

中图分类号: R979.14 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0101-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.021



奥希替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌临床研究*

李泞甫^{1,2}, 陈旭澜^{1,2}, 曾蓓蕾², 皈燕^{1,2,Δ}

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

摘要:目的 探讨奥希替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。方法 选取医院肿瘤科2021年1月至2022年12月收治的晚期NSCLC患者113例,根据治疗方案的不同分为化学药物治疗(简称化疗)组(54例)和靶向治疗(简称靶向)组(59例)。化疗组患者予注射用培美曲塞二钠+注射用顺铂静脉滴注,靶向组患者口服甲磺酸奥希替尼片。结果 靶向组疾病控制率为93.22%,显著高于化疗组的74.07%($P < 0.05$)。两组患者治疗后的血清癌胚抗原、鳞状上皮细胞癌抗原、细胞角蛋白19片段抗原21-1水平均显著降低($P < 0.05$),且靶向组患者改善幅度显著大于化疗组($P < 0.05$)。靶向组患者治疗后的T淋巴细胞亚群 CD_4^+ 水平显著升高, CD_8^+ 水平显著降低, CD_4^+ / CD_8^+ 显著升高($P < 0.05$)。靶向组不良反应发生率为11.86%,显著低于化疗组的29.63%($P < 0.05$)。结论 奥希替尼靶向治疗晚期NSCLC,可降低患者的血清肿瘤细胞因子水平,且对免疫功能影响轻微。

关键词:奥希替尼;靶向治疗;晚期;非小细胞肺癌;肿瘤细胞因子;免疫功能;临床疗效

Clinical Study of Osimertinib Targeted Therapy for Advanced Non - Small Cell Lung Cancer

LI Ningfu^{1,2}, CHEN Xulan^{1,2}, ZENG Beilei², GUI Yan^{1,2}

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of osimertinib targeted therapy for advanced non - small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 113 patients with advanced NSCLC admitted to the oncology department of the hospital from January 2021 to December 2022 were selected and divided into the chemotherapy group (54 cases) and the targeted therapy group (referred to as the targeted group, 59 cases) based on different treatment regimens. The patients in the chemotherapy group were given intravenous drip of Pemetrexed Disodium for Injection + Cisplatin for Injection, while the patients in the targeted group were given Osimertinib Mesylate Tablets orally. **Results** The disease control rate in the targeted group was 93.22%, which was significantly higher than 74.07% in the chemotherapy group ($P < 0.05$). After treatment, the serum carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma - antigen (SCC - Ag) and cytokeratin 19 fragment antigen 21 - 1 (CYFRA21 - 1) levels in the two groups were significantly lower ($P < 0.05$), and those in the targeted group were significantly better ($P < 0.05$). After treatment, the T lymphocyte subgroup CD_4^+ level in the targeted group was significantly higher, the CD_8^+ level was significantly lower, and the CD_4^+ / CD_8^+ was significantly higher ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the targeted group was 11.86%, which was significantly lower than 29.63% in the chemotherapy group ($P < 0.05$). **Conclusion** Osimertinib targeted therapy can decrease the serum tumor cytokine level in patients with advanced NSCLC and has a slight effect on their immune function.

Key words: osimertinib; targeted therapy; advanced; non - small cell lung cancer; tumor cytokine; immune function; clinical efficacy

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌病例的85%,且10%~40%最终会发生脑转移^[1-3]。早期NSCLC患者的最优治疗方案为手术切除病灶,但约70%的NSCLC患者首次确诊时即已出现癌细胞扩散/转移,失去最佳手术治疗时机^[3]。晚期NSCLC患者的标准一线治疗方案为含铂双药方案,但随着靶向药物的进展性研究,肺癌的关注热点亦向精准治疗方向转移^[4-5]。奥希替尼作为第3代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),能有效解决NSCLC患者出现表皮生长因子受体突变阳性导致的第1代、第2代EGFR-TKI耐药及选择

性的问题^[6]。为此,本研究中探讨了奥希替尼靶向治疗晚期NSCLC的临床疗效及对患者血清细胞因子和免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;符合《实用肿瘤内科学(第2版)》^[7]中NSCLC的诊断标准,且经影像学、病理学检查确诊;TNM分期为IIIb-IV期;对本研究拟用药物无禁忌;无既往肺部手术史;预计生存时间 > 4 个月;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:

