

奥希替尼后线治疗 EGFR T790M 阳性非小细胞肺癌患者的经济性与疗效的回顾性研究[△]

何婷婷*, 王玉波, 付 明*(中国人民解放军陆军特色医学中心呼吸与危重症医学科, 重庆 400042)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0136-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.002



摘要 目的:通过比较奥希替尼与化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效及日均医疗费用,了解奥希替尼在 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者中的应用,为奥希替尼的临床应用提供循证医学证据。方法:回顾性分析 2014—2020 年该院呼吸与危重症医学科经第 1 代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗进展的 339 例 NSCLC 患者,根据治疗方案分为奥希替尼组、化疗组和其他治疗组,使用 Graphpad 和 SPSS 软件进行疗效和卫生经济学分析。结果:在疗效方面,奥希替尼组患者的无进展生存期明显长于化疗组(11.4 个月 vs. 4.0 个月, $P<0.0001$),总生存期较化疗组和其他治疗组更长(36.60 个月 vs. 25.95 个月 vs. 16.83 个月, $P<0.0001$)。日均医疗费用比较,奥希替尼组患者明显低于化疗组(80.86 元 vs. 150.32 元, $U=1947.000$, $P<0.0001$),差异均有统计学意义。结论:对于经第 1 代 EGFR-TKI 治疗进展的 T790M 阳性 NSCLC 患者,奥希替尼作为后线治疗可能是一种高效、低毒且具有成本效益的选择。

关键词 奥希替尼; EGFR T790M; 非小细胞肺癌; 后线治疗

Retrospective Study on Economy and Efficacy of Osimertinib in Posterior-line Treatment of EGFR T790M-Positive Non-Small Cell Lung Cancer[△]

HE Tingting, WANG Yubo, FU Ming (Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and average daily medical cost of osimertinib and chemotherapy in posterior-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and to investigate the application of osimertinib in patients with EGFR T790M-positive NSCLC, so as to provide evidence-based medical evidence for osimertinib. **METHODS:** Retrospective analysis on 339 patients with NSCLC who progressed through the first generation of EGFR-TKI treatment in the department of respiratory and critical care medicine of this hospital from 2014 to 2020, which were divided into osimertinib group, chemotherapy group and other treatment group according to different treatment regimens, the efficacy and health economics analyses were performed by using Graphpad and SPSS software. **RESULTS:** In terms of efficacy, patients in the osimertinib group had significantly longer progression-free survival (11.4 months vs. 4.0 months, $P<0.0001$) than that in the chemotherapy group and significantly longer overall survival (36.60 months vs. 25.95 months vs. 16.83 months, $P<0.0001$) than that in the chemotherapy group and the other treatment groups. Comparing the average daily medical costs, patients in the osimertinib group were significantly lower than that in the chemotherapy group (80.86 yuan vs. 150.32 yuan, $U=1947.000$, $P<0.0001$), all differences were statistically significant. **CONCLUSIONS:** For T790M-positive NSCLC patients who have progressed through the first generation of EGFR-TKI treatment, osimertinib may be an efficient, low-toxic and cost-effective option as a posterior-line treatment.

KEYWORDS Osimertinib; EGFR T790M; Non-small cell lung cancer; Posterior-line treatment

肺癌是我国恶性肿瘤发病率和死亡率居首位的疾病^[1-2]。

△ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81702291)

* 主管护师。研究方向:呼吸系统疾病临床研究。E-mail: 782762127@qq.com

通信作者:主管护师。研究方向:呼吸系统疾病临床研究。E-mail: fuming416@163.com

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)改变了 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗格局^[3]。奥希替尼可选择性抑制 EGFR 敏感突变和 T790M 耐药突变,在延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)、降低不良反应方面优于化疗。本研究将真实世界中奥希替尼后线治疗 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的疗效及日均医疗费用进行回顾性

分析,为奥希替尼的临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入 2014—2020 年我院呼吸与危重症医学科收治的 339 例经第 1 代 EGFR-TKI 治疗进展的 NSCLC 患者。研究方案经我院伦理委员会批准(批号:2022 第 5 号)。纳入标准:不可手术的局部晚期及转移性 NSCLC 患者;第 1 代 EGFR-TKI 治疗后进展;预期寿命超过 3 个月。排除标准:拒绝参加本研究患者。根据治疗方案分为三组,即奥希替尼组 131 例、化疗组 84 例和其他治疗组(继续接受第 1 代 EGFR-TKI 治疗、对症治疗及服用中药等)124 例。所有病例资料均可在我院 HIS 系统中查询。三组患者在性别、病理、分期及吸烟史方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 三组患者临床基本特征(例)

