

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.009

· 临床研究 ·

厄洛替尼联合白蛋白紫杉醇与卡铂治疗 NSCLC 患者的疗效及安全性分析

白爽¹, 罗国强², 张晶³(1. 西安市人民医院暨西安市第四医院 血液肿瘤中心, 陕西 西安 710004; 2. 空军军医大学第二附属医院暨空军军医大学唐都医院 神经外科, 陕西 西安 710038; 3. 空军军医大学第一附属医院暨空军军医大学西京医院 肿瘤科, 陕西 西安 710032)

摘要 **目的:** 评价厄洛替尼联合白蛋白紫杉醇与卡铂治疗 EGFR 驱动基因阳性 NSCLC 患者的临床疗效及安全性。 **方法:** 选取 2019 年 5 月至 2021 年 6 月于西京医院肿瘤科接受治疗的 80 例 EGFR 驱动基因阳性 NSCLC 患者作为研究对象, 按照治疗方法分为研究组($n = 38$)及对照组($n = 42$), 两组患者均予厄洛替尼靶向治疗, 研究组患者同时联合白蛋白紫杉醇与卡铂化疗。比较两组患者的治疗疗效(客观缓解率、疾病控制率)、免疫功能[CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞]、生存状况[3 年生存率、总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)、卡氏功能状态(KPS)评分]、肿瘤标志物水平[癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白片段 19(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]及不良反应发生率。 **结果:** 研究组疾病控制率为 89.47%, 高于对照组的 42.86%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组客观缓解率为 36.84% 高于对照组的 23.81%, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 研究组 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组, 而 CD8⁺ 水平低于对照组(均 $P < 0.05$); 两组 3 年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$); 研究组 OS、PFS 均长于对照组(均 $P < 0.05$), 且 KPS 评分高于对照组($P < 0.05$); 研究组的 CEA、CYFRA21-1、VEGF 水平均低于对照组(均 $P < 0.05$); 研究组骨髓抑制发生率高于对照组(均 $P < 0.05$)。 **结论:** 厄洛替尼靶向联合白蛋白紫杉醇与卡铂治疗 EGFR 驱动基因阳性 NSCLC, 治疗效果良好, 可减少免疫功能损伤, 延长晚期 NSCLC 患者 PFS, 提升其生活质量, 且安全性良好。

关键词 非小细胞肺癌; 免疫功能; 无进展生存期; 厄洛替尼; 白蛋白紫杉醇

中图分类号 R734.2; R730.53; R969.4 **文献标识码** A **文章编号** 1007-385x(2024) 12-1235-07

Efficacy and safety of erlotinib combined with albumin-bound paclitaxel and carboplatin in the treatment of NSCLC patients

BAI Shuang¹, LUO Guoqiang², ZHANG Jing³(1. Hematologic Tumor Center, Xi 'an People's Hospital & Xi 'an Fourth Hospital, Xi 'an 710004, Shaanxi, China; 2 Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University & Tangdu Hospital of Air Force Medical University, Xi 'an 710038, Shaanxi, China; 3. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University & Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi 'an 710032, Shaanxi, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of erlotinib combined with albumin-bound paclitaxel and carboplatin in the treatment of patients with EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 80 patients with EGFR-mutation positive NSCLC treated at the Department of Oncology, Xijing Hospital from May 2019 to June 2021 were retrospectively selected for this study. According to their treatment methods, the patients were divided into two groups: the study group ($n = 38$) and the control group ($n = 42$). Both groups received erlotinib targeted therapy, while the study group also received combination chemotherapy with albumin-bound paclitaxel and carboplatin. The treatment efficacy [objective response rate (ORR), disease control rate (DCR)], immune function [CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, natural killer (NK) cells], survival status [3-years survival rate, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), Karnofsky performance status (KPS) score], levels of tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin fragment 19 (CYFRA21-1), vascular endothelial growth factor (VEGF)], and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The DCR in the study group was significantly higher than that in control group (89.47% vs 42.86%) ($P < 0.05$). The ORR in the study group was also higher than that in control group (36.84% vs 23.81%), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the study group showed significantly higher levels of CD3⁺, CD4⁺, NK cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio, and lower levels of CD8⁺ compared to the control group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in 3-years survival rate between the two groups ($P > 0.05$). However, the OS and PFS of the study

[作者简介] 白爽(1984—), 女, 硕士, 主治医师, 要从事实体肿瘤的化疗、靶向及免疫等综合治疗的临床研究, E-mail: jeep0121@163.com

[通信作者] 张晶, E-mail: lb10012e@163.com

group were longer than those of the control group (both $P < 0.05$), and the KPS score was higher ($P < 0.05$). The levels of CEA, CYFRA21-1 and VEGF in the study group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The incidence of bone marrow suppression was higher in the study group than in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Erlotinib targeted therapy combined with albumin-bound paclitaxel and carboplatin demonstrates good clinical efficacy in treating EGFR-mutation positive NSCLC. It reduces immune function damage, prolongs PFS in advanced NSCLC patients, and improves their quality of life, with a good safety profile.

