

# 阿美替尼治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌疗效及安全性分析

邢如月, 李梦梦, 张国伟, 张米娜, 黄九燕, 王慧娟  
(郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450008)

**摘要:** [目的] 评价阿美替尼在真实世界中治疗晚期非小细胞肺癌 NSCLC 患者的疗效与安全性。 [方法] 回顾性分析河南省肿瘤医院于 2020 年 4 月至 2021 年 4 月收治的 100 例接受阿美替尼治疗的 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的临床资料, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 采用 Cox 回归模型进行多因素分析和预后因素评估。 [结果] 一线接受阿美替尼治疗患者 (n=45) 的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 71%, 中位 PFS 为 16.7 个月, 中位 OS 未达到。既往第一、二代 EGFR-TKI 治疗进展后接受阿美替尼治疗的患者 (n=55) 中, T790M(+) 患者 (n=12) 的 ORR 为 50.0%, mPFS 为 11.9 个月, 中位 OS 未达到; T790M(-) 患者 (n=35) 的 ORR 为 25.6%, 中位 PFS 为 10.8 个月, 中位 OS 未达到, 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。患者出现的不良反应主要为肌酸激酶升高 (28%)、皮疹 (12%)、肝功能损伤 (8%)、皮肤瘙痒 (8%)、白细胞降低 (7%)、贫血 (6%)、腹泻 (6%) 和口腔炎 (3%), 其中 3 级及以上不良反应发生率仅 2%, 均集中在血液学毒性。多因素 Cox 回归分析显示, 肌酸激酶升高是中位 PFS 延长的重要预测因素 ( $HR=0.176, P=0.001$ )。 [结论] 阿美替尼在 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者中表现出良好的疗效和安全性。既往 EGFR-TKI 进展后 T790M(-) 的患者如果拒绝化疗或化疗疗效较差, 可以考虑将阿美替尼作为后续治疗选择之一。肌酸激酶升高是接受阿美替尼治疗的患者中位 PFS 延长的重要预测因素。  
**关键词:** 非小细胞肺癌; 阿美替尼; 表皮生长因子受体; T790M  
**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0472-07  
**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B006

## Efficacy and Safety of Almonertinib for Patients with EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer

XING Ru-yue, LI Meng-meng, ZHANG Guo-wei, ZHANG Mi-na, HUANG Jiu-yan, WANG Hui-juan  
(The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

**Abstract:** [Objective] To evaluate the efficacy and safety of almonertinib for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] The clinical data of 100 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC treated with almonertinib in Henan Cancer Hospital from April 2020 to April 2021 were analyzed retrospectively. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed by Kaplan-Meier survival curve, and the prognostic factors were analyzed by Cox regression model. [Results] The objective response rate (ORR) and median PFS of patients receiving first-line almonertinib treatment (n=45) were 71% and 16.7 months, respectively; while the median OS was not achieved. Among patients who received almonertinib after progression on prior EGFR-TKI therapy (n=55), in T790M(+) patients (n=12), the ORR was 50.0%, median PFS was 11.9 months, and median OS was not reached; while in T790M(-) patients (n=35), the ORR was 25.6%, median PFS was 10.8 months, and median OS was still not reached. There was no significant difference in the efficacy between T790M(+) and T790M(-) groups. The main adverse reactions were elevated creatine kinase (28%), erythra (12%), liver function damage (8%), skin pruritus (8%), leucopenia (7%), anemia (6%), diarrhea (6%) and stomatitis (3%), the incidence of grade  $\geq 3$  adverse reactions was 2% (2 cases of hematological toxicity). The multivariate Cox regression analysis revealed that elevated creatine kinase ( $HR=0.176, P=0.001$ ) was an independent predictive factor for longer median PFS. [Conclusion] Almonertinib shows a good efficacy and safety in EGFR-mutant NSCLC patients with brain metastasis. For T790M(-) patients with progression after previous EGFR-TKI, if they refuse chemotherapy or the curative effect of chemotherapy is poor, almonertinib can be considered as a treatment option. Elevated creatine kinase is a predictor of prolonged PFS in patients treated with almonertinib.

