

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002814

吉非替尼联合恩度对比吉非替尼单药一线治疗
EGFR 突变阳性晚期肺腺癌的临床观察

严沁, 何朗

(成都市第五人民医院肿瘤科, 成都 611130)

【摘要】目的:探讨吉非替尼联合恩度对比吉非替尼单药一线治疗 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌的临床疗效和不良反应。**方法:**以成都市第五人民医院 2016 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 60 例 EGFR 19~21 号外显子突变、不能手术或术后复发转移的肺腺癌患者为研究对象,随机分为对照组和研究组,每组 30 例,对照组患者使用单药吉非替尼口服治疗,研究组在此基础上联合恩度微泵治疗,21 d 为 1 个周期。比较 2 组患者的客观有效率(objective response rate, ORR)、疼痛反应、肿瘤标志物、药物不良反应、无进展生存期(progression free survival, PFS)以及总体生存期(overall survival, OS)。**结果:**研究组患者 ORR 明显高于对照组(83.33% vs. 50.00%),具有统计学差异($P<0.05$)。研究组疼痛缓解程度优于对照组,2 组比较有统计学差异($P<0.05$)。2 组患者治疗后血清 CEA、CYFRA21-1 及 CA199 水平均降低,研究组下降程度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者均未出现 IV 级不良反应,研究组患者皮疹少于对照组,但有个别轻度出血的情况。对照组中位 PFS 为 9.18 个月(95%CI=7.80~10.56),研究组中位 PFS 为 15.23 个月(95%CI=13.07~17.39),差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组中位 OS 为 17.98 个月(95%CI=14.40~21.57),研究组中位 OS 为 25.95 个月(95%CI=20.09~26.17),差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步亚组分析显示,无论是 19 外显子还是 21 外显子突变的患者,研究组的 PFS、OS 较对照组均明显延长。**结论:**吉非替尼与恩度联合一线治疗 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌,可有效提高临床疗效,延长患者生存期,降低相关肿瘤标志物水平,同时不会增加药物不良反应率,其安全性较高,值得在晚期非小细胞肺癌的一线治疗中推广。

【关键词】吉非替尼;恩度;晚期;非小细胞肺癌;一线治疗;EGFR 突变阳性;临床疗效

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-12-02

Clinical observation of gefitinib combined with Endostar in the first-line
treatment of EGFR mutation positive advanced lung adenocarcinoma

Yan Qin, He Lang

(Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of gefitinib combined with Endostar in the first-line treatment of EGFR mutation positive advanced lung adenocarcinoma. **Methods:** Sixty patients with lung adenocarcinoma with EGFR exon 19-21 mutation inoperability or postoperative recurrence and metastasis admitted to the Chengdu Fifth People's Hospital from January 2016 to January 2019 were randomized into control group and study group, with 30 cases in each group. Patients in control group were treated with gefitinib alone, while patients in study group were treated with Endostar on the basis of gefitinib, with 21 days as a cycle. Objective response rate (ORR), pain response, tumor markers, adverse drug reactions, progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were compared between the two groups. **Results:** The ORR of the study group was significantly higher than that of the control group (83.33% vs. 50.00%, $P<0.05$). The pain relief degree of the study group was significantly better than that of the control group ($P<0.05$). The level of tumor markers (serum CEA, CYFRA21-1 and CA199) in the two groups decreased after the treatment, and the study group dropped more significantly than the control group ($P<0.05$). There were no grade IV adverse reactions

作者介绍: 严沁, Email: 526033847@qq.com,

研究方向: 肿瘤放疗、靶向治疗、免疫治疗。

通信作者: 何朗, Email: helang729@163.com。

基金项目: 中华国际医学交流基金会先声临床科研专项基金资助项目
(编号: Z-2014-06-19389)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1711.034.html>
(2021-05-16)

in both groups. The rash in the study group was less than that in the control group, but there were individual cases of mild bleeding. The mPFS of the control group was 9.18 months (95%CI=7.80~10.56), and the mPFS of the study group was 15.23 months (95%CI=13.07~17.39), with significant differences ($P<0.05$). The mOS of the control group was 17.98 months (95%CI=14.40~

21.57) and that of the study group was 25.95 months (95%CI=20.09–26.17), with significant differences ($P<0.05$). Further subgroup analysis showed that PFS and OS in the study group were significantly longer than those in the control group, regardless of the mutation in exon 19 or exon 21. **Conclusion:** Gefitinib combined with Endostar in the first-line treatment of EGFR mutation positive advanced lung adenocarcinoma can effectively improve the clinical efficacy, prolong the survival period of patients, reduce the level of tumor markers, and does not increase the adverse drug reaction rate, with high security, which is worthy of promotion in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer.