Tab 1 Basic clinical characteristics of three groups (cases)					
项目	特征	奥希替尼组 (<i>n</i> = 131)	化疗组 (<i>n</i> = 84)	其他治疗组 (<i>n</i> = 124)	<i>P</i>
性别	男性	60	39	45	0.213
	女性	71	45	79	
病理	腺癌	130	83	118	0.054
	鳞癌	1	1	1	
	未知	0	0	5	
分期	ⅢB 期	10	6	9	1.000
	Ⅳ期	121	78	115	
吸烟史	无	93	62	94	0.682
	有	38	22	30	

1.2 方法

奥希替尼组患者接受甲磺酸奥希替尼片(规格:80 mg)治疗,1 日 80 mg,1 日 1 次,口服。化疗组患者按照常规化疗方案,根据患者体表面积计算给药剂量,紫杉醇的单药治疗用量为 135~175 mg/m²,联合治疗用药 135~300 mg/m²,静脉滴注,每 3~4 周 1 次;培美曲塞 500 mg/m²,静脉滴注,每 3 周 1 次;多西他赛 75 mg/m²,静脉滴注,每 3 周 1 次;顺铂 75~120 mg/m²,静脉滴注,每 3~6 周 1 次。其他治疗组患者继续第 1 代 EGFR-TKI 治疗,即吉非替尼 250 mg,1 日 1 次,口服;埃克替尼 125 mg,1 日 3 次,口服;厄洛替尼 150 mg,1 日 1 次,口服。服用奥希替尼、第 1 代 EGFR-TKI 及接受化疗的患者均每 1~2 个月进行影像学 and 实验室检查,评估是否进展。

奥希替尼组和化疗组患者治疗至肿瘤进展或出现不可耐受的不良反应,且在治疗期间未接受其他抗肿瘤治疗。其他治疗组患者继续接受第 1 代 EGFR-TKI 治疗直至肿瘤爆发式进展或不可耐受的不良反应,对症治疗和服用中药直至患者死亡。

1.3 观察指标

1.3.1 组织活检和血浆活检:(1)组织的获取,采用经支气管镜活检、经支气管镜引导下针吸活检术(EBUS-TBNA)、经皮肺穿刺活检,从多个角度取得肿瘤组织进行病理确认,使其肿瘤细胞含量>10%。(2)血浆的获取,抽取外周血 10~20 mL 储存于含有乙二胺四乙酸的采血管中,离心后使用 5 μL 移液枪避开白细胞取上层血浆 3~4 mL,提取 30~50 ng 的 ctDNA。

1.3.2 基因检测:选择具有 CLIA 认证的 ctDNA 和肿瘤组织下一代测序(NGS)临床检测实验室。将样本放在 168 个与肺癌发病机制及靶向治疗密切相关的基因面板中分析,利用探

针杂交和高通量测序法检测。

1.3.3 日均医疗费用评估:日均医疗费用包括 EGFR T790M 基因检测费用和二次活检费用、影像学检查费用(CT、平扫及磁共振成像等)和实验室检查费用(血常规、肝肾功能及肿瘤标志物监测等)、严重不良事件住院费用及对症支持治疗费用。以上费用均按自费计算。

1.4 疗效评定标准

根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1^[4]进行疗效评价,主要观察指标为 PFS 和 OS。PFS 定义为药物开始服用时间到疾病进展(目标病灶较整个研究过程中所有测量直径之和的最小值增加至少 20%,且直径和的绝对值增加至少 5 mm;或出现 1 个或多个新病灶)时间;OS 定义为疾病诊断时间到患者死亡或最后 1 次随访的时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行临床基本特征和日均维护费用分析,采用 Graphpad 软件分析生存功能,采用 Log-rank 检验确定各组间生存曲线的差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 二次活检率

