

- trial [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19 (1): 37.
- [16] KENNELLY M J, RHODES T, GIRMAN C J, et al. efficacy of vibegron and mirabegron for overactive bladder: a systematic literature review and indirect treatment comparison [J]. Adv Ther, 2021, 38 (11): 5452-5464.
- [17] DEEKS E D. MIRABEGRON: a review in overactive bladder syndrome [J]. Drugs, 2018, 78 (8): 833-844.
- [18] FAN B, SHEN J, WU L, et al. Study of mirabegron and solifenacin in the improvement of catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral resection: a case-control study [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101 (48): e32052.
- [19] 陈铁定, 王荫槐, 杨罗艳, 等. 间苯三酚预防前列腺电切术后膀胱痉挛的疗效分析 [J]. 中华男科学杂志, 2010, 16 (11): 1004-1006.
- [20] MUELLER E R, VAN MAANEN R, CHAPPLE C, et al. Long-term treatment of older patients with overactive bladder using a combination of mirabegron and solifenacin: a prespecified analysis from the randomized, phase III SYNERGY II study [J]. Neurourol Urodyn, 2019, 38 (2): 779-792.

• 临床研究 •

EGFR T790M 突变丰度对阿美替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效的影响

钟 颖 邹 立 陈声池

【摘要】 目的 分析阿美替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效,并探索 EGFR T790M 突变丰度与阿美替尼疗效之间的关系。**方法** 回顾性分析 52 例接受阿美替尼治疗的经一/二代 EGFR-TKIs 耐药的 III 期或 IV 期 EGFR T790M 突变的非小细胞肺癌患者,采用 Kaplan-Meier 法及 Cox 模型进行预后分析,并通过 ROC 曲线分析确定疗效相关的 T790M 突变丰度临界值。**结果** 入组肺癌患者接受阿美替尼治疗的 ORR 为 48.1%, DCR 为 94.2%。外周血 T790M 丰度中位值为 1.94%。阿美替尼治疗患者的丰度最佳临界值为 2.05%,将突变丰度 $\geq 2.05\%$ 的患者纳入高丰度组(25 例), $< 2.05\%$ 的患者纳入低丰度组(27 例),高丰度值和低丰度值的 ORR 分别为 84.0%和 14.8%,PFS 分别为 12.8 个月和 7.2 个月,OS 分别为 22.2 个月和 18.3 个月。Cox 回归分析显示,基因类型、性别、吸烟史、是否脑转移均不是阿美替尼治疗患者 PFS 的影响因素,外周血 EGFR T790M 突变丰度是 PFS 的独立影响因素。**结论** EGFR T790M 突变丰度可能可预测阿美替尼治疗的晚期 EGFR T790M 突变 NSCLC 患者的有效率和生存期。

【关键词】 非小细胞肺癌;阿美替尼;突变丰度;疗效

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)01-0017-04

Relationship between abundance of EGFR T790M mutation and efficacy of Almonertinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients

ZHONG Ying, ZOU Li, CHEN Shengchi

Nanping First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Nanping, Fujian 353000, China

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy of Almonertinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, and to explore the relationship between the abundance of EGFR T790M mutation and the efficacy of Almonertinib. **Methods** A retrospective analysis of 52 patients with stage III and stage-IV non-small cell lung cancer accompanied with EGFR T790M mutation who were treated with Almonertinib and were resistant to EGFR TKI in the first/second generation was carried out. The Kaplan-Meier method and Cox model were used to analyze the prognosis, and the critical value of T790M mutation abundance related to the efficacy was explored. **Results** The ORR and DCR of the patients with lung cancer who received the treatment of Almonertinib were 48.1% and 94.2% respectively. The median abundance of T790M in peripheral blood was 1.94%. The cutoff value of abundance in patients treated with Almonertinib was 2.05%. Patients with mutation abundance $\geq 2.05\%$ were included in the high abundance group (25 cases), and patients with mutation abundance $< 2.05\%$ were included in the low abun-

作者单位: 福建医科大学附属南平第一医院, 南平 353000

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.01.005

dance group (27 cases). The ORR of the high abundance group and the low abundance group was 84.0% and 14.8% respectively, and the PFS was 12.8 months and 7.2 months respectively, and the OS was 22.2 months and 18.3 months respectively. Cox regression analysis showed that gene type, sex, smoking history, and brain metastasis were not factors influencing PFS in patients treated with Almonertinib, and the EGFR T790M mutation abundance in peripheral blood was an independent influencing factor of PFS. **Conclusion** The abundance of EGFR T790M mutation may predict the effective rate and survival of patients with NSCLC with advanced EGFR T790M mutation treated with Almonertinib.

