



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.07

文章编号: 2095-1264(2023)03-0305-08

奥希替尼一线治疗 EGFR 突变型非小细胞肺癌 脑转移患者的临床疗效

吴红花^{1,2}, 牛俐水¹, 楚娴静¹, 周 琴¹, 肖 钢¹, 刘致远¹, 徐朝久², 张 静¹, 周蓉蓉^{1*}

(¹中南大学湘雅医院 肿瘤放疗科, 湖南 长沙, 410000; ²湘西自治州人民医院 肿瘤科, 湖南 吉首, 416000)

摘要: **目的** 探讨奥希替尼一线治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变敏感的非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移患者的临床疗效。**方法** 选取2018年1月至2021年8月在中南大学湘雅医院就诊的EGFR突变并接受奥希替尼一线治疗的NSCLC脑转移患者为研究对象。观察治疗3个月后所有患者的颅内客观缓解率(iORR)、颅内疾病控制率(iDCR),比较不同临床特征患者iORR和iDCR的差异;记录治疗期间不良反应发生率;随访所有患者治疗后疾病进展和死亡情况,并采用COX回归模型分析奥希替尼一线治疗的预后影响因素。**结果** 本研究共纳入82例NSCLC脑转移患者,接受奥希替尼一线治疗3个月后iORR为69.5%,iDCR为96.3%;不同年龄、性别、是否吸烟、PS评分、EGFR突变类型、脑转移部位、是否有其他部位转移、是否有中枢神经症状的NSCLC脑转移患者iORR和iDCR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗期间不良反应总发生率为50.0%;总生存率为73.2%,无进展生存率为78.0%;COX回归分析结果显示,EGFR突变类型为L858R的NSCLC脑转移患者发生死亡的风险是19del突变患者的2.793倍(95% CI: 0.134~0.956, $P=0.040$),年龄 >60 岁的NSCLC脑转移患者发生死亡的风险是年龄 ≤ 60 岁患者的4.385倍(95% CI: 1.267~15.175, $P=0.020$)。**结论** 奥希替尼一线治疗EGFR突变型NSCLC脑转移患者可获得良好的iORR和iDCR,且安全性较好。EGFR突变类型为L858R和年龄 >60 岁是NSCLC脑转移患者奥希替尼一线治疗的预后危险因素。

关键词: 奥希替尼; 非小细胞肺癌; 脑转移; EGFR 突变; 临床疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Clinical efficacy of osimertinib in first-line treatment of EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases

WU Honghua^{1,2}, NIU Lishui¹, CHU Xianjing¹, ZHOU Qin¹, XIAO Gang¹, LIU Zhiyuan¹, XU Chaojiu²,

ZHANG Jing¹, ZHOU Rongrong^{1*}

(¹Department of Radiation Oncology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410000, Hunan, China;

²Department of Oncology, Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou, 416000, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of osimertinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-sensitive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastases. **Methods** A total of 82 patients with brain metastases from NSCLC with EGFR mutation and first-line treatment with osimertinib were enrolled in Xiangya Hospital of Central South University between January 2018 and August 2021. The intracranial objective response rate (iORR) and intracranial disease control rate (iDCR) of all patients were observed after 3 months of treatment, and the differences of iORR and iDCR of patients with different clinical characteristics were compared. The incidence of adverse reactions during treatment was calculated. All patients were followed up for disease progression and death after

作者简介:吴红花,女,硕士,主治医师,研究方向:肺癌靶向治疗。

*通信作者:周蓉蓉,女,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肺癌靶区勾画及AI,肺癌脑转移的基础及临床研究,胸部肿瘤的放化疗及靶向免疫治疗。

treatment. And COX regression model was used to analyze the prognostic factors after first-line treatment with osimertinib.