[Key words] gefitinib; endostar; advanced; non-small cell lung cancer; first-line treatment; EGFR mutation positive; clinical efficacy

2020年1月每年一度的美国癌症统计报告在CA杂志发布,结果显示无论是男性还是女性,肺癌的死亡率在美国均位居榜首。我国国家癌症中心2019年1月发布的全国癌症统计数据,按发病患者数顺位排序,肺癌为我国恶性肿瘤发病率最高的肿瘤,肺癌在我国恶性肿瘤死亡人数中也排第一^[1]。大多数患者诊断肺癌时已经失去根治机会,一半以上的患者生存期不足1年^[2-3]。表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)的出现给晚期非小细胞肺癌患者带来了生存的希望^[4]。尽管如此,近乎所有的患者迟早会发生EGFR-TKI耐药,大部分患者无进展生存期(progression free survival, PFS)不会超过10个月^[5-6]。因此,探索寻找有效的克服EGFR-TKI耐药的方法成为当今关注的热点^[7]。

基础研究显示恩度可抑制VEGF诱导的KDR/Flk-1(VEGFR-2)的酪氨酸磷酸化,抑制VEGFR-2的表达及ERK、p38MAPK和AKT的活化,发挥强效

抗血管生成,从而抑制肿瘤生长^[8]。前期研究初步发现,恩度作用血管正常化时间窗是在治疗的4~6 d^[9-14]。因此本研究组设计恩度在吉非替尼给药前3 d开始使用,也是恩度抗血管生成治疗时间窗理论的实践和运用。在EGFR-TKIs单药治疗的基础上,联合更安全的抗血管生成药物恩度将可能进一步提高EGFR突变晚期非小细胞肺癌患者的疗效,对延长EGFR突变患者的生存时间具有重要的理论意义和应用价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取成都市第五人民医院2016年1月至2019年1月收治的60例EGFR 19~21号外显子突变、不能手术或术后复发转移的肺腺癌患者为研究对象,随机分为对照组和研究组,每组30例,对照组患者使用单药吉非替尼治疗,研究组在此基础上联合恩度微泵治疗,21 d为1个周期。比较2组患者年龄、性别、ECOG评分、分期、EGFR突变情况(表1)。

表1 对照组和研究组一般资料[n,%;n/n]

项目	对照组 (n=30)	研究组 (n=30)	总计 (n=60)
平均年龄/岁	65.6 (49~77)	66.0 (39~78)	65.8 (39~78)
年龄分组			
<40岁	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (1.67)
40~69岁	18 (60.00)	17 (56.67)	35 (58.33)
≥70岁	12 (40.00)	12 (40.00)	24 (40.00)
性别(男/女)	17/13	20/10	37/23
基线 ECOG			
0	12 (40.00)	16 (53.33)	28 (46.67)
1	13 (43.33)	11 (36.67)	24 (40.00)
2	5 (16.67)	3 (10.00)	8 (13.33)
分期 (ⅢB期/Ⅳ期)	18/12	11/19	29/31
19 外显子突变	16 (53.33)	14 (46.67)	30 (50.00)
20 外显子突变	2 (6.67)	1 (3.33)	3 (5.00)
21 外显子突变	12 (40.00)	15 (50.00)	27 (45.00)

1.2 入选标准

根据美国癌症分期标准联合委员会的规定,经组织病理学或细胞学证实的晚期肺腺癌、不能手术或术后复发转移的患者;根据《中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识》^[15]推荐检测手段,确认 EGFR 敏感基因突变阳性;按照 RECIST 1.1 标准,患者至少有 1 个可测量病灶存在;东部肿瘤协作组 (ECOG) 量表体力状况在 0~2 分;血常规、生化、凝血功能、肺功能、心电图等均无明显异常。

1.3 排除标准

严重的活动性感染,活动性肝炎患者;出血倾向或凝血功能障碍;器官移植长期使用免疫抑制药物者;妊娠或哺乳期妇女;心律失常必须接受抗心律失常治疗,既往有症状性冠状动脉疾病史 (包括心绞痛和心肌梗死) 或心肌局部缺血史或充血性心力衰竭超过 NYHA II 级;有严重的危害患者安全或影响患者完成治疗的伴随疾病;与其他靶向药合用者。

