

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.026

❖ 临床研究 ❖

奥希替尼联合放疗对 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 患者血清 PCNA、TSGF 水平和预后的影响

张林, 赵玉魁

(皖北煤电集团总医院放疗二科, 安徽 宿州 234000)

【摘要】目的: 探讨奥希替尼联合放疗对表皮生长因子受体(EGFR)基因突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清细胞增殖抗原(PCNA)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)和预后的影响。**方法:** 根据治疗方案不同将 100 例 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 患者分为联合组与对照组, 每组各 50 例; 联合组予以奥希替尼联合放疗治疗, 对照组予以单药奥希替尼治疗。比较两组近期疗效、远期生存期、治疗前和治疗 3 个月后细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)和 PCNA、TSGF 表达及不良反应发生情况。**结果:** 联合组的客观缓解率高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后, 联合组血清 CYFRA21-1、CA125 和 PCNA、TSGF 水平均低于对照组($P < 0.05$)。患者随访 6~36 个月, 联合组中位无进展生存期、总生存期分别为 14.9 个月、25.2 个月, 优于对照组的 10.1 个月、18.8 个月, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 奥希替尼联合放疗治疗 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 可有效降低血清 PCNA、TSGF 水平, 改善患者生存预后, 且不增加不良反应。

【关键词】 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; 细胞增殖抗原; 肿瘤特异性生长因子; 生存期

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effect of ositinib combined with radiotherapy on serum PCNA, TSGF and prognosis in advanced NSCLC patients with EGFR mutation

ZHANG Lin, ZHAO Yu-kui

(Department of Radiotherapy II, Wanbei Coal and Power Group General Hospital, Suzhou 234000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of ositinib combined with radiotherapy on serum proliferating cell nuclear antigen (PCNA), tumor specific growth factor (TSGF) and prognosis in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation. **Methods:** A total of 100 patients with advanced NSCLC with EGFR gene mutation were enrolled. According to different treatment schemes, they were divided into combined group and control group, with 50 cases in each group. The combination group was treated with ositinib combined with chemotherapy, and the control group was treated with single drug ositinib. The short-term efficacy and long-term survival time of the two groups were compared. The cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 125 (CA125), PCNA and TSGF were measured before treatment and 3 months after treatment, and the adverse reactions of the two groups were observed and compared. **Results:** The objective remission rate of the combined group was higher than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the serum CYFRA21-1, CA125, PCNA and TSGF levels in the combined group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Patients were followed up for 6~36 months. The median PFS and OS in the combined group were 14.9 months and 25.2 months, respectively, which were better than those in the control group (10.1 months and 18.8 months), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Ositinib combined with radiotherapy in the treatment of advanced NSCLC with EGFR gene mutation can effectively reduce the levels of serum PCNA and TSGF, improve the survival prognosis of patients without increasing adverse reactions.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; Ositinib; Cell proliferation antigen; Tumor-specific growth factor; Survival period

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是全球常见的恶性肿瘤, 确诊时患者多为晚

基金项目: 蚌埠医学院自然科学基金(2020byzd356)

作者简介: 张林(1985-), 男, 主治医师。E-mail: 447517495@qq.com

通讯作者: 赵玉魁。E-mail: 1085221489@qq.com

期,丧失手术机会,以药物为基础的综合治疗成为主要治疗手段。近年来,随着深入开展对肿瘤分子生物学的研究及对驱动基因突变的发现,癌症的个性化靶向治疗获得了重大突破。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)应用于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 可使患者获益,能够改善患者生存期,但患者在治疗后不可避免地会产生获得性耐药,致使疾病快速进展^[1-2]。奥西替尼作为第三代 EGFR-TKI 药物,对 EGFR 基因 T790M 突变有着较好的选择性,已被指南推荐用于 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 的一线治疗^[3-4]。当前,耐药性问题是制约 EGFR-TKI 药物疗效的关键因素,如何延缓获得性耐药以提高疗效是临床研究的重要课题。一线联合治疗是针对 EGFR-TKI 获得性耐药的常用方法,如联合化疗或放疗应用,被认为可有效延缓 EGFR-TKI 耐药进展^[5-6],但其作用仍有待进一步明确。本研究拟探讨奥希替尼联合放疗治疗 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月皖北煤电集团总医院收治的 100 例晚期 NSCLC 患者,根据治疗方案不同分为联合组与对照组,每组各 50 例。纳入标准:(1)经病理学检查证实为肺腺癌,属于 IIIB 或 IV 期;(2)有 EGFR 基因突变;(3)至少存在 1 个可测量病灶;(4)选用 EGFR-TKI(奥希替尼)一线治疗;(5)卡氏功能(KPS)评分 ≥ 70 分;(6)生存期预计超 3 个月。排除标准:(1)伴其他部位恶性肿瘤者;(2)严重肝肾功能不全者;(3)伴有严重感染者;(4)有其他肺部疾病者;(5)伴恶性胸腔积液者;(6)临床资料缺失者。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得医院伦理审批通过,患者对治疗方案知情同意。见表 1。