Results A total of 82 patients with NSCLC brain metastasis were enrolled in this study, the iORR and iDCR were 69.5% and 96.3% after 3 months of osimertinib treatment. There were no significant differences in iORR and iDCR among the patients with different age, sex, smoking status, PS scores, EGFR mutation types, brain metastasis sites, metastasis of other sites, and central nervous symptoms ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions during treatment was 50.0%. The overall survival rate of the patients was 73.2%, and the disease progression-free survival rate was 78.0%. COX regression results showed that the patients with EGFR mutation type L858R had a 2.793-fold increased risk of death as compared with those who had 19del mutation (95% CI: 0.134~0.956, $P=0.040$), and the patients >60 years old had a 4.385-fold increased risk of death as compared with those ≤ 60 years old (95% CI: 1.267~15.175, $P=0.020$). **Conclusion** Osimertinib can achieve good iORR and iDCR in first-line treatment of EGFR-mutated NSCLC patients with brain metastasis, with good safety. EGFR mutation type L858R and age >60 years were risk factors for prognosis of NSCLC patients with brain metastasis after first-line treatment with osimertinib.

Keywords: Osimertinib; Non-small cell lung cancer; Brain metastasis; EGFR mutation; Clinical curative effect

前言

脑转移是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)晚期患者常见的临床表现之一^[1]。国内研究报道显示,NSCLC脑转移患者若得不到及时、有效治疗,生存时间通常不超过3个月^[2],预后极差。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)作为局部晚期及晚期 NSCLC 中 EGFR 敏感突变患者的一线治疗药物,在临床上广泛应用,获得了良好的效果^[3]。然而,第一代 EGFR-TKIs 虽然在 NSCLC 脑转移患者的治疗中取得了极大的成效,但长期使用可导致获得性耐药^[4],第二代 EGFR-TKIs 可以很好地解决第一代 EGFR-TKIs 导致的耐药突变,但在治疗过程中容易发生较严重的各类不良反应^[5]。奥希替尼属于第三代 EGFR-TKIs,可同时针对 EGFR 初始突变和 T790M 突变的晚期 NSCLC。奥希替尼 AURA I 期^[6]和 II 期^[7]临床试验证实了奥希替尼在 EGFR T790M 基因突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 中的疗效。FLAURA 研究^[8]的最新结果显示,与吉非替尼或厄洛替尼一线治疗相比,奥希替尼能够明显延长 NSCLC 患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS),特别是 NSCLC 脑转移患者的 PFS 显著延长至 15.2 个月。奥希替尼的研发和应用为 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者提供了一个新的治疗选择,但关于奥希替尼一线治疗 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者的疗效和预后及其影响因素的研究还较少。在本研究中,笔者报道了 82 例 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者应用奥希替尼一线治疗的临床效果和预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2018 年 1 月至 2021 年 8 月在中南大学湘雅医院被诊断为 EGFR 突变并接受奥希替尼一线治疗的 NSCLC 脑转移患者。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄 ≥ 18 周岁,临床确诊为 IV 期 NSCLC;(2)颅脑增强 MRI 检查诊断为至少有 1 个脑实质转移(病灶大小可测)或脑膜转移;(3)第二代测序(next-generation sequencing, NGS)检测肺癌九大驱动基因,结果显示为 EGFR 突变;(4)尚未接受局部治疗;(5)首次接受奥希替尼一线治疗;(6)知情同意并自愿参与研究。

1.2.2 排除标准 (1)存在奥希替尼禁忌证;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)伴严重器质性疾病或骨髓功能障碍;(4)妊娠期或哺乳期妇女;(5)伴意识紊乱、精神障碍等,无法配合治疗;(6)资料不全。

1.3 治疗方法 所有患者均给予奥希替尼(AZD9291,英国阿斯利康公司,规格:80 mg $\times$ 30 片/盒)一线治疗,80 mg 口服,1 次/d,连续治疗至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。治疗期间每 3 个月进行颅脑 MRI 及胸部 CT 检查,观察脑转移病灶及胸部病灶的变化情况。治疗后 1 个月首次复查颅脑 MRI 和胸部 CT,第二次复查为治疗后 3 个月。治疗结束后,随访期间若出现脑部病灶增大,则采用伽马刀治疗。