2014—2020 年,二次活检率稳步升高,其增长有 3 个明显时间点,分别为 2015 年我科参与奥希替尼临床试验、2017 年奥希替尼在我国上市和 2019 年奥希替尼进入国家医保目录,见图 1。三组二次活检的患者数,奥希替尼组为 131 例,化疗组为 45 例,其他治疗组为 41 例,奥希替尼组与化疗组和其他治疗组相比,差异有统计学意义($P<0.0001$)。

2.2 临床疗效

奥希替尼使用率逐年升高,2020 年因新型冠状病毒疫情的影响略有降低,见图 2。奥希替尼组患者的 PFS 明显长于化疗组(11.4 个月 vs. 4.0 个月, $P<0.0001$);奥希替尼组患者的 OS 长于化疗组、其他治疗组(36.60 个月 vs. 25.95 个月 vs. 16.83 个月, $P<0.0001$),差异均有统计学意义,见图 3—4。

2.3 不良反应

根据美国国立癌症研究所通用常见不良反应事件评价标准 4.0 版(CTCAE4.0)的分级标准评价其不良反应。奥希替尼组和化疗组患者的不良反应发生率见表 2。奥希替尼组患者的常见不良反应可耐受,且为临床可控的 1 级或 2 级水平,3 级及以上的不良反应发生率较低。

2.4 卫生经济学价值

使用 Mann-Whitney U 检验判断奥希替尼组与化疗组患者的日均医疗费用是否有差异。根据直方图判断两组患者费用分布的形状不一致。奥希替尼组费用的平均秩次为 80.86 元,化疗组费用的平均秩次为 150.32 元,两组日均医疗费用的差异有统计学意义($U=1\,947.000,P<0.0001$)。

3 讨论

既往研究结果显示,第 1 代 EGFR-TKI 最常见的耐药机制为 EGFR T790M 突变^[5]。欧洲肿瘤内科学会指南建议,对所有第 1 代 EGFR-TKI 治疗进展的患者进行 T790M 突变检测^[6]。AURA 3 试验结果证实,奥希替尼可作为 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者后线标准治疗^[7-8]。本研究中观察到奥希替尼后线治疗 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 分别

