

奥希替尼间歇插入多西他赛治疗海南南部肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者的临床研究

陈琰¹ 林玲¹ 王翠英¹ 王琳² 何冬雷³ 冯军¹

¹海南省第三人民医院肿瘤内科, 三亚 572000; ²海南省人民医院肿瘤内科, 海口 570100; ³海南医学院第一附属医院胃肠肿瘤外科, 海口 570100

通信作者: 陈琰, Email: 33471943@qq.com

【摘要】 **目的** 探讨奥希替尼间歇插入多西他赛治疗海南南部肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者的临床应用。**方法** 入组 2018 年 1 月—2018 年 10 月海南省第三人民医院收治的海南南部肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者, 根据治疗用药分为奥希替尼间歇插入化疗组 ($n=32$) 和奥希替尼组 ($n=28$)。奥希替尼间歇插入化疗组患者口服奥希替尼 80 mg 1 次/d, 待病情进展插入静脉滴注多西他赛 75 mg/m² 化疗, 1 次/3 周, 待肿瘤治疗评价稳定或缓解, 则口服奥希替尼 80 mg 1 次/d 维持直至进展后再行多西他赛化疗。奥希替尼组患者口服奥希替尼 80 mg 1 次/d。两组患者均联合应用唑来膦酸。比较两组患者的有效率、疾病控制率、总生存期及不良反应发生率。**结果** 奥希替尼间歇插入化疗组患者的有效率为 62.5% (20/32), 高于奥希替尼组的 35.7% (10/28), 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=4.286, P=0.038$); 奥希替尼间歇插入化疗组患者的疾病控制率为 93.8% (30/32), 高于奥希替尼组的 67.9% (19/28), 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=6.687, P=0.010$)。奥希替尼间歇插入化疗组患者的中位总生存期为 10.0 个月, 较奥希替尼组的 9.0 个月有所延长, 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=5.917, P=0.015$)。两组患者不良反应均为 I 或 II 级, 给予对症治疗后得到缓解和改善。**结论** 奥希替尼间歇插入多西他赛化疗治疗海南南部肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者安全有效, 能够延长患者生存期。

【关键词】 肺肿瘤; 奥希替尼; 多西他赛; 骨转移; 海南南部

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.07.002

Clinical research of intercalated combination of osimertinib and docetaxel in T790M mutation-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis in the southern Hainan Province

Chen Long¹, Lin Ling¹, Wang Cuiying¹, Wang Lin², He Donglei³, Feng Jun¹

¹Department of Oncology, Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China; ²Department of Oncology, Hainan General Hospital, Haikou 570100, China; ³Department of Gastrointestinal Cancer Surgery, First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China

Corresponding author: Chen Long, Email: 33471943@qq.com

【Abstract】 Objective To study the clinical application of intercalated combination of osimertinib and docetaxel in T790M mutation-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis in the southern Hainan Province. **Methods** T790M mutation-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis in the southern Hainan Province treated at the Third People's Hospital of Hainan Province from January 2018 to October 2018 were enrolled, and they were divided into intercalated combination of osimertinib and docetaxel group ($n=32$) and osimertinib group ($n=28$) according to the treatment. The patients in intercalated combination of osimertinib and docetaxel group received oral osimertinib (80 mg, qd), and received docetaxel (75 mg/m², repeated in three-week intervals) when taking to tumor progression, and oral osimertinib treatment (80 mg, qd) was maintained until tumor partial response or stable disease after chemotherapy. The patients in osimertinib group received oral osimertinib (80 mg, qd). The patients in both groups received zoledronic acid. The response rate, disease control rate, overall survival (OS) and the incidence of adverse reactions of both groups

were contrastively analyzed. **Results** The response rate of intercalated combination of osimertinib and docetaxel group (62.5%, 20/32) was higher than that of osimertinib group (35.7%, 10/28), and disease control rate (93.8%, 30/32) was also higher than that of osimertinib group (67.9%, 19/28), with statistically significant differences ($\chi^2 = 4.286, P = 0.038; \chi^2 = 6.687, P = 0.010$). The median OS of intercalated combination of osimertinib and docetaxel group was 10.0 months, which was longer than that of osimertinib group (9.0 months), with statistically significant difference ($\chi^2 = 5.917, P = 0.015$). Moreover, the adverse reactions in both groups were all grade I or II, which could be relieved or improved through symptomatic treatment. **Conclusion** Intercalated treatment of osimertinib with docetaxel is safe and effective in T790M mutation-positive lung adenocarcinoma patients with bone metastasis in the southern Hainan Province. It can prolong the survival time of patients.

