

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.006
文章编号: 1005-8982 (2022) 14-0030-05

非小细胞肺癌专题·论著

伏美替尼治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI耐药患者的临床观察*

左强¹, 江国强¹, 方芳¹, 李娇珂¹, 周琦²

(武警四川总队医院 1.呼吸与危重症医学科, 2.肿瘤科, 四川 乐山 614000)

摘要: **目的** 分析伏美替尼治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药患者的临床疗效。**方法** 选取2021年3月—2021年9月武警四川总队医院收治的EGFR突变阳性非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药患者76例作为研究对象,并随机分为对照组(给予培美曲塞治疗,37例)和实验组(给予伏美替尼治疗,39例)。比较两组患者近期临床疗效、肿瘤标志物、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIM-1)水平。比较两组患者安全性和预后生存情况。**结果** 实验组客观缓解率高于对照组($P < 0.05$)。实验组治疗前后CEA、CA19-9、CYFRA21-1、MMP-9、TIM-1的差值大于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组存活率高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 伏美替尼治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药患者可提高临床疗效,降低肿瘤标志物和血清MMP-9、TIM-1水平,延长患者生存时间且安全性良好。

关键词: 非小细胞肺癌;伏美替尼;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;临床疗效;安全性

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Efficacy of furmonertinib in the treatment of EGFR-TKI-resistant patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer*

Qiang Zuo¹, Guo-qiang Jiang¹, Fang Fang¹, Qiao-ke Li¹, Qi Zhou²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Armed Police Corps Hospital, Leshan, Sichuan 614000, China; 2. Department of Oncology, Sichuan Armed Police Corps Hospital, Leshan, Sichuan 614000, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of furmonertinib in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer patients with EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) resistance. **Methods** A total of 76 patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer and EGFR-TKI resistance who were admitted to our hospital from March 2021 to September 2021 were selected and divided into the control group (treated with pemetrexed, 37 cases) and the test group (treated with furmonertinib, 39 cases) by random number table method. The short-term clinical efficacy, and serum levels of tumor markers, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and TIMP metalloproteinase inhibitor 1 (TIMP-1) were compared between the two groups. The safety and prognosis of patients in the two groups were also compared. **Results** The objective response rate was higher in the test group than that in the control group ($P < 0.05$). The differences in the levels of CEA, CA19-9, CYFRA21-1, MMP-9 and TIMP-1 before and after the treatment in the test group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The survival rate of the test group was higher than that of the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2022-04-20

* 基金项目: 四川省科技计划项目(No:2019YJ0386)

Conclusions Furmonertinib may improve the clinical efficacy in the treatment of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer patients with EGFR-TKI resistance. It reduces the levels of tumor markers and serum levels of MMP-9 and TIMP-1, and prolongs the survival time of patients with no safety concerns.

Keywords: non-small cell lung cancer; furmonertinib; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; clinical efficacy; safety

肺癌为临床常见恶性肿瘤之一,具有发病率高、病死率高等特点,其中非小细胞肺癌占比较高,而非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变率约为 55%^[1]。相关研究报道,非小细胞肺癌病死率较高,5 年存活率 < 15%^[2]。相比传统化疗药物,分子靶向治疗非小细胞肺癌是近年来研究的热点^[3]。EGFR 家族及其配体在非小细胞肺癌的发生、发展中发挥重要作用,而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)用于肺癌的治疗效果较好,但随着治疗时间的推移,易发生耐药^[4-5],严重影响疗效,需寻求更为有效的治疗方法。

伏美替尼为第三代 EGFR-TKI,可通过阻断 EGFR 分子内酪氨酸激酶的自磷酸化,阻止丝裂原活化蛋白激酶等通路的信号传导,抑制肿瘤细胞的增殖、分化等,进而发挥抗肿瘤作用^[6]。目前伏美替尼治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者的临床效果鲜见报道。鉴于此,本研究对武警四川总队医院收治的 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者进行研究,对上述问题进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究依据前瞻性、随机、对照、单盲、单中心临床研究方法进行设计。选取 2021 年 3 月—2021 年 9 月武警四川总队医院收治的 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者 76 例为研究对象,并随机分为对照组 37 例,实验组 39 例。对照组给予培美曲塞静脉滴注 500 mg/m², 1 次/3 周, 21 d 为 1 个治疗周期。观察组在实验组基础上口服伏美替尼, 40 mg/次, 2 次/d。所有患者用药至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均对本研究知情同意。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①临床病理确诊为非小细胞肺癌,临床分期Ⅲ、Ⅳ期^[7];②基因检测为 EGFR 突变阳性^[8];③一线 EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼或阿法替尼)治疗发生耐药(治疗时或治疗后出现疾病进展),并经血液标本检测为 EGFR T790M 突变阳性^[9];④年龄 > 18 岁;⑤预计生存期 > 3 个月;⑥卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS) > 60 分。

