

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.002

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.002

吉非替尼联合培美曲塞及铂类延缓晚期肺癌耐药的临床研究

李嵘¹, 李桃²

(1. 德驭医疗马鞍山总医院肿瘤内科, 安徽 马鞍山 243000; 2. 南通市肿瘤医院肿瘤内科, 江苏 南通 226300)

[摘要] 目的: 探究吉非替尼联合化疗对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)(+)晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的疗效, 以及该治疗方案对肿瘤标志物的影响。方法: 本研究为回顾性研究, 选取2018年1月至2019年12月于南通市肿瘤医院就诊的90例EGFR(+)晚期NSCLC患者, 其中45例给予吉非替尼单药靶向干预的患者入选对照组, 45例给予吉非替尼+美曲塞二钠+顺铂干预的患者入选治疗组。治疗后, 比较两组的临床疗效、血清肿瘤标志物水平变化、生存情况、不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生情况。结果: 治疗组客观缓解率(objective remission rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)均显著高于对照组(73.3% vs 51.1%, 88.9% vs 71.1%, $P < 0.05$)。治疗组患者ADR发生率略高于对照组(51.1% vs 40.0%, $P = 0.29$)。治疗后, 两组患者癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、细胞角质蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)含量均显著低于治疗前($P < 0.05$)。治疗组的CEA、CA199、CYFRA21-1含量均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)均显著优于对照组[OS: (22.10±0.53)个月 vs (17.96±0.67)个月, PFS: (9.61±0.39)个月 vs (6.55±0.46)个月, $P < 0.05$]。EGFR19缺失患者的OS和PFS均显著优于21 L858R突变患者[OS: (21.63±0.69)个月 vs (18.70±0.71)个月, PFS: (9.14±0.46)个月 vs (7.22±0.45)个月, $P < 0.05$)。4个疗程结束后, 两组的CD3⁺、CD4⁺含量均显著提高, CD4⁺/CD8⁺显著上升, CD8⁺含量显著下降($P < 0.05$)。此外, 治疗组较对照组的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量均显著升高, 而CD8⁺的含量更低($P < 0.05$)。结论: 吉非替尼联合化疗对EGFR(+) NSCLC患者的疗效确切, 能够有效抑制病情的发展, 提升患者免疫功能, 降低血清肿瘤标志物水平, 改善生存情况, 并未增加严重ADR, 值得临床推广。

[关键词] EGFR突变; 吉非替尼; 非小细胞肺癌; 肿瘤标志物

Clinical study of gefitinib combined with pemetrexed and platinum to delay drug resistance in advanced lung cancer

LI Rong¹, LI Tao²

(1. Department of Medical Oncology, Maanshan General Hospital of Ranger-Duree Healthcare, Maanshan Anhui 243000;

2. Department of Medical Oncology, Nantong Tumor Hospital, Nantong Jiangsu 226300, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of a treatment regimen (gefitinib + chemotherapy) in patients with

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-17

通信作者 (Corresponding author): 李桃, Email: ggmlt163@163.com

基金项目 (Foundation item): 南通市科技局指定令性计划课题 (MS12020046)。This work was supported by the Nantong Municipal Science and Technology Bureau Designated Mandatory Planning Subject, China (MS12020046).