【Key words】 Lung neoplasms; Osimertinib; Docetaxel; Bone metastasis; Southern Hainan Province

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.07.002

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其中骨转移在酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗后耐药的 T790M 突变的肺腺癌等晚期非小细胞肺癌中发生率非常高^[1-2]。多西他赛为 M 期周期特异性化学药物,主要机制为促进小管聚合成稳定的微管并抑制其聚解,为肺癌各线化疗基本药物之一。奥希替尼(AZD9291)是近年较热的对第一、二代 TKI 耐药的携带 T790M 耐药基因突变肺癌的第一线靶向药物^[3]。为了解奥希替尼联合双磷酸盐间歇插入多西他赛化疗干预后能否让 T790M 突变阳性肺腺癌骨转移患者得到更多的临床获益,本研究对 60 例接受奥希替尼间歇插入或不间歇插入多西他赛治疗的海南省南部肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者进行了随访,总结分析以上患者资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性分析 2018 年 1 月—2018 年 10 月海南省第三人民医院收治的海南省南部经组织病理确诊为肺腺癌骨转移的患者 60 例,入选患者临床资料完整,经高通量测序检测 T790M 基因状态均为耐药型突变阳性,拒绝骨转移灶手术、放疗或局部治疗,无严重心肾肺等重大脏器功能不全以及骨髓抑制,之前未接受过多西他赛化疗,符合肿瘤内科化疗及靶向药物治疗适应证。其中男 34 例,女 26 例,男女比 1.3 : 1,年龄 37 ~ 70 岁。根据治疗用药分为奥希替尼间歇插入化疗组(32 例)和奥希替尼组(28 例)。排除严重心肝肾功能不全、有间质性肺疾病者,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分体力状态极差无法耐受靶向治疗和化疗、唑来膦酸等药物过敏者,以及拒绝使用靶向药物和化疗的患者。

1.2 治疗方法

奥希替尼间歇插入化疗组患者口服奥希替尼片(AstraZeneca AB, 国药准字 H20170166, 规格: 每片

40 mg) 80 mg 1 次/d,待病情进展插入静脉滴注多西他赛注射液(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20041128, 4 ml : 80 mg) 75 mg/m² 化疗, 1 次/3 周,待肿瘤治疗评价稳定或缓解,则口服奥希替尼 80 mg 1 次/d 维持直至进展后再行多西他赛化疗。奥希替尼组患者口服奥希替尼 80 mg 1 次/d。两组患者均联合静脉应用唑来膦酸注射液(南京正大天晴药业股份有限公司, 国药准字 H20041346, 5 ml : 4 mg) 4 mg, 1 次/月。化疗期间常规给予还原型谷胱甘肽注射液护肝, 予胃复安、托烷司琼止吐, 奥美拉唑护胃, 有粒细胞缺乏患者予重组粒细胞刺激因子治疗。口服奥希替尼腹泻者予蒙脱石散、盐酸洛哌丁胺止泻。

1.3 疗效及不良反应评价

按照 WHO 实体瘤评估标准对肺癌治疗疗效进行评价^[2], 分为完全缓解、部分缓解、病情稳定和疾病进展, 有效率为完全缓解率 + 部分缓解率, 疾病控制率为完全缓解率 + 部分缓解率 + 病情稳定率。奥希替尼间歇插入化疗组化疗 2 周期后评价疗效, 奥希替尼组口服 1 个月后评价疗效。随访至 2019 年 4 月, 失访 1 例, 随访率为 98.3%。不良反应按 WHO 抗癌药物毒副反应标准评价。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 经检验定量资料符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 *t* 检验; 定性资料以例数和率描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 使用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, 组间比较进行 log-rank 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

