

奥希替尼治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的临床观察

夏静 仓顺东

【摘要】目的 探索奥希替尼治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的临床疗效。**方法** 回顾性分析 40 例 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的临床资料,其中 24 例接受奥希替尼靶向治疗,16 例未接受奥希替尼靶向治疗。**结果** 24 例接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌患者无进展生存期为 9~11 个月,中位无进展生存期为 10 个月,16 例未接受奥希替尼靶向治疗患者的无进展生存期为 2~5 个月,中位无进展生存期为 4 个月。接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌患者的中位无进展生存期长于未接受奥希替尼靶向治疗患者,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。患者的年龄、吸烟史、PS 评分、颅外转移个数是影响奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的中位无进展生存期的重要因素。24 例奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者中,最常见的不良反应为头晕、头痛,视觉障碍,皮肤红斑,胃肠道反应,但症状很轻微,经过临床一定的对症治疗后,得到缓解。**结论** 奥希替尼在治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者具有较好的疗效,值得临床上进一步研究。

【关键词】 奥希替尼;非小细胞肺癌;脑转移;疗效

DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.26.054

肺癌是目前世界上发病率较高的癌症之一,其中约 85% 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。由于其早期症状大多不明显,以至于约 70% 的非小细胞肺癌患者在确诊时已发生局部或远处转移,大约有 40% 非小细胞肺癌患者在治疗过程中进展为脑转移,且随着时间的推移,非小细胞肺癌脑转移的发病率也不断增加^[1-3]。目前,非小细胞肺癌脑转移患者的治疗方式主要有手术、立体定向或全脑放射治疗 (whole-brain radio-therapy, WBRT) 等,近年来放疗一直被认为是非小细胞肺癌伴脑部转移患者治疗的基石,但由于其治疗中长期的神经副作用,人们对此表示越来越多的担忧。因此,积极研究治疗非小细胞肺癌脑转移的新药物、新方式成为人们极为关注的问题。最新研究显示^[4,5],奥希替尼 (osimertinib, AZD9291) 治疗非小细胞肺癌脑部转移的患者具有一定疗效,能够显著延长非小细胞肺癌脑转移患者的中位无进展生存期,为非小细胞肺癌脑转移患者提供一种新的治疗选择。本文探究奥希替尼治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的临床疗效报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析河南大学人民医院于 2018 年 10 月~2019 年 11 月收治的 40 例 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者。纳入标准:①经病理学或细胞学及影像学确诊患为晚期非小细胞肺癌脑转移患者,未伴有其他严重内科疾病者;②所有患者基因检测均为 T790M 阳性;③ 40 例 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者均接受过手术、化疗、放疗等一线的肺

癌治疗。排除标准:①服用奥希替尼之前使用过其他针对 T790M 阳性的药物;②年龄 <18 岁;③合并其他肿瘤为原发灶转移至脑部者。40 例患者颅外转移常见转移部位有肝脏、骨、肾上腺等,其中有 26 例患者伴有头晕、头痛、恶心、呕吐、视觉障碍等临床症状。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 40 例 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者中有 24 例接受奥希替尼靶向口服治疗,剂量 80 mg,1 次/d。所有患者一直服用该药直至疾病进展、死亡或因出现不可耐受的副作用而停药。其他 16 例未接受奥希替尼靶向治疗。

1.2.2 随访时间 本次研究随访时间 2018 年 10 月~2020 年 3 月,无人失访,患者于治疗前、治疗后每月进行一次影像学检查,如果影像学表现肿块的缩小或没有生长,表示为无进展生存。

1.3 观察指标 比较接受奥希替尼靶向治疗和未接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者无进展生存期。24 例接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者预后的影响因素及不良反应。

1.4 统计学方法 采用 SPSS25.0 统计学软件对数据进行统计学分析,不符合正态分布的数据采用中位数表示,采用非参 χ^2 检验,中位无进展生存期使用 Kaplan-Meier 法做生存曲线,采用 log-rank 检验比较不同治疗方法的生存差异。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 奥希替尼靶向治疗和未接受奥希替尼靶向治疗