1.4 方法

对照组口服吉非替尼 (250 mg qd), 直至肿瘤恶化或发生无法耐受的不良反应。研究组在对照组基础上联合恩度: 在吉非替尼给药前 3 d 开始使用,每周 168 h 持续静脉泵注恩度,每 24 h 泵注恩度的剂量为 15 mg/m²。21 d 为 1 个周期,直到肿瘤进展或发生无法耐受的不良反应。

1.5 六项指标

①客观有效率 (objective response rate, ORR): 采用 RECIST 1.1 版的标准,根据靶病灶最长径之和的变化评价客观反应,完全缓解 (complete response, CR) 与部分缓解 (partial response, PR) 病例总数算出客观缓解情况;②疼痛缓解情况;③治疗前后肿瘤标志物的变化,包括癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、非小细胞肺癌抗原 (CYFRA21-1) 及糖链抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199);④药物不良反应 (白细胞减少、血小板减少、出血、皮疹、恶心和呕吐);⑤无进展生存期 (progression free survival, PFS): 从随机分组

到第一次出现疾病进展的时间;⑥总体生存期 (overall survival, OS): 从随机分组到任何原因引起死亡的时间。

1.6 随访

每周治疗开始前复查患者血常规、肝肾功、电解质、肿瘤标志物,每 2 个月复查多部位增强 CT,每 12 个月复查全身骨显像,直至患者死亡。随访于 2020 年 5 月 31 日结束。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 23.0 统计软件处理数据。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比 (%) 表示,采用卡方检验;生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法绘制,log-rank 检验差异性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 客观有效率

研究组 ORR 明显高于对照组 (83.33% vs. 50.00%, $P<0.05$) (表 2)。

2.2 疼痛缓解情况

2 组患者治疗后的疼痛评分均较治疗前有下降,对照组癌痛患者中有 25% (6/24) 的患者疼痛得到完全缓解,研究组癌痛患者中有 42.86% (9/21) 的患者疼痛得到完全缓解。2 组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 3)。

2.3 肿瘤标志物水平

治疗后 2 组血清 CEA、CYFRA21-1 及 CA199 水平均降低,研究组下降程度优于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 4)。

2.4 药物不良反应

2 组患者均未出现 IV 级不良反应,研究组患者皮疹少于对照组,但有个别轻度出血的情况 (表 5)。

2.5 PFS 和 OS 生存曲线分析

对照组中位 PFS 为 9.18 个月 (95%CI=7.80~10.56),研究

表 2 2 组患者的客观疗效比较 (n, %)

组别	CR	PR	SD	PD	ORR/%
对照组 (n=30)	2 (6.67)	13 (43.33)	5 (16.67)	10 (33.33)	50.00
研究组 (n=30)	4 (13.33)	21 (70.00)	2 (6.67)	3 (10.00)	83.33
χ^2 值	2.22	6.28	4.28	12.56	8.33
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 治疗前后 2 组患者的疼痛缓解情况比较 (n, %)

NRS	对照组治疗前	对照组治疗后	研究组治疗前	研究组治疗后
1~3	18 (60.00)	15 (50.00)	13 (43.33)	10 (33.33)
4~6	4 (13.33)	3 (10.00)	5 (16.67)	2 (6.67)
≥ 7	2 (6.67)	0 (0.00)	3 (10.00)	0 (0.00)
总计	24 (80.00)	18 (60.00)	21 (70.00)	12 (40.00)

组中位 PFS 为 15.23 个月(95%CI=13.07~17.39),差异有统计学意义($P<0.05$);对照组中位 OS 为 17.98 个月(95%CI=14.40~21.57),研究组中位 OS 为 25.95 个月(95%CI=20.09~26.17),差异有统计学意义($P<0.05$)(图 1)。对照组 19 外显子突变的中位 PFS 为 11.39 个月(95%CI=10.51~12.27),研究组 19 外显子突变的中位 PFS 为 18.91 个月(95%CI=17.81~20.01),差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 21 外显子突变的中位 PFS 为 5.00 个月(95%CI=3.67~6.33),研究组 21 外显子突变的中位 PFS 为 10.00 个月(95%CI=8.91~11.09),差异有统计学意义($P<0.05$)(图 2)。对照组 19 外显子突变的中位 OS 为 23.48 个月(95%CI=20.72~26.26),研究组 19 外显子突变的中位 OS 为 32.57 个月(95%CI=30.81~34.31),差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 21 外显子突变的中位 OS 为 8.00