奥希替尼间歇插入化疗组和奥希替尼组患者在年龄、性别、ECOG 评分、吸烟史、骨转移灶数量、接受放疗、原发灶手术情况、N 分期以及一、二代 EGFR-

TKI 治疗史方面, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者临床基线资料比较

项目	奥希替尼间歇插入化疗组 (n=32)	奥希替尼组 (n=28)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.8 ± 13.7	56.2 ± 10.7	-1.427	0.158
性别				
男	18	16	0.005	0.944
女	14	12		
ECOG 评分				
0 分	17	15	0.001	0.972
>0 分	15	13		
吸烟史				
有	18	17	0.122	0.726
无	14	11		
骨转移灶				
多发	26	23	0.008	0.929
单发	6	5		
接受放疗				
有	10	9	0.006	0.941
无	22	19		
原发灶手术情况				
有	17	15	0.001	0.972
无	15	13		
N 分期				
N ₁	6	5	0.008	0.929
N _{2,3}	26	23		
一、二代 EGFR-TKI 治疗史				
有	21	18	0.012	0.914
无	11	10		

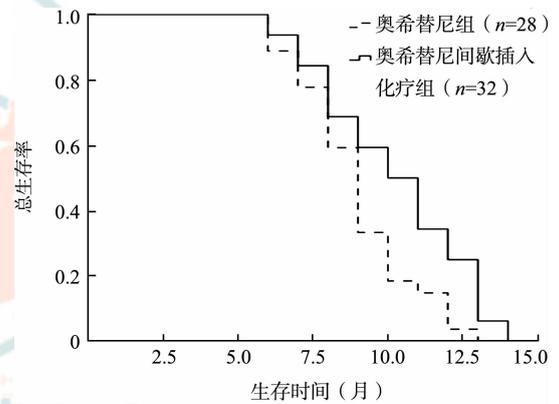
注: ECOG 为美国东部肿瘤协作组; EGFR-TKI 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 奥希替尼间歇插入化疗组患者给予奥希替尼、多西他赛、唑来膦酸治疗, 奥希替尼组患者给予奥希替尼、唑来膦酸治疗

2.2 两组患者疗效比较

奥希替尼间歇插入化疗组患者经治疗后有效率 and 疾病控制率均高于奥希替尼组患者, 两组差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。两组患者近期疗效比较见表 2。

2.3 生存分析

Kaplan-Meier 生存分析显示, 奥希替尼间歇插入化疗组患者的中位生存期为 10.0 个月 (95% CI 为 8.6 ~ 11.4 个月), 奥希替尼组患者的中位生存期为 9.0 个月 (95% CI 为 8.3 ~ 9.7 个月); log-rank 检验结果显示, 奥希替尼间歇插入化疗组患者的总生存率高于奥希替尼组患者 ($\chi^2 = 5.917, P = 0.015$)。见图 1。



注: 奥希替尼间歇插入化疗组患者给予奥希替尼、多西他赛、唑来膦酸治疗, 奥希替尼组患者给予奥希替尼、唑来膦酸治疗

图 1 两组肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者总生存曲线比较

2.4 不良反应

本研究 60 例患者均未出现 III ~ IV 级的严重不良反应。主要不良反应为胃肠道反应、皮肤毒性、疲乏、骨髓抑制, 两组不良反应发生率差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 3。以上不良反应均较轻微, 经护胃止吐、止泻、抗皮肤毒性治疗等对症支持治疗可缓解。

表 2 两组肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者近期疗效比较 [例 (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展	总有效	疾病控制
奥希替尼间歇插入化疗组 (n=32)	2 (6.3)	18 (56.3)	10 (31.3)	2 (6.3)	20 (62.5)	30 (93.8)
奥希替尼组 (n=28)	1 (3.6)	9 (32.1)	9 (32.1)	9 (32.1)	10 (35.7)	19 (67.9)
χ^2 值					4.286	6.687
P 值					0.038	0.010