1.2.2 排除标准 ①合并其他恶性肿瘤;②重要脏器功能严重障碍;③合并精神性疾病或认知功能障碍;④近 3 个月接受激素治疗;⑤妊娠、哺乳期女性;⑥滥用药物、吸毒史;⑦免疫缺陷或血液系统疾病;⑧既往使用本研究药物治疗;⑨依从性差或不配合治疗、失访者。

1.3 主要试剂

培美曲塞,规格:500 mg/片,国药准字 H20173301,四川汇宇制药有限公司。伏美替尼,规格:40 mg/片,国药准字 H20210008,上海艾力斯医药科技股份有限公司。

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9、细胞角蛋白 19 片段抗原(cytokeratin 19 fragment antigen, CYFRA21-1)试剂盒购自上海齐源生物科技有限公司,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(tissue inhibitor matrix metalloproteinase inhibitor 1, TIMP-1)试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效评价 依据实体瘤疗效评价标准^[10]评估疗效,分为①完全缓解(complete response, CR):临床症状和原病灶消失,且持续 1 个月以上;②部分缓解(partial response, PR):临床症状明显减轻和原病灶缩小 > 50%,且持续 1 个月以上;③疾病稳定(stable disease, SD):临床症状未见减轻,原病灶缩小 ≤ 50% 或增大 ≤ 25%,且持续 1 个月以上;④疾病进展(progressive disease, PD):临床症状加

重,出现新病灶或原病灶增大>25%。客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR+PR)/总例数 × 100%。

1.4.2 酶联免疫吸附试验检测肿瘤标志物水平 采集所有研究对象空腹静脉血 3 mL, 3 200 r/min 离心 10 min 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验检测 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平。

1.4.3 酶联免疫吸附试验检测 MMP-9、TIMP-1 水平 采集所有研究对象空腹静脉血 2 800 r/min 离心 10 min 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验检测 MMP-9、TIMP-1 水平。

1.4.4 安全性 统计患者治疗期间胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤等情况, 不良反应分为 I ~ IV 级, 等级越高表示越严重^[11]。

1.4.5 预后 两组患者自纳入起开始随访, 随访时间 6 ~ 12 个月, 采用电话、门诊等方式随访, 以全因死亡、随访时间截止为随访终点。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组比较用 *t* 检验, 多组比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 预后生存情况用 Kaplan-Meier 生存曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

本研究共筛选 185 例, 成功入组 76 例; 实验组与对照组性别构成、年龄、临床分期、KPS 评分比较, 差异无统计学意义(P > 0.05), 具有可比性。见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

对照组与实验组的 ORR 比较, 经 χ^2 检验, 差异

表 1 两组临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	临床分期/例		KPS 评分 ($\bar{x} \pm s$)
				Ⅲ期	Ⅳ期	
对照组	37	22/15	70.21 ± 8.45	21	16	73.82 ± 6.95
实验组	39	22/17	72.43 ± 9.68	24	15	74.06 ± 7.21
<i>t</i> / χ^2 值		0.072	1.063	0.180		0.148
P 值		0.788	0.291	0.672		0.883

有统计学意义($\chi^2=5.502, P=0.019$), 实验组高于对照组。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 例(%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR
对照组	37	1(2.70)	10(27.03)	17(45.95)	9(24.32)	11(29.73)
实验组	39	3(7.69)	19(48.72)	11(28.21)	6(15.38)	22(56.41)

2.3 两组肿瘤标志物的变化

对照组与实验组治疗前后 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 的差值比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义(P < 0.05), 实验组治疗前后 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 的差值大于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后肿瘤标志物的差值比较 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA	CA19-9	CYFRA21-1
对照组	37	16.28 ± 5.46	28.36 ± 6.03	21.32 ± 4.21
实验组	39	23.16 ± 6.18	44.74 ± 7.25	27.01 ± 3.74
<i>t</i> 值		5.133	10.678	6.236
P 值		0.000	0.000	0.000