个月(95%CI=5.96~10.04),研究组 21 外显子突变的中位 OS 为 15.50 个月(95%CI=12.22~18.78),差异有统计学意义($P<0.05$)(图 3)。

3 讨论

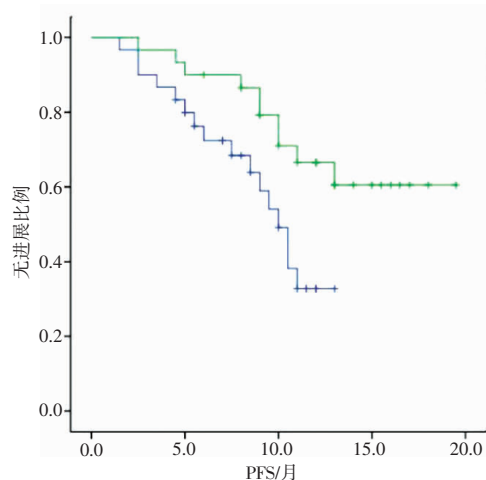
晚期肺癌患者预期生存期较短,TKI 的问世给 EGFR 突变阳性的晚期肺腺癌患者带来了生存获益。中国肺癌呈高发态势,70%~80%为晚期患者,失去根治的机会,EGFR 突变患者约占 40%,这部分患者选择 EGFR-TKI 治疗生存期将有机会达到 2 年以上,但是即使服用 EGFR-TKI 开始有效,中位出

表 4 2 组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

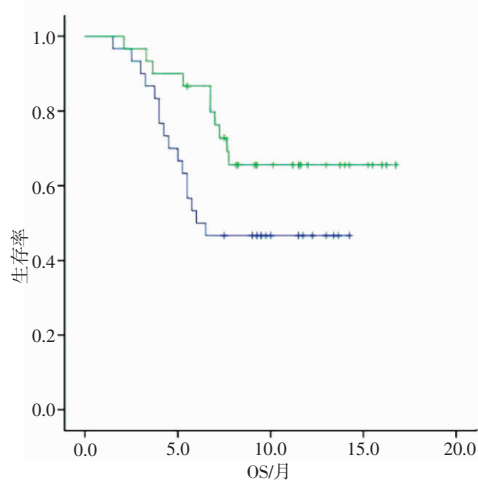
组别	CEA/(ng·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)		CA199/(U·mL ⁻¹)	
	0~5		0~4		0~35	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	69.99 ± 2.97	55.97 ± 2.06	12.84 ± 3.02	11.57 ± 2.36	34.37 ± 2.68	35.36 ± 3.01
研究组	76.37 ± 3.01	55.17 ± 1.59	14.51 ± 2.14	9.47 ± 1.98	39.80 ± 2.03	32.68 ± 2.54
<i>t</i> 值	0.63	11.69	0.93	12.81	0.76	12.37
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	0.38	0	0.42	0

表 5 2 组患者药物不良反应情况($n;n, \%$)

副反应	对照组						研究组						χ^2 值	<i>P</i> 值
	0	I	II	III	IV	总计	0	I	II	III	IV	总计		
白细胞减少	2	3	5	2	0	12 (40.00)	3	4	3	1	0	11 (36.67)	0.15	0.70
血小板减少	1	2	2	3	0	8 (26.67)	2	2	4	2	0	10 (33.33)	0.74	0.39
皮疹	1	2	4	2	0	9 (30.00)	1	2	1	0	0	4 (13.33)	6.40	0.01
出血	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2 (6.67)	6.67	< 0.05
恶心、呕吐	2	3	2	0	0	7 (23.33)	0	3	1	1	0	5 (16.67)	1.11	0.29

