

· 论著 ·

# 奥希替尼治疗EGFR-TKI耐药晚期肺腺癌患者疗效及对血清CEA、VEGF水平的影响

何晓文<sup>1,\*</sup> 张 蕾<sup>1</sup> 卢帅伟<sup>1</sup> 李开妍<sup>2</sup>

1.三门峡市中心医院药学部 (河南 三门峡 472000)

2.河南科技大学基础医学与法医学院 (河南 洛阳 471000)

**【摘要】目的** 探讨奥希替尼治疗表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药晚期肺腺癌的疗效及对血清CEA、VEGF水平的影响。**方法** 回顾性选取2021年3月-2023年3月本院进行诊治的90例EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者,根据治疗方案的不同分为常规组(n=42,采用常规化疗方案)和奥希替尼组(n=48,采用奥希替尼治疗方案),两组患者均经治疗后完成3个月的随访,收集两组患者的临床相关资料,观察两组的临床疗效。记录两组患者治疗前后实验室相关指标:血清肿瘤标志物[糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)及细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)]和血管生长因子[血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)]水平,观察两组患者治疗前后生存质量变化[生命质量测定量表(QLQ-C30)]及患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 奥希替尼组的总临床有效率为89.58%,明显高于常规组的68.05%( $\chi^2=5.904$ ,  $P=0.015$ );治疗后,两组患者的CA125、CEA、Cyfra21-1水平均有明显下降( $P<0.05$ ),奥希替尼组患者的CA125、CEA、Cyfra21-1水平均低于常规组( $P<0.05$ );两组患者的VEGF、PDGF、bFGF水平均有明显下降( $P<0.05$ ),奥希替尼组患者的VEGF、PDGF、bFGF水平均低于常规组( $P<0.05$ );两组患者的生存质量各领域评分均有所上升( $P<0.05$ ),奥希替尼组患者的生存质量各领域评分均高于常规组( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率相较无差异(18.75% vs 16.67%)( $\chi^2=0.067$ ,  $P=0.796$ )。**结论** 奥希替尼治疗EGFR-TKI耐药晚期肺腺癌的临床疗效显著,可有效降低其CEA、VEGF水平,改善其生存质量,且不良反应风险小,可行临床推广。

**【关键词】** 奥希替尼; 晚期肺腺癌; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶; 基因突变

**【中图分类号】** R734.2

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.020

## Curative Effect of Osimertinib and Its Influences on Levels of Serum CEA and VEGF in Patients with EGFR-TKI Resistance Advanced Lung Adenocarcinoma

HE Xiao-wen<sup>1,\*</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, LU Shuai-wei<sup>1</sup>, LI Kai-yan<sup>2</sup>.

1. Pharmacy Department of Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia 472000, Henan Province, China

2. School of Basic Medicine and Forensic Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To explore the curative effect of osimertinib and its influences on levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI)-resistance advanced lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 90 patients with EGFR-TKI resistance advanced lung adenocarcinoma treated in the hospital were retrospectively enrolled between March 2021 and March 2023. According to different treatment regimens, they were divided into routine group (n=42, routine chemotherapy regimen) and osimertinib group (n=48, osimertinib). The patients in both groups were followed up for 3 months after treatment. The clinical data of patients were collected, and the clinical curative effect was observed. The laboratory related indexes in the two groups were recorded in the two groups: including serum tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), CEA, cytokeratin 19 fragment (Cyfra21-1)] and vascular growth factors [vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (bFGF)]. The changes in quality of life [quality of life-core 30 (QLQ-C30)] before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions during treatment in the two groups were observed. **Results** The total clinical response rate of osimertinib group was significantly higher than that of routine group (89.58% vs 68.05%,  $\chi^2=5.904$ ,  $P=0.015$ ). After treatment, levels of CA125, CEA and Cyfra21-1 in both groups were significantly decreased ( $P<0.05$ ), which were lower in osimertinib group than routine group ( $P<0.05$ ), and levels of VEGF, PDGF and bFGF were also significantly decreased ( $P<0.05$ ), which were lower in osimertinib group than routine group ( $P<0.05$ ). The quality of life scores in both groups were increased ( $P<0.05$ ), which were higher in osimertinib group than routine group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (18.75% vs 16.67%,  $\chi^2=0.067$ ,  $P=0.796$ ). **Conclusion** Osimertinib has significant clinical efficacy in the treatment of EGFR-TKI resistant advanced lung adenocarcinoma, which can effectively reduce the levels of CEA and VEGF, improve the quality of life, and the risk of adverse reactions is small, so it is feasible to be clinically promoted.

