

奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察

李晓燕

[河南省肿瘤医院(郑州大学附属肿瘤医院), 河南 郑州 450003]

【摘要】目的: 探讨奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床治疗疗效。方法: 选取本院收治的NSCLC患者74例, 按照患者治疗方式分组, 各为37例。其中观察组以奥希替尼治疗, 对照组常规化疗治疗。比较两组治疗疗效、血清肿瘤标志物指标变化、生活质量KPS评分。结果: 观察组总有效率为83.78%(31/37), 对照组总有效率为59.46%(22/37), 观察组高于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清肿瘤标志物指标对比差异不显著($P > 0.05$); 治疗后观察组血清糖链抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组KPS评分对比差异不显著($P > 0.05$); 治疗后观察组KPS评分高于对照组($P < 0.05$)。结论: 在治疗NSCLC中以奥希替尼治疗, 可获得理想的治疗效果, 能显著降低血清肿瘤因子水平, 使患者生活质量水平得到一定改善。

【关键词】奥希替尼; 恶性肿瘤; 肺癌; 非小细胞癌; 治疗疗效

Clinical Efficacy Observation of Osimertinib in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Li Xiaoyan

[Henan Cancer Hospital (The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University), Zhengzhou, Henan 450003, China]

Abstract: Objective: To explore the clinical therapeutic efficacy of osimertinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods: A total of 74 NSCLC patients admitted to our hospital were selected and divided into two groups according to their treatment methods, with 37 cases in each group. The observation group was treated with osimertinib, while the control group received conventional chemotherapy. The therapeutic efficacy, changes in serum tumor marker levels, and the quality of life as measured by the Karnofsky Performance Status (KPS) score were compared between the two groups. Results: The overall response rate in the observation group was 83.78% (31/37), which was higher than that in the control group, 59.46% (22/37) ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum tumor marker levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, the levels of serum carbohydrate antigen 125 (CA125) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in KPS scores between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, the KPS scores in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Osimertinib treatment in NSCLC can achieve satisfactory therapeutic outcomes, significantly reduce the levels of serum tumor factors, and improve the quality of life for patients to a certain extent.

Keywords: Osimertinib; Malignant Tumors; Lung Cancer; Non-Small Cell Carcinoma; Therapeutic Efficacy

恶性肿瘤是临床医学的难题, 而肺癌又是临床最常见的恶性肿瘤, 研究如何治疗肺癌具有重要价值^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型, 大部分肺癌患者属于此类型, 相较小细胞肺癌的预后更好。NSCLC早期症状缺乏特异性, 易与呼吸系统疾病混淆, 因此早期确诊率低, 大部分患者在确诊时已错过手术治疗时机, 因此多选择化疗治疗^[2]。化疗是治疗NSCLC的主要方式, 对抑制癌细胞的增殖、转移有一定效果, 但难以达到令人满意的程度。近年来随着对肺癌认识的加深, 临床尝试在常规治疗基础上加入奥希替尼治疗^[3]。该药物属于靶向表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂, 对肺癌治疗有一定治疗疗效, 受到临床认可。但奥希替尼在晚期肺癌患者中的应用报道

较少, 本次研究以本院收治的晚期NSCLC患者为研究对象, 讨论奥希替尼的使用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在取得医学伦理委员会批准的前提下, 回顾性分析本院2020年2月~2021年2月收治的74例NSCLC患者, 按照患者治疗方案分组, 各为37例。入选标准: ①经病理学检测证实肺癌非小细胞癌, 临床分期为晚期, TMN分期III~IV期, EGFR T_{790M}突变基因; ②初次检测为EGFR基因突变, 经第一代EGFR靶向药物治疗后耐药; ③患者或家属签署研究告知书。排除标准: ①年龄 ≥ 80 岁或难以耐受常规化疗者; ②未完整的接受治疗, 中途放弃治疗者; ③对生物制剂过敏; ④存

在严重心理、认知问题，难以配合研究开展。分组结果显示，观察组：男22例，女15例；年龄区间47~78岁，平均(63.41±10.76)岁；病理类型：腺癌28例，鳞癌4例，鳞腺癌5例；TNM分期：IIIa期12例，IIIb期18例，IV期7例。对照组：男21例，女16例；年龄区间46~79岁，平均(63.62±10.84)岁；病理类型：腺癌26例，鳞癌5例，鳞腺癌6例；TNM分期：IIIa期11例，IIIb期18例，IV期8例。两组患者一般资料进行统计分析， P 值>0.05，有可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组