epidermal growth factor receptor (EGFR)(+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and investigate the effect of the treatment on tumor markers. **Methods:** A total of 90 patients with EGFR(+) advanced NSCLC treated in Nantong Tumor Hospital from January 2018 to December 2019 were selected. Among them, 45 patients receiving gefitinib single-drug targeted intervention were included in a control group, and 45 patients receiving gefitinib, metrexed disodium, and cisplatin intervention were included in a treatment group. After treatment, the clinical efficacy, changes of serum tumor markers, survival and incidence of adverse drug reaction (ADR) were compared between the 2 groups. **Results:** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) of the treatment group were significantly higher than those of the control group (73.3% vs 51.1%, 88.9% vs 71.1%, $P<0.05$). The incidence of ADR was slightly higher in the treatment group than that in the control group (51.1% vs 40.0%, $P=0.29$). After treatment, the contents of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in the 2 groups were significantly lower than that before treatment ($P<0.05$). In addition, the average CEA, CA199 and CYFRA21-1 contents in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in the treatment group were significantly better than those in the control group [OS: (22.10±0.53) months vs (17.96±0.67) months, PFS: (9.61±0.39) months vs (6.55±0.46) months, $P<0.05$]. Patients with EGFR19 deletion had significantly better OS and PFS than those with 21 L858R mutation [OS: (21.63±0.69) months vs (18.70±0.71) months, PFS: (9.14±0.46) months vs (7.22±0.45) months, $P<0.05$]. After 4 courses of treatment, the content of CD3⁺ and CD4⁺ was significantly increased, the ratio of CD4⁺ to CD8⁺ was significantly increased, and the content of CD8⁺ was significantly decreased ($P<0.05$). In addition, compared with the control group, the content of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ was significantly higher in the treatment group, while the content of CD8⁺ was lower ($P<0.05$). **Conclusion:** Gefitinib combined with chemotherapy has a definite effect on patients with EGFR(+) advanced NSCLC, which can effectively inhibit the development of the disease, improve the immune function of patients, reduce the level of tumor markers in serum, and improve survival without increasing serious ADR. Therefore, it is worthy of clinical promotion and application.

Keywords EGFR mutation; gefitinib; non-small cell lung cancer; tumor marker

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型,近年来基因组分析不断发展,为患者的靶向治疗提供了更多选择^[1]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变是NSCLC中第2常见的致癌驱动因素,EGFR家族几乎在哺乳动物的每个细胞中表达,并将微环境的信号转导到细胞中。细胞中的每个过程,包括增殖、存活、迁移和分化,细胞和组织的形态发生都有ErbB受体的信号转导参与^[2]。由此可见,EGFR相关通路在肿瘤学领域是一个潜力靶点。

吉非替尼是一种口服活性选择性的EGFR抑制剂。在III期临床实验中,吉非替尼对特定患者群体的无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和生活质量有益。在EGFR突变患者的亚组中,吉非替尼对PFS、客观缓解率(objective remission rate, ORR)的影响显著,大多数不良反应(adverse drug

reaction, ADR),如皮疹、皮肤干燥和腹泻,严重程度为轻度至中度,是可逆的^[3]。在肺癌中,杨鹏^[4]在常规化疗方案的基础上,联合吉非替尼治疗可显著提高临床缓解率、临床控制率和有效降低患者血清肿瘤标志物水平,并且可显著改善生存情况。对于吉非替尼+美曲塞二钠+顺铂治疗方案的具体疗效,目前少见研究报道。本研究拟探讨吉非替尼联合化疗对EGFR(+)晚期NSCLC患者的疗效以及对肿瘤标志物水平的影响,以期EGFR(+)的晚期NSCLC患者的精准化、个性化治疗提供临床资料和证据。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2018年1月至2019年12月于南通市肿瘤医院就诊的90例EGFR(+)晚期NSCLC患者,其中

45例给予吉非替尼单药靶向干预的患者入选对照组, 45例给予吉非替尼+美曲塞二钠+顺铂干预的患者入选治疗组。纳入标准: 1)经组织和/或细胞学确诊、既往未接受抗肿瘤系统治疗的IIIB/IV期NSCLC患者, 且肿瘤类型为腺癌; 2)经基因组分析为EGFR(+), 方法包括组织行ARMS法或NGS法; 3)不符合手术适应证, 卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)≥70分; 4)生存期>3个月且无用药禁忌。排除标准: 1)存在严重的造血系统疾病; 2)伴有心、肾功能不全; 3)伴有其他恶性肿瘤; 4)近期接受过放化疗。本研究获得南通市肿瘤医院医学伦理委员会审批(No.2019-013)。