*基金项目:四川省自然科学基金[2022NSFSC1554]。

第一作者:李泞甫,女,汉族,在读硕士研究生,住院医师,研究方向为肿瘤的诊治,(电子信箱)18284186627@163.com。

Δ通信作者:皈燕,女,回族,硕士研究生,副教授,研究方向为肿瘤的放疗、热疗及靶向治疗,(电子信箱)guiyan_luck@163.com。

2021-011),患者签署知情同意书。

排除标准:合并心、肝、肾等主要器官功能障碍/损伤;合并自身免疫性疾病或心血管疾病;合并其他恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期;依从性差。

病例选择与分组:选取医院肿瘤科2021年1月至2022年12月收治的晚期NSCLC患者113例,根据治疗方案的不同分为化学药物治疗(简称化疗)组(54例)和靶向治疗(简称靶向)组(59例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

| 组别 | 性别 (男/女,例) | 年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁) | TNM分期(例) | | | 病理类型(例) | |
|---------------|---------------|-----------------------------|----------|-------|-----|---------|----|
| | | | IIIb期 | IIIc期 | IV期 | 鳞癌 | 腺癌 |
| 化疗组($n=54$) | 28/26 | 68.97 \pm 7.75 | 7 | 18 | 29 | 34 | 20 |
| 靶向组($n=59$) | 32/27 | 67.13 \pm 4.14 | 10 | 17 | 32 | 31 | 28 |
| χ^2/t 值 | 0.064 | 1.593 | 0.485 | | | 1.253 | |
| P 值 | 0.800 | 0.114 | 0.785 | | | 0.263 | |

1.2 方法

化疗组患者予注射用培美曲塞二钠(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20143380,规格为500 mg)静脉滴注,500 mg/m²,每天1次,给药结束30 min后换用注射用顺铂(锦州九泰药业有限责任公司,国药准字H21020212,规格为20 mg)静脉滴注,20 mg/m²,持续治疗1~5 d(根据患者情况调整)。以21 d为1个疗程,完成6个疗程后维持单用注射用培美曲塞二钠治疗至疾病进展。靶向组患者口服甲磺酸奥希替尼片(AstraZeneca AB,国药准字HJ20181062,规格为每片40 mg),每天80 mg,以21 d为1个疗程,用药至疾病进展。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血清肿瘤细胞因子。于治疗前后(清晨)取患者空腹静脉血各5 mL,3 000 r/min离心10 min,取血清,检测癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)的表达水平。2)免疫功能指标。同法取患者静脉血3~5 mL,制备单细胞悬液,采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群CD₄⁺和CD₈⁺水平,并计算CD₄⁺/CD₈⁺。

疗效判定:参照实体肿瘤疗效评定标准^[7]评估4周后的短期疗效。完全缓解(CR):病灶消失,至少4周内无疾病进展迹象;部分缓解(PR):肿瘤缩小 $\geq 50\%$,至少4周内无疾病进展迹象;稳定(SD):肿瘤缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;疾病进展(PD):肿瘤增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。疾病控制(DC)=CR+PR+SD。

安全性:记录患者治疗期间白细胞减少,中性粒细

胞减少、肝损伤、皮疹、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

分子靶向治疗的方式因药物对肿瘤的靶点特异性,可极大程度地减少对正常细胞的影响,成了手术指

表2 两组患者疾病控制情况比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of disease control between the two groups [case (%)]

| 组别 | CR | PR | SD | PD | DC |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 化疗组($n=54$) | 6(11.11) | 19(35.19) | 15(27.78) | 14(25.93) | 40(74.07) |
| 靶向组($n=59$) | 19(32.20) | 24(40.68) | 12(20.34) | 4(6.78) | 55(93.22) |
| χ^2 值 | | | | | 7.718 |
| P 值 | | | | | 0.006 |

表3 两组患者血清肿瘤细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL)