**Keywords:** Osimertinib; Advanced Lung Adenocarcinoma; Epidermal Growth Factor Receptor; Tyrosine Kinase; Gene Mutation

肺腺癌是肺癌的一种,属于非小细胞癌,在女性患者和不吸烟患者中常见<sup>[1-2]</sup>。病灶起源于支气管黏膜上皮和粘液腺,早期无特异性表现,淋巴转移多发生较晚,因而大部分肺腺癌确诊时已是晚期,且有50%以上的腺癌患者有表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的表现<sup>[3-4]</sup>。对于此类患者,临床多采用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),有利于患者生存期延长,现已成为靶向治疗的一线个性化化疗药物。常见的一代EGFR-TKI有厄洛替尼、吉非替尼等,有较好的临床疗效<sup>[5]</sup>。但临床实践发现,部

分晚期肺腺癌患者在使用一代EGFR-TKI一段时间后易产生耐药性,影响临床疗效的同时给后续治疗也增加了一定的难度,对患者的生存质量不利<sup>[6]</sup>。报道显示<sup>[7]</sup>,一代EGFR-TKI产生耐药性的主要机制是T790m基因突变。奥希替尼属于第三代EGFR-TKI,可作用于T790m基因突变患者<sup>[8]</sup>,较一代更具临床优势。因此,本研究将奥希替尼应用于本院一代EGFR-TKI耐药后的晚期肺腺癌患者中,观察其临床疗效及安全性,为临床补充循证依据。

**【第一作者】** 何晓文,男,中级职称,主要研究方向:临床药学。E-mail: hexiaowenboy@163.com

**【通讯作者】** 何晓文

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究符合医学研究相关伦理，获取院伦理委员会审核通过，回顾性选取2021年3月-2023年3月本院进行诊治的90例EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者，根据治疗方案的不同分为常规组(n=42)和奥希替尼组(n=48)，常规组男15例，女27例；年龄42~76岁，平均(58.98±7.88)岁；病理分期：IIIB期17例，IV期25例。奥希替尼组，男20例，女28例，年龄43~76岁，平均(59.47±7.65)岁；病理分期：IIIB期15例，IV期33例。两组患者临床一般资料(年龄、性别、病理分期)相比无明显差异(P>0.05)。

纳入标准：经组织学、影像学联合确诊为晚期肺腺癌；且经基因检测存在T790M突变者；肺部病灶可行影像学手段测量者。排除标准：在接受此次治疗前3个月接受过其他治疗方案者；合并其他类型肿瘤者；临床资料缺失者；未完成治疗者或治疗过程中依从性不高者。

**1.2 治疗方法** 两组患者均接受营养支持等对症治疗。常规组患者采用常规化疗方案：即顺铂(齐鲁制药有限公司，国药准字H37021357)，20mg/支联合培美曲塞(国药准字H20184131，扬子江药业集团有限公司，0.2g/瓶)。于化疗第1天，将培美曲塞用5%葡萄糖注射液溶解后，静脉滴注(500 mg/m<sup>2</sup>，>10 min)，每21 d为一个疗程。每3~4周1次，将顺铂用5%葡萄糖注射液溶解后，静脉滴注(80 mg/m<sup>2</sup>)，在联合用药时，先注射培美曲塞，待培美曲塞注射结束后的30min再给予顺铂滴注。

奥希替尼组患者采用奥希替尼治疗：给予患者甲磺酸奥希替尼片(注册证号 H20170167，瑞典AstraZeneca AB，80mg/片)口服，每日1片。两组患者均治疗至有疾病进展，随访3个月。