【Key words】 non-small cell lung cancer; Almonertinib; mutation abundance; efficacy

肺癌是中国癌症发病率和死亡率均位列第一的恶性肿瘤,并且呈现逐年上升的趋势^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%,大多数确诊时已失去手术机会^[2]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)作为酪氨酸激酶受体,当其发生突变时,对NSCLC有致癌作用^[3]。在亚洲地区,40%~55%晚期NSCLC患者为EGFR突变阳性^[4]。与单纯化疗相比,第一/二代EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)治疗EGFR突变的晚期NSCLC患者能获得更好的疗效和更小的副反应^[5]。但是经过一/二代EGFR-TKIs治疗8~14个月后大多数患者会出现肿瘤进展^[6],约50%~60%发生T790M突变^[7-8]。阿美替尼作为首个由我国自主研发的第三代EGFR-TKIs,因其创新性地引入环丙基结构,具有更好的选择性,可以不可逆地抑制EGFR敏感突变和T790M耐药突变^[9]。在临床中,相同突变类型的患者经过靶向治疗后临床获益却不尽相同,考虑其是否与肿瘤突变丰度的差异有关^[10]。有研究表明NSCLC患者中EGFR突变丰度高的患者相对而言可获得更长的无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[10]。目前对突变丰度的程度的划分尚无统一标准,但是突变丰度可进行量化分析。本研究中,我们以一/二代EGFR-TKIs靶向治疗后进展的患者为研究对象,并用Digital Droplet PCR(ddPCR)方法检测出外周血T790M突变,采用阿美替尼治疗并分析疗效,同时探究疗效的影响因素及不同突变丰度患者之间的疗效差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2020年4月至2022年4月在福建医科大学附属南平第一医院接受阿美替尼治疗的NSCLC患者的临床资料。纳入标准:病理确诊为NSCLC;有完整的临床病理资料;病理组织EGFR突变为阳性,经一代/二代TKIs治疗后进展;接受了ddPCR方法检测外周血,且为T790M突变;

TNM分期为Ⅲ期或Ⅳ期。排除标准:可能危及生命安全的其他严重疾病;控制不良的严重糖尿病、心血管疾病、高血压等疾病;生存随访缺失;伴发其他部位恶性肿瘤。患者共纳入52例,其中男性14例,女性38例;平均年龄56.4岁;病理以腺癌为主,占98.1%;体力状态评分<2,占86.5%;不吸烟,占82.7%;临床分期以Ⅳ期为主,占90.4%;其中脑转移患者有14例,占26.9%;初诊时34例为EGFR基因19号外显子缺失突变(占65.4%),18例为21号外显子L858R突变(占34.6%);一线使用吉非替尼为43例(占82.7%),使用厄洛替尼4例(占7.7%),使用埃克替尼5例(占9.6%)。

1.2 治疗方法

阿美替尼110 mg,空腹或餐后口服,每日一次,直至出现肿瘤进展或不可耐受的不良反应。

1.3 近期疗效评价

靶向治疗4周后复查CT及其他影像学检查,对于治疗有效或稳定的患者,以后每8周复查1次。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)评价近期疗效。其中完全缓解(CR):靶病灶消失或缩小至最小径<1 cm,维持>4周;部分缓解(PR):所有靶病灶直径总和与基线相比,减少≥30%,维持>4周;进展(PD):所有靶病灶直径总和与基线相比,增加≥20%,或出现新病灶;稳定(SD):病灶变化介于PR与PD之间。客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) × 100%。疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / (CR + PR + SD + PD) × 100%。

1.4 随访和生存分析

通过门诊或电话进行随访至2023年1月31日。PFS为开始使用阿美替尼治疗到进展或死亡的时间。总生存期(overall survival, OS)为开始使用阿美替尼治疗到死亡或末次随访的时间。

1.5 统计学分析

使用SPSS 23.0软件进行分析。PFS和OS预

后分析采用 Kaplan-Meier 法及 Cox 模型。阿美替尼治疗的丰度最佳临界值通过 ROC 曲线分析确定。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

PR 25 例 (48.1%), SD 24 例 (46.2%), PD 3 例 (5.8%)。ORR 为 48.1% (25/52), DCR 为 94.2% (49/52)。中位 PFS 为 9.6 个月, 中位 OS 为 19.3 个月。

将多项因素纳入 Cox 回归分析后, 结果显示基因类型、性别、吸烟史、是否脑转移均不是阿美替尼治疗患者 PFS 的影响因素, 外周血 EGFR T790M 突变丰度是 PFS 的独立影响因素, 见表 1。

表 1 Cox 模型筛选 52 例患者 PFS 的危险因素

因素	HR 值	95%CI	P 值
性别	0.383	(0.120, 1.223)	0.105
吸烟史	0.829	(0.230, 2.982)	0.774
是否脑转移	0.493	(0.226, 1.072)	0.074
基因类型	1.317	(0.674, 2.575)	0.420
T790M 突变丰度	0.047	(0.014, 0.155)	<0.001