T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者无进展生存期比较 24 例接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者无进展生存期为 9~11 个月, 中位生存期为 10 个月, 16 例未接受奥希替尼靶向治疗的患者无进展生存期为 2~5 个月, 中位无进展生存期为 4 个月。接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌患者的中位无进展生存期长于未接受奥希替尼靶向治疗患

者, 二者比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1, 图 1。

2.2 24 例接受奥希替尼靶向治疗的 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者预后的影响因素 患者的年龄、吸烟史、PS 评分、颅外转移个数是影响奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的中位无进展生存期的单因素。见表 2。

表 1 奥希替尼靶向治疗和未接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者无进展生存期比较 (n, 个月)

组别	例数	中位无进展生存期	χ^2	P
奥希替尼靶向治疗	24	10(9~11) ^a	32.872	<0.05
未接受奥希替尼靶向治疗	16	4(2~5)		

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$

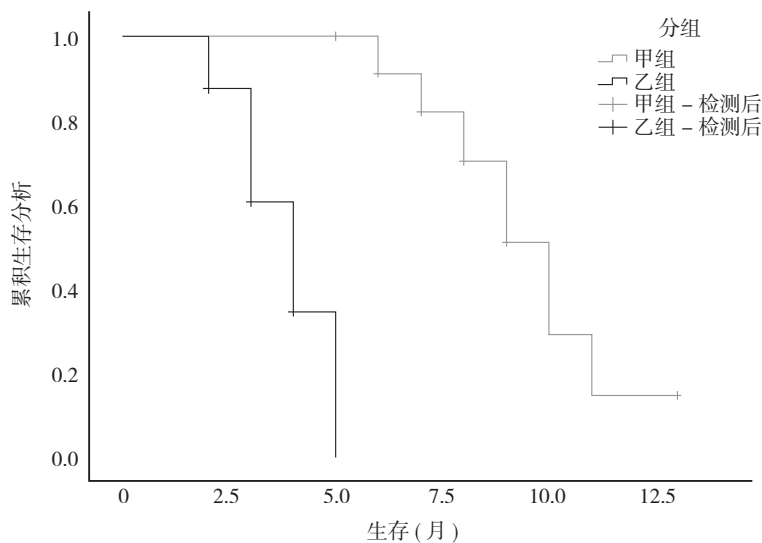


图 1 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者靶向治疗和非靶向治疗生存曲线

表 2 24 例接受奥希替尼靶向治疗的 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者预后单因素分析 (n, 个月)

预后因素		例数	中位无进展生存期	χ^2	P
年龄 (岁)	≥61	9	8	4.364	<0.05
	<61	15	10		
性别	男	11	10	0.092	>0.05
	女	13	9		
吸烟史	有	8	8	5.016	<0.05
	无	16	10		
PS 评分 (分)	3~4	3	6	4.502	<0.05
	1~2	21	10		
病理类型	腺癌	22	10	0.069	>0.05
	非腺癌	2	9		
脑转移个数	多个	18	10	0.991	>0.05
	单个	6	8		
脑转移症状	有	18	9	0.509	>0.05
	无	6	10		
颅外转移个数	有	19	8	4.287	<0.05
	无	5	11		

2.3 奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的不良反应 24 例奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者, 最常见的不良反应为头晕、头痛, 视觉障碍, 皮肤红斑, 胃肠道反应, 但症状很轻微, 经过临床一定的辅助治疗, 得到缓解。

3 讨论

在非小细胞肺癌中大约有 14% 的患者被检测到表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变, 其中脑转移是表皮生长因子受体突变的非小细胞肺癌患者疾病进展的常见途径, 它们在使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI) 治疗后, 仍有相当一部分发生脑部转移^[6]。虽然随着分子靶向治疗的不断发展, 特别是第一、第二代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的不断更新与进步, 使得伴 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者的无进展生存期得到很大的提高, 但大多数的患者在治疗中的 1~2 年内常发生耐药, 不可避免的导致了肿瘤的进展。近年来越来越多的研究发现, 血-脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 通透性被认为是非小细胞肺癌靶向药物提高临床疗效的理想选择, 但由于这些药物的分子构型及对血-脑屏障渗透性的不同, 导致其治疗非小细胞肺癌脑转移患者的活性有限。奥希替尼是第三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 可以选择性的抑制 L858R/T790M EGFR 突变, 与其他 EGFR-TKI 相比, 其在大脑中的效力显著增强^[7,8]。

