为EGFR突变的晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的一线标准治疗, 然而仍有10%~30%的EGFR敏感突变的NSCLC患者在接受TKI靶向治疗时出现原发性耐药。因此, 研究EGFR-TKI的临床疗效, 寻找其预后预测因子对于治疗携带EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者具有重要的指导意义。本研究旨在探讨埃克替尼一线治疗EGFR突变的晚期NSCLC患者的疗效并寻找其预后预测因子。方法: 筛选2016年1月—2017年11月福建省肿瘤医院收治的携带EGFR突变的258例ⅢB~Ⅳ期NSCLC患者, 并采外周血检测循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 中的EGFR突变情况, 最终入组118例, 均接受埃克替尼125 mg口服, 每天3次。定期收集患者的生存资料。应用 $\chi^2$ 检验比较不同EGFR突变组的临床病理学特征的差异。采用Kaplan-Meier生存曲线分析患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 应用log-rank检验进行单因素分析, 应用COX回归模型进行多因素分析。结果: 118例患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为62.7% (95% CI: 53.9%~71.6%), 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为92.4% (95% CI: 87.5%~97.2%), 中位PFS为11.3个月 (95% CI: 9.1~13.5个月), 中位OS为32.0个月 (95% CI: 26.9~37.1个月)。不同EGFR表达类型之间的临床病理学特征差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但不同EGFR突变组患者的最佳疗效差异有统计学意义 ( $P=0.040$ )。单因素分析显示, 外周血ctDNA的EGFR突变情况与患者的PFS和OS无关 ( $P>0.05$ )。多因素分析显示, 基线乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 表达水平、EGFR类型、胸腔积液及最佳疗效为PFS的独立预测因子。而患者的N分期、骨转移、PFS及出现EGFR T790M突变是OS的独立预测因子。结论: EGFR突变的晚期NSCLC患者接受一线埃克替尼靶向治疗具有良好的疗效。外周血ctDNA中的EGFR突变情况与患者的临床疗效无关。骨转移与接受TKI靶向治疗患者的不良预后有关。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 表皮生长因子; 总生存期; 循环肿瘤DNA; 骨转移

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.07.006

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)07-0624-11

**Efficacy and prognostic predictors of first-generation EGFR TKI-targeted therapy in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer** HONG Yaping, HUANG Yunjian, HUANG Zhangzhou, CHEN Shengjia, ZHONG Qiaofeng, ZENG Hongfu, ZHUANG Wu (Department of Thoracic Oncology, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China)

Correspondence to: ZHUANG Wu, E-mail: zhuangwu2008@126.com.

**[Abstract]** **Background and purpose:** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment has become the first-line standard treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutation. However, 10%-30% of NSCLC patients with EGFR sensitive mutation still have primary drug resistance when receiving TKI targeted therapy. Therefore, to study the clinical efficacy of EGFR-TKI and find out its prognostic predictors has important significance for the treatment of advanced NSCLC patients with EGFR sensitive mutation. The purpose of this research was to evaluate the efficacy of icotinib as first-

基金项目: 福建省肿瘤放射与免疫治疗临床医学研究中心 (2020Y2012)。

第一作者: 洪雅萍 (ORCID: 0000-0002-6758-3066), 硕士, 主治医师, E-mail: yipinghong2018@163.com。

通信作者: 庄武 (ORCID: 0000-0001-7381-4732), 学士, 主任医师, 福建省肿瘤医院26区胸部肿瘤内科主任, E-mail: zhuangwu2008@126.com。

line treatment in patients with *EGFR*-mutant advanced NSCLC and investigate the prognostic predictors. **Methods:** A total of 258 stage IIIB-IV NSCLC patients with *EGFR* mutation who were admitted to Fujian Cancer Hospital from January 2016 to November 2017 were selected. One hundred and eighteen advanced NSCLC patients with *EGFR* mutation were enrolled, and baseline circulating tumor DNA (ctDNA) *EGFR*-mutant status was determined using the plasma test. All these patients received icotinib 125mg three times a day. The  $\chi^2$  test was used to compare the differences in clinicopathological characteristics between different *EGFR* mutation groups. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated by the Kaplan-Meier survival curve. The log-rank test was used for univariate analysis, and the COX regression model was used for multivariate analysis. **Results:** The objective response rate (ORR) of 118 patients was 62.7% (95% CI: 53.9%-71.6%), the disease control rate (DCR) was 92.4% (95% CI: 87.5%-97.2%), and the median PFS was 11.3months (95% CI: 9.1-13.5 months), and the median OS was 32.0 months (95% CI: 26.9-37.1 months). No statistically significant difference was found in the clinicopathological characteristics between different *EGFR* expression types ( $P>0.05$ ), while the best efficacy between different *EGFR* mutation groups was significantly different ( $P=0.040$ ). Univariate analysis showed that *EGFR* mutation status in plasma ctDNA test was not correlated with PFS and OS of patients ( $P>0.05$ ). Multivariate analysis showed that baseline lactate dehydrogenase (LDH) expression level, *EGFR* types, pleural effusion and the best curative effect might be independent factors of PFS. The patient's N stage, bone metastasis, time to PFS and presence of *EGFR* T790M mutation might be independent predictors of OS. **Conclusion:** Icotinib as first-line treatment was effective in *EGFR*-mutant advanced NSCLC patients. The *EGFR* mutation status in plasma ctDNA test was not correlated with the clinical efficacy of patients. Bone metastasis was found to be an independent factor of worse prognosis.

