

获得性 EGFR T790M 突变晚期非小细胞肺癌患者序贯接受奥希替尼治疗的生存分析

汪岳男^{1*}, 张欢欢^{2*}, 邹玉霞², 任雪茹¹, 汪含琪², 潘跃银³, 张志红^{1,2,4}

摘要 目的 分析获得性表皮生长因子受体(EGFR)20号外显子 T790M 突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者序贯接受奥希替尼治疗的总生存期及影响因素。方法 收集二线序贯奥希替尼治疗的获得性 T790M 突变晚期 NSCLC 患者 138 例。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并计算生存率, Log-rank 法进行单因素分析, COX 风险回归模型进行多因素分析, 分析患者序贯接受奥希替尼治疗的生存情况及影响因素。结果 至末次随访, 138 例患者中 99 例发生死亡。一线一/二代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的中位无进展生存期(PFS)PFS1 为 11 个月(95% CI: 10.1~11.9); 奥希替尼的中位 PFS2 为 10 个月(95% CI: 8.5~11.5); 序贯接受奥希替尼治疗的中位 PFS 为 24 个月(95% CI: 21.7~26.3), 中位总生存期(OS)为 32 个月(95% CI: 28.9~35.1)。通过单因素及多因素分析, PFS1 是影响 PFS 及 OS 的独立预后因素($P < 0.001$)。结论 奥希替尼序贯治疗获得性 EGFR 20 号外显子 T790M 突变的晚期 NSCLC 患者能获得良好的中位 PFS(24 个月)及中位 OS(32 个月)。

关键词 表皮生长因子受体; EGFR 20 号外显子 T790M 突变; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 奥希替尼

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)07-1222-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.07.027

肺癌是死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。非小细胞肺癌(non-smallcellungcancer, NSCLC)占有肺癌的近 85%。在过去的几十年中, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor

tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变的 NSCLC 患者取得了重大进展^[2]。EGFR 20 号外显子 T790M 突变是一/二代 EGFR-TKIs 耐药的主要原因^[3]。三代 EGFR-TKI 奥希替尼治疗 EGFR 20 号外显子 T790M 突变的 NSCLC 患者的疗效得到证实^[4-5]。FLAURA 研究^[6]表明, 与一代 EGFR-TKIs 相比, 一线使用奥希替尼显著改善了患者的无进展生存期(progression-free-survival, PFS)。

在 FLAURA 中国研究中, 奥希替尼与标准 EGFR-TKI 相比, 中位总生存期(overall survival, OS)获益并不明显(33.1 个月 vs 25.7 个月, $P = 0.442$)^[7]; 奥希替尼给患者带来的经济负担仍远远超过一/二代 EGFR-TKIs, 所以现仍有部分患者在一线一/二代 EGFR-TKIs 治疗后获得 T790M 突变而序贯接受奥希替尼治疗。该研究通过回顾性收集这部分患者的临床资料, 旨在分析患者序贯接受奥希替尼治疗的生存状况。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 1 月—2020 年 12 月在安徽省立医院一线一/二代 EGFR-TKIs 进展后二线奥希替尼治疗获得性 T790M 突变晚期 NSCLC 患者 138 例。末次随访时间为 2022 年 7 月。纳入标准: ① 经组织学或细胞学及影像学检测确诊的局部晚期或转移性 NSCLC 患者; ② 经基因检测证实存在 EGFR 敏感突变, 包括 19 外显子缺失、21 外显子 L858R 突变及其他 EGFR 非经典突变; ③ 一线治疗方案为一代/二代 EGFR-TKIs; ④ 一线耐药后进行基因检测确诊 EGFR20 号外显子 T790M 突变; ⑤ 二线接受奥希替尼治疗; ⑥ 经 CT 或 MRI 扫描有可测量病灶; ⑦ 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ① 随访资料不完整; ② 心、肝、肾等重要器官严重功能障碍。本研究中有 20 例患者在初治基因检测结果未归时进行 1~2 次化疗。本研究经安徽省立医院伦理委员会批准(批准号: 2022-RE-208), 由于本研究是回顾性调查, 申请了知情同意豁免。

2023-05-15 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1908085MH260)