Tab. 3 Comparison of serum tumor cytokine levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng/mL)

| 组别 | CEA | | SCC-Ag | | CYFRA21-1 | |
|---------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 化疗组($n=54$) | 29.10 \pm 8.66 | 22.10 \pm 9.19 [*] | 2.73 \pm 1.16 | 2.26 \pm 0.98 [*] | 5.83 \pm 2.28 | 3.53 \pm 1.04 [*] |
| 靶向组($n=59$) | 27.86 \pm 10.08 | 13.05 \pm 2.87 [*] | 2.63 \pm 1.32 | 1.76 \pm 0.53 [*] | 5.96 \pm 2.59 | 3.06 \pm 1.11 [*] |
| t 值 | 0.698 | 7.193 | 0.426 | 3.412 | 0.282 | 2.317 |
| P 值 | 0.486 | < 0.001 | 0.671 | < 0.001 | 0.778 | 0.022 |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of immune function - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

| 组别 | CD ₄ ⁺ (%) | | CD ₈ ⁺ (%) | | CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ | |
|---------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 化疗组($n=54$) | 34.10 \pm 10.32 | 30.27 \pm 6.66 [*] | 24.60 \pm 2.36 | 24.80 \pm 1.96 | 1.36 \pm 0.34 | 1.23 \pm 0.31 [*] |
| 靶向组($n=59$) | 33.47 \pm 7.44 | 36.53 \pm 8.76 [*] | 25.46 \pm 2.69 | 19.83 \pm 2.38 [*] | 1.34 \pm 0.37 | 1.86 \pm 0.54 [*] |
| t 值 | 0.375 | 4.246 | 1.799 | 12.053 | 0.298 | 7.513 |
| P 值 | 0.709 | < 0.001 | 0.075 | < 0.001 | 0.766 | < 0.001 |

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

| 组别 | 白细胞减少 | 中性粒细胞减少 | 肝损伤 | 皮疹、腹泻 | 合计 |
|---------------|---------|----------|---------|-----------|-----------|
| 化疗组($n=54$) | 4(7.41) | 6(11.11) | 4(7.41) | 12(22.22) | 16(29.63) |
| 靶向组($n=59$) | 2(3.39) | 2(3.39) | 1(1.69) | 4(6.78) | 7(11.86) |
| χ^2 值 | | | | | 5.489 |
| P 值 | | | | | 0.019 |

标欠佳或化疗不耐受 NSCLC 患者的最佳选择^[8]。临床应用数据表明,第1代和第2代 EGFR - TKI 作为靶向治疗药物,能提高 NSCLC 患者的5年生存率和延长无进展生存期,故被广泛用于 NSCLC 的治疗。但 NSCLC 肿瘤细胞可能对吉非替尼、埃克替尼和阿法替尼、达克替尼等第1代、第2代 EGFR - TKI 类药物敏感,导致产生较强耐药性^[9]。奥希替尼是早期 EGFR - TKI 耐药出现后通过抑制敏感突变和常见的 T790M 耐药突变进行补救治疗的新生代靶向治疗药物,作为全球首个获批上市的第3代 EGFR - TKI 药物,已被美国食品和药物管理局批准用于外显子19缺失与外显子21上 L858R 等 EGFR 基因突变阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗^[10]。

本研究结果显示,奥希替尼靶向治疗用药较传统化疗药物联合顺铂治疗具有更显著的疾病控制效果和良好的安全性。张丛惠等^[11]通过 Meta 分析发现,奥希替尼与化疗相比在患者无进展生存期、客观缓解率、疾病控制率方面均有优势,且药品不良反应发生率低于化疗,与本研究结果基本一致。NSCLC 患者血清肿瘤细胞因子 CEA 等可在一定程度上反映患者肿瘤细胞的活性^[12-14]。本研究结果显示,两组患者治疗后的 CEA, SCC - Ag, CYFRA21 - 1 水平均显著降低,说明2种治疗方案对 NSCLC 的疾病进展均有抑制作用,但靶向组较化疗组效果更优。T 淋巴细胞为机体抗癌免疫主要细胞,其中 CD₄⁺ 与 CD₈⁺ 水平可反映人类机体免疫能力的强弱^[15-17]。本研究结果显示,化疗组患者的 T 淋巴细胞亚群 CD₄⁺ 水平显著降低,表明化疗方案可能对患者的免疫功能产生了负面作用。机体的免疫抑制,肿瘤细胞的免疫逃脱将利于恶性肿瘤疾病发生进展。靶向组患者的 CD₄⁺ 水平显著升高,CD₄⁺ / CD₈⁺ 亦有增长,提示奥希替尼在治疗 NSCLC 的同时,还能促进患者免疫能力的恢复,对预后有利。但考虑到 EGFR 突变患者免疫微环境为免疫抑制状态,奥希替尼治疗后,若出现耐药,免疫微环境可能发生改变,肿瘤变成热肿瘤,出现免疫细胞聚集但抗癌作用受抑制的免疫功能增强的表象,故研究结论有待进一步验证^[18]。