入组的 52 例患者在治疗前所检测到的外周血 T790M 浓度, 丰度中位值为 1.94% (0.07% ~ 29.73%), ROC 曲线结果显示突变丰度曲线下面积为 0.890 [95%CI (0.804, 0.975)], 见图 1。

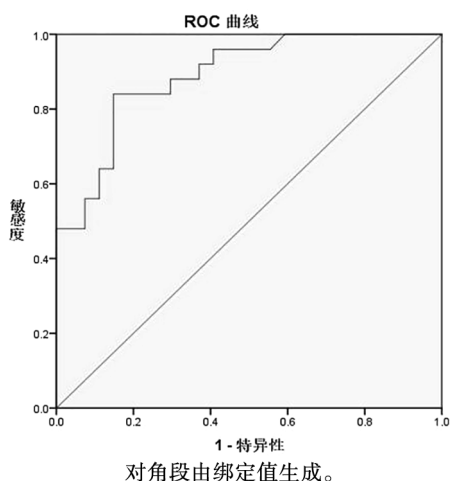


图 1 52 例患者的 ROC 曲线

通过 ROC 曲线发现 2.05% 为阿美替尼治疗患者丰度最佳临界值, 所以将突变丰度 $\geq 2.05\%$ 的患者纳入高丰度组 (25 例), $<2.05\%$ 的患者纳入低丰度组 (27 例)。低丰度组 ORR 为 14.8% (4/27), DCR 为 92.6% (25/27); 高丰度组 ORR 为

84.0% (21/25), DCR 为 100%。低丰度组中位 PFS 为 7.2 个月, 高丰度组中位 PFS 为 12.8 个月, 差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。低丰度组中位 OS 为 18.3 个月, 高丰度组中位 OS 为 22.2 个月, 差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。见图 2。

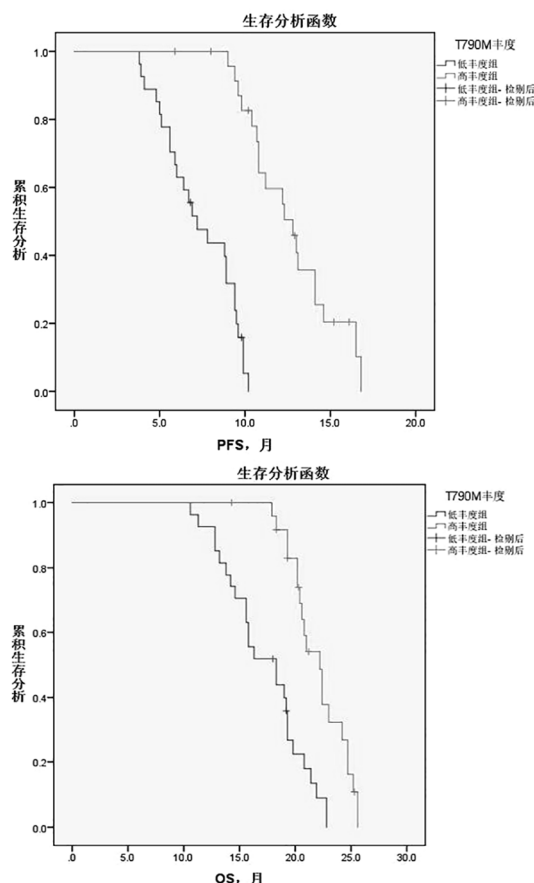


图 2 52 例患者的生存曲线

3 讨论

以 EGFR-TKIs 为代表的靶向治疗, 使得 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的生存时间及生活质量显著提高^[11]。阿美替尼可选择性抑制 EGFR 敏感突变和 T790M 耐药突变, 其作为我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药, 目前广泛用于一二代/EGFR-TKIs 耐药的 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者, 且取得良好的效果。一/二代 EGFR-TKIs 耐药后再次行基因检测是目前各大指南推荐且在临床工作中常规进行的治疗流程。作为最常见的液体活检项目, 外周血检测因其创伤小、检测便捷、高效等优点, 已广泛应用于临床。有研究表明, 通过 ddPCR 检测外周血中的 T790M 与肿瘤组织检测的一致性为 68.7%~88.0%^[12]。

本研究纳入的 52 例经一代/二代 EGFR TKIs

治疗进展并接受 ddPCR 方法检测外周血为 T790M 突变的 EGFR 突变晚期 NSCLC, 经过阿美替尼治疗的 ORR 为 48.1%, DCR 为 94.2%, 中位 PFS 为 9.6 个月, 中位 OS 为 19.3 个月。本研究中外周血 T790M 浓度的丰度中位值为 1.94% (0.07%~29.73%)。