作者单位: ¹蚌埠医学院研究生院, 蚌埠 233030

²皖南医学院研究生院, 芜湖 241002

³中国科学技术大学附属第一医院肿瘤科, 合肥 230001

⁴中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省立医院西区)呼吸科, 合肥 230031

作者简介: 汪岳男, 女, 硕士研究生;

张志红, 女, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: zhangzhihope2022@163.com

* 对本文具有同等贡献

1.2 治疗方法

一线治疗为一代/二代 EGFR-TKIs (吉非替尼 250 mg, 1 次/d; 厄洛替尼 150 mg, 1 次/d; 埃克替尼 125 mg, 3 次/d; 阿法替尼 40 mg, 1 次/d); 一线 EGFR-TKIs 耐药后二线使用奥希替尼治疗 (80 mg, 1 次/d)。以上药物均为口服。

1.3 疗效评价 疗效评价按照实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1。PFS1 为首次使用一/二代 EGFR-TKIs 至疾病进展时间, PFS2 为开始使用奥希替尼至疾病进展时间或死亡时间, PFS 为开始使用一代/二代 EGFR-TKIs 且二线接受奥希替尼治疗至疾病进展时间或死亡时间; OS 定义为从开始接受 EGFR-TKIs 靶向治疗直至死亡 (任何原因) 的时间间隔。不良事件根据美国国立癌症研究院通用毒性标准 (national cancer institute common terminology criteria for adverse events, NCICTCAE) 4.0 版进行判定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并计算生存率, 采用 Log-rank 法进行组间生存率差异的比较, 多因素生存分析采用 Cox 比例风险模型, 计算风险率 (hazard ratio, HR) 及其 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 138 例 EGFR 20 号外显子 T790M 阳性患者在一线一/二代 EGFR-TKI 耐药后二线接受奥希替尼治疗的一般资料见表 1。

2.2 疗效 Kaplan-Meier 法分析结果显示, 一线一/二代 EGFR-TKIs 治疗的中位 PFS1 为 11 个月 (95% CI: 10.1 ~ 11.9), 奥希替尼治疗的中位 PFS2 为 10 个月 (95% CI: 8.5 ~ 11.5); 一线一/二代 EGFR-TKIs 序贯接受奥希替尼的中位 PFS 为 24 个月 (95% CI: 21.7 ~ 26.3) (图 1A), 中位 OS 为 32 个月 (95% CI: 28.9 ~ 35.1) (图 1B)。

2.3 PFS 和 OS 影响因素分析结果 根据患者的中位 PFS1 (11 个月), 将患者分为 PFS1 ≤ 11 个月 (67 例) 和 PFS1 > 11 个月 (71 例) 两组, 使用 Log-rank 法分析患者 PFS 及 OS 的影响因素, 结果显示 PFS1 是影响 PFS 和 OS 的重要因素 (PFS: 18 个月 vs 29 个月, $P < 0.001$; OS: 27 个月 vs 42 个月, $P < 0.001$) (图 1C、1D), 而初治时患者年龄、性别、吸烟史、PS 评分、病理类型、转移器官的数量、有无脑转移、基因突变类型, 既往 EGFR-TKIs 类型及再活检

表 1 138 例 NSCLC 患者的临床特征

| 特征 | 患者数 [n (%)] |
|-----------------|-------------|
| 年龄 (岁) | |
| <65 | 80 (58) |
| ≥ 65 | 58 (42) |
| 性别 | |
| 男 | 52 (37.7) |
| 女 | 86 (62.3) |
| 吸烟史 | |
| 有 | 17 (12.3) |
| 无 | 121 (87.7) |
| 初治时 PS 评分 | |
| <2 | 122 (88.4) |
| ≥ 2 | 16 (11.6) |
| 初治时病理类型 | |
| 腺癌 | 131 (94.9) |
| 鳞癌 | 4 (2.9) |
| 腺鳞癌 | 3 (2.2) |
| 初治时分期 | |
| III B | 3 (2.2) |
| IV | 135 (97.8) |
| 初治时转移器官数量 (个) | |
| <3 | 116 (84.1) |
| ≥ 3 | 22 (15.9) |
| 初治时脑转移 | |
| 有 | 24 (17.4) |
| 无 | 114 (82.6) |
| 基线 EGFR 突变类型 | |
| 19del | 79 (57.2) |
| 21L858R | 48 (34.8) |
| 其他 | 11 (8.0) |
| 既往 EGFR-TKIs 类型 | |
| 吉非替尼 | 87 (63.0) |
| 埃克替尼 | 24 (17.4) |
| 厄洛替尼 | 19 (13.8) |
| 阿法替尼 | 8 (5.8) |
| PFS1 | |
| ≤ 11 个月 | 67 (48.6) |
| > 11 个月 | 71 (51.4) |
| 重复活检样本类型 | |
| 血浆 | 68 (49.3) |
| 肺部病灶 | 42 (30.4) |
| 淋巴结 | 5 (3.6) |
| 胸水 | 17 (12.3) |
| 肝脏 | 3 (2.2) |
| 不详 | 3 (2.2) |