1.2 治疗方法

对照组采用吉非替尼(齐鲁制药有限公司, 每日250 mg)口服治疗。治疗组在对照组治疗基础上联合培美曲塞二钠(江苏豪森药业集团有限公司, 剂量为500 mg/m²)和顺铂(齐鲁制药有限公司, 剂量为75 mg/m²)行静脉滴注治疗。21 d为一个疗程, 治疗维持4周期。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 疗效评价

采用实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1评价疗效, 具体为: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progress disease, PD)。ORR=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD), 疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)。

1.3.2 血清肿瘤标志物水平

采集两组患者治疗前和治疗4个疗程后空腹时静脉血5 mL, 于恒温水浴箱中静置1 h后行离心分离(转速3 000 r/min, 离心半径3 cm, 时间5 min); 后于-20 ℃环境下取上层清液保存待检。采用电化学发光免疫分析法检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、细胞角质蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)水平。

1.3.3 T淋巴细胞亚群

检测全部患者治疗前、治疗4个疗程后T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)变化, 采用流式细胞仪(美国Becton-Dickinson公司)

检测。

1.3.4 免疫球蛋白

采用免疫透射比浊法检测两组患者治疗前、治疗4个疗程后的免疫球蛋白指标, 包括IgA、IgG和IgM。

1.3.5 其余指标

采用复诊方式进行, 影像学及相关血清指标评估, 记录全部患者的PFS、OS。失访者考虑为删失, PFS计算至最后1次评估有效的时间, OS计算至最后1次随访时间。

ADR采用不良事件通用术语评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0进行评估。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行分析。临床疗效、患者临床病理特征及ADR以例(%)表示并采用 χ^2 检验比较; 血清肿瘤标志物水平以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示并采用 t 检验。生存分析采用Kaplan-Meier法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

患者基线资料详见表1。本研究所有患者无失访并且可评价疗效。治疗组: CR 8例(17.8%), PR 25例(55.5%), SD 7例(15.6%), PD 5例(11.1%); 对照组: CR 2例(4.4%), PR 21例(46.7%), SD 9例(20.0%), PD 13例(28.9%)。治疗组ORR、DCR均显著高于对照组(73.3% vs 51.1%, 88.9% vs 71.1%, 均 $P<0.05$; 表2)。

2.2 ADR 发生情况

两组患者的ADR主要为腹泻、皮疹等。治疗组患者ADR发生率为51.1%, 高于对照组患者的40.0%, 但差异无统计学意义($\chi^2=1.12$, $P=0.29$; 表3)。

2.3 血清肿瘤标志物水平比较

治疗前, 两组患者各肿瘤标志物水平比较均无明显差异(均 $P>0.05$)。治疗后, 两组患者CEA、CA199、CYFRA21-1含量均显著低于治疗前(均 $P<0.05$), 此外治疗组的CEA、CA199、CYFRA21-1含量均明显低于对照组(均 $P<0.05$, 表4)。

表1 基线资料

Table 1 Baseline data

| 病例特征 | 治疗组 | 对照组 | χ^2 | P |
|------------|-----|-----|----------|-------|
| 性别 | | | 0.045 | 0.832 |
| 男 | 25 | 24 | | |
| 女 | 20 | 21 | | |
| 年龄/岁 | | | 0.067 | 0.796 |
| <60 | 35 | 36 | | |
| ≥60 | 10 | 9 | | |
| 分期 | | | 0.047 | 0.829 |
| IIIB | 18 | 17 | | |
| IV | 27 | 28 | | |
| EGFR外显子 | | | 0.045 | 0.832 |
| 19缺失 | 20 | 19 | | |
| 21 L858R突变 | 25 | 26 | | |
| 吸烟情况 | | | 0.207 | 0.649 |
| 从未 | 13 | 15 | | |
| 吸烟史 | 32 | 30 | | |
| ECOG PS | | | 0.179 | 0.673 |
| 0 | 25 | 23 | | |
| 1 | 20 | 22 | | |
| 中枢转移 | | | 0.190 | 0.664 |
| 是 | 18 | 16 | | |
| 否 | 27 | 29 | | |