注: 奥希替尼间歇插入化疗组患者给予奥希替尼、多西他赛、唑来膦酸治疗, 奥希替尼组患者给予奥希替尼、唑来膦酸治疗

表 3 两组肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者不良反应[例(%)]

组别	胃肠道反应	皮肤毒性	疲乏	骨髓抑制
奥希替尼间歇插入化疗组($n=32$)	13(40.6)	10(31.3)	3(9.3)	1(3.1)
奥希替尼组($n=28$)	11(39.3)	9(32.1)	4(7.1)	0(0)
χ^2 值	0.011	0.006	0.035	-
P 值	0.916	0.941	0.851	0.350

注:奥希替尼间歇插入化疗组患者给予奥希替尼、多西他赛、唑来膦酸治疗,奥希替尼组患者给予奥希替尼、唑来膦酸治疗

3 讨论

对于驱动基因突变治疗耐药后、经检测存在 T790M 耐药基因突变的肺腺癌并骨转移患者,主要的治疗方法包括应用第三代 TKI 奥希替尼或含铂双药化疗、骨转移灶的放疗、局部治疗以及双膦酸盐治疗;奥希替尼耐药后体力状态较好的患者仍推荐继续维持奥希替尼治疗和骨转移灶进展后的局部治疗^[4]。而奥希替尼联合双膦酸盐间歇插入化疗治疗无机会或拒绝放疗患者国内报道甚少,既往观察到海南南部多民族人群肺腺癌并骨转移的发病率逐年提高,其中 T790M 基因突变患者约占 50%,与国外文献报道接近^[3]。

本研究显示,奥希替尼间歇插入化疗组和奥希替尼组患者的临床特征差异均无统计学意义。本研究中,合并多发骨转移灶以及有一、二代 EGFR-TKI 治疗史的患者占绝大多数比例。合并多发骨转移灶并非为放疗最优适应证,故本研究入组患者多为无放疗适应证或拒绝放疗的多发骨转移灶患者。国外研究显示,有一、二代 EGFR-TKI 治疗史的肺腺癌骨转移患者通常为非原发性 T790M 突变者^[5],本研究入组患者基因检测均为非原发性 T790M 突变者,故本研究既往一、二代 EGFR-TKI 治疗史患者占绝大多数比例。

本研究两组患者疗效比较结果提示,奥希替尼间歇插入化疗组患者有效率和疾病控制率均高于奥希替尼组患者,两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。印证了国内报道的 TKI 间歇插入化疗治疗驱动基因突变非小细胞肺癌的效果优于单纯 TKI^[6]。本研究奥希替尼组疾病控制率为 67.9%,低于以往报道的奥希替尼单药治疗 T790M 突变肺腺癌疾病控制率^[7],可能与该报道入组条件为 III B/IV 期且为寡灶转移轻症患者预后较好,而本研究均为 IV 期患者且多为多处远端转移预后较差相关;另外也可能与本研究入组均为海南南部肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者,样本量较小相关。

本研究 Kaplan-Meier 生存分析显示,奥希替尼间歇插入化疗组中位生存期为 10.0 个月,奥希替尼组中位生存期为 9.0 个月。一项国际多中心开放 III 期

随机对照临床试验 AURA3 研究显示,应用奥希替尼治疗的患者中位生存期为 9.7 个月,与本研究两组患者中位生存期基本相当,远超联合化疗组中位生存期 4.1 个月($HR = 0.42$),且安全性显著优于化疗^[7]。TKI 间歇插入化疗治疗肺腺癌并非无先例,Wu 等^[8]的 FASTACT-2 研究表明,患者接受第一代 TKI 厄洛替尼治疗肺腺癌,间歇插入化疗,能延长患者无进展生存期和总生存期。本研究中奥希替尼间歇插入化疗组的总生存率高于奥希替尼组($P < 0.05$),佐证了国内学者相关研究的同时,也提示第三代 TKI 间歇插入化疗能改善肺腺癌骨转移患者生存。但也有 JMIT 研究指出,对于 EGFR 驱动基因突变肺癌患者,虽然 TKI 联合化疗远期疗效与单用 TKI 比较有优势(中位无进展生存期分别为 15.8 和 10.9 个月),但总生存期尚未达到研究终点^[9]。