PS 评分: 功能状态评分

样本的种类与患者的 PFS 及 OS 无关 ($P > 0.05$), 见表 2。由于 III b 期患者仅 3 例, 因此未进行分期与预后的相关性分析。

将上述相关因素纳入多因素回归模型分析 (强迫引入), 结果如表 3 所示, PFS1 是患者序贯接受奥希替尼治疗的 PFS ($HR: 0.269, 95\% CI: 0.169 \sim 0.429, P < 0.001$) 和 OS ($HR: 0.440, 95\% CI:$

表2 单因素分析 EGFR T790M 突变患者接受序贯奥希替尼的疗效预后因素

| 因素 | PFS | | | OS | | |
|-----------------|---------|-----------|--------|---------|-----------|--------|
| | 中位时间(月) | 95% CI | P 值 | 中位时间(月) | 95% CI | P 值 |
| 年龄(岁) | | | 0.057 | | | 0.214 |
| <65 | 27 | 22.8~31.2 | | 35 | 26.6~43.4 | |
| ≥65 | 20 | 18.2~21.8 | | 32 | 28.0~36.0 | |
| 性别 | | | 0.614 | | | 0.698 |
| 男 | 21 | 18.8~23.2 | | 32 | 28.8~35.2 | |
| 女 | 24 | 20.0~28.0 | | 35 | 29.2~40.8 | |
| 吸烟史 | | | 0.291 | | | 0.384 |
| 有 | 20 | 17.5~22.5 | | 30 | 23.9~36.1 | |
| 无 | 24 | 20.7~27.3 | | 33 | 29.5~36.5 | |
| 初治时 PS 评分 | | | 0.311 | | | 0.611 |
| <2 | 24 | 21.4~26.6 | | 32 | 28.5~35.4 | |
| ≥2 | 17 | 14.4~19.6 | | 30 | 22.7~37.3 | |
| 病理类型 | | | 0.091 | | | 0.173 |
| 腺癌 | 24 | 21.1~26.9 | | 33 | 28.0~38.0 | |
| 鳞癌 | 12 | 4.2~19.8 | | 27 | 15.2~38.8 | |
| 腺鳞癌 | 24 | 21.7~26.3 | | 35 | 22.2~47.8 | |
| 初治时转移器官数量(个) | | | 0.438 | | | 0.673 |
| <3 | 24 | 21.0~27.0 | | 33 | 29.6~36.4 | |
| ≥3 | 24 | 19.6~28.4 | | 32 | 21.6~42.4 | |
| 初治时脑转移 | | | 0.067 | | | 0.077 |
| 有 | 20 | 13.6~26.4 | | 28 | 22.2~33.8 | |
| 无 | 24 | 21.1~26.9 | | 33 | 28.4~37.6 | |
| 基线 EGFR 突变类型 | | | 0.086 | | | 0.074 |
| 19del | 24 | 20.8~27.2 | | 36 | 30.3~41.7 | |
| 21L858R | 20 | 16.8~23.2 | | 30 | 25.4~34.6 | |
| 既往 EGFR-TKIs 类型 | | | 0.497 | | | 0.482 |
| 吉非替尼 | 24 | 21.6~26.4 | | 33 | 27.9~38.1 | |
| 埃克替尼 | 18 | 15.2~20.8 | | 29 | 26.2~31.8 | |
| 厄洛替尼 | 28 | 22.6~33.4 | | 39 | 30.2~47.8 | |
| 阿法替尼 | 16 | 13.5~18.5 | | 30 | 21.2~38.8 | |
| PFS1 | | | <0.001 | | | <0.001 |
| ≤11 个月 | 18 | 15.8~20.2 | | 27 | 24.0~30.0 | |
| >11 个月 | 29 | 26.4~31.6 | | 42 | 33.3~50.7 | |
| 重复活检样本类型 | | | 0.425 | | | 0.346 |
| 血浆 | 22 | 19.2~24.8 | | 30 | 25.7~34.3 | |
| 肺部病灶 | 27 | 22.0~32.0 | | 33 | 19.9~46.1 | |
| 淋巴结 | 28 | 2.2~53.8 | | - | - | |
| 胸水 | 23 | 13.8~32.2 | | 32 | 19.1~44.9 | |
| 肝脏 | 24 | 4.8~43.2 | | 39 | 0~88.2 | |
| 不详 | - | - | | - | - | |