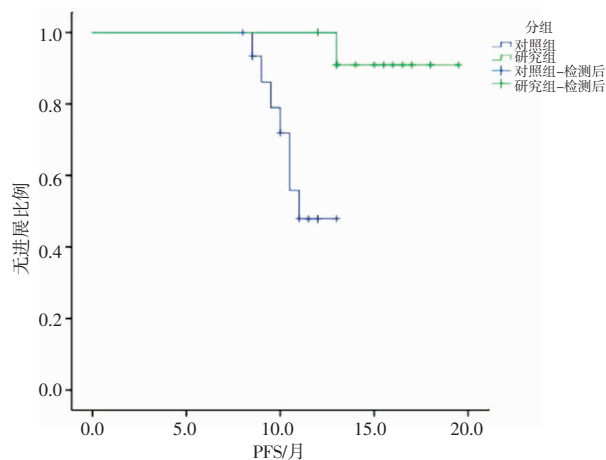


A. 无进展生存期生存曲线

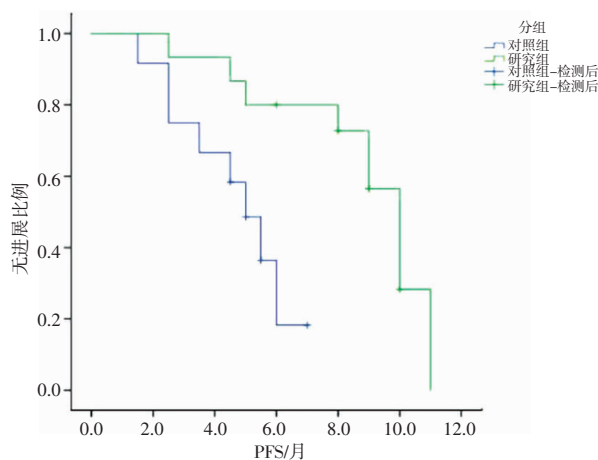


B. 总体生存期生存曲线

图 1 2 组患者无进展生存期及总体生存期情况

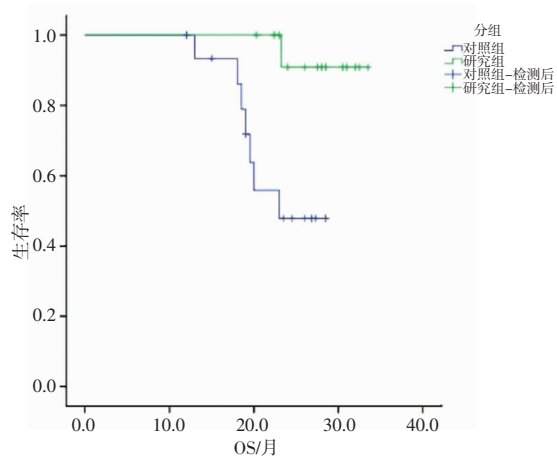


A. 19 外显子突变患者无进展生存期生存曲线

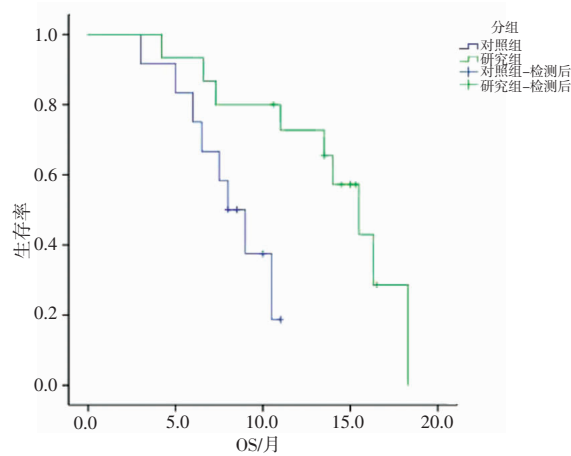


B. 21 外显子突变患者无进展生存期生存曲线

图 2 2 组患者中 19 外显子和 21 外显子突变患者的无进展生存时间情况



A. 19 外显子突变患者总体生存期生存曲线



B. 21 外显子突变患者总体生存期生存曲线

图 3 2 组患者中 19 外显子和 21 外显子突变患者的总体生存期情况

现继发性耐药的时间为 10 个月左右^[5-6]。EGFR 和 VEGF 有共同的下游信号传导途径,基础实验证实联合阻断 VEGFR 和 EGFR 信号传导途径能够克服 EGFR 抑制剂的原发或获得性耐药,推测肿瘤的血管发生与耐药有关^[16-17]。

一项来自日本的随机多中心、Ⅱ期研究比较了吉非替尼单药和吉非替尼联合贝伐单抗治疗 EGFR 突变的、非鳞的 NSCLC 患者的疗效和安全性^[18]。该试验共招募 154 例患者,一组为吉非替尼 150 mg/d+贝伐单抗 15 mg/kg,每 3 周为 1 个周期,另一组为单药吉非替尼 150 mg/d,均为一线治疗直到疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。结果显示,吉非替