[ **Key words** ] Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor; Overall survival; Circulating tumor DNA; Bone metastasis

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) 治疗已成为*EGFR*突变的晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的一线标准治疗<sup>[1]</sup>, 大部分携带*EGFR*敏感突变的NSCLC患者可以从EGFR-TKI治疗中获益, 然而仍有10%~30%的*EGFR*敏感突变的NSCLC患者在接受TKI靶向治疗时出现原发性耐药<sup>[2]</sup>。因此, 研究EGFR-TKI的临床疗效, 寻找其预后预测因子对于携带*EGFR*敏感突变的晚期NSCLC患者的治疗具有重要的指导意义。本研究旨在分析接受一线埃克替尼靶向治疗患者的生存数据, 并探索其预后预测因子。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

筛选2016年01月—2017年11月福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科收治的258例既往未经过系统治疗的ⅢB~Ⅳ期NSCLC患者的*EGFR*表达状态, 采用突变扩增系统 (amplification refractory mutation system, ARMS) 检测肿瘤组织样本, 采用微滴式数字聚合酶链反应 (micro-drop digital polymerase chain reaction, ddPCR) 检测配对的

外周血循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 的*EGFR*表达状态, 共检测到*EGFR*阳性患者121例, 121例患者中有86例患者外周血检测*EGFR*表达状态为阳性, 3例患者因早期失访, 不纳入本研究。

### 1.2 治疗方法

118例患者均接受埃克替尼单药靶向治疗作为一线治疗方案, 埃克替尼125 mg口服, 每天3次, 空腹或与食物同服。如出现不能耐受的腹泻或皮肤不良反应时, 可通过短期暂停治疗 (最多14 d) 解决, 随后恢复125 mg每天3次的剂量。首次给药后按实体瘤疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 每2个月进行1次复查评价, 直至出现客观疾病进展 (progressive disease, PD)、死亡或其他原因服药中断 (包括不可耐受的不良反应或失访)。治疗过程中, 若患者出现肿瘤症状明显加重, 按照临床需要提前复查。患者PD后仍继续每3个月对患者的情况进行随访, 获取患者后线治疗及生存情况。

### 1.3 统计学处理

以无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为主要研究终点, 以总生存期 (overall survival, OS)、客观缓解率 (objective response

rate, ORR)及疾病控制率(disease control rate, DCR)为次要研究终点。PFS定义为从开始接受埃克替尼靶向治疗开始至PD、死亡(任何原因)或末次随访的时间间隔;OS定义为从开始接受埃克替尼靶向治疗直至死亡(任何原因)或末次随访的时间间隔;ORR定义为经确认的完全缓解(complete remission, CR)或部分缓解(partial remission, PR)受试者比例;DCR定义为经确认的CR、PR或疾病稳定(stable disease, SD)的受试者所占比例。采用 $\chi^2$ 检验比较EGFR 19DEL、L858R及少见突变3组患者临床病理学特征及最佳疗效之间的差别。采用Kaplan-Meier生存曲线分析患者的PFS和OS,应用log-rank检验分析各种临床病理学特征(分类型变量)与PFS和OS的相关性,应用COX回归模型分析各种临床病理学特征(连续型变量)与PFS和OS的相关性。应用COX回归模型进行多因素分析。其中因本研究纳入单因素分析的变量较多,而导致目前达到结局事件的个数不足,为避免COX回归模型超载,进行COX回归分析时先采用后退法,再次对单因素分析时 $P < 0.1$ 的变量构建筛选,最终分别纳入8和7个变量构建模型分别进行PFS和OS的多因素分析。所有数据应用SPSS 25.0软件进行分析,所有检验均为双侧。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的临床特征

本研究最终共纳入118例患者,均至少接受1个周期的埃克替尼靶向治疗,最长者已接受埃克替尼靶向治疗66.8个月。随访时间为1.0~68.8个月,中位随访时间25.8个月。其中男性45例,女性73例。年龄26~83岁,中位年龄60岁,其中61例年龄 $\geq 60$ 岁,占51.7%,57例 $< 60$ 岁,占48.3%。吸烟者17例,占14.4%,不吸烟者101例,占85.6%;腺癌99例,非腺癌19例。ⅢB~ⅢC期6例,ⅣA期42例,ⅣB期70例。术后复发14例,非术后复发104例。肺内为最常见的转移部位,占51.7%,其次为骨转