表3 多因素分析序贯接受奥希替尼治疗

EGFR T790M 突变晚期 NSCLC 患者预后的影响因素

| PFS1 (月) | PFS | | OS | |
|-------------|------------------------|--------|------------------------|--------|
| | HR(95% CI) | P 值 | HR (95% CI) | P 值 |
| ≤11 | 1 | | 1 | |
| >11 | 0.269 (0.169~0.429) | <0.001 | 0.440 (0.278~0.696) | <0.001 |

0.278~0.696, $P < 0.001$) 的独立影响因素。PFS1 >11 个月的患者较 PFS1 ≤11 个月的患者序贯接受奥希替尼治疗能获得更长的 PFS 及 OS。

2.4 不良反应 62 例患者在服用奥希替尼时发生了 1~3 级不良反应, 常见不良反应为白细胞减少 15 例(10.9%), AST/ALT 升高 15 例(10.9%), 血小板减少 14 例(10.1%), 肺炎 7 例(5.1%), 贫血 5 例(3.6%), 其余少见的不良反应为皮疹(3 例)、腹泻(3 例)、肾功能不全(2 例); 发生三级不良反应的主要是白细胞减少 2 例(1.4%), 血小板减少 1 例(0.7%), 无 1 例发生 IV 级以上不良反应, 总体不良反应可耐受, 见表 4。