尼联合贝伐单抗和吉非替尼单药组的 PFS 分别为 16.0 个月 (95%CI=13.9~19.1) 和 9.7 个月 (95%CI=5.7~11.1) (风险比 0.54, $P<0.05$)。吉非替尼联合贝伐单抗组提高了 DCR[74(99%)vs. 68(88%), $P<0.05$]。该项研究表明,吉非替尼联合贝伐单抗对 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌患者的 PFS 明显长于单用吉非替尼的患者,所以针对 EGFR 和 VEGF 的药物可能有协同效应,增加了临床疗效。

一般情况下,促血管生成因子和抑制血管生成因子处于相互平衡状态。肿瘤发生时,促血管生成的作用大于抑制血管生成的作用,从而促使新生血管生成。因此,增加抑制血管生成的要素可使血管

退缩,最终达到肿瘤消退的目的。然而,不恰当的剂量和不恰当的给药时机也可能导致肿瘤血管收缩过高,降低氧气和药物输送速度,并降低放疗和化疗的疗效。因此,只有选择了合适的药物剂量和给药时机才能在血管正常化和过度退缩之间找到平衡。本研究在吉非替尼用药前 3 d 开始使用恩度,结果显示无论是 19 外显子还是 21 外显子突变的患者,研究组的 PFS、OS 较对照组均明显延长。这一结果提示抗血管生成药物恩度联合 EGFR-TKI 将可能进一步提高 EGFR 19 外显子、21 外显子阳性突变的晚期非小细胞肺癌患者的疗效,为延长 EGFR 突变患者的生存时间具有重要的理论意义和应用价值。本研究应用的抗血管生成药物恩度是我国开发的药物,价格比国外同类产品便宜,可以给患者减轻经济负担。而且恩度安全性更高,可以提高患者的依从性。

综上所述,吉非替尼与恩度联合一线治疗 EGFR 突变阳性晚期肺腺癌,可有效提高临床疗效,延长患者生存期,降低相关肿瘤标志物水平,同时不会增加药物不良反应率,其安全性较高,值得在晚期非小细胞肺癌的一线治疗中推广。

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJ, et al. First line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. *Oncol Targets Ther*, 2019, 12: 1413-1421.
- [3] Tang X, Jiang J, Zhu J, et al. HOXA4-regulated miR-138 suppresses proliferation and gefitinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Genet Genomics*, 2019, 294(1): 85-93.
- [4] Zhang W, Wei Y, Yu D, et al. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for east Asian populations with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 780.
- [5] Gao G, Ren S, Li A, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): E822-E829.
- [6] 巩晓瑞,马 锐. EGFR-TKI 耐药的分子机制及耐药后治疗策略[J]. 癌症进展, 2014, 12(2): 134-139.
- [7] Rosell R. What new therapeutic targets exist for EGFR-mutant NSCLC[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1184-1185.
- [8] 苏建淳,张国义,卢秋霞,等. 恩度联合放疗治疗老年晚期鼻咽癌患者疗效及其对 VEGF 与 VEGFR-2 及 TSP-1 的影响[J]. 中国耳鼻喉咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(1): 87-91.
- [9] Xue SL, He L, Zhang X, et al. Expression of Jagged1/Notch3 signaling pathway and their relationship with the tumor angiogenesis in TNBC[J]. *Arch Med Res*, 2017, 48(2): 169-179.
- [10] He L, Zhao CF, Li YX, et al. Antiangiogenic effects of recombinant human endostatin in lung cancers[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 79-86.
- [11] 何 朗,孙永红,刘 康,等. Rh-Endostatin 作用肺癌血管正常化时相与 CA9 表达的关系初探[J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(3): 342-346.
- [12] 何 朗,孙永红,蒋 莉,等. Rh-Endostatin 与肿瘤血管正常化时相的关系初探[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(19): 1291-1296.
- [13] 吴 迅,何 朗. 重组人血管内皮抑素时间窗研究进展[J]. 西部医学, 2017, 29(12): 1777-1780.
- [14] 陈 红,何 朗. Rh-Endostatin 抗血管生成及与其他疗法联合抗肿瘤的研究进展[J]. 西部医学, 2016, 28(6): 885-888.
- [15] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识(2016 版)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(4): 217-220.
- [16] Li L, Yang SLX, Song LJ, et al. An endogenous vaccine based on fluorophores and multivalent immunoadjuvants regulates tumor micro-environment for synergistic photothermal and immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(3): 860-873.
- [17] Stefano I, Stefan W, Wolfgang MK. Uncovering metabolic effects of anti-angiogenic therapy in tumors by induced metabolic bioluminescence imaging[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1464: 175-184.
- [18] Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1236-1244.

(责任编辑:周一青)