移,占42.4%,脑转移,占40.7%。组织EGFR 19DEL突变为55例(46.6%),L858R突变为49例(41.5%),G719X突变为3例(2.5%),L861Q突变为2例(1.7%),复合突变(复合突变包括ALK、ROS1及19DEL和L858R共突变)为9例(7.4%),本研究将EGFR G719X、L861Q及复合突变计入少见突变类型。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)体力状态评分0~2级。依据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期标准进行分期(表1)。

### 2.2 患者的临床疗效

118例患者中,最佳疗效:0例CR,74例(62.7%)PR,35例(29.7%)SD,9例(7.6%)PD。ORR为62.7%(95% CI: 0.539~0.716),DCR为92.4%(95% CI: 0.875~0.972)。截至末次随访时间,118例患者中,92例PD,中位PFS为11.3个月(95% CI: 9.075~13.525个月),66例死亡,中位OS为32.0个月(95% CI: 26.9~37.1个月)。

### 2.3 不同EGFR类型的临床病理学特征的差异

3组EGFR表达类型(EGFR 19DEL, L858R和少见突变类型)患者的临床病理学类型特征差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但3组患者的最佳疗效差异有统计学意义( $P = 0.040$ ,表2)。

### 2.4 患者临床病理学特征与PFS的相关性

单因素分析显示,术后复发、原发肿瘤病灶T分期、胸腔积液、骨转移、癌性淋巴管炎、最佳疗效、基线LDH表达水平、原发病灶长径、靶病灶长径及靶病灶面积与患者的PFS具有相关性。其中组织EGFR类型在纳入少见突变类型进行分析时差异无统计学意义,在剔除少见突变类型,仅纳入EGFR 19DEL和L858R两组进行分析时,与患者的PFS具有相关性(表3、4)。19DEL突变组的中位PFS为11.5个月(95% CI: 9.7~13.3个月),优于L858突变组的8.6个月(95% CI: 6.4~10.7个月),差异有统计学意义( $P = 0.027$ )。基线LDH表达正常组的中位PFS为11.4个月(95% CI: 8.4~14.3个月),优于升高组的4.9个月(95% CI: 3.7~6.0个月),差异

有统计学意义 ( $P=0.000$ )。然而外周血EGFR阳性组的中位PFS为11.4个月 (95% CI: 9.3~13.5个月), 阴性组为10.2个月 (95% CI: 7.2~13.2个月), 差异无统计学意义 ( $P=0.407$ , 图1)。

表1 患者的临床病理学特征

Tab. 1 Clinicopathological characteristics of patients

[ n ( % ) ]

Characteristic	Number of patients	Characteristic	Number of patients
Gender		M <sub>1a</sub>	32 (27.1)
Male	45 (38.1)	M <sub>1b</sub>	8 (6.8)
Female	73 (61.9)	M <sub>1c</sub>	72 (61.0)
Age/year		Pleural effusion	
≥60	61 (51.7)	Yes	44 (37.3)
<60	57 (48.3)	No	74 (62.7)
Smoking history		Intrapulmonary metastasis	
Yes	17 (14.4)	Yes	61 (51.7)
No	101 (85.6)	No	57 (48.3)
Adenocarcinoma		Bone metastasis	
Yes	99 (83.9)	Yes	50 (42.4)
No	19 (16.1)	No	68 (57.6)
Overall stage		Brain metastasis	
Ⅲ B-Ⅲ C	6 (5.1)	Yes	48 (40.7)
Ⅳ A	42 (35.6)	No	70 (59.3)
Ⅳ B	70 (59.3)	Liver metastasis	
Postoperative recurrence		Yes	8 (6.8)
Yes	14 (11.9)	No	110 (93.2)
No	104 (88.1)	Adrenal metastasis	
T stage		Yes	4 (3.4)
T <sub>1</sub>	24 (20.3)	No	114 (96.6)
T <sub>2</sub>	24 (20.4)	Carcinomatous lymphangitis	
T <sub>3</sub>	6 (5.1)	Yes	2 (5.1)
T <sub>4</sub>	64 (54.2)	No	112 (94.9)
N stage		EGFR detected by tissue	
N <sub>0</sub>	32 (27.1)	19DEL	55 (46.6)
N <sub>1</sub>	8 (6.8)	L858R	49 (41.5)
N <sub>2</sub>	27 (22.9)	Rare mutation	14 (11.9)
N <sub>3</sub>	51 (43.2)	EGFR detected by blood	
M stage		positive	86 (72.9)
M <sub>0</sub>	6 (5.1)	Negative	32 (27.1)

表2 不同EGFR类型临床病理学特征及疗效的比较

Tab. 2 Clinicopathological characteristics and efficacy of different types of EGFR mutations