**1.3 观察指标** 收集两组患者治疗前后相关临床资料，包括治疗前、治疗3个月后肿瘤影像学指标、实验室相关指标，生存质量变化情况和不良反应发生情况。

**1.3.1 临床疗效评估** 参考WHO实体瘤疗效评估标准<sup>[9]</sup>，对比治疗前后病灶肿瘤影像：完全缓解：肿瘤完全消失且超过4周；部分缓解：肿瘤大小较治疗前缩小50%且保持4周；稳定：肿瘤大小较治疗前缩小30%~50%且保持4周；进展：有新的肿瘤病灶出现。临床肿瘤控制有效例=完全缓解+部分缓解+稳定例。

**1.3.2 实验室相关指标** 记录两组患者治疗前后血清肿瘤标志物[糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)及细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)]和血管生长因子[血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)]水平。均以患者空腹静脉血作为检测样本，离心分离血清(3500r/min，10min，半径8cm)，化学发光法检测血清CA125、CEA、Cyfra21-1水平，ELISA法检测血清VEGF、PDGF、bFGF水平。均由我院检验科专业检验技术人员严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.3.3 生存质量** 收集两组患者治疗前后生命质量测定量

表(QLQ-C30)<sup>[10]</sup>评估情况，QLQ-C30中含有30个条目，包含5个功能领域，3个症状领域、1个总体健康状况。总分30~126分。功能领域包括日常生活、情感、认知、生理以及社会；症状领域包括恶性呕吐、疲劳以及疼痛。分数越高，说明患者的生存质量越好。

**1.3.4 不良反应** 记录两组患者治疗期间胃肠反应、皮疹、肝功能损害和口腔炎等不良反应发生情况。

**1.4 统计学处理** 双人核对进行数据库的建立和整理，本次研究数据分析采用SPSS 21.0统计学软件，计量资料(年龄、实验室指标)，均经检验满足正态分布，以( $\bar{x} \pm s$ )表示，行独立样本t检验或配对t检验，用百分比(%)表示计数资料，组间差异行 $\chi^2$ 检验，P<0.05提示有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者临床疗效情况** 奥希替尼组的总临床有效率为89.58%，明显高于常规组的68.05%( $\chi^2=5.904$ , P=0.015)。见表1。

**2.2 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者血清肿瘤标志物水平变化** 奥希替尼组患者治疗前的CA125、CEA、Cyfra21-1水平与常规组比较均无明显差异(P>0.05)。治疗后，两组患者的CA125、CEA、Cyfra21-1水平均有明显下降(P<0.05)，奥希替尼组患者的CA125、CEA、Cyfra21-1水平均低于常规组(P<0.05)。见表2。

**2.3 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者血清血管生长因子水平变化** 奥希替尼组患者治疗前的VEGF、PDGF、bFGF水平与常规组比较均无明显差异(P>0.05)。治疗后，两组患者的VEGF、PDGF、bFGF水平均有明显下降(P<0.05)，奥希替尼组患者的VEGF、PDGF、bFGF水平均低于常规组(P<0.05)。见表3。

**2.4 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者生存质量变化** 奥希替尼组患者治疗前的生存质量各领域评分与常规组比较无明显差异(P>0.05)，治疗后，两组患者的生存质量各领域评分均有所上升(P<0.05)，奥希替尼组患者的生存质量各领域评分均高于常规组(P<0.05)。见表4。

**2.5 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者治疗的不良反应比较** 两组不良反应发生率相较无差异(18.75% vs 16.67%) ( $\chi^2=0.067$ , P=0.796)。见表5。

表1 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者临床疗效情况(n%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总临床有效率(%)
奥希替尼组	48	0(0.00)	30(62.50)	13(27.08)	5(10.42)	43(89.58)
常规组	42	0(0.00)	18(42.86)	11(26.19)	13(30.95)	29(68.05)
$\chi^2$						5.904
P						0.015

表2 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者血清肿瘤标志物水平变化

组别	例数	CA125(U/mL)		CEA(μg/mL)		Cyfra21-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
奥希替尼组	48	51.26±11.47	30.25±9.47*	11.24±0.56	6.48±0.44*	25.39±7.13	11.26±2.14*
常规组	42	50.98±10.16	36.25±8.97*	11.27±0.48	8.57±0.32*	24.94±6.29	14.58±1.93*
t		0.122	3.073	0.271	25.446	0.315	7.684
P		0.903	0.003	0.787	0.000	0.753	0.000

