

# EGFR 突变晚期 NSCLC 患者第 1、2 代 EGFR-TKI 治疗耐药后序贯奥希替尼或阿美替尼治疗的效果观察<sup>△</sup>

孟新源<sup>1\*</sup>, 张莉<sup>1</sup>, 薛淑萍<sup>2</sup> (1. 新疆医科大学附属肿瘤医院药学部, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学附属肿瘤医院肺内一科, 乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1079-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.010



**摘要** 目的:观察表皮生长因子受体(EGFR)突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者使用第1、2代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药后分别序贯奥希替尼、阿美替尼治疗的疗效及安全性。方法:选取2020年1月至2022年5月该院收治的EGFR突变的晚期NSCLC患者128例,随机分为奥希替尼组、阿美替尼组,每组64例。奥希替尼组患者口服甲磺酸奥希替尼80 mg/d,阿美替尼组患者口服甲磺酸阿美替尼110 mg/d。持续随访,比较两组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)以及无进展生存期(PFS),评估不良反应。结果:两组患者均无失访。奥希替尼组、阿美替尼组患者的总体DCR[75.00%(48/64) vs. 82.81%(53/64)]、ORR[53.12%(34/64) vs. 65.62%(42/64)]的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。阿美替尼组脑转移患者的DCR为80.77%(21/26),ORR为65.38%(17/26),均高于奥希替尼组的44.00%(11/25)、32.00%(8/25),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。奥希替尼组患者的中位PFS为11.02个月,阿美替尼组为11.76个月,两组的差异无统计学意义( $\chi^2=0.083, P=0.773$ )。两组患者各级不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:第1、2代EGFR-TKI耐药后EGFR T790M突变的晚期NSCLC患者序贯奥希替尼、阿美替尼治疗的近期疗效和不良反应接近,合并脑转移的患者选用阿美替尼能获得更好的疾病控制率。

**关键词** 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂;耐药;奥希替尼;阿美替尼

## Efficacy of Sequential Osimertinib or Aumonertinib in the Treatment of Advanced NSCLC Patients with EGFR Mutations After Drug Resistance to the First and Second Generation EGFR-TKI<sup>△</sup>

MENG Xinyuan<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, XUE Shuping<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Dept. of Pulmonary Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of sequential osimertinib or almonertinib in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation after drug resistant to the first and second generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI). **METHODS:** Totally 128 advanced NSCLC patients with EGFR-positive mutations admitted into the hospital from Jan. 2020 to May 2022 were selected as research subject, which were randomly divided into osimertinib group and almonertinib group, with 64 cases in each group. The osimertinib group was given oral administration of 80 mg/d of osimertinib mesylate, the almonertinib group was given oral administration of 110 mg/d of almonertinib mesylate. Continuous follow-up was conducted to compare the objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS) between two groups, and the adverse drug reactions was evaluated. **RESULTS:** No patients were lost to follow-up in either group. There were no statistically significance in differences in overall DCR [75.00% (48/64) vs. 82.81% (53/64)] and ORR [53.12% (34/64) vs. 65.62% (42/64)] between osimertinib group and almonertinib group ( $P>0.05$ ). The DCR was 80.77% (21/26) and the ORR was 65.38% (17/26) of patients with brain metastasis in osimertinib group, which were higher than those in almonertinib group [44.00% (11/25) and 32.00% (8/25)], with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The mPFS of osimertinib group was 11.02 months, and that of almonertinib group was 11.76 months, the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.083, P=0.773$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions at all levels between two groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Sequential osimertinib and almonertinib in the treatment of

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2022D01C286)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: mxy63170406@163.com

advanced NSCLC patients with EGFR T790M mutations after drug resistance to the first and second generation EGFR-TKI have similar short-term efficacy and adverse drug reactions, and almonertinib is a better choice for patients with combined brain metastases to achieve better disease control rates.

**KEYWORDS** Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors; Drug resistance; Osimertinib; Aumolertinib

肺癌治疗已进入个体化精准靶向治疗时代,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者常见的驱动基因,其在亚洲人群中的突变率可达30%~50%,在女性人群中突变率更高<sup>[1]</sup>。EGFR突变的靶向药物EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)已经成为多个指南推荐的晚期NSCLC患者一线治疗方案。与传统化疗药相比,吉非替尼、厄洛替尼等第1、2代EGFR-TKI能延长患者的生存期,但许多患者用药约12个月便发生获得性耐药,导致疾病进展<sup>[2]</sup>。第3代EGFR-TKI针对耐药突变进行新的靶点抑制,以改善患者的预后。奥希替尼为全球首个获批的用于EGFR T790M突变的第3代EGFR-TKI<sup>[3]</sup>;阿美替尼为我国研发的第3代EGFR-TKI,为NSCLC患者的治疗提供了新的选择<sup>[4]</sup>。自2017年上市以来,国内外关于奥西替尼疗效、安全性及其与第1、2代EGFR-TKI的比较已有大量报道<sup>[5-7]</sup>。目前,关于阿美替尼的临床研究较少,尚未检索到奥西替尼、阿美替尼头对头研究。因此,本研究设计为EGFR突变晚期NSCLC患者使用第1、2代EGFR-TKI耐药后分别序贯奥西替尼、阿美替尼治疗的疗效及安全性比较,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2020年1月至2022年5月于我院治疗的NSCLC患者。纳入标准:(1)原发肺癌患者,经测序证实存在EGFR突变;(2)临床分期为IV期,有可评价病灶;(3)第1代/第2代EGFR-TKI靶向治疗后耐药导致疾病进展;(4)耐药后进行组织学或血液学检测证实存在T790M突变。排除标准:耐药后接受其他全身治疗者;发现其他原发性恶性肿瘤者;合并严重肝肾功能损害者。