1.4 疗效评估 治疗 3 个月后,根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) v1.1 和脑膜病变疗效评价标准(response assessment in neuro oncology-leptomeningeal metastases, RANO-LM)评估治疗效果。(1)完全缓解(com-

plete response, CR):治疗后病灶完全消失;(2)部分缓解(partial response, PR):治疗后病灶半径总和减少 $\geq 30\%$;(3)疾病稳定(stable disease, SD):治疗后病灶未缩小或发生进展;(4)疾病进展(progressive disease, PD):治疗后病灶半径总和增加 $\geq 20\%$ 、且半径总和增加 ≥ 5 mm,或出现 1 个或多个新病灶。颅内客观缓解率(intracranial objective response rate, iORR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,颅内疾病控制率(intracranial disease control rate, iDCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 不良反应评价 根据美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0 版^[9],对所有患者治疗期间不良反应发生情况进行评价,主要包括腹泻、皮疹、甲沟炎、口腔炎、皮肤干燥、便秘等。不良反应发生率=不良反应发生例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 随访 采用电话访问、查找住院记录和门诊复诊等方式随访所有患者的首次服药时间、疾病进展情况、死亡发生情况、死亡时间等。随访频率为每 6 个月 1 次,随访截止时间为 2021 年 11 月。总生存时间(overall survival, OS)为患者自服用奥希替尼治疗开始至其死亡或末次随访时间。PFS 为患者自服用奥希替尼治疗开始至明确为疾病进展或疾病未发生进展的末次随访时间。