注：与治疗前比较\*P<0.05。

表3 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者血清血管生长因子水平变化(pg/mL)

组别	例数	VEGF		PDGF		bFGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
奥希替尼组	48	521.89±71.24	228.74±42.11*	2058.65±202.36	1326.58±224.17*	248.65±25.69	154.59±24.26*
常规组	42	519.90±60.85	265.29±33.67*	2084.26±194.68	1652.35±257.49*	252.87±31.41	171.25±19.67*
t		0.141	4.504	0.610	6.417	0.701	3.545
P		0.888	0.000	0.544	0.000	0.485	0.001

注：与治疗前比较\*P<0.05。

表4 两组EGFR-TKI耐药型晚期肺腺癌患者生存质量变化(分)

组别	例数	功能		症状		总体健康水平	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
奥希替尼组	48	51.24±5.18	71.33±6.25*	50.12±5.24	76.65±6.12*	47.14±3.58	69.21±5.12*
常规组	42	50.98±5.24	59.24±5.26*	49.98±6.12	60.12±5.26*	46.98±3.26	58.24±4.97*
t		0.236	9.849	0.117	13.641	0.220	10.280
P		0.814	0.000	0.907	0.000	0.826	0.000

注：与治疗前比较\*P<0.05。

表5 两组患者治疗的不良反应比较(n%)

组别	例数	胃肠反应	皮疹	肝功能损害	口腔炎	总不良反应发生率(%)
奥希替尼组	48	4	3	1	1	9(18.75)
常规组	42	3	2	1	1	7(16.67)
$\chi^2$						0.067
P						0.796

### 3 讨论

肺腺癌占肺癌总数的1/2，多见于女性和不吸烟患者，且年龄趋向于年轻。常见的临床表现为咯血、咳嗽、发热、胸痛等，晚期根据肿瘤的转移部位，可有不同的表现。对于恶性肿瘤的治疗方案多采取手术治疗，但由于肺腺癌早期无特异性表现，在临床确诊时多为晚期，此时手术治疗多无意义，因而为延长其生命周期，多采取全身治疗，如放化疗、免疫治疗、靶向治疗等，其中，以靶向治疗效果显著<sup>[11]</sup>。EGFR-TKI是治疗晚期肺腺癌患者的主要靶向药，且有研究显示其在治疗EGFR突变患者的疗效显著<sup>[12-13]</sup>，但在接受EGFR-TKI的患者产生耐药性的几率较高，对后续治疗带来一定的难度，影响临床疗效。既往研究已证实EGFR-TKI耐药机制中以T790m基因突变最为显著<sup>[14]</sup>。奥希替尼属于第三代EGFR-TKI，对T790m基因突变及EGFR敏感突变的效果较好。本研究将其与传统含铂化疗比较，结果显示，奥希替尼组的总临床有效率为明显高于常规组，与燕丽香等<sup>[15]</sup>研究结论部分一致，说明奥希替尼对治疗T790m基因突变者的临床疗效较好。分析其原因可能是，奥希替尼属于单氨基嘧啶小分子，与特定的EGFR突变(包含T790m基因突变)形式具有不可逆的结合特性，可有效抑制EGFR突变，诱导EGFR突变细胞降解，阻断信号传导，抑制癌细胞增长，提高临床疗效。

CA125、CEA、Cyfra21-1是临床常用肿瘤标志物，是临床常用来进行恶性肿瘤鉴别诊断、病情监测及疗效评价的指标<sup>[16-17]</sup>。VEGF、PDGF、bFGF均是机体内重要的血管生长因子，刺激着血管新生，参与着肺癌血管的再生和肿瘤的转移和生长，其水平变化在肺癌的发展中有着重要的意义<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示治疗后，两组患者的CA125、CEA、Cyfra21-1、VEGF、PDGF、bFGF水平均有明显下降，奥希替尼组患者的CA125、CEA、Cyfra21-1、VEGF、PDGF、bFGF水平均低于常规组。与朱颖等<sup>[20]</sup>研究结论部分一致，说明奥希替尼可有效抑制血清肿瘤因子、血管生长因子的表达，提高临床疗效。研究显示，治疗后，两组患者的生存质量各领域评分均有所上升，奥希替尼组患者的生存质量各领域评分均高于常规组，这一结果说明奥希替尼可改善患者的生存质量。研究显示，奥希替尼组患者的总不良反应发生率与常规组的相较无差异，结果提示奥希替尼的使用安全性较好，说明对于EGFR-TKI耐药晚期肺腺癌患者可采用奥希替尼治疗，不仅可有效提高临床疗效，且不良风险小。