1.2 治疗方法

对照组予以奥希替尼(阿斯利康制药公司)80 mg口服,1 次/d,直至病情进展。联合组予以奥希替尼联合放疗治疗,奥希替尼用药方法同对照组,放疗采用调强放疗,设 5~7 个照射野,肿瘤靶区(GTV)包括原发病灶及纵膈肿大淋巴结,临床靶区(CTV)由 GTV 外扩 0.8 cm 得来,计划靶区(PTV)在 CTV 基础上左右均匀外扩 1.0~1.5 cm,上下均匀外扩 1.5~2.5 cm,处方总剂量 60~66 Gy,每次 1.8~2.1 Gy。于治疗 3 个月后进行疗效评价。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	联合组(n=50)	对照组(n=50)	χ^2 值	P值
年龄(岁)	61.50 \pm 11.04	63.36 \pm 11.80	0.814	0.418
性别			0.378	0.539
男	21(42.00)	18(36.00)		
女	29(58.00)	32(64.00)		
临床分期			0.379	0.538
IIIB期	5(10.00)	7(14.00)		
IV期	45(90.00)	43(86.00)		
KPS评分			0.407	0.523
>80	15(30.00)	18(36.00)		
70~80	35(70.00)	32(64.00)		
EGFR基因突变类型			-	0.626
19外显子	26(52.00)	21(42.00)		
20外显子	2(4.00)	3(6.00)		
21外显子	22(44.00)	26(52.00)		

“-”为 Fisher 精确概率法。

1.3 观察指标

(1)近期疗效:参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[7]进行评价,分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),并计算客观缓解率(ORR), $ORR = CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数} / \text{总例数}$ 。(2)血清肿瘤标志物:于治疗前和治疗 3 个月后,采集患者外周静脉血 3 mL,离心 3 000 r/min 10 min 留取血清,进行细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和糖类抗原 125(CA125)的测定,方法为放射免疫法。(3)血清细胞增殖抗原(PCNA)和肿瘤特异性生长因子(TSGF):于治疗前及治疗 3 个月后采集患者外周静脉血 3 mL,分别应用比色法和酶联免疫吸附法进行血清 PCNA、TSGF 的测定,试剂盒均为法国梅里埃公司产品。(4)生存预后:指标包括无进展生存期(PFS)与总生存期(OS),PFS 是指由治疗开始到肿瘤出现进展或者患者死亡所经历的时间,OS 是指从本次治疗开始到患者死亡或末次随访所经历的时间,随访截止至 2022 年 3 月。(4)不良反应:皮疹、腹泻、恶心呕吐等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料 [$n(\%)$] 进行描述,组间比较用独立样本 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 进行生存曲线分析,用 Log-rank 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

两组患者 ORR 比较,差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较 [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
联合组 (n=50)	0	33(66.00)	13(26.00)	4(8.00)	33(66.00)
对照组 (n=50)	0	26(52.00)	17(34.00)	7(14.00)	26(52.00)
χ^2 值					2.026
P 值					0.155

2.2 两组患者肿瘤标志物比较

治疗前,两组 CYFRA21-1、CA125 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 CYFRA21-1、CA125 水平均降低,且联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s, U/mL$)

组别	CYFRA21-1		CA125	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=50)	12.42 ± 3.06	8.79 ± 2.26 *	72.65 ± 12.78	37.59 ± 8.12 *
对照组 (n=50)	12.64 ± 2.92	9.86 ± 1.91 *	70.39 ± 13.47	43.69 ± 7.17 *
t 值	0.368	2.557	0.861	3.982
P 值	0.714	0.012	0.392	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组血清 PCNA、TSGF 水平比较

治疗前,两组 PCNA、TSGF 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 PCNA、TSGF 水平均降低 ($P < 0.05$),且联合组 PCNA、TSGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清 PCNA、TSGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PCNA (pg/mL)		TSGF (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=50)	496.51 ± 83.21	316.58 ± 61.25 *	80.54 ± 10.13	68.23 ± 7.16 *
对照组 (n=50)	489.58 ± 80.64	374.16 ± 57.39 *	81.36 ± 9.41	73.58 ± 6.96 *
t 值	0.423	4.851	0.419	3.789
P 值	0.673	<0.001	0.676	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者生存预后比较