Item	19DEL	L858R	Rare mutation	P value	Item	19DEL	L858R	Rare mutation	P value
Gender				0.408	Intrapulmonary metastasis				0.044
Male	19	22	4		Yes	29	29	3	
Female	36	27	10		No	26	20	11	
Age/year				0.976	Bone metastasis				0.671
≥60	29	25	7		Yes	22	23	5	
<60	26	24	7		No	33	26	9	
Smoking history				0.254	Brain metastasis				0.724
Yes	10	4	3		Yes	21	20	7	
No	45	45	11		No	34	29	7	
Adenocarcinoma				0.589	Liver metastasis				0.859
Yes	45	41	13		Yes	3	4	1	
No	10	8	1		No	52	45	13	
Overall stage				0.039	Adrenal metastasis				0.054
ⅢB-ⅢC	1	5	0		Yes	0	4	0	
Ⅳa	25	15	2		No	55	45	14	
Ⅳb	29	29	12		Carcinomatous lymphangitis				0.316
Postoperative recurrence				0.577	Yes	1	4	1	
Yes	8	4	2		No	54	45	13	
No	47	45	12		Best curative effect				0.040
Pleural effusion				0.235	PR	34	34	6	
Yes	19	22	3		SD	20	10	5	
No	36	27	11		PD	1	5	3	

多因素分析显示, 基线LDH表达水平、EGFR类型、胸腔积液及最佳疗效可能为PFS的独立预测因子(表5)。

## 2.5 患者的临床病理学特征与OS的相关性

单因素分析显示, T分期、N分期、骨转移、EGFR表达类型、最佳疗效、基线LDH表达水平、是否出现T790M突变、原发病灶长径及PFS与患者的OS具有相关性。组织EGFR 19DEL组的中位OS为35.1个月(95% CI: 30.1~40.1个月), 优于L858R组的23.3个月(95% CI: 13.5~33.1个月), 差异有统计学意

义( $P=0.015$ , 图2)。无骨转移组的中位OS为35.1个月(95% CI: 29.6~40.6个月), 优于有骨转移组的13.7个月(95% CI: 2.8~22.5个月), 差异有统计学意义( $P=0.020$ , 图2)。而外周血EGFR阳性组的中位OS为35.1个月(95% CI: 27.7~42.5个月), 阴性组为29.4个月(95% CI: 24.8~33.9个月), 差异无统计学意义( $P=0.574$ , 图2)。

多因素分析显示, 患者的N分期、骨转移、PFS时间及出现EGFR T790M突变可能为OS的独立预测因子(表6)。

表3 单因素分析EGFR突变晚期NSCLC患者临床病理学特征与PFS/OS的相关性

Tab. 3 Univariate analysis of the correlation between clinical characteristics and PFS/OS in advanced NSCLC patients with EGFR mutation

Item	mPFS/month	95% CI	P value	mOS/month	95% CI	P value
Gender			0.660			0.360
Male	11.5	8.0-15.0		30.5	23.7-37.4	
Female	11.3	9.0-13.6		33.8	24.1-43.6	
Age/year			0.204			0.266
≥60	12.2	10.1-14.4		30.5	17.7-43.4	
<60	10.1	7.5-12.7		35.2	26.6-43.8	
Smoking history			0.258			0.206
Yes	14.1	11.3-16.8		43.4	26.9-59.8	
No	10.7	8.4-13.0		30.7	25.0-36.4	
Adenocarcinoma			0.956			0.262
Yes	11.4	9.5-13.4		34.0	29.7-38.3	
No	8.4	5.6-11.1		20.4	4.6-36.2	
Overall stage			0.115			0.656
Ⅲ B-Ⅲ C	13.3	6.9-19.6		-	-	
Ⅳ a	12.6	10.4-14.8		34.0	27.4-40.6	
Ⅳ b	9.0	8.0-10.0		30.5	21.4-39.6	
Postoperative recurrence			0.008			0.070
Yes	20.9	15.4-26.5		36.5	-	
No	9.1	7.5-10.7		29.9	19.5-40.2	
T stage			0.035			0.002
T <sub>1</sub>	13.2	0.543-25.8		41.9	-	
T <sub>2</sub>	8.3	4.7-11.8		30.7	22.3-39.1	
T <sub>3</sub>	4.6	2.9-6.3		7.8	3.2-12.3	
T <sub>4</sub>	11.4	9.7-13.1		34.0	28.3-39.7	
N stage			0.100			0.013
N <sub>0</sub>	14.0	9.1-18.9		41.9	19.9-64.1	
N <sub>1</sub>	16.9	4.1-29.6		33.7	18.5-48.9	
N <sub>2</sub>	9.1	4.1-14.0		29.9	8.6-51.1	
N <sub>3</sub>	8.6	5.0-12.1		18.1	7.7-28.4	
M stage			0.365			0.181
M <sub>0</sub>	13.3	8.0-18.6		-	-	
M <sub>1a</sub>	12.2	10.4-14.0		37.0	32.5-41.4	
M <sub>1b</sub>	12.3	1.8-22.8		13.5	0.7-30.5	
M <sub>1c</sub>	9.0	7.7-10.3		30.5	21.4-39.7	
Pleural effusion			0.018			0.487
Yes	9.3	5.0-13.7		29.9	25.8-34.0	
No	12.1	8.8-15.3		35.1	25.8-37.0	