多项研究表明 EGFR 突变丰度或许对 TKIs 疗效具有预测价值。ZHOU 等^[13]在半定量丰度研究中发现, 接受吉非替尼治疗后, 高丰度组较低丰度组 PFS 明显延长 (11.3 个月 *vs.* 6.9 个月, $P < 0.05$)。YANG 等^[14]的研究也发现, 高突变丰度组的 PFS 比低丰度组更长 (15.4 个月 *vs.* 11.1 个月, $P < 0.05$), 表明 EGFR 的相对突变丰度可以预测 TKI 的疗效。有研究显示, 治疗前 T790M 的突变丰度可以预测肿瘤对第三代 TKIs 的治疗反应^[15]。对于此前上市的第三代 EGFR-TKIs 奥希替尼, 有研究表明, 高 EGFR 突变丰度组较低丰度组患者的 PFS 更长 (21.83 个月 *vs.* 8.80 个月)^[16]。本研究中入组的 52 例患者在治疗前所检测到的外周血 T790M 浓度, 丰度中位值为 1.94%, 再通过 ROC 曲线发现 2.05% 为阿美替尼治疗患者的丰度最佳临界值, 所以将突变丰度 $\geq 2.05\%$ 的患者纳入高丰度组 (25 例), $< 2.05\%$ 的患者纳入低丰度组 (27 例)。低丰度组 ORR 为 14.8%, DCR 为 92.6%; 高丰度组 ORR 为 84.0%, DCR 为 100%。低丰度组中位 PFS 为 7.2 个月, 高丰度组中位 PFS 为 12.8 个月, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。低丰度组中位 OS 为 18.3 个月, 高丰度组中位 OS 为 22.2 个月, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。将多项因素纳入 Cox 回归分析后, 结果显示基因类型、性别、吸烟史、是否脑转移均不是阿美替尼治疗患者 PFS 的影响因素, 外周血 EGFR T790M 突变丰度是 PFS 的独立影响因素。

总之, 检测外周血 T790M 突变丰度对阿美替尼疗效有一定的预测价值。但由于本研究样本量有限, 未来还需要多中心加入研究。鉴于患者的临床疗效可能受到其是否合并其他基因突变的影响, 所以, 我们需要对临床多因素进行综合考量, 才能对药物疗效进行合理的预测。只有不断探究、逐步深入和完善, 我们才能在精准治疗的道路上越走越远。

参考文献

- [1] GAO S, LI N, WANG S, et al. Lung Cancer in People's Republic of China [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2020, 15 (10): 1567-1576.
- [2] Hatami E, Nagesh P K B, Jaggi M, et al. Gambogic acid potentiates gemcitabine induced anticancer activity in non-small cell lung cancer [J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 888: 173486.
- [3] WU S G, SHIH J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Molecular Cancer, 2018, 17 (1): 38.
- [4] MITSUDOMI T, SUDA K, YATABE Y. Surgery for NSCLC in the era of personalized medicine [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2013, 10 (4): 235-244.
- [5] NAN X, XIE C, YU X Y, et al. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8 (43): 75712-75726.
- [6] LANGER C J. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (27): 3303-3306.
- [7] WU S G, SHIH J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1): 38.
- [8] WU S G, LIU Y N, TSAI M F, et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients [J]. Oncotarget, 2016, 7 (11).
- [9] LU S, CAMIDGE R, YANG C, et al. P1.01-62 the third generation irreversible EGFR inhibitor HS-10296 in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2018, 13 (10): S485.
- [10] 邵宜, 钟殿胜. EGFR 突变丰度的检测及其临床意义 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (008): 578-583.
- [11] KEEDY V L, TEMIN S, SOMERFIELD M R, et al. ASCO provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. Clin Oncol, 2011, 29 (15): 2121-2127.
- [12] WANG W, SONG Z, ZHANG Y. A Comparison of ddPCR and ARMS for detecting EGFR T790M status in ctDNA from advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance [J]. Cancer Medicine, 2017, 6 (1): 154-162.
- [13] ZHOU Q, ZHANG X C, CHEN Z H, et al. Relative abundance of EGFR mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. Clin Oncol, 2011, 29 (24): 3316-3321.
- [14] YANG X, ZHUO M, YE X, et al. Quantification of mutant alleles in circulating tumor DNA can predict survival in lung cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7 (15): 20810-20824.
- [15] IWAMA E, TAKAYAMA K, HARADA T, et al. Highly sensitive and quantitative evaluation of the EGFR T790M mutation by nanofluidic digital PCR [J]. Oncotarget, 2015, 6 (24): 20466-20473.
- [16] 邵岚, 王文娟, 石志永, 等. EGFR T790M 突变丰度对奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26 (7): 7.