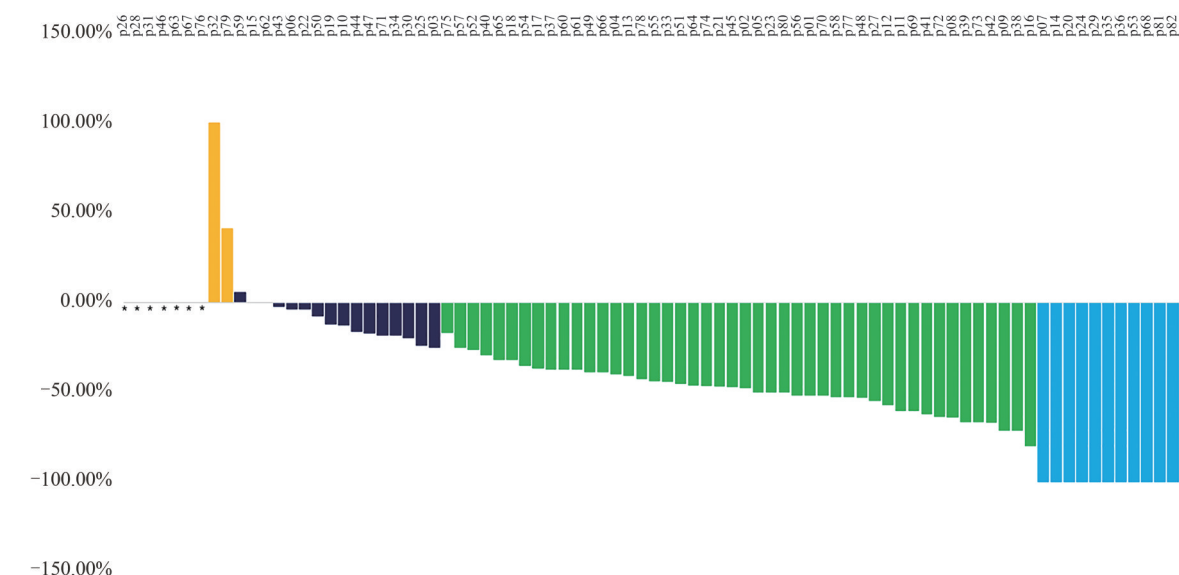
1.7 统计学分析 采用 IBM SPSS 25.0 软件进行统

计学分析。连续性变量采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,成组设计采用 t 检验分析;分类变量用例数(n)或百分率(%)表示,行 χ^2 检验, $T < 1$ 则采用确切概率法。生存分析采用寿命表法计算 1、2、3 年 OS 率和 PFS 率。预后影响因素分析采用 COX 比例风险回归模型(简称 COX 回归)。所有统计均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 本研究共纳入 82 例 NSCLC 脑转移患者,年龄 35~80 岁,平均年龄(58.05 ± 10.15)岁;男性 24 例(29.3%)、女性 58 例(70.7%);吸烟 25 例(30.5%)、不吸烟 57 例(69.5%);体能状态(performance status, PS)评分 0~1 分 54 例(65.9%)、 >1 分 28 例(34.1%);EGFR 突变类型:19del 突变 38 例(46.3%)、L858R 突变 44 例(53.7%);转移部位:脑膜转移 6 例(7.3%)、脑实质转移 75 例(91.5%)、脑膜合并脑实质转移 1 例(1.2%);34 例存在脑以外的其他部位转移(41.5%);35 例出现因脑水肿引起的头昏、头痛等中枢神经系统症状(42.7%)。

2.2 治疗效果 82 例患者接受奥希替尼一线治疗 3 个月后,CR 11 例(13.4%)、PR 46 例(56.1%)、SD 22 例(26.8%)、PD 3 例(3.7%),iORR 为 69.5%,iDCR 为 96.3%。脑实质转移患者治疗后脑部靶病灶缩小比例见图 1。



注:*表示肿瘤转移至脑膜,不评价治疗后病灶缩小比例。

Note: * indicates the tumor metastasized to the meninges, and the shrunk proportion of lesions after treatment was not evaluated.

图 1 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者治疗后脑部靶病灶缩小比例变化

Fig. 1 Changes in the proportion of target lesion shrinkage in patients with EGFR-mutated NSCLC and BMS after treatment

2.3 不同临床特征患者 iORR 和 iDCR 比较 不同年龄、性别、吸烟史、PS 评分、EGFR 突变类型、脑转移部位、是否有其他部位转移、是否有中枢神经系统

症状的 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者 iORR 和 iDCR 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 不同临床特征 NSCLC 脑转移患者近期疗效比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of iORR and iDCR in patients with NSCLC brain metastases with different clinical features [n (%)]

变量		例数	iORR			iDCR		
			例数	χ^2	<i>P</i>	例数	χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	≤60	50	31(62.0)	3.412	0.065	49(98.0)	0.158	0.691
	>60	32	26(81.3)			30(93.8)		
性别	男	24	17(70.8)	0.028	0.867	23(95.8)	0.000	1.000
	女	58	41(69.0)			56(96.6)		
吸烟史	否	57	38(66.7)	0.714	0.398	55(96.5)	0.000	1.000
	是	25	19(76.0)			24(96.0)		
PS 评分	0~1	54	37(68.5)	0.074	0.786	52(96.3)	0.000	1.000
	>1	28	20(71.4)			27(96.4)		
EGFR突变类型	L858R	38	26(68.4)	0.040	0.842	37(97.4)	0.000	1.000
	19del	44	31(70.5)			42(95.5)		
脑转移部位	脑膜	6	3(50.0)	3.577	0.167	5(83.3)	3.128	0.209
	脑实质	75	54(72.0)			73(97.3)		
	脑膜合并脑实质	1	0(0)			1(100)		
其他部位转移	无	48	32(66.7)	0.442	0.506	45(93.8)	0.789	0.374
	有	34	25(73.5)			34(100.0)		
中枢神经系统症状	无	47	33(70.2)	0.026	0.873	45(95.7)	0.000	1.000
	有	35	25(68.6)			34(97.1)		

2.4 不良反应 82 例患者中,有 41 例在治疗期间发生不良反应,包括腹泻 10 例(12.2%)、肝功能损害 1 例(1.2%)、甲沟炎 3 例(3.7%)、口腔炎 7 例(8.5%)、皮疹 20 例(24.4%),不良反应总发生率为 50.0%。

2.5 生存预后 82 例 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移

患者随访时间为 0~42 个月,中位随访时间为 7.5 个月。死亡 22 例,OS 率为 73.2%,1、2、3 年 OS 率分别为 76.0%、56.0%、36.0%;疾病进展 18 例,PFS 率为 78.0%,1、2、3 年 PFS 率分别为 78.0%、62.0% 和 31.0%(图 2)。