续表

Item	mPFS/month	95% CI	<i>P</i> value	mOS/month	95% CI	<i>P</i> value
Intrapulmonary metastasis			0.806			0.851
Yes	10.2	6.8-13.6		33.8	28.0-40.0	
No	11.4	8.8-13.9		30.8	22.5-39.1	
Bone metastasis			0.050			0.020
Yes	8.8	7.2-10.5		13.7	2.8-22.5	
No	11.4	9.4-13.5		35.1	29.6-40.6	
Brain metastasis			0.679			0.841
Yes	9.1	5.8-12.4		30.8	23.3-38.3	
No	11.5	9.3-13.7		32.0	25.8-38.3	
Liver metastasis			0.074			0.064
Yes	4.1	0.3-8.0		8.0	0.0-17.2	
No	11.4	8.5-14.2		34.0	29.1-38.9	
Adrenal metastasis			0.455			0.247
Yes	16.9	4.8-28.9		-	-	
No	10.2	7.3-13.1		33.7	28.6-38.8	
Carcinomatous lymphangitis			0.008			0.097
Yes	4.1	1.8-8.6		8.0	1.0-22.1	
No	11.5	9.1-13.9		33.8	29.4-38.3	
EGFR detected by tissue			0.201			0.032
19DEL	11.5	9.7-13.3		35.1	30.1-40.1	
L858R	8.6	6.4-10.7		23.3	13.5-33.1	
Rare mutation	11.4	5.4-17.5		38.6	19.8-57.4	
EGFR detected by tissue			0.027			0.015
19DEL	11.5	9.7-13.3		36.5	31.4-41.6	
L858R	8.6	6.4-10.7		23.3	12.8-33.8	
EGFR detected by blood			0.407			0.574
Positive	11.4	9.3-13.5		35.1	27.7-42.5	
Negative	10.2	7.2-13.2		29.4	24.8-33.9	
Best curative effect			0.000			0.001
PR	12.1	10.5-13.7		36.5	32.2-40.8	
SD	10.8	6.8-14.7		28.5	17.0-40.1	
PD	1.0	0.5-1.5		7.8	3.6-12.0	
Baseline LDH			0.000			0.011
Normal	11.4	8.4-14.3		34.0	28.4-39.6	
Elevated	4.9	3.7-6.2		12.0	4.9-19.1	
T790M						0.002
Yes				36.5	31.7-41.3	
No				8.3	4.6-12.1	

表4 连续变量单因素COX分析

Tab. 4 Univariate COX analysis of continuous variables

Item	PFS			OS		
	B	HR (95% CI)	P value	B	HR (95% CI)	P value
Age/age	-0.018	0.982 (0.964-1.001)	0.060	-0.005	0.995 (0.975-1.015)	0.627
LDH	0.001	1.001 (1.000-1.002)	0.004	0.000	1.001 (1.000-1.002)	0.001
Long diameter of primary lesion	0.166	1.181 (1.037-1.345)	0.012	0.144	1.155 (1.013-1.317)	0.031
Sum of long diameters of target lesions	0.013	1.047 (1.021-1.073)	0.000	0.044	1.045 (0.985-1.107)	0.143
Sum of area of target lesions	0.016	1.016 (1.002-1.030)	0.026	0.008	1.008 (0.995-1.020)	0.231
PFS				-0.101	0.904 (0.864-0.945)	0.000