患者随访 6~36 个月,中位随访时间为 10.3 个月。联合组中位 PFS 为 14.9 个月,比对照组的 10.1 个月更长,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.507, P = 0.001$);观察组中位 OS 为 25.2 个月,比对照组的 18.8 个月更长 ($\chi^2 = 4.141, P = 0.042$)。见图 1。

2.5 两组患者不良反应情况比较

治疗期间,患者不良反应均以 I~II 级为主,两组不良反应比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

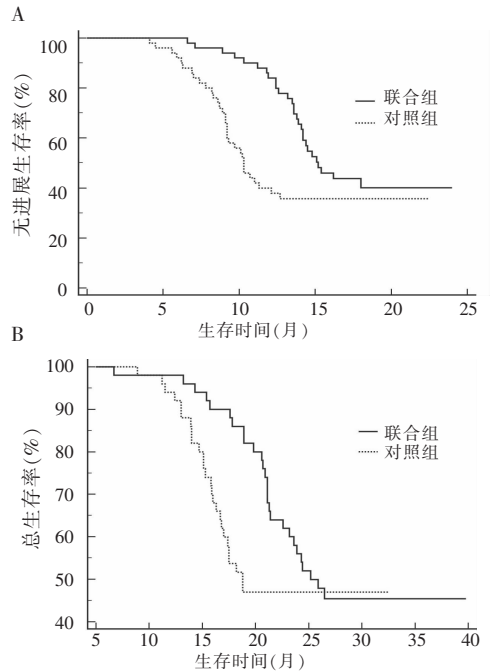


图 1 两组 PFS 和 OS 生存曲线比较

A. PFS 曲线; B. OS 曲线。

表 5 两组患者不良反应情况比较 [n(%)]

组别	皮疹	腹泻	乏力	恶心呕吐	转氨酶异常	白细胞减少
联合组 (n=50)	15(30.00)	10(20.00)	20(40.00)	28(56.00)	6(12.00)	11(22.00)
对照组 (n=50)	13(26.00)	8(16.00)	17(34.00)	24(48.00)	9(18.00)	12(24.00)
χ^2 值	0.198	0.271	0.386	0.641	0.706	0.056
P 值	0.656	0.603	0.534	0.423	0.401	0.812

3 讨论

随着近年靶向药物在临床的广泛应用,肺癌的治疗已进入了以基因导向下的个性化治疗时代。EGFR-TKI 药物使 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 患者生活质量和生存期获益,尤其是第三代 EGFR-TKI 药物(以奥希替尼为代表)的研制及应用,更是使患者无进展生存期延长^[8]。然而,随着靶向治疗的进行,EGFR-TKI 耐药性无法避免。EGFR-TKI 获得性耐药发生的常见机制包括 EGFR 旁路激活、T790M 突变等^[9]。EGFR-TKI 药物联合培美曲塞化疗治疗 NSCLC 可减缓获得性耐药性,发挥协同增效作用^[10-12]。放疗也能够提高 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 的疗效^[13],但相关报道较少,其价值有待进一步验证。

本研究显示,尽管两组 ORR 无统计学差异,但联合组治疗后血清 CYFRA21-1、CA125 水平低于对照组,表明奥希替尼联合放疗治疗晚期 EGFR 突变晚期 NSCLC 能够有效降低肿瘤标志物水平,可提高抗肿瘤作用。PCNA 是一种与肿瘤密切关联的新型标志物,在肿瘤增殖期间合成、分泌增多,在 NSCLC 的发生发展中有着重要作用^[14]。TSGF 作为肿瘤细胞生长过程中的特殊物质,参与了癌病灶的发生与

进展^[15]。PCNA、TSGF 与 NSCLC 的发生与分期具有关联性^[16],且 PCNA、TSGF 在晚期 NSCLC 患者血清中表达增高,在治疗后降低,可作为评价疗效和预测患者生存状况的生物学指标^[17]。本研究显示,治疗后,联合组血清 PCNA、TSGF 水平显著低于对照组,表明奥希替尼联合放疗治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 能够降低血清 PCNA、TSGF 水平。