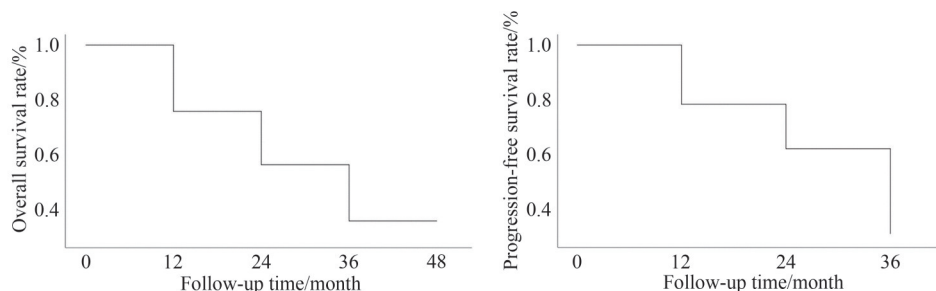


图 2 82 例 NSCLC 脑转移患者 OS 和 PFS 曲线

Fig. 2 Curves of OS and PFS in 82 patients with NSCLC brain metastases

2.6 预后影响因素分析 以“Y=0”为未发生死亡、“Y=1”为发生死亡,将年龄、性别、吸烟史、PS 评分、EGFR 突变类型、脑转移部位、是否有其他部位转移、是否有中枢神经系统症状和是否疾病进展后使用伽马刀治疗等因素纳入 COX 回归模型进行多因素分析。结果发现,EGFR 突变类型是 EGFR 突变型

NSCLC 脑转移患者 OS 的独立影响因素($P<0.05$),EGFR 突变类型为 L858R 的患者发生死亡的风险是 19del 突变患者的 2.793 倍(95% CI: 0.134~0.956, $P=0.040$)(表 2、图 3)。

以“Y=0”为未发生疾病进展、“Y=1”为发生疾病进展,将年龄、性别、吸烟史、PS 评分、EGFR 突变类

表2 COX 回归分析 NSCLC 脑转移患者 OS 和 PFS 的影响因素
Tab. 2 COX regression analysis of OS and PFS in patients with NSCLC brain metastases

变量		OS		PFS	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
年龄/岁	≤60	参照	—	参照	—
	>60	1.896(0.659~5.451)	0.235	4.385(1.267~15.175)	0.020
性别	男	参照	—	参照	—
	女	1.306(0.279~6.106)	0.734	1.038(0.172~6.281)	0.967
吸烟	否	参照	—	参照	—
	是	1.094(0.225~5.331)	0.911	0.468(0.087~2.519)	0.377
PS 评分	0~1	参照	—	参照	—
	>1	0.352(0.102~1.216)	0.099	0.812(0.148~4.461)	0.810
EGFR 突变类型	19del	参照	—	参照	—
	L858R	2.793(0.134~0.956)	0.040	2.513(0.125~1.270)	0.120
脑转移部位	脑膜	参照	—	参照	—
	脑实质	0.447(0.099~2.023)	0.296	1.635(0.414~18.968)	0.694
	脑膜合并脑实质	0.571(0.084~4.110)	0.331	0.974(0.355~10.471)	0.535
其他部位转移	无	参照	—	参照	—
	有	1.484(0.561~3.922)	0.426	0.397(0.096~1.652)	0.204
中枢神经系统症状	无	参照	—	参照	—
	有	2.410(0.911~6.371)	0.076	1.234(0.342~4.455)	0.749
伽马刀治疗	无	参照	—	参照	—
	有	0.905(0.239~3.418)	0.883	0.285(0.052~1.562)	0.148

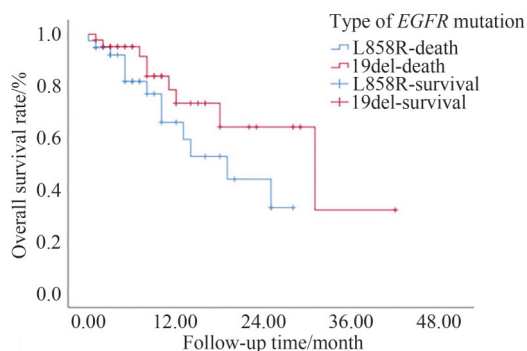


图3 不同 EGFR 突变类型 NSCLC 脑转移患者的 OS 比较
Fig. 3 Comparison of OS in NSCLC patients with brain metastases with different EGFR mutation types