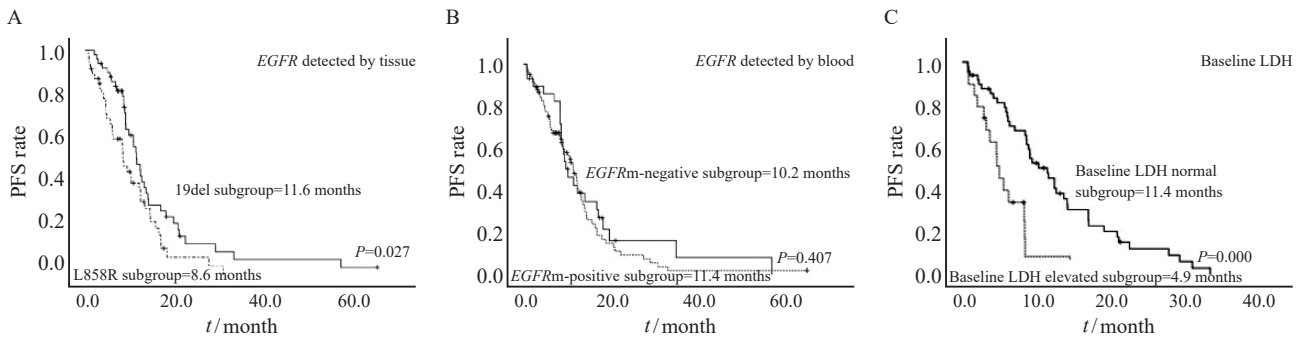


图1 不同变量分组患者的PFS生存曲线图

Fig. 1 PFS survival curves of patients in different variable groups

A: Median PFS in *EGFR* 19del subgroup vs L858R subgroup. B: Median PFS in the plasma ctDNA *EGFR* mutant-positive subgroup vs ctDNA *EGFR* mutant -negative subgroup. C: Median PFS in baseline LDH normal subgroup vs Baseline LDH elevated subgroup.

表5 多因素分析EGFR突变晚期NSCLC患者临床病理学特征与PFS的相关性

Tab. 5 Multifactorial analysis of the correlation between clinicopathological characteristics and PFS in advanced NSCLC patients with *EGFR* mutation

Item	HR (95% CI)	P value
Baseline LDH	2.788 (1.239-6.270)	0.013
Bone metastasis	0.324 (0.316-1.464)	0.324
<i>EGFR</i> type	2.318 (1.037-5.181)	0.040
Pleural effusion	2.604 (1.072-6.329)	0.035
Carcinomatous lymphangitis	1.219 (0.348-4.262)	0.757
long diameter of primary lesion	1.021 (0.792-1.316)	0.874
Best curative effect	2.513 (1.365-4.625)	0.003

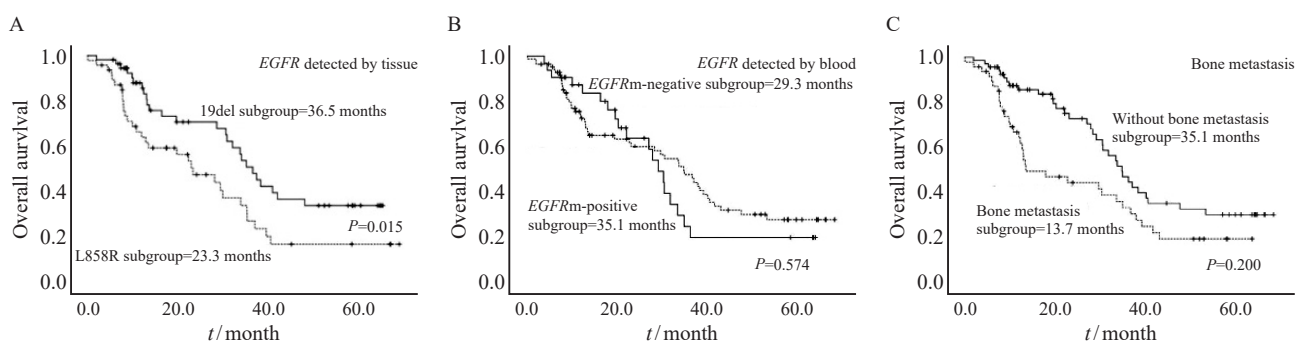


图2 不同变量分组患者的OS生存曲线图

Fig. 2 OS survival curves of patients in different variable groups

A: Median OS in *EGFR* 19del subgroup vs L858R subgroup. B: Median OS in the plasma ctDNA *EGFR* mutant-positive subgroup vs ctDNA *EGFR* mutant-negative subgroup. C: Median OS in with bone metastasis subgroup vs without bone metastasis subgroup.

表6 多因素分析EGFR突变晚期NSCLC患者临床病理学特征与OS的相关性

Tab. 6 Multifactorial analysis of the correlation between clinicopathological characteristics and OS in advanced NSCLC patients with *EGFR* mutation

Item	HR (95% CI)	P value
T stage	0.571 (0.296-1.103)	0.095
N stage	3.595 (1.287-10.041)	0.015
Bone metastasis	13.106 (2.095-81.995)	0.006
Baseline LDH	0.381 (0.074-1.957)	0.248
PFS	0.866 (0.754-0.995)	0.042
<i>EGFR</i> type	1.207 (0.273-5.338)	0.804
T790M	0.150 (0.023-0.995)	0.049

### 3 讨 论

目前,肺癌是全世界仅次于乳腺癌的第二大恶性肿瘤,具有极高的患病率和致死率,其中NSCLC是肺癌的主要类型,占80%~85%,超过65%的NSCLC在确诊时已为晚期<sup>[3-4]</sup>。中国患者中*EGFR*突变率为35%~40%,女性不吸烟腺癌中突变率更是高达50%。*EGFR*-TKI治疗在携带*EGFR*敏感突变的晚期NSCLC患者中显示出较好的反应率,与化疗相比可显著改善PFS和ORR,是携带*EGFR*敏感突变的晚期NSCLC患者的一线标准治疗方案<sup>[5]</sup>,然而仍有一部分患者存在原发性耐药,目前仍缺乏有效的手段可筛选出原发性耐药的患者<sup>[2]</sup>。因此,对接受*EGFR*-TKI靶向治疗的晚期NSCLC患者的临床疗效和生存预后进