化疗应用培美曲塞(江苏豪森药业国药准字H20093996)+顺铂(齐鲁制药国药准字H20020180)的常规化疗方案，培美曲塞500mg/cm²，顺铂75mg/cm²，静脉滴注，每21d为1个周期给药1次，共治疗6~8个周期。

1.2.2 观察组

予以患者奥希替尼(瑞典AstraZeneca AB注册号H20170167)治疗，剂量80mg/次，使用方法：Po，Qd。持续治疗至病情进展或出现难以耐受的不良反应。

1.3 观察指标

(1) 在治疗结束后评价治疗疗效，疗效判定依据实体瘤(RECIST 1.1)制定。完全缓解(CR)：目标肿瘤病灶完全消失；部分缓解(PR)：目标肿瘤病灶缩小≥30%；稳定(SD)：目标肿瘤病灶有所缩小，但未达到PR或肿瘤病灶增长但未达到PD；进展(PD)：目标肿瘤病灶增长≥20%。总有效率=(CR+PR+SD)/总例数。

(2) 检测患者治疗前、后血清肿瘤标志物指标，

包括糖链抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)，检测方法为化学发光免疫分析法，试剂盒：上海一研生物科技有限公司。

(3) 采用生活质量KPS量表进行评价，分值0~100分，得分越高，生活质量越高。

(4) 统计患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0对资料进行分析处理，计量资料以($\bar{x} \pm s$)来表示， t 检验，计数资料以(%)表示，卡方检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗疗效

观察组总有效率为83.78%，对照组总有效率为59.46%，观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血清肿瘤标志物

治疗后观察组CA125、CEA低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.4 两组不良反应发生情况对比

(1) 观察组：皮疹16例，腹泻18例，血小板减少20例，贫血25例，肝功能异常20例，白细胞减少18例，食欲下降

25例，乏力20例，肌酐升高14例。均为I级或II级不良反应。

(2) 对照组：皮疹15例，腹泻19例，血小板减少18例，贫血22例，肝功能异常18例，白细胞减少16例，食欲下降

26例，乏力22例，肌酐升高14例。均为I级或II级不良反应。

表1 治疗疗效对比 [n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率
观察组	37	0 (0.00)	15 (40.54)	16 (43.24)	6 (16.22)	31 (83.78)
对照组	37	0 (0.00)	9 (24.32)	13 (35.14)	15 (40.54)	22 (59.46)
χ^2						5.385
P						0.020

表2 血清肿瘤标志物指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125 (U/ml)		CEA(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	256.14 ± 20.67	95.61 ± 11.75	125.34 ± 10.75	35.94 ± 6.15
对照组	37	259.41 ± 21.17	146.24 ± 15.69	123.48 ± 11.05	68.41 ± 6.46
t		0.672	15.711	0.734	21.939
P		0.504	0.000	0.465	0.000

3 讨论

肺癌在所有恶性肿瘤中发病率、死亡率均位于首位，而NSCLC在肺癌中的占比约为85%，因此关于NSCLC治疗的研究一直是癌症领域研究的热点，具有极高社会价值。大部分NSCLC患者已错过手术治疗时机，而采用化疗治疗对患者机体正常功能影响较大，

许多患者无法耐受，影响化疗的正常开展，使得治疗疗效受到影响^[4]。鉴于以上原因，临床一直致力于优化晚期肺癌患者的治疗。当前免疫治疗是肺癌治疗的前沿治疗方案，尤其是在晚期肺癌的治疗中发挥理想作用。一线使用PD-1/PD-1抑制剂对改善晚期肺癌患者的预后具有显著效果^[5-7]。奥希替尼是近年来开发的

治疗肺癌的生物制剂,

作用是抑制EGFR酪氨酸激酶活性,继而对下游信号转导进行抑制,最终达到抑制肿瘤生长、增殖、转移的效果^[8-9]。近年来随着对肺癌研究的增多,其治疗已由传统标准化治疗转变为基因导向的个体化治疗。第1代、2代的EGFR-TKI靶向药物为基因敏感突变型患者的生存获益带来极大积极影响,这也使得患者的治疗导向发生改变^[10-11]。临床研究显示奥希替尼针对具有EGFR T_{790M}突变基因的患者中具有理想的治疗效果,因此本研究为探讨该问题而开展研究^[12]。奥希替尼属于第3代EGFR-TKI靶向药物,对延长患者的生存时间有诸多意义。有研究报道指出,针对EGFR T_{790M}突变基因的患者可将生存时间平均延长10个月^[13]。