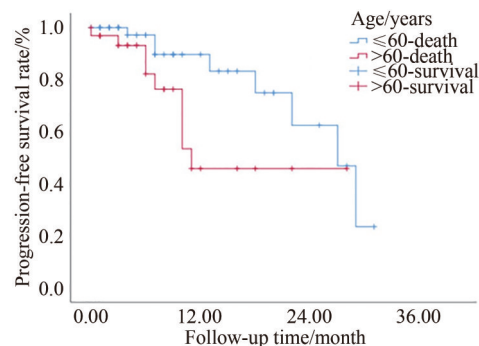


图4 不同年龄 NSCLC 脑转移患者的 PFS 比较
Fig. 4 Comparison of PFS in patients with NSCLC BMS of different ages

型、脑转移部位、是否有其他部位转移、是否有中枢神经系统症状和是否疾病进展后使用伽马刀治疗等因素纳入 COX 回归模型进行多因素分析。结果发现,年龄是影响 NSCLC 脑转移患者 PFS 的独立影响因素($P<0.05$), >60 岁的患者发生疾病进展的风险是≤60 岁患者的 4.385 倍(95% CI: 1.267~15.175, $P=0.020$)(表 2、图 4)。

3 讨论

EGFR 基因是肺癌常见的驱动基因之一^[10]。相关数据显示,亚洲人群中 30%~40% 的 NSCLC 患者会发生 EGFR 基因突变^[11]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议,对伴 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 使用 EGFR-TKIs 治疗;《肺癌脑转移中国治疗指南》(2021

年版)也推荐 EGFR 基因敏感突变阳性 NSCLC 患者优先使用第三代和第一代 EGFR-TKIs 治疗^[12]。奥希替尼属于第三代 EGFR-TKIs。既往研究报道,奥希替尼在 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者中具有良好的治疗效果^[13],不仅可治疗靶点覆盖的 EGFR 敏感突变和 T790 耐药突变,同时还能够进入血脑屏障,有效治疗中枢神经系统转移^[14-15]。但 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者一线治疗药物的选择,是目前临床医生最为关注和争论最为激烈的问题,关于奥希替尼一线治疗 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者的研究鲜有报道。

本研究结果显示,奥希替尼一线治疗 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移的 iORR 为 69.5%, iDCR 为 96.3%,不同临床特征患者的 iORR 和 iDCR 无显著差异。国内学者王千毓等^[16]对 35 例晚期 NSCLC 患者采用奥希替尼一线治疗,其中 25 例伴中枢神经系统转移患者的 ORR 和 DCR 分别为 64% 和 80%,略低于本研究结果,可能是样本量存在差异而导致。Park 等^[17]开展的一项 II 期多中心临床研究显示,160 mg 奥希替尼对 EGFR T790M 阳性 NSCLC 伴脑转移患者的 ORR 为 55.0%,DCR 为 77.5%;该研究纳入的患者中,有 45% 接受过 80 mg 奥希替尼、Olmутinib、Lazertinib 等治疗,而本研究纳入的 82 例患者均为首次诊断并接受奥希替尼一线治疗,其耐药性较低可能是本研究 iORR 和 iDCR 较高的原因之一。Wang 等^[18]进行的一项 Meta 分析纳入了 11 项研究共 842 例 EGFR 突变型肺癌伴中枢神经系统转移患者,结果显示,使用奥希替尼治疗的患者 ORR 和 DCR 分别为 71% 和 93%,与本研究结果相似,提示奥希替尼在脑转移患者中疗效较好。

本研究结果显示,不同临床特征的 NSCLC 脑转移患者 iORR 和 iDCR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而邵岚等^[19]研究显示,性别、是否吸烟可影响晚期 NSCLC 患者的 iDCR 和 iORR。分析造成这一差异的原因,可能与本研究样本量较小,某些临床特征亚组例数不足有关。有中枢神经系统症状的脑转移患者与无中枢神经系统症状的脑转移患者 iORR 和 iDCR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示奥希替尼对有中枢神经系统症状的脑转移患者也有较好的效果。既往研究推荐对 NSCLC 脑膜转移患者使用奥希替尼 160 mg qd 进行治疗,而本研究结果提示,奥希替尼 80 mg qd 是一种可选择的方案,但临床实践中仍需要大样本量数据进行佐证,并加