行分析,并寻找*EGFR*-TKI的预后预测因子对于携带*EGFR*敏感突变的NSCLC患者的治疗具有重要的指导意义。

既往研究<sup>[6-8]</sup>显示,一代*EGFR*-TKI的应答率为50%~80%,中位PFS为8~12个月,中位OS为19~35个月。IPASS研究<sup>[7]</sup>是第一个在晚期NSCLC患者中头对头比较一线化疗与*EGFR*-TKI临床疗效的研究,选择*EGFR*-TKI优势人群(女性、不吸烟或少吸烟的腺癌患者),结果显示,吉非替尼治疗组的中位PFS为9.8个月,中位OS为18.8个月。CONVINCE研究<sup>[8]</sup>共纳入296例*EGFR*突变阳性的晚期NSCLC腺癌患者,按1:1随机分组接受埃克替尼或培美曲塞联合顺铂化疗,结果显示,接受埃克替尼治疗组的中位PFS为11.2个月,中位OS为30.5个月。本研究中患者一线接受埃克替尼治疗的ORR为62.7%,DCR为

92.4%，中位PFS为11.3个月，中位OS为32.0个月，与既往的临床研究结果相似。目前国内真实世界研究报道中，接受EGFR-TKI治疗的效果分析有很多，但大多集中于ORR、DCR和PFS，而少有对OS数据进行研究。本研究对OS数据的研究报道，丰富了中国患者一线接受EGFR-TKI靶向治疗的生存数据，有利于与患者的交流及靶向药物的选择。

已有回顾性研究<sup>[9-10]</sup>显示，外周血ctDNA中的EGFR突变情况对接受EGFR-TKI治疗反应具有预测价值。O'Kane等<sup>[9]</sup>对72例存在组织EGFR突变的IV期NSCLC患者抽血检测外周血ctDNA中的EGFR突变情况，其中53例患者外周血检测出EGFR阳性，外周血EGFR阴性和阳性患者的中位PFS分别为10.0和2.1个月（HR=2.22，95% CI: 0.89~5.54， $P=0.08$ ），提示外周血EGFR阳性可能与接受EGFR-TKI治疗中较短的PFS相关。FLAURA研究<sup>[10]</sup>发现，与外周血EGFR阳性患者相比，外周血EGFR阴性与延长PFS相关，研究者推测这可能与外周血EGFR阴性患者的肿瘤负荷较低有关。Tran等<sup>[11]</sup>对GEMINI数据库中的1 971例晚期NSCLC患者的2 224份血液样本进行ctDNA二代测序，27%患者至少检测出1种突变，其中73%为EGFR突变，进一步分析显示，接受一线EGFR-TKI治疗的患者外周血EGFR阳性和阴性患者的PFS分别为352和379 d，差异无统计学意义（ $P=0.41$ ）。本研究中，外周血EGFR阳性组的中位PFS为11.4个月，阴性组为10.2个月，差异无统计学意义（ $P=0.407$ ），EGFR阳性组的中位OS为35.1个月，阴性组为29.4个月，差异也无统计学意义（ $P=0.574$ ）。因此，外周血EGFR阳性可否作为EGFR-TKI靶向治疗的疗效预测因子需要进一步的前瞻性大样本研究进行验证。

本研究按照AJCC第8版肺癌分期对患者重新进行TNM分期，并进一步分析T分期、N分期及M分期与患者PFS和OS的相关性。单因素分析显示，T分期与患者PFS具有相关性，但多因素分析T分期与PFS的相关性未获得阳性结果。而无论单因素或多因素分析均显示，T分期、N分期与患者的OS具有相关性，可以作为患者OS的独

立预测因子，这或许是因为T分期、N分期提示的是肿瘤负荷大小，反映的是肺癌本身的临床预后特征，而不是肺癌对TKI的应答程度。本研究中T<sub>4</sub>期患者的中位OS优于T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>期患者，或许与肺内为肺癌最常见转移部位有关，本研究中50.4%患者存在肺内转移，T<sub>4</sub>期患者多因为肺内转移而诊断为T<sub>4</sub>期，而非肿瘤原发病灶大于7 cm或侵犯周围重要脏器而诊断T<sub>4</sub>期。