表2 两组患者临床疗效比较(n=45)

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the 2 groups (n=45)

| 组别 | CR/例 | PR/例 | SD/例 | PD/例 | ORR/[例(%)] | DCR/[例(%)] |
|----------|------|------|------|------|------------|------------|
| 治疗组 | 8 | 25 | 7 | 5 | 33 (73.3) | 40 (88.9) |
| 对照组 | 2 | 21 | 9 | 13 | 23 (51.1) | 32 (71.1) |
| χ^2 | | | | | 4.73 | 4.44 |
| P | | | | | 0.03 | 0.035 |

表3 ADR发生情况(n=45)

Table 3 Occurrence of ADR (n=45)

| 组别 | 腹泻/例 | 皮疹/例 | 肝功能异常/例 | 间质性肺炎/例 | 结膜炎/例 | 贫血/例 | 血小板减少/例 | 总发生率/% |
|----------|------|------|---------|---------|-------|------|---------|--------|
| 对照组 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 40.0 |
| 治疗组 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 3 | 3 | 51.1 |
| χ^2 | | | | | | | | 1.12 |
| P | | | | | | | | 0.29 |

2.4 T 淋巴细胞亚群含量变化

4个疗程结束后, 两组的CD3⁺、CD4⁺含量均显著提高, CD4⁺/CD8⁺显著上升, CD8⁺含量显著下降($P<0.05$)。此外, 治疗组较对照组的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量均显著升高, 但CD8⁺的含量更低($P<0.05$, 表5)。

2.5 免疫球蛋白

治疗前, 两组各免疫球蛋白水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗后, 治疗组患者的免疫球蛋白指标均高于对照组(均 $P<0.05$, 表6)。

2.6 两组患者生存分析

治疗组与对照组OS分别为(22.10±0.53)个月(95%CI: 21.05~23.14)与(17.96±0.67)个月(95%CI: 16.65~19.28), 差异有统计学意义($P=0.0006$); 治疗组与对照组PFS分别为(9.61±0.39)个月(95%CI: 8.85~10.37)与(6.55±0.46)个月(95%CI: 5.68~7.42), 差异有统计学意义($P=0.0001$, 图1)。

2.7 不同 EGFR 基因突变类型患者生存分析

EGFR19缺失与21 L858R突变OS分别为(21.63±0.69)个月(95%CI: 20.29~22.98)与(18.70±0.71)个月(95%CI: 17.32~20.09), 差异有统计学意义($P=0.0103$, 图3); EGFR19缺失与21 L858R突变PFS分别为(9.14±0.46)个月(95%CI: 8.24~10.03)与(7.22±0.45)个月(95%CI: 6.34~8.10), 差异有统计学意义($P=0.0346$, 图2)。

表4 血清肿瘤标志物水平变化($n=45$)Table 4 Changes in serum tumor markers ($n=45$)

| 组别 | CEA/(ng·mL ⁻¹) | | CA199/(U·mL ⁻¹) | | CYFRA21-1/(U·mL ⁻¹) | |
|----------|----------------------------|------------|-----------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 治疗组 | 13.5 ± 1.4 | 5.8 ± 1.3* | 99.98 ± 9.8 | 30.21 ± 6.68* | 24.05 ± 5.01 | 7.48 ± 2.18* |
| 对照组 | 13.0 ± 1.5 | 9.1 ± 1.4* | 98.69 ± 10.6 | 52.25 ± 9.11* | 24.45 ± 5.43 | 13.86 ± 3.08* |
| <i>t</i> | 1.635 | 11.59 | 0.5994 | 13.09 | 0.3632 | 11.34 |
| <i>P</i> | 0.1057 | <0.0001 | 0.5504 | <0.0001 | 0.7173 | <0.0001 |

与本组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Compared with before treatment, * $P<0.05$.