研究结果显示,观察组总有效率为83.78%,对照组总有效率为59.46%,提示在NSCLC治疗中使用奥希替尼治疗也能获得理想治疗疗效。其原因可能在于奥希替尼能抑制血管新生,有效抑制肿瘤的增殖等。而在两组血清肿瘤标志物指标对比中,证实奥希替尼治疗可控制肿瘤因子水平,减少癌细胞新生数量。此外,NSCLC患者以奥希替尼治疗下生活质量也明显改善。康朔^[14]等的研究中还对奥希替尼一线治疗的用药成本进行分析,结果提示奥希替尼可获得更多的QALYs,但同时成本更高;ICER为409 321.54元/QALY,高于我国患者的WTP。这导致奥希替尼在临床推广中存在一定问题。不过随着药物采购政策的支持,使用奥希替尼治疗的成本也在不断下降^[15]。此外在奥希替尼的注意事项中,还有一些疗效影响因素需要注意。有研究指出,无中枢神经系统转移的患者使用奥希替尼治疗获得的疗效尚佳,而患者如存在中枢神经系统转移不仅疗效下降,不良反应的发生风险也会增加^[16]。另外本次研究还对两组患者的不良反应发生情况进行对比,结果两组对比差异不显著,提示使用奥希替尼具有良好的耐受性。

综上所述,奥希替尼在NSCLC晚期治疗中具有极高应用价值,适用于辅助治疗NSCLC。奥希替尼在肺癌尤其是EGFR T_{790M}突变基因患者的治疗中有理想的疗效,可显著降低肿瘤细胞单位载量,改善患者的预后。本次研究的不足之处在于随访时间不足,因而未对患者的生存时间、生存率等关键性指标进行统计。后续将保持对患者的随访,以获得更为翔实的研究结果。

参考文献:

[1] 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.
[2] 王如坤,张振亮,邱斌,等.奥希替尼治疗EGFR T790M阳性非小细胞肺癌的临床疗效[J].临床肺科杂志,2019,24(7):1257-1260.

[3] 戴玮婧,李洪涛,戴丹菁.奥希替尼对EGFR T790M突变阳性NSCLC患者的疗效及对miR-21水平的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(14):1772-1775.
[4] 吴皓,李萍.奥希替尼联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及安全性分析[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(4):400-403.
[5] 董静,王倩,罗凯,等.奥希替尼耐药非小细胞肺癌细胞系的建立及耐药机制的初步研究[J].中国医师杂志,2020,22(5):645-650.
[6] 邵岚,王文娟,石志永,等. EGFR T790M突变丰度对奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效的影响[J].肿瘤学杂志,2020,26(7):575-581.
[7] Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. Osimertinib versus platinum+pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis[J]. Ann Oncol. 2020;31(11):1536-1544.
[8] 姜安琦,杜琪,余俊先.奥希替尼与第一、二代EGFR-TKIs治疗EGFR突变晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的Meta分析[J].中国临床药理学杂志,2020,29(4):285-289.
[10] 王文辉,段旭华,李浩,等.支气管动脉化疗栓塞联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌近期效果观察[J].肿瘤研究与临床,2021,33(12):908-912.
[11] 王秀珍,崔新江,邢辉,等.支气管动脉灌注化疗栓塞术联合安罗替尼治疗晚期NSCLC的临床研究[J].医学影像学杂志,2021,31(4):566-569.
[12] 马丽丽,柳江.奥希替尼治疗EGFR T790M突变的老年晚期肺腺癌患者1例[J].临床与病理杂志,2020,40(1):237-239.
[12] Nagasaka M, Zhu VW, Lim SM, Greco M, Wu F, Ou SI. Beyond Osimertinib: The Development of Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors For Advanced EGFR+NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021,16(5):740-763.
[14] 骆少红,董凉凉,李逸元,等.酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼和奥希替尼)一线治疗表皮生长因子受体突变的晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2021,30(3):253-263.
[15] 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.
[16] 康朔,贾海红,刘国强.奥希替尼一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的成本-效用分析[J].中国药房,2021,32(12):1492-1496.
[17] 刘心怡,陈文.奥希替尼用于EGFR+晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的药物经济学评价[J].世界临床药物,2021,42(2):135-142.



Copyright: © 2023 by the authors.
This is an open access article under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.