2.4 两组 MMP-9、TIMP-1 水平的变化

对照组与实验组治疗前后 MMP-9、TIMP-1 的差值比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义(P < 0.05), 实验组治疗前后 MMP-9、TIMP-1 的差值大于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后 MMP-9、TIMP-1 的差值比较
($\text{ng/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9	TIMP-1
对照组	37	46.44 ± 10.35	12.92 ± 2.76
实验组	39	95.98 ± 16.24	32.24 ± 6.83
<i>t</i> 值		15.763	16.007
P 值		0.000	0.000

2.5 两组安全性比较

实验组不良反应有消化道反应 4 例(I、II 级 3 例, ≥ III 级 1 例), 腹泻 3 例(I、II 级 2 例, ≥ III 级 1 例), I、II 级皮疹、甲沟炎及骨髓抑制各 2 例, 总发生率为 33.33%(13/39); 对照组的药物不良反应有消化道反应 3 例(I、II 级 2 例, ≥ III 级 1 例), 腹泻 4 例(I、II 级 3 例, ≥ III 级 1 例), I、II 级皮疹、骨髓抑制各 2 例, 总发生率为 29.73%(11/37)。两组不良反应发

生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.114$, $P=0.736$)。

2.6 两组预后比较

截止随访结束(随访时间 6~12 个月, 中位随访时间 8 个月), 对照组、实验组均无失访; 实验组、对照组生存率分别为 46.15% (17/39) 和 27.03% (10/37), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.378$, $P=0.036$), 实验组存活率高于对照组。见图 1。

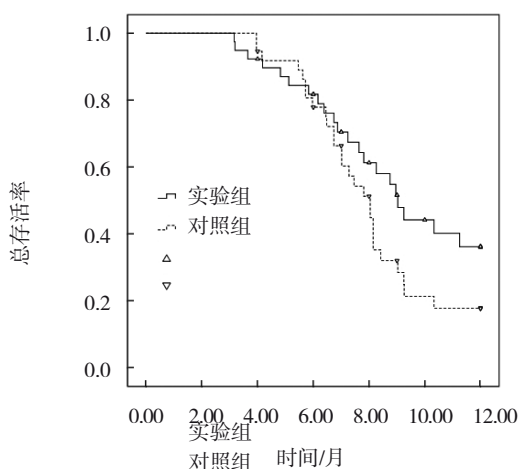


图 1 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

肺癌为临床常见恶性肿瘤, 约 80% 肺癌为非小细胞肺癌^[12]。近年来, 随着环境污染加剧, 肺癌发病率逐年增加, EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者也随之增加^[13]。目前临床对 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者多采用一线 EGFR-TKI 药物治疗, 但治疗约 1 年后多数患者出现耐药现象, 致使肿瘤进展, 其中约 65% 是由于 EGFR T790M 突变阳性所导致的耐药, 急需寻求更为有效的治疗方法改善耐药^[14-15]。

本研究中, 实验组 ORR 高于对照组, 提示伏美替尼可提高 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者临床疗效。分析其原因可能为伏美替尼为 EGFR-TKI 药物的一种, 可能通过抑制酪氨酸激酶区域磷酸化过程, 抑制信号传导, 进而发挥抑制肿瘤的作用^[16]。本研究结果显示, 实验组治疗前后 CEA、CA19-9 及 CYFRA21-1 的差值大于对照组, 可能为伏美替尼能够通过抑制 EGFR 自身磷酸化, 从而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭等信号传导途径, 更好地发挥抗肿瘤作用^[17]。本研究结果表明, 实验组治疗前后 MMP-9、TIMP-1 的差值大于对照组, 可

能为恶性肿瘤的浸润、转移为一个多步骤、多阶段的过程, 而肿瘤细胞能否形成转移的关键步骤为肿瘤组织对细胞外基质降解、上皮间质转换等。MMP-9、TIMP-1 参与上皮间质转换、肿瘤基底膜降解的过程, 其中血清 MMP-9 是一种内源性蛋白水解酶, 在肿瘤基底膜降解中发挥重要作用, 可促进基底膜破坏^[18-20]。TIMP-1 为 MMP-9 天然活性抑制因子, 与 MMP-9 结合后可抑制 MMP-9 活性, 抑制肿瘤的转移、侵袭。因此 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者采用伏美替尼治疗可降低血清 MMP-9、TIMP-1 水平, 进而抑制肿瘤进展。本研究结果表明, 实验组与对照组的药物不良反应发生率接近, 提示安全性良好; 实验组生存率高于对照组, 提示伏美替尼可提高患者存活率, 延长生存时间。伏美替尼通过提高临床疗效, 降低肿瘤标志物和血清 MMP-9、TIMP-1 水平, 延长患者的生存时间。