表5 T淋巴细胞亚群含量变化($n=45$)Table 5 Changes of T lymphocyte subsets ($n=45$)

| 组别 | CD3 ⁺ /% | | CD4 ⁺ /% | | CD8 ⁺ /% | | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /% | |
|----------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------------------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 治疗组 | 52.32 ± 4.19 | 72.08 ± 6.38* | 32.05 ± 3.46 | 40.65 ± 4.56* | 32.08 ± 4.67 | 25.26 ± 4.04* | 0.84 ± 0.16 | 1.68 ± 0.32* |
| 对照组 | 52.18 ± 4.16 | 56.20 ± 4.45 | 32.26 ± 3.33 | 31.03 ± 3.66 | 32.19 ± 4.62 | 32.48 ± 4.89 | 0.82 ± 0.19 | 0.98 ± 0.18 |
| <i>t</i> | 0.1591 | 13.69 | 0.293 | 11.04 | 0.112 | 7.636 | 0.540 | 12.79 |
| <i>P</i> | 0.8740 | <0.0001 | 0.770 | <0.0001 | 0.911 | <0.0001 | 0.591 | <0.0001 |

与本组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Compared with before treatment, * $P<0.05$.

表6 免疫球蛋白水平变化($n=45$)Table 6 Changes of immunoglobulin levels ($n=45$)

| 组别 | IgG/(g·L ⁻¹) | | IgM/(g·L ⁻¹) | | IgA/(g·L ⁻¹) | |
|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 治疗组 | 7.98 ± 0.80 | 5.34 ± 0.50 | 1.82 ± 0.16 | 1.65 ± 0.15 | 1.50 ± 0.12 | 1.33 ± 0.10 |
| 对照组 | 7.83 ± 0.78 | 5.02 ± 0.49 | 1.85 ± 0.18 | 1.46 ± 0.16 | 1.53 ± 0.14 | 1.18 ± 0.12 |
| <i>t</i> | 0.901 | 3.067 | 0.836 | 5.811 | 1.091 | 6.442 |
| <i>P</i> | 0.370 | 0.003 | 0.406 | <0.0001 | 0.278 | <0.0001 |