**Subject words:** non-small cell lung cancer; almonertinib; epidermal growth factor receptor; T790M

以表皮细胞生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase in-

hibitor, EGFR-TKI) 为代表的靶向治疗, 使得 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的生存时间及生活质量显著提高<sup>[1]</sup>。基于肺癌分子病理指导下精准个体化靶向治疗成为

通信作者: 王慧娟, E-mail: 18638561588@163.com  
收稿日期: 2022-02-07; 修回日期: 2022-04-03

晚期驱动基因阳性 NSCLC 患者的常规诊疗手段<sup>[2]</sup>;但由于耐药机制和相关不良反应的限制,大多数接受第一、二代 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 患者无进展生存期 (progression free survival, PFS) 难以突破 12 个月,脑转移患者获益更加有限。第三代 EGFR-TKI 奥希替尼克服了第一、二代 EGFR-TKI 最常见的获得性耐药机制——*T790M* 突变,已经获批 EGFR 敏感突变和获得性 *T790M* 突变晚期 NSCLC 一线治疗,以及驱动基因阳性 NSCLC 术后辅助治疗。阿美替尼 (Almonertinib) 作为我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药,与奥希替尼类似,是一种强效的、不可逆的第三代 EGFR-TKI,可选择性抑制 EGFR 敏感突变和 *T790M* 耐药突变。AENEAS 研究中,阿美替尼一线治疗的中位 PFS 达到 19.3 个月。由于阿美替尼上市时间较晚,目前使用阿美替尼治疗达一年以上的患者资料有限,其长期治疗的疗效及副作用尚不明确。本文旨在通过分析阿美替尼在真实世界中治疗晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集郑州大学附属肿瘤医院 2020 年 4 月至 2021 年 4 月期间收治的接受阿美替尼治疗的晚期 NSCLC 患者 100 例。纳入标准:①经组织或细胞学证实的 NSCLC,按照国际肺癌研究协会胸部肿瘤分期手册第 8 版判定 TNM 分期 (tumor node metastasis classification) 为 III B~IV 期,III B 期均为不可手术切除,无法根治性治疗的患者;②使用原发性或转移性病变的组织学或细胞学标本,通过二代测序 (next generation sequencing, NGS) 或聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 为基础的相关检测证实有 EGFR 突变;③接受阿美替尼治疗 (包括一线及以上);④根据实体瘤疗效评估标准 (RECIST1.1),至少有一个可测量病灶;⑤年龄 18~85 岁, ECOG 评分 0~2 分,预计生存期不少于 12 周;⑥有完整的治疗过程和随访资料。基因检测方法均采用北京雅康博生物科技有限公司的 EGFR 基因检测或燃石医学公司的肺癌相关 8 基因或 26 基因检测。本研究经郑州大学附属肿瘤医院伦理委员会批准 (伦理编号: 2020-329-002)。患者均签署知情同意书。

### 1.2 治疗方案

患者均接受由江苏豪森药业研发的阿美替尼治疗,口服给药剂量为 110 mg/d,其中一线方案的患者占 45% (45/100),二线及以后患者占 55% (55/100)。二线及以后使用阿美替尼的患者均为第一、二代 EGFR-TKI 治疗失败后的患者,其中 52 例患者一线方案为 EGFR-TKI,包括吉非替尼 25 例,埃克替尼 19 例,阿法替尼 6 例和厄洛替尼 2 例。

### 1.3 疗效评价

收集患者治疗前及治疗后 1 个月内的影像学资料进行初次评估,随后每 2 个月进行影像学复查及随访,采用 RECIST1.1 实体瘤评价标准进行疗效评价。近期疗效分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (disease progression, PD);客观有效率 (objective response rate, ORR) = (CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (CR+PR+SD)/总例数×100%。

### 1.4 随访

随访方式包括查阅医院门诊及住院 HIS 系统及电话随访,随访截止日期为 2021 年 12 月 1 日。中位随访时间 13 个月。PFS 定义为从接受阿美替尼治疗到疾病进展或死亡的时间,总生存期 (overall survival, OS) 定义为从接受阿美替尼治疗到死亡或末次随访的时间。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 及 GraphPad Prism 6 统计学软件进行数据分析。研究中的分类变量采用  $\chi^2$  检验,对于样本数小于 40 或理论频数小于 5 的变量采用 Fisher 确切概率法进行检验;采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验进行单因素分析, Cox 回归模型进行多因素分析,并计算风险比 (hazard ratio, HR) 和相应的 95% 可信区间 (confidence intervals, CI)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的一般特征

本研究共收集 100 例符合纳入标准并接受阿美替尼治疗的 NSCLC 患者的临床资料 (Table 1)。男性 29 例,女性 71 例;年龄 31~84 岁,中位年龄 60 岁;

