

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.027

❖ 临床研究 ❖

奥希替尼联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因突变型的近远期疗效

张洁, 张年宝, 雷芳芳

(宣城市人民医院·皖南医学院附属宣城医院药学部, 安徽 宣城 242000)

【摘要】目的: 探讨奥希替尼联合化疗治疗表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。**方法:** 按治疗方案不同将 80 例晚期 NSCLC 患者(EGFR 突变型)分为联合组($n=38$)和单药组($n=42$),联合组予以奥希替尼联合化疗治疗,单药组予以奥希替尼单药治疗。比较两组近期疗效和无进展生存期(PFS)、总生存期(OS);比较两组血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,并记录两组不良反应发生情况。**结果:** 联合组 ORR 为 68.42%,高于单药组的 54.76%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组中位 PFS 为 15.2 个月,高于单药组的 10.3 个月($P<0.05$);联合组中位 OS 为 25.1 个月,高于单药组的 18.2 个月($P<0.05$)。治疗后,联合组血清 CEA、CYFRA21-1 和 VEGF、IGF-1 水平均低于单药组($P<0.05$)。两组不良反应均以 I~II 级为主,但联合组白细胞减少发生率高于单药组($P<0.05$);两组其他不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 奥希替尼联合化疗治疗晚期 NSCLC(EGFR 突变型)能有效降低血清肿瘤标志物和 IGF-1、VEGF 水平,使患者生存获益。

【关键词】 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;奥希替尼;化疗;胰岛素样生长因子-1;血管内皮生长因子;生存期

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Short-term and long-term efficacy of ositinib combined with chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC with EGFR gene mutation

ZHANG Jie, ZHANG Nian-bao, LEI Fang-fang

(Department of Pharmacy, Xuancheng People's Hospital, Xuancheng Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Xuancheng 242000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy and safety of ositinib combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation. **Methods:** A total of 80 patients with advanced NSCLC(EGFR gene mutation) were divided into combined group ($n=38$) and single drug group ($n=42$) according to different treatment methods. The combined group was treated with ositinib combined with chemotherapy, and the single drug group was treated with ositinib alone. Short-term efficacy, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), were compared between the two groups. Serum CEA, CYFRA21-1, IGF-1 and VEGF levels were compared between the two groups. The adverse reactions of the two groups were recorded. **Results:** The ORR of combined group was 68.42%, which was higher than 54.76% of single drug group, but there was no significant difference ($P>0.05$). The median PFS of the combined group was 15.2 months, which was higher than 10.3 months of the single drug group ($P<0.05$). The median OS of the combined group was 25.1 months, which was higher than the 18.2 months of the single drug group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of CEA, CYFRA21-1, IGF-1 and VEGF in the combined group were lower than those in the single drug group ($P<0.05$). The adverse reactions of the two groups were mainly grade I-II. The incidence of leukopenia in the combined group was higher comparing with the single drug group ($P<0.05$), there was no statistically significant difference in the incidence of other adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** For patients with advanced NSCLC (EGFR gene mutant), ositinib combined with chemotherapy can effectively reduce serum tumor markers, IGF-1 and VEGF levels, and benefit the survival of patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Ositinib; Chemotherapy; Insulin-like growth factor-1; Vascular endothelial growth factor; Survival period

肺癌是全球发病率较高的恶性肿瘤之一,其中 85%~90% 属于非小细胞肺癌(non-small cell lung

cancer, NSCLC)^[1]。由于早期常无典型症状,确诊患者多为晚期,错过最佳手术时机。化疗是晚期 NSCLC 的主要治疗手段之一,但以铂类为主的一线化疗方案下患者 5 年生存率仅为 20% ~ 30%^[2]。近年来,驱动基因突变的发现,使得肺癌的个性化靶向治疗得以实现。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)是 NSCLC 治疗研究的重大突破,为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变 NSCLC 患者的治疗提供了新的选择^[3]。奥希替尼属于 EGFR-TKIs 类第三代药物,能够同时阻断 EGFR 活化突变和 T790M 突变,使患者生存期和生活质量获益^[4]。已有指南^[5]推荐,对于 EGFR 突变 NSCLC 患者,奥希替尼、吉非替尼可作为一线药物,但如何减少其耐药性以提高疗效是急需解决的难题。有研究^[6]表明,联合化疗的策略有助于延缓靶向药物的耐药进展。为此,本研究拟探讨奥希替尼联合化疗治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月宣城市人民医院收治的 80 例晚期 NSCLC 患者(EGFR 突变型)作为研究对象。纳入标准:(1)确诊为肺腺癌,属于晚期(IIIB 或 IV 期);(2)初治患者,至少存在一个可测量病灶;(3)EGFR 基因存在突变(外显子 19 或 21 突变);(4)卡氏功能状态(KPS)评分 ≥ 70 分;(5)生存期预估 ≥ 3 个月;(6)年龄 ≥ 18 岁;(7)选用 EGFR-TKI 作为一线治疗。排除标准:(1)伴严重心肺疾病者;(2)伴严重肝肾功能不全者;(3)继发性肺癌患者;(4)有活动性出血者;(5)合并其他肿瘤者;(6)有严重过敏史者。根据治疗方案不同将患者分为联合组($n = 38$)和单药组($n = 42$)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合伦理且通过审批,患者对治疗方案知情。见表 1。