强对 NSCLC 脑转移患者各种高危因素的关注,控制疾病的发展。

远期疗效方面,本研究中,82 例 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者的 OS 率为 73.2%,PFS 率为 78.0%,与 Soria 等^[20]报道的奥希替尼一线治疗 EGFR 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 的结果一致,高于第一代 EGFR-TKIs 厄洛替尼或吉非替尼治疗的 EGFR 突变型 NSCLC 患者^[21],说明奥希替尼在 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者的治疗中具有优势,可给晚期肺癌患者带来巨大的生存获益。这主要是因为奥希替尼能够有效抑制 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白,而 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白广泛存在于构成血脑屏障的脑毛细血管内皮细胞上。因此,奥希替尼相较于第一、二代 EGFR-TKIs 具有更强的血脑屏障透过能力;同时,其相对分子量小,血浆蛋白结合率高,能够使脑转移患者脑脊液中的药物浓度保持稳态,从而有效治疗 NSCLC 脑转移患者。

本研究结果显示,EGFR 基因突变类型为 L858R、年龄>60 岁是影响奥希替尼治疗 NSCLC 脑转移患者预后的危险因素。L858R 和 19del 是 EGFR 两种常见的突变类型,Sheng 等^[22]研究显示,19del 突变患者 PFS 较 L858R 突变患者更长,OS 也更佳,认为 L858R 表达可导致 NSCLC 患者 CXCR4 表达上调,增强细胞侵袭能力,并可能促进恶性胸腔积液形成。戴玮婧等^[23]研究发现,19del 阳性患者较 L858R 阳性患者更可能从奥希替尼中获益,因为 L858R 突变患者对 TKIs 的敏感性较低。本研究显示,EGFR 突变类型为 L858R 的 NSCLC 脑转移患者发生死亡的风险是 19del 突变患者的 2.793 倍,L858R 突变是 NSCLC 脑转移患者发生死亡的独立危险因素。此外,本研究结果发现年龄>60 岁的 NSCLC 脑转移患者的死亡风险是年龄≤60 岁患者的 4.385 倍,与 Rotin 等^[24]的研究结果一致,可能与高龄患者合并基础性疾病,机体免疫力低、治疗敏感性下降、治疗耐受性差等因素有关。提示临床上要重视老年 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者的治疗,早期评估预后并及时、合理地进行干预,从而有效降低死亡和疾病进展的发生风险。本研究对随访期间出现病灶增大的患者给予伽马刀治疗,结果发现,这部分患者的预后与无须使用伽马刀治疗患者的 OS 和 PFS 无明显差异,提示对奥希替尼一线治疗后病灶增大患者积极给予立体定向放疗可能取得较好的疗效。

安全性方面,本研究中患者不良反应总发生率为 50.0%,与文献报道结果类似^[25],主要包括皮疹、口腔炎、腹泻和甲沟炎,多为 I-II 级,经对症处理后即消失,不影响后续治疗,也无须调整奥希替尼剂量,说明奥希替尼一线治疗 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者的安全性较好,有利于患者依从性和治疗效果的提高。

综上所述,奥希替尼一线治疗 EGFR 突变型 NSCLC 脑转移患者可获得良好的 iORR 和 iDCR,安全性较好。EGFR 突变类型为 L858R 和年龄>60 岁是 NSCLC 脑转移患者预后的危险因素。但本研究也存在一定的不足,如样本量较小,病例来源单一,随访时间较短等,还有待后续研究进一步完善。