有吸烟史19例;转移器官≥3个16例;治疗前有脑转移患者65例,脑膜转移3例,脑转移同时脑膜转移1例,肝转移7例。

入组患者中,腺癌94例,鳞癌1例,腺鳞癌2例,NSCLC-NOS 3例。突变类型为 *EGFR*19Del 的患者占 55%(55/100), *21L858R* 的患者占 41%(41/100), 少见突变的患者占 5%(5/100)。基线 *T790M* 突变 2 例,既往 *EGFR*-TKI 治疗进展后出现 *T790M* 突变 12 例。在接受过 NGS 多基因检测的 67 例患者中,32.8%(22/67) 的患者有共突变,其中发生率最高的是 *TP53*,为 19.4%(13/67)。

入组患者中,初诊时 *EGFR* 基因检测采用组织样本(肺组织或淋巴结)92例,血浆样本3例,胸腔积液沉渣1例,4例患者同时送检了组织和血浆。基因检测方法为 PCR 的患者 51 例,NGS 检测的患者 43 例,同时 PCR 和 NGS 两种检测方法 6 例。其中 46 例患者在第一、二代 *EGFR*-TKI 治疗进展后接受了二次 *EGFR* 基因检测,32 例患者送检标本为血浆,5 例患者送检标本为肺组织,6 例患者同时送检肺组织和血浆,还有 3 例同时送检脑脊液和血浆。检测方法采用 NGS 的占 41.3%(19/46),采用 PCR 的占 39.1%(18/46),同时采用 NGS 和 PCR 的占 19.6%(9/46)。

## 2.2 阿美替尼治疗 NSCLC 患者的疗效评价

### 2.2.1 近期疗效

一线接受阿美替尼治疗患者的 ORR 为 71.1%(32/45), DCR 为 100%(45/45)。在既往 *EGFR*-TKI 治疗进展后接受阿美替尼治疗的患者中,除外初次 *EGFR* 基因检测提示 *T790M* 阴性且进展后未再复查 *EGFR* 基因检测的患者 (8/55), 根据 *EGFR* 基因检测 *T790M* 突变情况分为 *T790M*(+)组和 *T790M*(-)组,其中 *T790M*(+)组患者的 ORR 为 50.0%(6/12),DCR 为 100%(12/12)。*T790M*(-)组 ORR 为 25.7%(9/35),DCR 为 94.3%(33/35)。两组 ORR ( $\chi^2=1.437, P=0.231$ ) 和 DCR ( $\chi^2=0.001, P=0.986$ ) 差异均无统计学意义。

### 2.2.2 远期疗效

#### 2.2.2.1 一线阿美替尼治疗患者的 PFS 和 OS

截至随访时,45 例一线接受阿美替尼治疗患者中有 14 例出现疾病进展,4 例死亡,中位 PFS 为 16.7 个月,中位 OS 未达到。其中 31 例患者为阿美替尼单药方案,14 例患者为阿美替尼联合贝伐珠单抗方案,单药组和联合组 PFS 差异无统计学意义(14.1 个月 vs NA,  $P=0.179$ )(Figure 1)。

#### 2.2.2.2 既往 *EGFR*-TKI 治疗进展后接受阿美替尼治疗患者的 PFS 和 OS

既往 *EGFR*-TKI 治疗进展后接受阿美替尼治疗的 55 例患者,在随访过程中,33 例患者出现进展,除外 8 例 *T790M* 突变状态未明确的患者,根据 *T790M* 突变状态将另 47 例患

Table 1 Characteristics of all patients

Characteristic	N(%)
Age(years old)	
<60	54(54%)
≥60	46(46%)
ECOG PS	
0~1	71(71%)
2	29(29%)
Pathological type	
Adenocarcinoma	94(94%)
Squamous	1(1%)
Adenosquamous	2(2%)
Not-otherwise specified	3(3%)
Gene detection method	
PCR	51(51%)
NGS	43(43%)
PCR/NGS	6(6%)
<i>EGFR</i> mutation type	
19Del	55(55%)
21L858R	41(41%)
Others	5(5%)
<i>T790M</i> mutation	
Yes	14(14%)
No	86(86%)
Combined mutation	
<i>TP53</i> +	13(19.4%)
<i>CTNNB1</i>	3(4.5%)
<i>RB1</i>	2(3.0%)
<i>ERBB2</i>	1(1.5%)
<i>KRAS</i>	1(1.5%)
<i>PIK3CA</i>	1(1.5%)
<i>PTEN</i>	1(1.5%)
Number of metastatic site	
0	1(1%)
1	53(53%)
2	30(30%)
≥3	16(16%)
Brain and meningeal metastasis	
Yes	69(69%)
No	31(31%)
Line of almonertinib treatment	
1	45(45%)
2	33(33%)
3	13(13%)
≥4	9(9%)
First-line treatment	
Chemotherapy	3(3%)
Gefitinib	25(25%)
Icotinib	19(19%)
Erlotinib	2(2%)
Afatinib	6(6%)
Almonertinib	45(45%)
Surgery	
Yes	21(21%)
No	79(79%)