奥希替尼和多西他赛两药主要不良反应为胃肠道反应、皮肤毒性、过敏、疲乏、骨髓抑制,已有研究表明,奥希替尼的胃肠道反应、皮肤毒性与剂量相关,而且多西他赛的骨髓不良反应与给药频次呈正相关^[10-13]。本研究中奥希替尼间歇插入多西他赛不良反应并未较奥希替尼单药增加,总体反应较轻,全部患者均可耐受,提示可能与本研究中多西他赛为三周方案后缓解或稳定即用奥希替尼维持治疗,两药的给药频次和密度均较少,以及总体平均用量比常规量小相关,尽管如此,尚能取得良好效果。

综上所述,奥希替尼间歇插入化疗治疗海南南部肺腺癌并骨转移 T790M 基因突变阳性患者效果好,不良反应轻微。通过比较,患者应用奥希替尼间歇插入化疗的治疗效果优于奥希替尼。本研究仅将有限观察指标纳入分析,其他未涉及的观察指标的作用仍需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cetin K, Christiansen CF, Jacobsen JB, et al. Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study[J]. Lung Cancer, 2014, 86(2): 247-

254. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.08.022.
- [2] Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastasis non small cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up [J]. Ann Oncol, 2014, 25 Suppl 3: iii27-iii39. DOI: 10.1093/annonc/mdu199.
- [3] Yashima H, Shimizu K, Araki T, et al. Assessment of DDR2, BRAF, EGFR and KRAS mutations as therapeutic targets in non-adenocarcinoma lung cancer patients [J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(5): 714-718. DOI: 10.3892/mco.2014.302.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会原发性肺癌诊疗指南(2018 年版) [M]. 人民卫生出版社, 2018: 49-50.
- [5] Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(4): 433-440. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3224.
- [6] 刘曦光. 化疗与埃克替尼间插治疗在 EGFR 突变型非小细胞肺癌术后辅助治疗中的疗效与安全性 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [7] 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.
- [8] Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomized, double blind trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(8): 777-786. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70254-7.
- [9] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9218.
- [10] 钱琳. 晚期非小细胞肺癌患者进行单药多西他赛二线治疗的临床研究 [J]. 临床医药文献杂志, 2018, 15(5): 105-106.
- [11] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(18): 1689-1699. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817.
- [12] Zhou T, Zeng SX, Ye DW, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing the three-weekly docetaxel regimen plus prednisone versus mitoxantone plus prednisone for Chinese patients with metastatic castration refractory prostate cancer [J]. PLoS One, 2015, 7: e0117002. DOI: 10.1371/journal.pone.0117002.
- [13] 胡林军, 李长岭, 寿建忠, 等. 多西他赛治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的耐受剂量及其与预后的关系 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(1): 31-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.01.006.

(收稿日期:2019-05-05 修回日期:2019-06-05)

(本文编辑:孙娜)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文写作中的作者署名与志谢

一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义:①标明论文的责任人,文责自负。②医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业做出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明。③作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再做更改;作者单位名称及邮政编码标注于同页左下方。

2. 作者应具备下列条件:①参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者。②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科技小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论,均必须至少有 1 位作者负责。在每篇文献的作者中需要确定 1 位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时,在论文首页脚注通信作者姓名及 Email。作者中如有外籍作者,应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向:①对确实给予了帮助的单位或个人,甚至用了他人的方法、思路、资料,为了抢先发表,而不公开志谢和说明。②处于某种考虑,应将被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。③以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身份,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。

被志谢者包括:①对研究提供资助的单位和个人、合作单位。②协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。③协助诊断和提出重要建议的人。④给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。⑤作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,阐明其支援的性质。⑥其他需要志谢者。