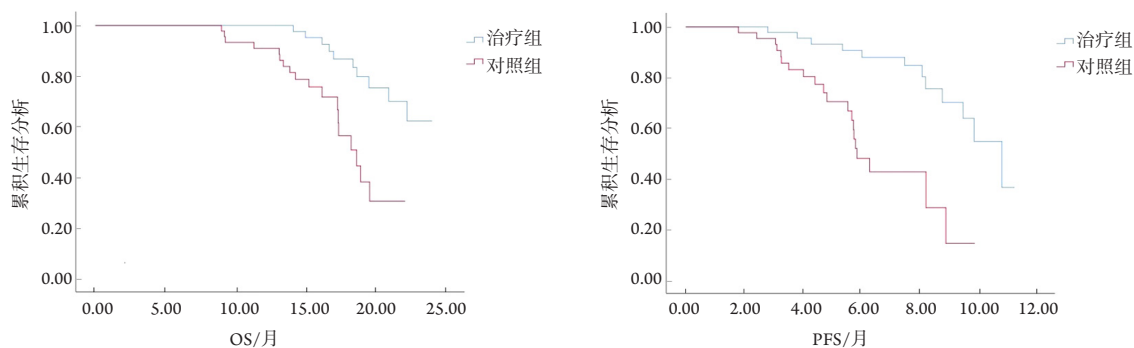


图1 两组患者的OS、PFS生存曲线

Figure 1 OS and PFS survival curves of patients in the 2 groups

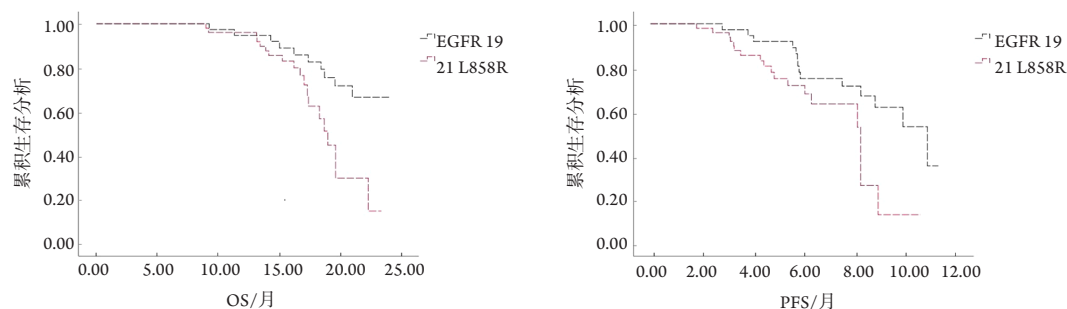


图2 不同EGFR基因突变类型患者的OS、PFS

Figure 2 OS and PFS of patients with different EGFR gene mutation types

3 讨论

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤,随着空气污染程度等日益严重,其发病率也处于上升趋势。其中约70%的患者确诊时已经处于疾病晚期(IIIB/IV期)。肺癌中大部分患者为NSCLC,又可根据病理分为鳞癌、腺癌及大细胞肺癌3种常见类型及其他少见病理类型^[5-6]。中国NSCLC患者中EGFR基因突变阳性率为40%左右,国内外权威指南推荐一线使用EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗EGFR突变阳性的晚期NSCLC。现阶段,随着靶向治疗技术的快速发展,以吉非替尼为主的一代靶向药物治疗患者平均PFS为10个月,根据基线突变情况将患者进一步分层,仅存在EGFR敏感突变患者平均PFS可达13个月,EGFR合并TP53突变患者为9.5个月。进一步研究发现30%含有EGFR敏感突变的肺癌患者对于EGFR-TKI靶向治疗天然不敏感,这种情况称为原发性耐药,即接受TKI药物治疗后3个月内病情进展。除基因变异外,免疫微环境也与EGFR-TKI疗效相关,有研究^[7]指出EGFR信号通路与PD-L1有关。在EGFR-TKIs获得性耐药的肺癌患者中发现PD-L1明显高表达^[8]。故临床实践中,单一用药耐药性较差,如何采用合理的联合治疗,改善患者机体免疫功能及肿瘤标志物,显得尤为重要^[9]。

培美曲塞作为多靶点抗叶酸药物,由于其有效性和轻微毒性,与铂类联合应用于晚期NSCLC一线治疗^[10]。对培美曲塞作用机制的研究^[11]表明:它能够抑制细胞自噬并诱导癌细胞凋亡。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)在肿瘤患者体内免疫内环境的刺激下可大量增殖并参与肿瘤的免疫耐受和逃逸;调节性T细胞可抑制机体抗肿瘤效应,促进肿瘤的发生和生

长。培美曲塞联合铂类能够通过抑制MDSC和Treg细胞的活性和数量,改善机体的免疫状态,增强机体抗肿瘤免疫,抑制肿瘤的生长和转移,理论上可作用于肿瘤微环境延缓EGFR-TKI原发耐药的发生。

近年来,有研究者在常规的化疗方案上联合吉非替尼治疗,获得不错疗效,例如丘蕾^[12]应用吉非替尼与顺铂联合治疗晚期肺癌,结果显示抗肿瘤效果显著优于单一用药。一项来自日本的随机多中心研究^[13]也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NSCLC患者的疗效与安全性,结果表明:吉非替尼联合用药的EGFR突变阳性的NSCLC患者的PFS明显长于单用吉非替尼的患者。以上研究结果与本研究结果相一致,本研究结果显示:治疗组与对照组的ORR分别为73.3%与51.1%($\chi^2=4.73$, $P=0.03$);两组DCR分别为88.9%与71.1%($\chi^2=4.44$, $P=0.035$),差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组的ADR发生率稍高于对照组($P>0.05$)。治疗组患者PFS和OS显著高于对照组。