1.2 治疗方法

单药组予以奥希替尼(阿斯利康制药公司)80 mg 口服,1 次/d。联合组予以奥希替尼联合化疗治疗,化疗方案:第 1 天(d1)静脉滴注 500 mg/m² 培美曲塞二钠(厂家为齐鲁制药有限公司)、75 mg/m² 顺铂(江苏豪森药业)或 75 mg/m² 奈达铂(齐鲁制药有限公司)。两组均以 21 d 为 1 个治疗周期。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:包括近期疗效和远期生存同

1.1。于治疗 3 个月后进行近期客观疗效评价,参照文献^[7],若目标病灶消失,则判定为完全缓解(CR);若病灶最大径较基线退缩 $\geq 30\%$,则判断为部分缓解(PR);若病灶最大径相比基线增大至少 20%,或者发现新病灶,则判断为疾病进展(PD);病灶状况处于 PR 与 PD 之间,则判断为疾病稳定(SD);并计算客观缓解率(ORR) = 评估为 CR 患者的数目 + 评估为 PR 患者的数目/每组例数 $\times 100\%$;远期生存情况随访截止至 2021 年 12 月 31 日,计算两组无进展生存期(PFS),指开始治疗到患者死亡或者出现病情进展所经历的时长,并计算两组总生存期(OS),指从开始治疗至末次随访或者患者发生死亡所经历的时长。(2)血清肿瘤标志物:记录两组治疗前后(患者末次随访时)血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平,二者的检测方法均为酶联免疫吸附法。(3)记录两组治疗前后血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平,二者的检测方法均为酶联免疫吸附法。(4)记录不良反应情况。

表 1 两组患者一般资料比较[n(%)]

资料	联合组(n = 38)	单药组(n = 42)	χ^2 值	P 值
性别			0.164	0.685
男	20 (52.63)	24 (57.14)		
女	18 (47.37)	18 (42.86)		
年龄(岁)			0.022	0.882
<65	22 (57.89)	25 (59.52)		
≥ 65	16 (42.11)	17 (40.48)		
临床分期			0.346	0.556
IIIB	7 (18.42)	10 (23.81)		
IV	31 (81.58)	32 (76.19)		
KPS 评分(分)			0.005	0.946
>80	16 (42.11)	18 (42.86)		
70~80	22 (57.89)	24 (57.14)		
吸烟史			0.008	0.927
有	15 (39.47)	17 (40.48)		
无	23 (60.53)	25 (59.52)		
EGFR 基因突变类型			0.148	0.700
19 外显子	17 (44.74)	17 (40.48)		
21 外显子	21 (55.26)	25 (59.52)		

1.4 统计学分析

应用 SPSS26.0 软件进行统计分析。CEA、VEGF 等服从正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验(理论频数 < 5 时,采用 Fisher 精确概率法);两组生存曲线分析应用 Kaplan-Meier 法,比较用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组 ORR 高于单药组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。患者随访 4.1 ~ 41.6 个月,中位随访时间 18.4 个月。联合组中位 PFS 为 15.2 个月,高于单药组的 10.3 个月 ($\chi^2 = 18.348, P < 0.001$);联合组中位 OS 为 25.1 个月,高于单药组的 18.2 个月 ($\chi^2 = 24.751, P < 0.001$)。见图 1 及图 2。

表 2 两组近期疗效对比 [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
联合组 (n=38)	0	26(68.42)	11(28.95)	1(2.63)	26(68.42)
单药组 (n=42)	0	23(54.76)	16(38.10)	3(7.14)	23(54.76)
χ^2 值					1.568
P 值					0.210