综上所述, 伏美替尼可提高 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药患者临床疗效, 降低肿瘤标志物和血清 MMP-9、TIMP-1 水平, 延长患者生存时间, 且安全性良好, 值得在临床推广应用。本研究存在的不足之处在于所纳入的病例数较少, 且为单中心研究, 在后续的研究中需弥补以上不足, 进一步验证本研究结果。

参 考 文 献 :

- [1] 王皓, 曾晨欣, 李俐, 等. 奥希替尼和吉非替尼/厄洛替尼一线治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌的成本-效果分析[J]. 医药导报, 2020, 39(12): 1689-1696.
- [2] 何承, 徐叶红, 徐轲, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 少见突变患者 113 例酪氨酸激酶抑制剂疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(13): 1081-1087.
- [3] HARRISON P T, VYSE S, HUANG P H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 61: 167-179.
- [4] 张语涵, 张耀帅, 牛雯雯, 等. 阿美替尼对非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(10): 1045-1053.
- [5] 王洁, 皮灿. 奥希替尼与培美曲塞联合铂类化疗在 EGFR T790M 阳性非小细胞肺癌患者中的疗效比较[J]. 循证医学, 2018, 18(1): 36-39.
- [6] NAGASAKA M, ZHU V W, LIM S M, et al. Beyond osimertinib: the development of third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors for advanced EGFR+ NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(5): 740-763.

- [7] PASSIGLIA F, BERTOLACCINI L, DEL RE M, et al. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 148: 102862.
- [8] 张雨. 非小细胞肺癌外周血游离 DNA 及肿瘤细胞 *EGFR* 基因突变检测方法的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(11): 766-772.
- [9] 中国临床肿瘤学会肿瘤生物标志物专家委员会, «中国非小细胞肺癌患者 *EGFR* T790M 基因突变检测专家共识» 制定专家组. 中国非小细胞肺癌患者 *EGFR* T790M 基因突变检测专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(32): 2544-2551.
- [10] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [11] BOYD M R, PAULL K D. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen[J]. Drug Dev Res, 1995, 34(2): 91-109.
- [12] 岳毅桦, 犹月, 彭元求. 奥希替尼一线治疗 *EGFR* 突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的成本效果分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(3): 205-209.
- [13] WATANABE S, GOTO Y, YASUDA H, et al. HSP90 inhibition overcomes *EGFR* amplification-induced resistance to third-generation *EGFR*-TKIs[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(5): 631-642.
- [14] 李剑英, 吴晓敏, 何灵慧, 等. *EGFR*-TKI 联合化疗治疗 *EGFR*-TKI 获得性耐药的晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(6): 462-466.
- [15] 赵梓彤, 倪羽, 李里, 等. 奥希替尼在非小细胞肺癌靶向治疗中的获得性耐药机制[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4): 274-281.
- [16] PARK H R, KIM T M, LEE Y, et al. Acquired resistance to third-generation *EGFR* tyrosine kinase inhibitors in patients with De Novo *EGFR*^{T790M}-mutant NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(11): 1859-1871.
- [17] ZHANG X, MAITY T K, ROSS K E, et al. Alterations in the global proteome and phosphoproteome in third generation *EGFR* TKI resistance reveal drug targets to circumvent resistance[J]. Cancer Res, 2021, 81(11): 3051-3066.
- [18] 王如坤, 张振亮, 邱斌, 等. 奥希替尼治疗 *EGFR* T790M 阳性非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1257-1260.
- [19] HWANG K E, KIM H J, SONG I S, et al. Salinomycin suppresses TGF- β 1-induced EMT by down-regulating MMP-2 and MMP-9 via the AMPK/SIRT1 pathway in non-small cell lung cancer[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(3): 715-726.
- [20] 张燕, 张红蕊, 帖晓静, 等. 吉非替尼治疗老年晚期 *EGFR* 突变型非小细胞肺癌对 MMP-9、TIMP-1 及预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1821-1824.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 左强, 江国强, 方芳, 等. 伏美替尼治疗 *EGFR* 突变阳性非小细胞肺癌 *EGFR*-TKI 耐药患者的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 30-34.

Cite this article as: ZUO Q, JIANG G Q, FANG F, et al. Efficacy of furmonertinib in the treatment of *EGFR*-TKI-resistant patients with *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(14): 30-34.