Notes; ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status; PCR: polymerase chain reaction; NGS: next generation sequencing

者分为 *T790M*(+)组( $n=12$ )和 *T790M*(-)组( $n=35$ )。 *T790M*(+)组患者的中位 PFS 为 11.9 个月, *T790M*(-)组患者的中位 PFS 为 10.8 个月, 两组 PFS 差异无统计学意义( $P=0.912$ )。既往 EGFR-TKI 治疗进展后接受阿美替尼治疗的患者中有 16 例死亡, 其中 *T790M*(+)患者和 *T790M*(-)患者的中位 OS 未达到, 两组间 OS 比较差异无统计学意义( $P=0.903$ )(Figure 2)。

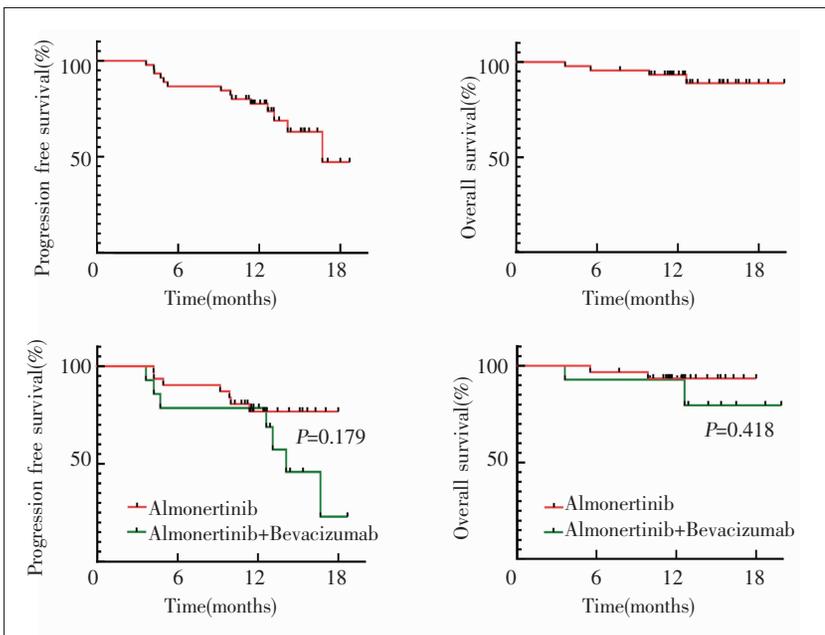
### 2.2.3 PFS 影响因素分析

单因素 Cox 回归分析显示, 影响 PFS 的因素为阿美替尼是否为靶向一线 ( $P=0.012$ )、肌酸激酶升高 ( $P=0.004$ )。

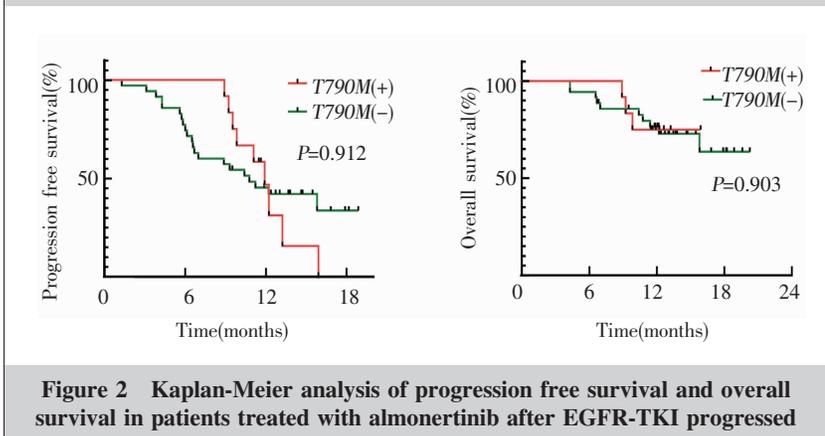
多变量 Cox 回归分析结果显示, 脑转移( $P=0.025$ )和肌酸激酶升高( $P=0.001$ ) 对 PFS 的影响有统计学意义 (Table 2)。

### 2.2.4 脑转移与疗效的相关性分析

一线阿美替尼的患者中, 脑转移患者占 71.1%(32/45)。有无脑转移患者 ORR 分别为 71.9%和 69.2% ( $P=0.859$ ), 脑转移患者 PFS 为 16.7 个月, 而无脑转移患者 PFS 未达到中位值, 两组间差异无统计学意义 ( $P=0.521$ )。既往 EGFR-TKI 治疗进展后