为了进一步探讨吉非替尼联合美曲塞二钠和顺铂治疗不同EGFR基因突变类型患者的预后情况,本研究进一步对EGFR19缺失患者和21 L858R突变患者进行了生存分析,结果表明:EGFR19缺失患者的PFS和OS均显著优于21 L858R突变患者。提示EGFR19缺失的NSCLC晚期患者更容易在该治疗方案中获益。血清肿瘤标志物CA199、CEA、CYFRA21-1的水平也反映肿瘤负荷和治疗方案的疗效^[14-16]。治疗前,两组各肿瘤标志物水平相差不明显($P>0.05$),治疗后,两组患者CEA、CA199、CYFRA21-1水平显著下降($P<0.05$),且治疗组各指标水平较对照组显著降低($P<0.05$),进一步证实该治疗方案减小肿瘤负荷,疗效确切。

肿瘤免疫微环境对TKI治疗的疗效预测以及预

后判断也具有重要作用。研究^[17]显示: EGFR敏感突变NSCLC患者癌细胞对EGFR通路高度依赖, 细胞存活主要取决于EGFR基因通路的信号转导, 使得其余突变基因通路处于相对失活状态, 这解释了为何EGFR+NSCLC患者肿瘤突变负荷低于EGFR野生型NSCLC患者, 从而难以产生具有免疫原性的抗原肽。因此, 在使用EGFR-TKI的肿瘤患者中检测患者体内的免疫抑制细胞, 能够有效反映患者的免疫状态和靶向治疗效果, 免疫微环境检测中, T淋巴细胞亚群作为细胞免疫功能检测的重要指标, 对于评估EGFR敏感突变的NSCLC患者疗效及预后具有重要意义^[18], 通过动态检测相关免疫指标比例, 可以评估患者的免疫状态, 临床中靶向联合化疗可起到协同作用。

本研究结果显示治疗4个疗程后, 两组的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量较治疗前均明显升高, CD8⁺含量明显降低($P<0.05$)。另外, 治疗组较对照组的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量均显著升高, 但CD8⁺的含量降低($P<0.05$)。这表明吉非替尼联合美曲塞二钠和顺铂治疗NSCLC患者可提升其免疫功能; 联合治疗后, 肺癌患者体内的免疫抑制状态已经有较大的缓解, 肿瘤的生长也被有效延缓, 对判断预后有一定的作用。除此之外, 两组的ADR发生率相差无明显, 表明该治疗方案安全可用。

吉非替尼联合化疗对EGFR(+)NSCLC患者的疗效确切, 能够延缓耐药的发生, 有效抑制病情的发展, 提升患者免疫功能, 降低血清肿瘤标志物水平, 改善生存情况, 且并未增加严重ADR, 值得临床推广应用。