综上所述,奥希替尼靶向治疗晚期 NSCLC,可降低患者的血清肿瘤细胞因子水平,且对免疫功能影响轻微。

参考文献

[1] 赵媛媛,周建英,范云,等. BRAF V600 突变型非小细胞肺癌的治疗进展[J]. 中国癌症杂志,2021,31(12):1145 - 1152.
[2] HUANG RSP, HARRIES L, DECKER B, et al. Clinicopathologic and Genomic Landscape of Non - Small Cell Lung Cancer Brain Metastases[J]. Oncologist, 2022, 27(10): 839 - 848.
[3] 谢启超, 鞏伟奇, 张瑜. 非小细胞肺癌围术期免疫治疗临

床决策的专家研讨[J]. 重庆医学, 2022, 51(6): 901 - 909.

[4] 齐冉, 刘旭婷, 高胜男, 等. 基于 Markov 模型的帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期转移性非鳞状非小细胞肺癌的成本 - 效果分析[J]. 中国药业, 2022, 31(24): 106 - 111.
[5] MAJEED U, MANOCHAKIAN R, ZHAO Y, et al. Targeted therapy in advanced non - small cell lung cancer: current advances and future trends [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 108.
[6] HE J, HUANG Z, HAN L, et al. Mechanisms and management of 3rd - generation EGFR - TKI resistance in advanced non - small cell lung cancer (Review) [J]. Int J Oncol, 2021, 59(5): 90.
[7] 周际昌. 实用肿瘤内科学[J]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 202 - 203.
[8] 张宁宁, 王旭, 沈金澳, 等. 基于 PD - 1 / PD - L1 阻断的联合疗法在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(5): 472 - 478.
[9] 朱鸿宇, 陈鹏, 董国璋, 等. 肺腺癌中免疫微环境特征与 EGFR 突变状态的相关性研究[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(3): 204 - 216.
[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] 张丛惠, 崔小康, 彭婷婷, 等. 奥希替尼治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(2): 178 - 183.
[12] 郑玲, 葛晓燕, 黄少军, 等. 肺癌并发肺部感染 PA 与癌胚抗原和 TNF - α 的表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(3): 360 - 364.
[13] 陈淑芳, 姚启涛, 张涛. 联合鳞状上皮细胞癌抗原、可溶性细胞间粘附分子 - 1、P - 糖蛋白检测评估肺癌的化疗效果[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(2): 37 - 41.
[14] 高锦, 夏红灯, 曹盼, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段联合神经特异性烯醇化酶、癌胚抗原检测在肺癌辅助诊断中的价值[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(10): 2002 - 2004.
[15] 何锋, 王小英, 刘宁, 等. 胸腔镜肺癌根治术对非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 725 - 730.
[16] WU Z, ZHENG Y, SHENG J, et al. CD₃⁺CD₄⁻CD₈⁻ (Double - Negative) T Cells in Inflammation, Immune Disorders and Cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 816005.
[17] 陈春颜, 黄玲, 李叶静. 度伐利尤单抗联合 EP 方案治疗非小细胞肺癌的近远期疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(15): 97 - 100.
[18] 王超. EGFR L858R / T790M 共突变非小细胞肺癌在奥希替尼治疗中免疫微环境的动态改变及耐药机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.

(收稿日期: 2023 - 05 - 18; 修回日期: 2023 - 09 - 20)