**Figure 1** Kaplan-Meier analysis of progression free survival and overall survival in patients treated with almonertinib as the first-line therapy



**Figure 2** Kaplan-Meier analysis of progression free survival and overall survival in patients treated with almonertinib after EGFR-TKI progressed

**Table 2** Univariate analysis and multivariate analysis for influencing factor of progression free survival

Factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Therapeutic regimen(Combined vs Monotherapy)	0.757	0.426~1.345	0.343	0.701	0.368~1.337	0.281
Therapy line(First-line vs Later-line)	0.449	0.240~0.840	0.012	0.525	0.259~1.064	0.074
Age(<60 years old vs $\geq 60$ years old)	0.992	0.559~1.762	0.978	0.559	0.227~1.376	0.206
Gender(Female vs Male)	0.655	0.361~1.188	0.163	0.939	0.351~2.514	0.900
ECOGPS(0~1 vs 2)	0.688	0.376~1.258	0.224	0.619	0.249~1.538	0.301
Metastasis number(<3 vs $\geq 3$ )	0.883	0.427~1.829	0.739	0.900	0.395~2.048	0.801
Brain metastasis(Yes vs No)	1.731	0.963~3.111	0.067	2.212	1.106~4.424	0.025
Liver metastasis(Yes vs No)	1.367	0.423~4.411	0.601	1.837	0.517~6.522	0.347
Smoking(No vs Yes)	0.704	0.358~1.387	0.311	0.877	0.303~2.538	0.808
Creatine kinase elevation(Yes vs No)	0.301	0.134~0.674	0.004	0.176	0.066~0.471	0.001
EGFR mutation(19Del vs 21L858R)	0.822	0.244~2.773	0.752	0.551	0.138~2.207	0.400
EGFR mutation(19Del vs Others)	0.604	0.180~2.209	0.414	0.446	0.109~1.831	0.263
Concomitant mutation(Yes vs No)	1.509	0.815~2.793	0.190	1.077	0.533~2.174	0.837

接受阿美替尼治疗的患者中,脑转移患者占 67.3%(37/55)。有无脑转移患者 ORR 分别为 27.0%和 38.9%,PFS 分别为 12.1 个月和 11.9 个月,差异均无统计学意义 ( $P=0.372$ 、 $0.601$ )(Figure 3)。

### 2.2.5 肌酸激酶与疗效的相关性

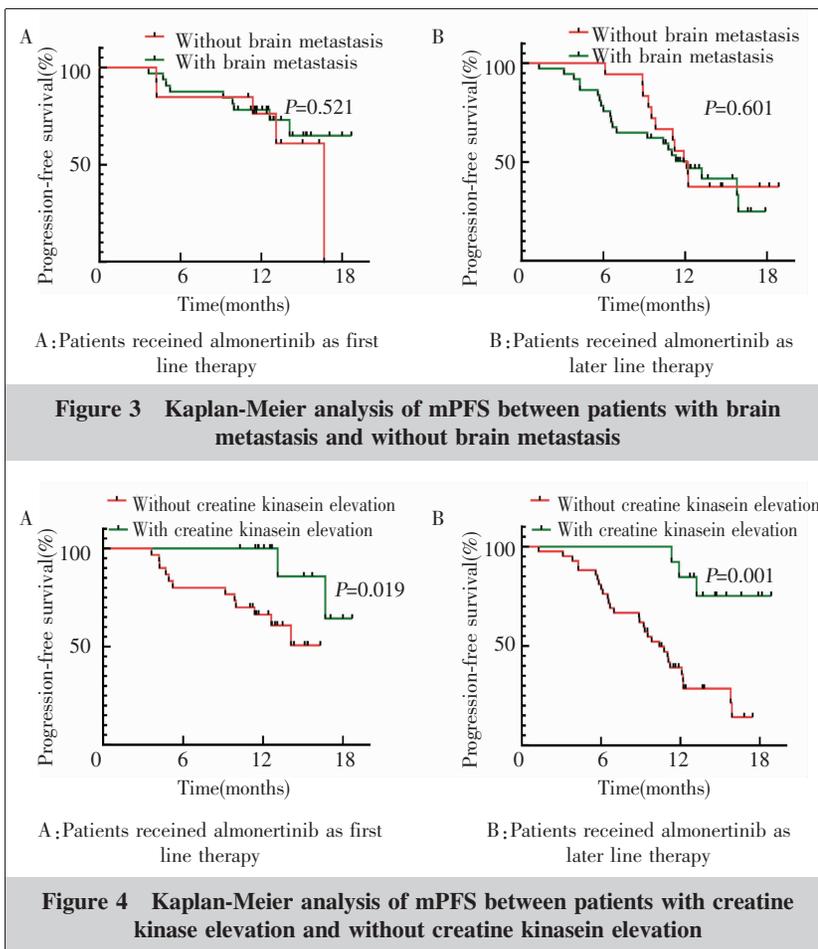
多因素 Cox 回归分析中,肌酸激酶升高对 PFS 的影响较为显著 ( $HR=0.176$ , $P=0.001$ )(Figure 4)。在一线阿美替尼的患者中,出现肌酸激酶升高的患者占 33.3%(15/45),对比一线治疗中肌酸激酶升高及无肌酸激酶升高患者的 ORR,差异无统计学意义 (86.7% vs 63.3%, $\chi^2=1.636$ , $P=0.201$ );两组间 PFS 差异有统计学意义 ( $P=0.019$ )。在既往 EGFR-TKI 治疗进展后接受阿美替尼治疗的患者中,出现肌酸激酶升高的患者占 23.6%(13/55),肌酸激酶升高患者与无肌酸激酶升高患者的 ORR 差异无统计学意义 (53.8% vs 23.8%, $\chi^2=2.905$ , $P=0.088$ );两组间中位 PFS 差异有统计学意义 (10.4 个月 vs NA, $P=0.001$ )(Figure 4)。