参考文献

- [1] CAVIC M, KRIVOKUCA A, PAVLOVIC M, et al. EGFR mutation testing from liquid biopsy of non-small cell lung cancer at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia [J]. J BUON, 2020, 25(6): 2635-2642.
- [2] 周彩存,王洁,步宏,等.中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019 年版)[J].中国肺癌杂志,2020,23(2): 65-76. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.02.01.
- [3] 向星,杨文刚,陈霞霞,等. EGFR 基因突变 NSCLC 脑转移瘤放疗联合 TKI 研究现状[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2021,30(6): 637-642. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20210214-00072.
- [4] ZHENG H S, LI C L, LI Z Z, et al. HOXB9 enhances the ability of lung cancer cells to penetrate the blood-brain barrier [J]. Aging, 2020, 13(4): 4999-5019. DOI: 10.18632/aging.202324.
- [5] ARIYASU R, HORIIKE A, KOYAMA J, et al. Efficacy of bevacizumab and erlotinib combination for leptomeningeal carcinomatosis after failure of erlotinib [J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(5): 565-567. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000489.
- [6] BIN-CHI, LIAO, MD, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(12): 1754-1761. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000669.
- [7] WU Y L, ZHOU L, LU Y. Intrathecal chemotherapy as a treatment for leptomeningeal metastasis of non-small cell lung cancer: a pooled analysis [J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 1301-1314. DOI: 10.3892/ol.2016.4783.
- [8] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1126.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2021-01-20]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [10] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2019, 121(9): 725-737. DOI: 10.1038/s41416-019-0573-8.
- [11] DENIS M G, BENNOUNA J. Osimertinib for front-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-mutant NSCLC patients: efficacy, acquired resistance and perspectives for subsequent treatments [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 12593-12602. DOI: 10.2147/cmar.s218751.
- [12] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会.肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(3): 269-281. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210104-00009.
- [13] BARR KUMARAKULASINGHE N, VAN ZANWIJK N, SOO R A. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Respirology, 2015, 20(3): 370-378. DOI: 10.1111/resp.12490.
- [14] BALLARD P, YATES J W T, YANG Z F, 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 [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(20): 5130-5140. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
- [15] BAEK M Y, AHN H K, PARK K R, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pattern of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Korean J Intern Med, 2018, 33(1): 168-175. DOI: 10.3904/kjim.2015.158.
- [16] 王千毓,李祥梦,杨衿记.奥希替尼一线治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌患者的疗效分析[J].循证医学,2021,21(3): 178-183. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2021.03.009.
- [17] PARK S, LEE M H, SEONG M. 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 [J]. Ann Oncol, 2020, 31(10): 1397-1404. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.017.
- [18] WANG N, ZHANG Y Z, MI Y, et al. Osimertinib for EGFR-mutant lung cancer with central nervous system metastases: a meta-analysis and systematic review [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 3038-3047. DOI: 10.21037/apm-20-605.
- [19] 邵岚,张沂平.奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及影响因素[J].中国新药与临床杂志,2020,39(3): 155-161. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.03.06.
- [20] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [21] CHUL B, CHO, MD P, et al. Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1): 99-106. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.004.
- [22] SHENG M M, WANG F, ZHAO Y G, et al. Comparison of clin-

- ical outcomes of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations after tyrosine kinase inhibitors treatment: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(1): 1–11. DOI: 10.1007/s00228-015-1966-0.
- [23] 戴玮婧, 李洪涛, 戴丹菁. 奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的疗效及对 miR-21 水平的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(14): 1772–1775. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.029.
- [24] ROTIN D L, PAKLINA O V, KOBIAKOV G L, et al. Lung cancer metastases to the brain: clinical and morphological prognostic factors [J]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*, 2013, 77(1): 24–28.
- [25] LORENZI M, FERRO A, CECERE F, et al. First-line osimertinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: outcome and safety in the real world: FLOWER study [J]. *Oncologist*, 2021. DOI: 10.1002/onco.13951.
- 校稿: 李征 于静
- 本文引用格式:** 吴红花, 牛俐水, 楚娴静, 等. 奥希替尼一线治疗 EGFR 突变型非小细胞肺癌脑转移患者的临床疗效[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(3): 305–312. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.07.
- Cite this article as:** WU Honghua, NIU Lishui, CHU Xianjing, et al. Clinical efficacy of osimertinib in first-line treatment of EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(3): 305–312. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.07.