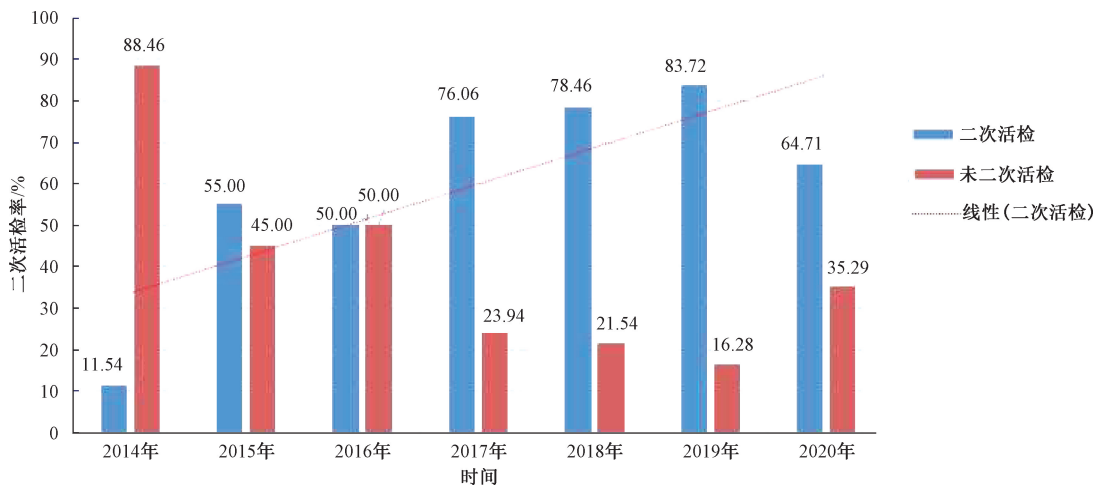


图 1 历年二次活检率比较

Fig 1 Comparison of secondary biopsy rates over the years

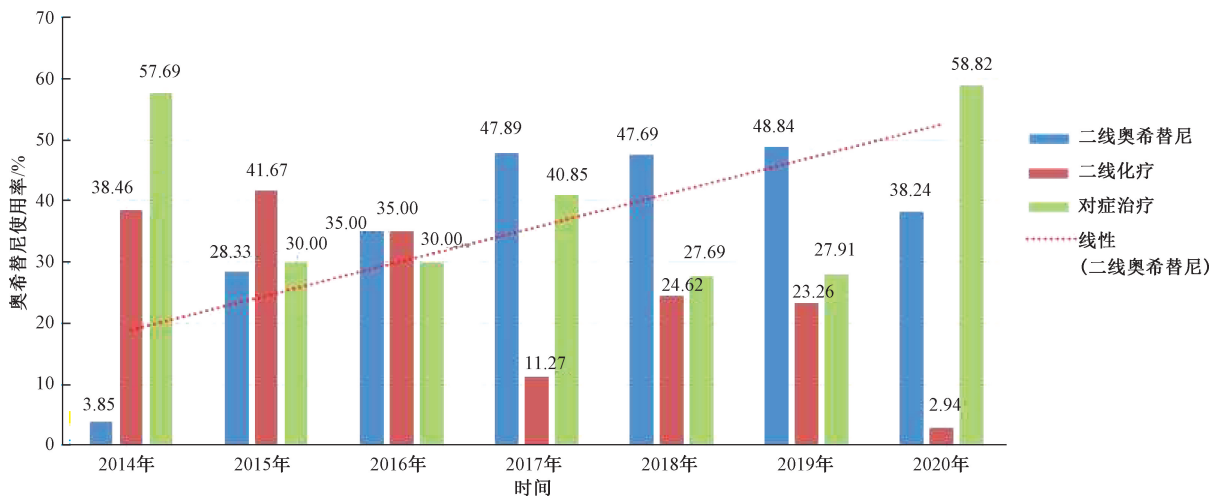


图 2 奥希替尼使用率 (%)

Fig 2 Usage rate of osimertinib (%)

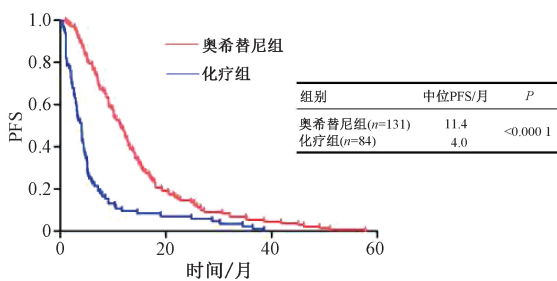


图 3 奥希替尼组和化疗组患者的 PFS 比较

Fig 3 Comparison of PFS between osimertinib group and chemotherapy group

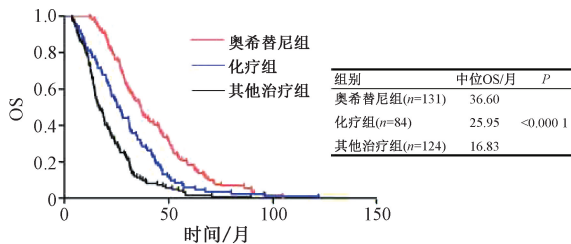


图 4 三组患者的 OS 比较

Fig 4 Comparison of OS among three groups

为 11.4、36.6 个月,且 3 级及以上不良反应较少,日均医疗费用低,奥希替尼展现出良好的疗效和卫生经济学价值。FLAURA 试验奠定了奥希替尼在 EGFR 阳性 NSCLC 患者中的一线标准治疗地位,特别是 OS 的延长为患者带来了生存获益^[9]。但在发展中国家,不少患者因经济原因一线选择第 1 代 EGFR-TKI。对于延长 NSCLC 患者总体 PFS,目前尚无研究结果证实第 1 代+第 3 代 EGFR-TKI 或第 3 代 EGFR-TKI 治疗

方案谁更胜一筹,如何筛选特定的患者群体值得进一步探索。

耐药是 EGFR-TKI 不可避免的结局,通过对耐药患者进行二次活检,结合基因检测寻找耐药机制^[10-12]。欧洲肿瘤内科学会指南建议,晚期非鳞状 NSCLC 患者常规进行 NGS 检测^[13]。NGS 允许在相对较短的时间内检测多个基因和融合变异类型,适用于组织及血液等多种类型的样本检测,具有样本限制小、灵敏度高和通量大等优点^[14]。在 NSCLC 患者的全程管理中,将 NGS 与二次活检相结合,有助于确定耐药机制,为

(下转第 146 页)