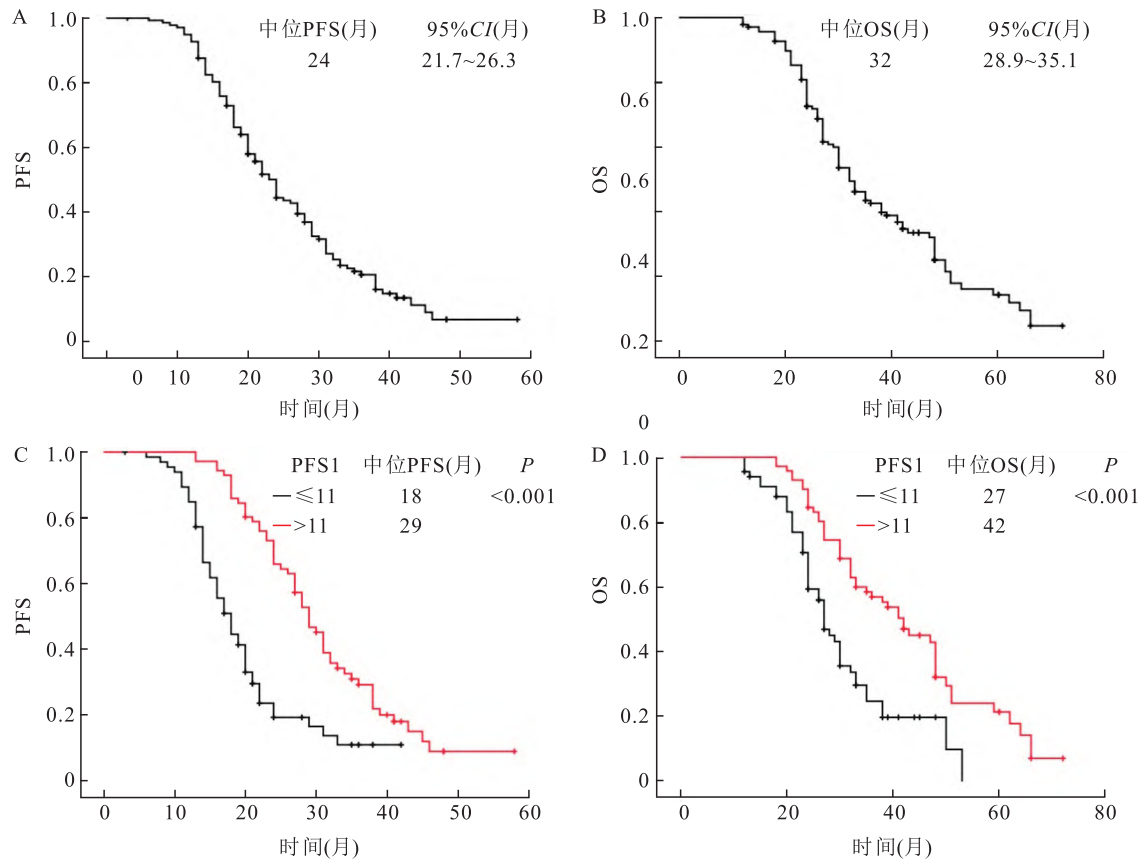


图1 Kaplan-Meier 法分析获得性 EGFR T790M 突变的晚期 NSCLC 患者的疗效

A、B:序贯接受奥希替尼治疗患者的 PFS 及 OS;C、D:PFS1 ≤11 个月及 >11 个月患者序贯接受奥希替尼治疗的 PFS 及 OS

表4 序贯接受奥希替尼治疗相关不良反应汇总[n(%)]

| 不良反应 | 1~3级 | 3级 |
|------------|----------|--------|
| 所有不良事件 | 62(44.9) | 3(2.2) |
| 白细胞减少 | 15(10.9) | 2(1.4) |
| 血小板减少 | 14(10.1) | 1(0.7) |
| 贫血 | 5(3.6) | 0(0) |
| AST/ALT 升高 | 15(10.9) | 0(0) |
| 肾功能不全 | 2(1.4) | 0(0) |
| 腹泻 | 3(2.2) | 0(0) |
| 皮疹 | 3(2.2) | 0(0) |
| 肺炎 | 7(5.1) | 0(0) |

3 讨论

2020年5月,奥希替尼在我国已经作为EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者的一线治疗方案的IA类推荐^[8]。但FLAURA研究表明,奥希替尼作为一线治疗的总生存期在亚洲人群并未显著优于一代EGFR-TKIs^[9],且奥希替尼带来的经济负担更重,耐药后的机制更复杂,治疗更棘手。因此,到目前为止,仍有部分患者一线选择一、二代EGFR-TKIs。这部分患者在获得EGFR 20号外显子T790M耐药突

变后序贯接受奥希替尼治疗的疗效仍存在争议。基于这个问题,本课题组开展了这项回顾性真实世界研究,结果表明T790M突变患者二线接受奥希替尼治疗的PFS为24个月,与Huang et al^[10]的研究相似(PFS=27.5个月),长于FLAURA中国研究中一线使用奥希替尼患者的PFS(17.8个月)^[7]。一项真实世界研究^[11]表明,EGFR突变晚期NSCLC患者序贯接受奥希替尼治疗与一线接受奥希替尼的PFS相似(18.6个月 vs 17.6个月)。这些结果表明相对于一线使用奥希替尼的患者,获得性T790M突变患者序贯接受奥希替尼治疗仍然能获得较长的PFS,即患者可以相对高质量的长期生存。在本研究中,T790M突变患者序贯接受奥希替尼治疗取得了较长的OS(32个月),这与奥希替尼作为一线治疗在中国人群的中位OS相似(33.1个月)^[7]。

本研究显示,一线接受EGFR-TKIs治疗的PFS1是患者序贯接受奥希替尼治疗的PFS及OS的独立影响因素($P < 0.001$)。PFS1较长的患者序贯接受奥希替尼治疗能获得较好的PFS及OS(PFS:18个