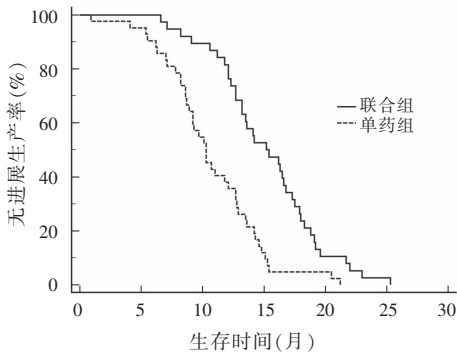


图 1 两组 PFS 生存曲线比较

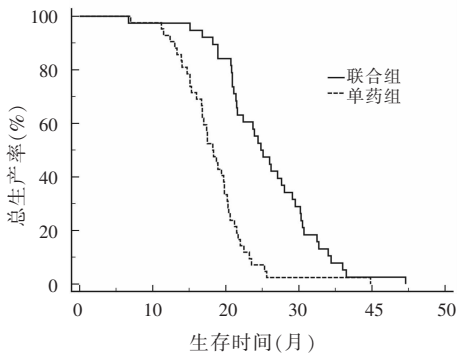


图 2 两组 OS 生存曲线比较

2.2 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组血清 CEA、CYFRA21-1 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 CEA、CYFRA21-1 均低于治疗前,且联合组低于单药组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)

组别	CEA		CYFRA21-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=38)	32.68 ± 5.13	13.58 ± 2.26 *	9.65 ± 1.55	3.72 ± 1.06 *
单药组 (n=42)	31.77 ± 4.97	19.51 ± 3.25 *	9.84 ± 1.49	5.26 ± 1.23 *
t 值	0.805	9.379	0.588	5.968
P 值	0.423	<0.001	0.558	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组血清 IGF-1、VEGF 水平比较

治疗前,两组血清 IGF-1、VEGF 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 IGF-1、VEGF 水平均低于治疗前,且联合组低于单药组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 IGF-1、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)		VEGF (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n=38)	294.55 ± 47.21	189.36 ± 32.25 *	48.55 ± 6.36	26.11 ± 5.22 *
单药组 (n=42)	297.13 ± 51.36	236.88 ± 27.55 *	47.13 ± 6.19	32.36 ± 4.77 *
t 值	0.233	7.105	1.011	5.596
P 值	0.816	<0.001	0.315	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组不良反应情况比较

两组治疗期间,联合组白细胞减少发生率高于单药组 ($P < 0.05$);两组其他不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	恶心呕吐	白细胞减少	肝转氨酶增高	腹泻	皮疹
联合组 (n=38)	27(71.05)	15(31.25)	16(42.11)	11(28.95)	9(23.68)
单药组 (n=42)	21(50.00)	4(9.52)	11(26.19)	11(26.19)	7(16.67)
χ^2 值	3.684	6.349	2.260	0.076	0.614
P 值	0.055	0.012	0.133	0.783	0.433

3 讨论

近年来,随着靶向药物在临床获得应用,肺癌的治疗正逐步由传统模式向以基因为导向的个性化靶向治疗进行转变。EGFR 是 NSCLC 常见的靶向突变位点,在亚裔人群中发生率较高^[8]。EGFR-TKI 药物的开发和应用,可使 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者生存期获益,以奥希替尼作为代表药物的第三代 EGFR-TKI 的诞生更是进一步延长了患者的生存期^[9]。然而,随着靶向药物的使用,其获得性耐药问题成为了现代精准医学的一大挑战^[10]。为延缓获得性耐药,一线联合治疗成为了临床针对性策略。多项研究^[11]显示,靶向药物联合化疗治疗能够使患者生存明显获益。彭敏等^[12]分析显示,在亚洲人群中,EGFR-KI 间插化疗无法改善患者 PFS,而联合化疗能够有效改善预后,且一线联合相比二线联合更有优势。

本研究显示,两组近期客观疗效对比差异无统计学意义,但联合组 PFS 和 OS 均优于单药组,与王蓉等^[13]报道类似,表明在应用奥希替尼治疗基础上联合化疗方案能够有效延长患者 PFS 和 OS,改善远期生存预后。究其原因可能在于:(1)奥希替尼作为一种 EGFR-TKI,可对 EGFR 自身磷酸化产生抑制作