本研究方案经医院伦理委员会审批审核,编号:伦审字[2019]第(006)号。共128例患者入组,所有患者均知晓研究内容,签署同意书。采用分层随机化法,根据是否出现脑转移分为两层,均以软件生成的随机数字对患者进行分组,奥西替尼组共64例,阿美替尼组共64例。两组患者性别、年龄、吸烟史、EGFR突变类型和病理分型等基线资料具有可比性,见表1。

### 1.2 方法

奥西替尼组患者口服甲磺酸奥希替尼片(规格:80 mg),1次80 mg,1日1次。阿美替尼组患者口服甲磺酸阿美替尼片[规格:55 mg(按C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>计)],1次110 mg,1日1次。用药期间规律复查,每2个月进行影像学、血常规和肝肾功能等检查,观察患者不良反应发生情况,及时处理不良反应。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效。(2)无进展生存期(PFS):PFS为首次第3代EGFR-TKI开始治疗至疾病出现进展或患者死亡及随访截止的时间。(3)不良反应:根据CTCAE 4.0版记录、评估不良

表1 两组患者基线资料比较

项目	奥西替尼组 (n=64)	阿美替尼组 (n=64)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(男性/女性)/例	23/41	27/37	0.525	0.469
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	63.1 $\pm$ 8.0	61.4 $\pm$ 8.6	1.158	0.249
吸烟史(是/否)/例	28/36	19/45	2.723	0.098
病理类型/例			3.366	0.186
腺癌	60	62		
鳞癌	3	0		
腺鳞癌	1	2		
EGFR-TKI/例			1.736	0.188
第1代	57	61		
第2代	7	3		
EGFR突变类型/例			3.755	0.153
19del	26	32		
21L858R	35	32		
复合突变	3	0		

反应,进行不良反应分级,计算不良反应发生率。

### 1.4 疗效评定标准

根据实体瘤疗效评估标准进行评估:完全缓解(CR),病灶完全消失;部分缓解(PR),病灶长径总和减小 $\geq$ 30%;疾病稳定(SD),长径总和减小 $<$ 30%或增长 $<$ 20%;疾病进展(PD),病灶增加 $\geq$ 20%。客观缓解率(ORR)=(CR病例数+PR病例数)/总病例数 $\times$ 100%;疾病控制率(DCR)=(CR病例数+PR病例数+SD病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

### 1.5 统计学方法

使用SPSS 26.0软件进行统计分析,两组间DCR等比较采用 $\chi^2$ 检验,不良反应发生率采用秩和检验,PFS采用Kaplan-Meier法进行分析,检验水准 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DCR、ORR比较

两组患者均无失访。两组患者总体ORR、DCR的差异无统计学意义( $P>0.05$ );阿美替尼组脑转移患者的DCR、ORR分别为80.77%、65.38%,均高于奥西替尼组(44.00%、32.00%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.2 PFS比较

两组患者的生存曲线见图1。奥西替尼组患者的中位PFS(mPFS)为11.02个月,阿美替尼组患者的mPFS为11.76个月,两组患者mPFS的差异无统计学意义( $\chi^2=0.083$ , $P=0.773$ )。

### 2.3 不良反应比较

两组患者 $<$ 3级、 $\geq$ 3级的不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

## 3 讨论

EGFR-TKI的主要作用机制为阻断EGFR分子内酪氨酸

表 2 两组患者 DCR、ORR 比较

Tab 2 Comparison of DCR and ORR between two groups

组别	总体疗效			脑转移患者疗效		
	病例数	DCR/%(例)	ORR/%(例)	病例数	DCR/%(例)	ORR/%(例)
奥西替尼组	64	75.00(48)	53.12(34)	25	44.00(11)	32.00(8)
阿美替尼组	64	82.81(53)	65.62(42)	26	80.77(21)	65.38(17)
$\chi^2$		1.173	2.073		7.371	5.684
P		0.279	0.149		0.006	0.017