Martínez 等^[18]以 EGFR 基因突变的不可切除的 IA ~ IIB 期 NSCLC 患者作为研究对象,发现 EGFR-TKI(厄洛替尼)联合放疗治疗可延长患者中位 OS。王建芳等^[19]报道,EGFR-TKI 联合放疗治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的 PFS 为 15.2 个月,相比单药组(13.2 个月)延长。本研究显示,联合组中位 PFS、OS 分别为 14.9 个月、25.2 个月,高于对照组的 10.1 个月、18.8 个月,表明奥希替尼联合放疗治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 可改善患者生存预后。推测原因可能在于:EGFR-TKI(奥希替尼)抑制 EGFR 自身的磷酸化水平,阻滞肿瘤生长、增殖;而放疗可通过放射性线束对肿瘤细胞产生杀灭作用,二者均可发挥抗肿瘤作用,联合可增强效果。在毒副作用方面,本组患者常见的为皮疹、恶心呕吐和白细胞减少等,以 I ~ II 级为主,患者可耐受,且联合治疗未明显增加毒副作用,联合治疗安全性良好,与既往报道^[20]类似。但本研究样本量较小且为单中心研究,相关结论仍需大样本量、多中心研究进一步论证。

综上,奥希替尼联合放疗治疗 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 疗效较显著,能够有效降低肿瘤相关因子水平,改善患者生存预后,且不会明显增加毒副作用。

参考文献

[1] 王晨,陈淑珍.非小细胞肺癌治疗药物 EGFR-TKIs 获得性耐药机制的研究进展[J].药学学报,2019,54(8):1364-1371.

[2] Wu YL,Zhou C,Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study[J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(9):1883-1889.

[3] 邵岚,张沂平.奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及影响因素[J].中国新药与临床杂志,2020,39(3):155-161.

[4] David SE,Douglas EW,Charu A, et al. Non-small cell lung cancer, version 1. 2020 [J]. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 2019, 17(12):1465-1471.

[5] Monica SL,Madeddu D,Tiseo M, et al. Combination of gefitinib and pemetrexed prevents the acquisition of TKI resistance in NSCLC cell lines carrying EGFR-activating mutation [J]. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2016, 11(7):1051-1063.

[6] Lilenbaum R,Samuels M,Wang X, et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG) [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, 10(1):143-147.

[7] Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *European Journal of Cancer*, 2009, 45(2):228-247.

[8] 徐海燕,陈恒琦,孔建新,等.不同酪氨酸激酶抑制剂治疗表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌脑膜转移患者的预后分析[J].中华医学杂志,2022,102(6):399-405.

[9] Yu HA,Arcila ME,Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clinical Cancer Research: An official journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, 19(8):2240-2247.

[10] Wang L,Zhu ZX,Zhang WY, et al. Schedule-dependent cytotoxic synergism of pemetrexed and erlotinib in BXP-3 and PANC-1 human pancreatic cancer cells [J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2011, 2(5):969-975.

[11] 张智博,李晔,袁方,等.免疫检查点抑制剂治疗 EGFR-TKI 耐药晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(1):24-28.

[12] 潘利贞,丁娇娇,郭莹,等. EGFR-TKIs 或联合化疗一线治疗 77 例晚期肺腺癌临床分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(3):209-214.

[13] 卜媛,王一安,李文峰.埃克替尼片联合体部立体定向放疗治疗晚期老年非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(11):1295-1297.

[14] Sotgia F,Lisanti MP. Mitochondrial markers predict survival and progression in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Use as companion diagnostics [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):68095-68107.

[15] 顾万娟,杜希林. IL-6、TSGF 联合肿瘤标记物 CEA、CA724 检测在胃癌中的诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(12):1709-1711.

[16] 郑莉,谭成宇,冯舟. PCNA、CEA 与 TSGF 联合检测在肺癌诊断中的临床应用价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(14):1947-1949.

[17] 田含含,周锡垒,陈炜,等.调强放疗联合化疗对晚期非小细胞肺癌血清三种因子表达变化的队列研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(10):1007-1012.

[18] Martínez E,Martínez M,Rico M, et al. Feasibility, tolerability, and efficacy of the concurrent addition of erlotinib to thoracic radiotherapy in locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Phase II trial [J]. *Onco Targets and Therapy*, 2016, 9:1057-1066.

[19] 王建芳,孙彩萍,刘建江,等.埃克替尼联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(4):269-274.

[20] 王惠临,宋向群,周韶璋,等. EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR-TKI 获得性耐药晚期非小细胞肺癌的临床分析 [J]. *广西医学*, 2014, 36(11):1532-1534.

(收稿日期:2022-06-27

修回日期:2022-11-03)