月 vs 29 个月, $P < 0.001$; OS: 27 个月 vs 42 个月, $P < 0.001$), 与 Hsu et al^[12] 的研究结果一致。值得注意的是, 本研究显示, 19 外显子缺失突变患者的 PFS 及 OS 长于 21 外显子 L858R 突变患者 (PFS: 24 个月 vs 20 个月, $P = 0.086$; OS: 36 个月 vs 30 个月, $P = 0.074$), 但差异无统计学意义。另外, 年龄小于 65 岁的患者 PFS 较好 (27 个月 vs 20 个月), 但差异无统计学意义 ($P = 0.057$)。

本研究中, 序贯接受奥希替尼治疗 T790M 阳性患者最常见的不良反应有白细胞减少、血小板减少和 ALT/AST 的升高, 多为 I ~ II 级, 且患者均可耐受; 有 3 例发生 III 级不良反应, 无 1 例与治疗相关的死亡, 说明序贯接受奥希替尼具有较高的安全性。

综上所述, 一线 EGFR-TKIs 治疗的 PFS1 是患者序贯接受奥希替尼治疗的 PFS 及 OS 的独立影响因素。对于获得性 EGFR20 外显子 T790M 阳性突变的患者, 序贯接受奥希替尼治疗的临床疗效并不逊色于一线使用奥希替尼的患者, 且经济负担大大减低, 因此在现阶段, 仍是一个可选择的治疗计划。与其他真实世界的研究相比, 本研究纳入了更多的患者^[11,13], 但有以下不足: 在本研究中, 研究对象为二线使用奥希替尼治疗的 EGFR 20 外显子 T790M 阳性突变患者, 因此没有对 T790M 阴性患者的预后进行分析; 在研究进行的同时, 本中心收集了一线使用奥希替尼患者数据, 但数据成熟度不够, 因此未做分析; 最后, 本研究是一项回顾性、单中心报告, 可能存在选择偏倚, 因此仍需要更大样本量的多中心前瞻性研究来进一步验证。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] Lee C K, Wu Y L, Ding P N, et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteris-

- tics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: A meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17):1958-65.
- [3] Lee K, Kim Y, Jung H A, et al. Repeat biopsy procedures and T790M rates after afatinib, gefitinib, or erlotinib therapy in patients with lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130:87-92.
- [4] Thress K S, Paweletz C P, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6):560-2.
- [5] Mok T S, Wu Y L, Ahn M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629-40.
- [6] 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):113-25.
- [7] 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):165-76.
- [8] 黄岩, 张力. 2020 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南更新要点解读[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(8):603-5.
- [9] Ramalingam S S, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1):41-50.
- [10] Huang Y H, Tseng J S, Hsu K H, et al. The impact of different first-line EGFR-TKIs on the clinical outcome of sequential osimertinib treatment in advanced NSCLC with secondary T790M[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12084.
- [11] 张京莉, 郑志慧, 杨连任, 等. 甲磺酸奥希替尼一线与序贯治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌初治患者的真实世界研究[J]. *中华保健医学杂志*, 2022, 24(4):277-9.
- [12] Hsu P C, Chang J W, Chang C F, et al. Sequential treatment in advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16:17534666221132731.
- [13] 常尼佳, 刘哲峰. 表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌患者一代酪氨酸激酶抑制剂序贯奥希替尼治疗疗效分析[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(6):525-8.

Survival analysis of acquired EGFR T790M mutant patients with advanced non-small cell lung cancer treated with sequential osimertinib

Wang Yuenan¹, Zhang Huanhuan², Zou Yuxia², Ren Xueru¹, Wang Hanqi², Pan Yueyin³, Zhang Zhihong^{1,2,4}
¹Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233030; ²Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002; ³Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001; ⁴Dept of Pulmonology, The First Affiliated Hospital of USTC West District (Anhui Provincial Hospital West District), Hefei 230031]

Abstract Objective To analyze the overall survival (OS) of sequential osimertinib treatment in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 T790M mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and