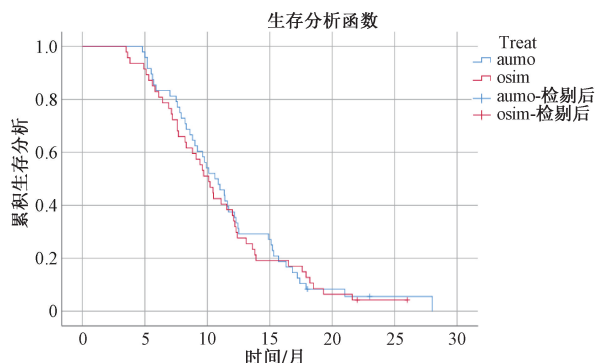


图 1 两组患者的 PFS 曲线

Fig 1 PFS curve of two groups

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	<3级不良反应	≥3级不良反应
奥西替尼组(n=64)	58(90.62)	19(29.69)
阿美替尼组(n=64)	62(96.88)	20(31.25)
$\chi^2$	2.133	0.037
P	0.144	0.847

激酶的自磷酸化,通过抑制丝裂原激活的蛋白激酶、蛋白激酶 B 和 c-Jun 氨基端蛋白激酶等信号通路转导,促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和转移<sup>[8]</sup>。EGFR-TKI 治疗后获得性耐药包括 T790M 突变<sup>[9]</sup>、MET 基因扩增过表达<sup>[10]</sup>,其中 T790M 突变是最常见的耐药原因,苏氨酸突变为甲硫氨酸,甲硫氨酸体积大、空间位阻增大,使得第 1、2 代 EGFR-TKI 与 EGFR 的结合受阻,进而耐药<sup>[11]</sup>。本研究纳入的均为存在 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者,结果显示,分别序贯奥西替尼、阿美替尼治疗的两组患者近期疗效指标 ORR、DCR 的差异均无统计学意义( $P>0.05$ );但对合并脑转移的患者进行比较发现,阿美替尼组脑转移患者的 DCR 和 ORR 高于奥西替尼组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。这是由于阿美替尼将奥希替尼吡啶氮上的甲基替换为环丙基,环丙基的亲脂性利于其通过血脑屏障<sup>[12-13]</sup>;研究结果表明,阿美替尼的血脑屏障穿透能力好,可抑制小鼠肿瘤的脑转移和脊髓转移<sup>[14]</sup>。因此,阿美替尼对于脑转移患者能发挥更好的治疗作用。

张语涵等<sup>[15]</sup>进行的裸鼠体内成瘤实验发现,与奥希替尼组相比,阿美替尼组裸鼠肿瘤体积显著缩小,肿瘤质量也明显减轻,且差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。在 APOLLO 研究<sup>[16]</sup>中,阿美替尼二线治疗的 mPFS 达到 12.4 个月,明显长于 AURA17 研究<sup>[17]</sup>中奥西替尼的 mPFS(9.7 个月);在阿美替尼一线治疗的 AENEAS 研究<sup>[18]</sup>中,mPFS 更是达到了 19.3 个月。但在本研究中,阿美替尼组与奥西替尼组患者的 mPFS 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。分析原因,可能是由于阿美替

尼组脑转移患者占比高于奥西替尼组,虽然取得较好的 DCR,但仍缩短了整体 PFS。矫晨晨等<sup>[19]</sup>对 59 例阿美替尼二线治疗的 NSCLC 患者进行了无对照组的回顾性分析,纳入了部分无 T790M 突变的患者,发现无突变患者的 mPFS 为 8 个月。目前,耐药后 NSCLC 患者对组织学检测取材依从性不高,此外, T790M 突变为低丰度突变,肿瘤取材部位对结果影响较大;血液活检因血液中循环肿瘤 DNA 含量低于组织,仪器检测灵敏度有限,均导致假阴性出现。因此,临床倾向于无 T790M 突变者也采用第 3 代 EGFR-TKI 治疗。

本研究中,两组患者无因严重间质性肺炎、严重心脏不良反应停药者,处理后不良反应均可耐受,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。阿美替尼不会抑制野生型 EGFR 的非选择性代谢物,能减少皮疹、腹泻等不良反应的发生。两组患者不良反应发生率相近的原因可能是奥希替尼 160 mg、1 日 1 次给药的皮疹及消化系统不良反应发生率明显升高<sup>[20]</sup>;本研究中患者奥西替尼剂量选用 80 mg、1 日 1 次,减少了不良反应的发生。

综上所述,对于使用第 1、2 代 EGFR-TKI 耐药后 EGFR T790M 突变的晚期 NSCLC 患者,序贯奥西替尼治疗与序贯阿美替尼治疗的近期疗效和不良反应接近,合并脑转移患者选用阿美替尼能获得更好的 DCR。

## 参考文献

- [1] ZHANG Y L, YUAN J Q, WANG K F, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (48): 78985-78993.
- [2] 黄璐霞,王红.表皮生长因子受体基因突变非小细胞肺癌的靶向治疗及其耐药机制[J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(3): 183-192.
- [3] 张爽,王艳.奥希替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(13): 2395-2398.
- [4] 张聪,史琛,解吉奕,等.阿美替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(15): 1613-1618.
- [5] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1643-1652.
- [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] 施玥,姜莹莹,陈瑾,等.奥西替尼二线治疗 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(3): 221-226.
- [8] GERBER D E, OXNARD G R, GOVINDAN R. ALCHEMIST: bringing genomic discovery and targeted therapies to early-stage lung cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(5): 447-450.

(下转第 1085 页)