### 2.3 不良反应

本研究中口服阿美替尼的主要不良反应为肌酸激酶升高(28%),皮疹(12%)、肝功能损伤(8%)、皮肤瘙痒(8%)、白细胞降低(7%)、贫血(6%)、腹泻(6%)和口腔炎(3%)。其中大部分为 1~2 级,在对症治疗后很快缓解,未因不良反应而导致剂量减少或停药。2 例重度不良反应均集中在血液学毒性,2 例均为 EGFR-TKI 进展后接受阿美替尼联合贝伐珠单抗方案治疗的患者,在出现重度贫血后,立即停药并给予输注红细胞对症处理,后续相关指标均恢复正常。

## 3 讨论

阿美替尼是目前注册研究中 PFS 首次超过 19 个月的 EGFR-TKI,且获益明显超过其他研究。在



**Table 3 Treatment related adverse event[n(%)]**

Adverse event	N	Grade 1~2	Grade 3~4
Creatine kinase elevation	28	28(28%)	0
Erythra	12	12(12%)	0
Skin pruritus	8	8(8%)	0
AST elevation	8	8(8%)	0
ALT elevation	9	9(9%)	0
Leucopenia	7	7(7%)	0
Anemia	6	4(4%)	2
Stomatitis	3	3(3%)	0
Diarrhea	6	6(6%)	0

Notes:AST;aspartate aminotransfere rase;ALT;alanine aminotransfere rase

AENEAS 研究和 APOLLO 研究中<sup>[3]</sup>,无论是作为患者的一线或二线治疗方案,降低脑转移患者进展或死亡风险均优于奥希替尼在 FLAURA 研究及 AURA 17 研究中的结果。因此,自阿美替尼上市以来,其在真实世界的 NSCLC 脑转移患者治疗中的临床效果受到了越来越多的关注。本研究对比一线阿美替尼患者单药和阿美替尼联合贝伐珠单抗两种方案之间疗效差异。本研究的结果显示,当阿美替尼作为一线

治疗时,患者的ORR为71.1%,中位PFS为16.7个月,中位OS仍未达到。这与既往一项阿美替尼Ⅲ期临床AENEAS研究的结果相似。本研究还对比一线阿美替尼患者单药(n=31)和阿美替尼联合贝伐珠单抗(n=14)两种方案之间的疗效差异,虽然可能由于样本量少和随访时间短的影响,两种方案患者中位PFS间的差异无统计学意义,但统计图显示单药方案发生进展的整体趋势要低于联合方案。同时,本研究2例因严重不良反应导致停药的患者采用的是阿美替尼联合方案,表明当阿美替尼作为一线治疗时,盲目地使用联合方案可能得不到预期的高获益,反而增加安全性隐患。这与BOOSTER研究的结论相一致。相比于单纯奥希替尼治疗,奥希替尼联合贝伐珠单抗并未显著性改善EGFR敏感突变和EGFR-TKI治疗失败合并T790M突变晚期NSCLC患者的PFS(15.4个月 vs 12.3个月,  $P=0.710$ ),联合治疗组 $\geq 3$ 级不良反应发生率更高(47% vs 18%)<sup>[4]</sup>。