高分辨率熔解曲线检测背景下结核分枝杆菌链霉素和乙胺丁醇耐药模式分析

郭腾飞¹,王珍珍^{1,2},侯义³,赵战勤⁴,祖向阳²,江涛¹,薛云²

摘要 目的 研究洛阳市和县区结核分枝杆菌链霉素与乙胺丁醇耐药模式,指导临床用药,补充当地耐药结核的流行病学数据。方法 该研究共纳入 2 941 例高分辨率熔解曲线(HRM)的阳性结果,评估与链霉素和乙胺丁醇耐药相关的危险因素。结果 在被纳入的 2 941 例 HRM 阳性病例中,18.4%对链霉素耐药,8.0%对乙胺丁醇耐药,男性对链霉素和乙胺丁醇耐药率均高于女性(19.0% vs 16.9%, $P = 0.129$; 8.0% vs 7.9%, $P = 0.987$),城市群体高于乡村(21.3% vs 16.6%, $P = 0.002$; 9.8% vs 6.9%, $P = 0.004$),复诊群体远高于初诊患者(25.8% vs 17.3%, $P < 0.001$; 12.1% vs 7.4%, $P = 0.002$),年龄 < 51 岁群体链霉素耐药率高于年龄 > 50 岁的群体(21.1% vs 16.1%, $P < 0.001$)。

按年龄分层,链霉素及乙胺丁醇最高耐药率,男性分别出现在 31 ~ 35 岁和 56 ~ 60 岁,而女性则分别出现在 21 ~ 25 岁及 56 ~ 60 岁。多变量模型中,在调整了涂片结果和年份检测后,既往治疗史、年龄 < 51 岁、城镇地区与链霉素和乙胺丁醇耐药性呈正相关。结论 该地区男性、既往治疗史、年龄 < 51 岁和城镇居住群体是链霉素与乙胺丁醇耐药结核的重点监测目标。

关键词 结核分枝杆菌;耐药模式;分子耐药;链霉素;乙胺丁醇

中图分类号 R 378.91 + 1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)07-1227-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.07.028

2023-03-17 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:32072899);河南科技发展计划项目(编号:212102310741);河南省科技攻关计划项目(编号:LHGJ20200589)

作者单位:¹ 河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院检验科,洛阳 471000

² 河南科技大学医学技术与工程学院,洛阳 471000

³ 洛阳市疾病预防控制中心,洛阳 471000

⁴ 河南科技大学动物科技学院,洛阳 471000

作者简介:郭腾飞,男,硕士研究生,主管技师;

薛云,女,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: xueyun6688@163.com

结核分枝杆菌感染是世界常见的单病种死亡病因之一^[1]。中国是结核病高负担国家^[2]。结核的传播及耐药模式具有地域差异,而监测数据的不完全性,阻碍了结核的及时诊断及耐药的风险评估。近年来分子检测技术广泛地应用于临床,使耐药结核(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)患者的精准防控成为可能。其中 HRM 技术能同时分析多种抗结核药物的分子易感性,用于补充结核感染和分子耐药的流行病学资料。乙胺丁醇(ethambutol, EMB)和链霉素(streptomycin, SM)是治疗 DR-TB 的第一组

risk factors of the efficacy of sequential osimertinib treatment. **Methods** The data of 138 advanced NSCLC patients with acquired EGFR exon 20 T790M mutation who took sequential osimertinib as second-line treatment. Kaplan-Meier variable was used for survival analysis. The Log-rank method was used for univariate analysis. The COX risk regression model was used for multivariate analysis. The survival status and influencing factors of patients treated with sequential osimertinib were analyzed. **Results** At the last follow-up, 99 of the 138 patients died. Median progression free survival (PFS1) of first-line of first- or second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors(EGFR-TKIs) was 11 months (95% CI: 10.1 - 11.9); median PFS2 of osimertinib was 10 months (95% CI: 8.5 - 11.5); The median PFS with sequential osimertinib treatment was 24 months(95% CI: 21.7 - 26.3), the median OS was 32 months(95% CI: 28.9 - 35.1). In univariate and multivariate analysis, PFS1 was an independent prognostic factor for PFS and OS($P < 0.001$). **Conclusion** Sequential osimertinib treatment for advanced NSCLC patients with acquired EGFR exon 20 T790M mutation achieved good PFS(24 months) and OS(32 months).

Key words epidermal growth factor receptor; EGFR exon 20 T790M mutation; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; osimertinib