EGFR突变包含常见突变和少见突变，其中常见突变包含EGFR 19DEL和L858R突变，两者分别占44.8%和39.8%。法国的一项研究<sup>[12]</sup>纳入17 664例患者，共1 837例EGFR突变患者，其中19DEL和L858R突变分别为931例（51%）和702例（38%），其对应的中位PFS分别为12.9和10.1个月（ $P<0.001$ ），中位OS分别为22.6和16.2个月（ $P<0.001$ ）。IPASS研究<sup>[7]</sup>中接受吉非替尼靶向治疗的19DEL和L858R突变组的中位PFS分别11.0和9.2个月。LUX-lung3研究<sup>[13]</sup>的亚组分析显示，接受阿法替尼治疗的EGFR突变NSCLC患者中，19DEL突变患者的PFS和OS与化疗组相比显著延长，在L858R突变患者中显示出延长的趋势，但差异无统计学意义。本研究中L858R和19DEL组的中位PFS分别为8.6和11.5个月，中位OS分别为23.3和35.1个月，与上述结果相似，但在纳入少见突变的EGFR类型分类变量中差异无统计学意义，考虑与少见突变、复合物突变类型有关。

多项研究<sup>[14-15]</sup>显示，与其他治疗相比，EGFR-TKI治疗可以提高骨转移患者的临床疗效。但关于骨转移是否为EGFR-TKI的疗效预测因子的相关研究较少。2021年的一项研究<sup>[16]</sup>纳入604例EGFR突变的晚期NSCLC患者，与无骨转移组相比，骨转移组的临床预后更差（中位PFS分别为11.7和14.0个月， $P=0.0013$ ；中位OS分别为32.8和46.1个月， $P<0.001$ ）。本研究结果亦显示，骨转移是EGFR突变晚期NSCLC接受埃克替尼一线治疗的生存预后的独立预测因子。目前骨转移对于肺癌预后的负性影响的原因仍不明确，有研究推测或许与骨转移患者的肿瘤负荷突变多有关，但仍有待进一步研究证实。

本研究存在一些不足之处: 纳入的样本量较小, 随访时间不足, 一些亚组分析尚未获得中位OS, 地域相对受限。

综上所述, 真实世界中EGFR突变的晚期NSCLC患者接受一线埃克替尼靶向治疗同样具有良好的疗效, 丰富了真实世界的生存数据, 有利于与患者交流及靶向药物的选择。外周血EGFR突变情况与患者的临床疗效不具有相关性。骨转移与接受TKI靶向治疗患者的不良预后具有相关性。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] ROCCO D, BATTILORO C, GRAVARA L D, et al. Advanced non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: first line treatment and beyond [ J ] . Rev Recent Clin Trials, 2019, 14(2): 120-128.
- [ 2 ] LEE D H. Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): the road to a success, paved with failures [ J ] . Pharmacol Ther, 2017, 174: 1-21.
- [ 3 ] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [ J ] . CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [ 4 ] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2008 [ J ] . Chung Kuo Yen Cheng Yen Chiu, 2012, 24(3): 171-180.
- [ 5 ] GELATTI A C Z, DRILON A, SANTINI F C. Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [ J ] . Lung Cancer, 2019, 137: 113-122.
- [ 6 ] NORONHA V, RAJENDRA A, JOSHI A, et al. Epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: a primer on contemporary management [ J ] . Cancer Res Stat Treat, 2019, 2(1): 36.
- [ 7 ] FUKUOKA M, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) [ J ] . J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2866-2874.
- [ 8 ] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [ J ] . Ann Oncol, 2017, 28(10): 2443-2450.
- [ 9 ] O' KANE G M, LIU G, STOCKLEY T L, et al. The presence and variant allele fraction of EGFR mutations in ctDNA and development of resistance [ J ] . Lung Cancer, 2019, 131: 86-89.
- [ 10 ] GRAY J E, OKAMOTO I, SRIURANPONG V, et al. Tissue and plasma EGFR mutation analysis in the FLAURA trial: osimertinib versus comparator EGFR tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer [ J ] . Clin Cancer Res, 2019, 25(22): 6644-6652.
- [ 11 ] TRAN H T, LAM V K, ELAMIN Y Y, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors and other targeted therapies based on tumor versus plasma genomic profiling [ J ] . JCO Precis Oncol, 2021, 5: PO.20.00532.
- [ 12 ] LEDUC C, MERLIO J P, BESSE B, et al. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program [ J ] . Ann Oncol, 2017, 28(11): 2715-2724.
- [ 13 ] YANG J C H, WU Y L, SCHULER M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [ J ] . Lancet Oncol, 2015, 16(2): 141-151.
- [ 14 ] BAE H M, LEE S H, KIM T M, et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis [ J ] . Lung Cancer Amsterdam Neth, 2012, 77(3): 572-577.
- [ 15 ] CETIN K, CHRISTIANSEN C F, JACOBSEN J B, et al. Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study [ J ] . Lung Cancer, 2014, 86(2): 247-254.
- [ 16 ] CHEN Y Y, WANG P P, FU Y, et al. Inferior outcome of bone metastasis in non-small-cell-lung-cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors [ J ] . J Bone Oncol, 2021, 29: 100369.

(收稿日期: 2022-02-14 修回日期: 2022-05-29)