阿美替尼在脑转移患者中表现出良好的疗效。自EGFR-TKI问世以来,研究就对其在脑转移灶的疗效颇为关注,既往研究表明,脑转移患者在第一、二代TKI获益有限<sup>[5-6]</sup>,通常在9~14个月内患者就因出现耐药而快速进展<sup>[7]</sup>。奥希替尼作为第三代EGFR-TKI,相较于第一、二代TKI,进一步改善了颅内疗效。几项大规模临床试验陆续肯定奥西替尼对颅内转移的疗效:AURA3试验证实奥西替尼比化疗具有更好中位PFS(10.1个月 vs 4.4个月)及ORR(71% vs 31%)。FLAURA试验中观察到,相对于吉非替尼或厄洛替尼,奥西替尼对脑转移更有效,并可降低52%的死亡风险<sup>[8-10]</sup>。而阿美替尼是第三代EGFR-TKI,与奥希替尼相比,保留了丙烯酰胺结构,以氨基嘧啶为核心,并引入环丙基以增加化合物的稳定性<sup>[11]</sup>,这使得阿美替尼穿透血脑屏障的能力更强。在APOLLO研究中,阿美替尼治疗颅内靶病灶ORR达60.9%,颅内PFS达12.3个月<sup>[12]</sup>。本研究同样证实这一点,本研究中基线有脑转移的患者高达70%,但无论是初治(ORR:71.9% vs 69.2%, PFS:16.7个月 vs NA),还是EGFR-TKI进展后T790M(+)的患者,阿美替尼在脑转移患者中的疗效并不劣于无脑转移患者(ORR:27.0% vs 38.9%,  $\chi^2=0.798$ ,  $P=0.372$ ; PFS:12.1个月 vs 11.9个月,  $P=0.601$ )<sup>[13-14]</sup>。

阿美替尼在既往EGFR-TKI进展后T790M(-)的患者中仍有不俗表现。一项阿美替尼的Ⅱ期临床

APOLLO研究证实,阿美替尼治疗既往接受过EGFR-TKI的T790M(+)突变NSCLC患者疗效确切,是首个在中国人群中二线治疗中位PFS超过1年的EGFR-TKI<sup>[3]</sup>,这一结果也使CSCO指南将阿美替尼作为EGFR敏感突变耐药后T790M(+)患者的I级推荐。本研究既往EGFR-TKI进展后T790M(+)患者的临床结果与APOLLO研究结果相似,T790M(+)组ORR为50.0%,DCR为100%,中位PFS为11.9个月,中位OS未达到。不同的是,本研究还纳入了既往EGFR-TKI进展后T790M(-)的患者,评估阿美替尼在T790M(-)患者中的疗效显示,ORR为25.6%,DCR为95.3%,中位PFS为12.1个月,中位OS仍未达到中位值,比较T790M(+)和T790M(-)患者的疗效,结果无统计学差异( $P_{\text{ORR}}=0.106$ ,  $P_{\text{DCR}}=0.447$ ,  $P_{\text{PFS}}=0.589$ ,  $P_{\text{OS}}=0.924$ )。类似的结果在AURA1研究中同样被观察到,奥希替尼在61例T790M(-)患者中ORR达到20%<sup>[15]</sup>,TREM研究中接受奥希替尼治疗的T790M(-)患者ORR为28%<sup>[16]</sup>。这样的结果一方面可能是T790M突变状态作为一种获得性的低丰度突变,在肿瘤中有一定异质性,不同的取材部位,导致假阴性结果的出现;另一方面是目前的检测技术的局限性,液体活检灵敏度只有60%,而且TKI治疗后的患者处于肿瘤低负荷状态,血浆循环肿瘤DNA含量较低,因此T790M血浆检测会因为患者血液中缺乏或无法量化水平的循环肿瘤DNA而导致假阴性<sup>[17]</sup>。本研究第一、二代TKI治疗进展后二次基因检测T790M仍为阴性的患者74.3%都仅送检了血浆样本。同时既往的研究<sup>[3,11]</sup>显示,阿美替尼对EGFR 19Del、21L858R均有较强的抑制作用,以上几种因素使得阿美替尼在进展后T790M(-)的患者中也能表现出较大的获益。研究表明,EGFR-TKI进展后血浆样品检测T790M(-)的患者,如果不愿意接受化疗或化疗疗效较差,可以考虑接受阿美替尼治疗。