参考文献

- 徐海峰, 董宇超, 秦浩, 等. 吉非替尼靶向治疗对非小细胞肺癌患者表皮生长因子及免疫功能的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1276-1280.
XU Haifeng, DONG Yuchao, QIN Hao, et al. Effects of gefitinib targeted therapy on epidermal growth factor and immune function in patients with non-small cell lung cancer[J]. Hebei Medicine, 2019, 25(8): 1276-1280.
- 王明芳, 张文剑, 许继映, 等. 表皮生长因子受体基因突变对非小细胞肺癌脑转移患者生存期的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(7): 2627-2632.
WANG Mingfang, ZHANG Wenjian, XU Jiying, et al. Effect of epidermal growth factor receptor gene mutation on survival time of non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. Genomics and Applied Biology, 2017, 36(7): 2627-2632.
- Cardoso E, Csajka C, Schneider MP, et al. Effect of adherence on pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of oral targeted anticancer drugs[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(1): 1-6.
- 杨鹏. 吉非替尼小分子靶向治疗联合化疗治疗晚期肺癌的疗效及对肿瘤标志物的影响[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(20): 77-79.
YANG Peng. Efficacy of gefitinib small molecule targeted therapy combined with chemotherapy in the treatment of advanced lung cancer and its impact on tumor markers[J]. China's Naturopathy, 2019, 27(20): 77-79.
- 申宇嘉, 傅小龙. 非小细胞肺癌发生、发展过程中免疫微环境变化及其临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(11): 1115-1125.
SHEN Yujia, FU Xiaolong. Research progress of immune contexture in tumorigenesis, progression and prognostic relevance of non-small cell lung cancer[J]. China Oncology, 2021, 31(11): 1115-1125.
- 李琦, 罗天友, 吕发金, 等. 能谱CT定量分析在确定非小细胞肺癌病理类型中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(4): 257-261.
LI Qi, LUO Tianyou, LÜ Fajin, et al. The value of quantitative analysis with spectral CT imaging in the diagnosis of non-small cell lung cancer with different pathological types[J]. Chinese Journal of Radiology, 2017, 51(4): 257-261.
- Cho JH, Zhou W, Choi YL, et al. Retrospective molecular epidemiology study of PD-L1 expression in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(1): 95-102.
- Han JJ, Kim DW, Koh J, et al. Change in PD-L1 expression after acquiring resistance to gefitinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(4): 263-270.
- Su S, Dong ZY, Xie Z, et al. Strong programmed death ligand 1 expression predicts poor response and de novo resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors among NSCLC patients with EGFR mutation[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(11): 1668-1675.
- 施茂林, 柏玉娣, 王超, 等. PD-L1表达对晚期肺腺癌患者培美曲塞化疗效果的影响及其机制[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4): 308-316.
SHI Maolin, BAI Yudi, WANG Chao, et al. Effect of PD-L1 expression on the efficacy of pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced lung adenocarcinoma and its mechanism[J]. China Oncology, 2021, 31(4): 308-316.
- Lee CK, Man J, Lord S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2): 403-407.
- 丘蕾. 吉非替尼小分子靶向治疗联合化疗治疗晚期肺癌的疗效及对肿瘤标志物的影响[J]. 医学食疗与健康, 2019, (20): 86.
QU Lei. Efficacy of gefitinib small molecule targeted therapy combined with chemotherapy in the treatment of advanced lung cancer and its

- influence on tumor markers[J]. *Medical Diet and Health*, 2019, (20): 86.
13. 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.
 14. 汪硕敏, 顾康生. 血清癌胚抗原、铁蛋白和糖基抗原199在非小细胞肺癌诊断中的临床价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(9): 1444-1447.
WANG Shuomin, GU Kangsheng. Clinical value of serum carcinoembryonic antigen, ferritin and carbohydrate antigen 199 in diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2018, 53(9): 1444-1447.
 15. 陈恩田, 夏丹. 重组人血管内皮抑制素联合特罗凯治疗一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(9): 1553-1556.
CHEN Entian, XIA Dan. Clinical efficacy of recombinant human endostatin combined with tarceva in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with first-line chemotherapy failure[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2019, 34(9): 1553-1556.
 16. 李冬玲, 刘寿芳, 尹光凤, 等. 血清ProGRP、CEA、CYFRA211、NSE、CA199和AFP联合检测在肺癌诊断的临床价值[J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2019, 7(3): 145-149.
LI Dongling, LIU Shoufang, YIN Guangfeng, et al. Clinical value of combined detection of serum ProGRP, CEA, CYFRA211, NSE, CA199 and AFP in diagnosis of lung cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Management. Electronic Edition*, 2019, 7(3): 145-149.
 17. Nahar R, Zhai W, Zhang T, et al. Elucidating the genomic architecture of Asian EGFR-mutant lung adenocarcinoma through multi-region exome sequencing[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 216.
 18. Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1935-1940.

本文引用: 李嵘, 李桃. 吉非替尼联合培美曲塞及铂类延缓晚期肺癌耐药的研究[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1784-1791. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.002

Cite this article as: LI Rong, LI Tao. Clinical study of gefitinib combined with pemetrexed and platinum to delay drug resistance in advanced lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 1784-1791. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.002