用,造成肿瘤生长相关信号通路发生阻滞,促进肿瘤细胞凋亡;而化疗药物培美曲塞二钠可通过抑制叶酸正常代谢,阻断细胞 DNA 复制过程,而顺铂通过干扰 DNA 合成,抑制肿瘤细胞生长,联合应用增强抗肿瘤效应^[14]。(2) T790M 突变为 EGFR-TKI 耐药的机制之一,培美曲塞和 EGFR-TKI 联合应用有助于预防 T790M 突变的发生,从而延长获得性耐药的发生^[15]。本研究中,观察组中位 PFS 为 15.2 个月,与 Cheng 等^[16]报道结果接近。

血管新生是肿瘤细胞生长的关键,抑制新生血管成为肺癌靶向治疗的切入点。VEGF 属于典型的血管新生相关因子,参与肿瘤血管的形成过程。NSCLC 患者 VEGF 呈高表达,且随着病情发展,VEGF 水平逐渐升高,降低 VEGF 水平对于延缓 NSCLC 癌细胞转移有重要意义^[17]。IGF-1 是一种单链多肽物质,其表达活化,可促进细胞向恶性发展。既往研究^[18]发现,IGF-1 在肺癌患者血清中表达增高,且与肺癌术后化疗疗效相关。此外,CY-FRA21-1、CEA 是肺癌的常用肿瘤标志物,能够反映 NSCLC 患者病情和治疗疗效^[19]。本研究中,联合组治疗后血清 VEGF、IGF-1 水平及肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 水平低于单药组,从分子水平进一步验证了奥希替尼联合化疗治疗的治疗效果。本研究还发现,患者不良反应主要为恶心呕吐、白细胞减少、肝转氨酶增高等,尽管联合组白细胞减少发生率较高,但不良反应以 I~II 级为主,患者可耐受,奥希替尼联合化疗治疗安全性良好。

综上,奥西替尼用药联合化疗能够延长晚期 NSCLC(EGFR 突变型)患者 PFS 和 OS,降低血清肿瘤标志物和 IGF-1、VEGF 水平,且患者可耐受治疗。

参考文献

[1] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 893 (2): 1-19.

[2] Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381 (21): 2020-2031.

[3] Gou LY, Wu YL. Prevalence of driver mutations in non-small-cell lung cancers in the People's Republic of China [J]. *Lung Cancer*, 2014, 11 (5): 1-9.

[4] 米雪, 苏雪龙, 孙维红, 等. 奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学系统评价 [J]. *中国药房*, 2021, 32 (6): 713-719.

[5] Cai H, Zhang L, Li N, et al. Cost-effectiveness of osimertinib as first-line treatment and sequential therapy for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in China [J]. *Clinical Therapeutics*,

2019, 41 (2): 280-290.

[6] 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.

[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] Midha A, Deraden S, Mccorrack R, et al. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: A systematic review and global map by ethnicity (mutMapII) [J]. *American Journal of Cancer Research*, 2015, 5 (9): 2892-2911.

[9] 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.

[10] 赵梓彤, 倪羽, 李里, 等. 奥希替尼在非小细胞肺癌靶向治疗中的获得性耐药机制 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23 (4): 274-281.

[11] Noronha V, Patil VM, Joshi A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 38 (2): 1901154.

[12] 彭敏, 翁一鸣, 湛亮, 等. EGFR-TKI 联合化疗对比单用 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌疗效与安全性 Meta 分析 [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27 (11): 874-880.

[13] 王蓉, 郭人花, 卢凯华, 等. 肺腺癌 EGFR-TKI 耐药后继续靶向药联合化疗的临床疗效 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38 (12): 1701-1705.

[14] 孙宇萌, 孟庆威. 奥希替尼在表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2022, 34 (1): 76-80.

[15] La MS, 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*, 2016, 11 (7): 1051-1063.

[16] Cheng Y, Murakami H, Yang J, et al. Randomized phase 2 trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in East Asian patients with advanced, epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (mt+), nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC): Translation [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34 (27): 3258.

[17] 李元芹, 刘文静, 孙宜田, 等. 一线化疗前后血清 VEGF 改变与小细胞肺癌疗效的相关性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25 (7): 1017-1020.

[18] 刘思嘉, 刘析璇, 黄婷, 等. IGF-1 经 AKT 通路对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、侵袭与转移的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40 (13): 2849-2852.

[19] 穆亚, 高斌, 张宇东, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗非小细胞肺癌前后 CEA、CYFRA21-1 变化与临床疗效评价 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30 (4): 597-602.

(收稿日期: 2022-06-20

修回日期: 2022-10-10)