肌酸激酶升高是接受阿美替尼治疗患者中位PFS延长的重要预测因素。本研究中最常见的不良反应为肌酸激酶升高,但该不良反应更多地体现在血液学指标的升高上,仅有不足5.0%患者伴有肌肉骨骼症状,绝大多数患者对该不良反应的耐受性良好,这与既往阿美替尼相关临床试验结果<sup>[3]</sup>一致,APOLLO研究中20.9%患者出现血液肌酸激酶升高,7.0%患者肌酸激酶升高 $\geq 3$ 级,但仅有3.3%患者出现轻微的肌肉骨骼症状。肌酸激酶是一种由各

种细胞和组织表达的酶,心肌和骨骼肌细胞受损是肌酸激酶升高最常见的原因<sup>[18]</sup>。既往研究报道恶性肿瘤中肌酸激酶失调,随着恶性肿瘤的进展,肌肉中肌酸激酶的活性逐渐降低<sup>[19]</sup>。也有研究显示,血清肌酸激酶水平可以在一定程度上反映患者的自身免疫状况。而对于接受TKI治疗的患者,骨骼肌细胞可能与肺癌共享相似的酪氨酸激酶途径,并且这些途径可能同时受到抑制,因此,具有抗肿瘤作用的药物浓度也可能同时导致肌酸激酶升高<sup>[20]</sup>。本研究将肌酸激酶升高作为疗效相关影响因素进入多因素Cox回归分析,结果显示,肌酸激酶升高这一不良反应对中位PFS有显著性影响( $HR=0.176, P=0.001$ ),出现肌酸激酶升高的患者发生进展的风险更低。本研究结果揭示了肌酸激酶对接受阿美替尼治疗患者预后的预测作用,虽然尚不清楚导致这种相关性出现的病理生理机制,但考虑到肌酸激酶水平的易检测性,患者也容易接受,这一发现有助于临床上个体化治疗的进一步实施。

然而,本研究也存在一些局限性,包括单中心、回顾性设计和较少的样本量。此外,由于随访时间相对较短,未达到中位OS。因此,需要长期随访和多中心前瞻性研究来进一步证实结果。

## 参考文献:

- [1] Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 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]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2121-2127.
- [2] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380-2388.
- [3] Lu S, Wang Q, Zhang G, et al. Efficacy of aumolertinib (HS-10296) in patients with advanced EGFR T790M + NSCLC: updated post-national medical products administration approval results from the APOLLO registrational trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3):411-422.
- [4] Soo RA, Han JY, Dafni U, et al. A randomised phase II study of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line targeted treatment in advanced NSCLC with confirmed EGFR and acquired T790M mutations: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 10-16) BOOSTER trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(2):181-192.
- [5] Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3):380-390.
- [6] Liu K, Jiang G, Zhang A, et al. Icotinib is as efficacious as gefitinib for brain metastasis of EGFR mutated non-small-cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):76.
- [7] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma(CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2443-2450.
- [8] 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20):5130-5140.
- [9] Yang J, Kim SW, Kim DW, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: The BLOOM study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6):538-547.
- [10] Cheng Y, He Y, Li W, et al. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(2):165-176.
- [11] Nagasaka M, Zhu VW, Lim SM, 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.
- [12] Yang JC, Camidge DR, Yang CT, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of almonertinib (HS-10296) in pre-treated patients with EGFR-mutated advanced NSCLC: a multicenter, open-label, phase I trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12):1907-1918.
- [13] Shah RR, Shah DR. Safety and tolerability of epidermal growth factor receptor(EGFR) tyrosine kinase inhibitors in oncology[J]. *Drug Saf*, 2019, 42(2):181-198.
- [14] Greenhalgh J, Boland A, Bates V, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3):CD010383.
- [15] 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.
- [16] Eide I, Helland Å, Ekman S, et al. Osimertinib in T790M-positive and negative patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (the TREM-study)[J]. *Lung Cancer*, 2020, 143:27-35.
- [17] Goldman JW, Noor ZS, Remon J, et al. Are liquid biopsies a surrogate for tissue EGFR testing? [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl\_1):i38-i46.
- [18] Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine [J]. *Amino Acids*, 2011, 40(5):1271-1296.
- [19] Patra S, Bera S, SinhaRoy S, et al. Progressive decrease of phosphocreatine, creatine and creatine kinase in skeletal muscle upon transformation to sarcoma[J]. *FEBS J*, 2008, 275(12):3236-3247.
- [20] Jiang Y, Su Z, Lin Y, et al. Prognostic and predictive impact of creatine kinase level in non-small cell lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(9):3771-3781.