综上所述，奥希替尼可治疗EGFR-TKI耐药晚期肺腺癌的临床疗效显著，可有效降低其CEA、VEGF水平，改善其生存质量，且不良反应风险小，可行临床推广。

### 参考文献

- [1] 梁宇, 侯和磊, 姜曼, 等. 中国年轻肺腺癌患者基因特点研究[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4): 239-246.
- [2] 张帆, 潘昭锦, 李利军, 等. 早期孤立性肺腺癌患者淋巴结转移风险因素及与PET-CT摄取的关系研究[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(001): 37-38
- [3] 陈威, 冯维志, 王刚. 肺腺癌MSCT征象与EGFR突变、Ki-67表达水平的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(7): 45-47, 69.
- [4] 肖兰, 闫思力, 许晚燕, 等. 人工智能辅助诊断系统预测肺腺癌表皮生长因子受体突变的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(3): 107-109.
- [5] 张帆, 颜娟, 张志林, 等. 酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌治疗中应用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(23): 99-102.
- [6] 王小艳, 汪睿. EGFR突变晚期非小细胞肺癌的一线治疗进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(4): 335-338, 362.
- [7] 姜俊, 任新玲. 非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药机制及应对策略研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(1): 63-69.
- [8] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexid in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
- [9] 丁婕, 戴旭, 孟孟, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9): 1150-1152.
- [10] 龚钰, 田婧汝, 陈盼, 等. 肺癌患者生活质量测定量表EORTCQLQ-C30, QLQ-BN20的中文版评价[J]. 护士进修杂志, 2020, 35(6): 490-494, 500.
- [11] Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer[J]. Surg Pathol Clin, 2020, 13(1): 17-33.
- [12] 范向辉, 王红旗, 梁永君. 一代EGFR-TKI联合同步放疗治疗EGFR-TKI耐药晚期肺腺癌患者的有效性和安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(20): 3616-3620.
- [13] 洪雅萍, 黄韵坚, 黄漳州, 等. EGFR突变的晚期非小细胞肺癌患者接受一代TKI靶向治疗的效果及预后预测因子分析[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(7): 624-634.
- [14] Kobayashi K, Naoki K, Ikemura S, et al. EP1.01-63 the usefulness of "serum" samples to detect EGFR T790M Mutation in EGFR-TKI-resistant non-small cell lung cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2019, 14(10): S936-S937.
- [15] 燕丽香, 孙红梅, 李源, 等. 奥希替尼治疗晚期T790M突变肺腺癌患者疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(4): 395-397.
- [16] 王亚楠, 张婷, 田娟, 等. 多种肿瘤标志物在肺癌与肺结核中的诊断及鉴别诊断[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(10): 1694-1700.
- [17] 余述风, 徐凌, 张爱莲. CEA CYFRA21-1 CA125 LDH联合检测在肺癌中的应用价值[J]. 安徽医学, 2022, 43(4): 419-422.
- [18] 张秀义, 许浩然, 景卫革, 等. 非小细胞肺癌组织VEGF p-Akt及PTEN的表达及临床意义[J]. 河北医学, 2019(10): 1598-1603.
- [19] 王玲, 杜倩宇, 王西勇. 安罗替尼联合化疗治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的疗效及对血清VEGF、bFGF、MMP-9水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(1): 39-43.
- [20] 朱颖, 潘建芳, 姜福仙, 等. 奥希替尼对晚期肺腺癌一线酪氨酸激酶抑制剂耐药患者的疗效及癌胚抗原、血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国基层医药, 2021, 28(9): 1359-1363.

(收稿日期: 2023-09-25)

(校对编辑: 韩敏求)