接受奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的中位无进展生存期长于未接受奥希替尼靶向治疗患者, 二者比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。24 例奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者, 最常见的不良反应为头晕、头痛, 视觉障碍, 皮肤红斑, 胃肠道反应, 但症状很轻微, 经过临床一定的辅助治疗, 得到缓解。

本研究结果显示, 患者的年龄、吸烟史、PS 评分、颅外转移个数是影响奥希替尼靶向治疗 T790M 阳性非小细胞肺癌脑转移患者的中位无进展生存期的单因素。有研究发现^[9], 奥希替尼是继吉非替尼、阿法替尼等的第三代高效选择性的不可逆口服 EGFR-TKI, 可有效且有选择性的抑制 T790M 突变, 也可以抑制 EGFR 敏感性突变, 同时保留正常组织中野生型 EGFR 活性, 从而降低其自身的毒性, 在非小细胞肺癌的中枢神经系统转移中显示出活性。有研究表明^[10,11], 在经过第一、第二代 EGFR-TKI (AURA3) 中进展的 EGFR T790M 阳性的非小细胞肺癌患者中, 奥希替尼可显著延长非小细胞伴 EGFR T790M 阳性患者的中位无进展生存期 (median progression-free survival, PFS), 表明奥希替尼在治疗非小细胞肺癌伴 EGFR T790M 阳性方面的显著疗效。最新研究也显示^[12], 奥希替尼在治疗非小细胞肺癌伴脑转移患者的疾病控制率和客观缓解率分

别为 92% 和 54%, 奥希替尼显示出比其他治疗更高的中枢神经系统客观缓解率 (objective response rate, ORR) 以及更低的中枢神经系统进展发生率。表明奥希替尼在治疗非小细胞肺癌中枢神经系统转移病变方面具有显著的疗效与巨大的优势。

综上所述, 奥希替尼治疗 T790M 非小细胞肺癌脑转移患者具有较好的临床疗效, 可显著提高患者的无进展生存期, 值得临床应用。同时本研究属于回顾性研究, 存在样本量小等一系列局限性, 故未来仍需要许多前瞻性多中心大样本的研究去进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA*, 2019, 322(8): 7011-7023.
- [2] Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20):5130-5140.
- [3] 王超. 埃克替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床效果分析. *临床研究*. 2020, 28(8):88-89.
- [4] Colclough N, Chen K, Johnström P, et al. Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. *Clinical Cancer Research*, 2020, 27(1):1-44.
- [5] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(2):113-125.
- [6] Zhang HJ. Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy. *Oncotargets & Therapy*, 2016(9):5489-5493.
- [7] 张爽, 王艳. 奥希替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展. *现代肿瘤医学* 2019, 27(13):174-177.
- [8] 侯志华, 薛娜娜, 魏晗, 等. 奥希替尼对非小细胞肺癌伴脑部转移患者的疗效观察. *河北医药* 2020, 42(15):2321-2323, 2327.
- [9] Colinet B, Van Meerbeeck JP, Cuppens T, et al. Osimertinib in patients with advanced/metastatic epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive non-small cell lung cancer-the Belgian ASTRIS data. *Acta Clinica Belgica*, 2020, 76(5):1-8.
- [10] Chen Y, Wang S, Zhang B, et al. Clinical Factors Affecting the Response to Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with An Acquired Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation: A Long-Term Survival Analysis. *Target Oncol*, 2020, 15(3):337-345.
- [11] AL-Quteimat OM, Amer AM. A review of Osimertinib in NSCLC and pharmacist role in NSCLC patient care. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(6):1452-1460.
- [12] Park S, Lee MH, Seong M, et al. A phase II, multicenter, two cohort study of 160 mg osimertinib in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease who progressed on prior EGFR TKI therapy. *Annals of Oncology*, 2020, 31(10):1397-1404.

[收稿日期: 2021-03-19]