[Key words] non-small cell lung cancer; immune function; progression-free survival; erlotinib; albumin paclitaxel

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(12): 1235-1241. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.009]

肺癌是发病率和病死率增长最快的一种恶性肿瘤^[1],据中国国家癌症中心最新统计^[2],中国新发病例约82.8万/年,病死病例数约65.7万/年。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见病理类型,约占所有肺癌80%,多数患者确诊时已属中晚期,无手术治疗机会。EGFR基因突变使得NSCLC患者肿瘤细胞黏附力和侵袭力增强。目前,传统铂类治疗已经到了平台期,且铂类联合第三代新药方案化疗患者的中位生存期仍很难超过12个月。靶向药物近年来成为EGFR敏感基因突变型NSCLC患者一、二线治疗药物。靶向药物以特定分子为靶点,精准定位肿瘤部位,抑制肿瘤生长,其临床疗效确切,能有效延长驱动基因阳性患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[3]。厄洛替尼在抑制细胞增殖、促进细胞凋亡方面效果显著,且不良反应较少^[4]。NSCLC疾病进展及生存预后与免疫状态密切相关^[5],厄洛替尼靶向治疗联合铂类药物及第三代化疗药物是否能够增强患者免疫力,改善肿瘤免疫微环境,取得更好的治疗效果,成为研究新方向。在此基础上,本研究旨在分析厄洛替尼靶向联合传统化放疗药物白蛋白紫杉醇与卡铂治疗EGFR驱动基因阳性NSCLC患者的免疫功能及PFS产生的影响,以期探讨出更好的NSCLC治疗方案。

1 材料与方法

1.1 一般资料

将2019年5月至2021年6月西京医院肿瘤科收治的80例晚期NSCLC患者纳入研究,根据治疗方案分为研究组($n = 38$)及对照组($n = 42$)。纳入标准:(1)符合《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》诊断标准^[6]及第八版国际肺癌研究协会TNM分期;(2)经基因突变检测证实为EGFR基因敏感突变;(3)临床分期为不可切除局部晚期或晚期NSCLC;(4)可耐受化疗,预计生存时间 > 3 个月。排除标准:(1)入组前1个月接受过其他靶向药物治疗或化疗;(2)有重要器官严重功能障碍;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并糖尿病等慢性疾病。本研究经伦理委员会批准(审批号:LLYY201905126D)。

1.2 仪器与试剂

流式细胞仪购自成都诺和生物科技有限公司(川蓉械备20220003号),西门子BEP III酶联免疫分析仪购自西门子医学诊断产品(上海)有限公司(国械注进20172406579),CEA酶联免疫吸附测定试剂盒(E-EL-H6047)、CYFRA21-1酶联免疫吸附测定试剂盒(E-EL-H2077)、人血管内皮细胞生长因子A(VEGF-A)酶联免疫吸附测定试剂盒(E-EL-H0111)均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,抗体FITC Anti-Mouse CD3 Antibody (OKT-3, E-AB-F1001C)、PE Anti-Human CD4 Antibody (RPA-T4, E-AB-F1109D)、FITC Anti-Human CD8a Antibody (OKT-8, E-AB-F1110C)均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,白蛋白紫杉醇购自美国Fresenius Kabi公司(H20130650, 100 mg/瓶),卡铂购自云南植物药业有限公司(H10950273, 50 mg)。

1.3 治疗方法

对照组接受厄洛替尼靶向治疗:口服厄洛替尼150 mg/次,1次/d;餐前1 h服用。3周为一个周期,治疗4个周期。

研究组在对照组的基础上接受白蛋白紫杉醇、卡铂联合化疗:服用厄洛替尼6 h后,将白蛋白紫杉醇用生理盐水稀释为5 mg/L,用药剂量为130 mg/m²,注射时间30 min,1次/周;卡铂按5 mg/(mL·min)快速静脉滴注,1次/周。3周为一个周期,治疗4个周期。

1.4 观察指标

主要观察指标是疗效评估、免疫功能、PFS、OS生活质量;次要指标是血清指标以及药物的不良反应。

1.4.1 疗效评估

化疗结束1个月后,结合RECIST 1.1^[7]及影像学检查,评估近期疗效。完全缓解(complete remission, CR):经影像学检查无可见肿瘤病灶,且稳定1个月以上,未出现新病灶;部分缓解(partial remission, PR):经影像学检查病灶体积缩小 $\geq 50\%$,且稳定1个月以上;稳定(stable disease, SD):经影像学检查病灶缩小 $< 50\%$,或者增长 $< 25\%$,且稳定1个月以上。进展(progressive disease, PD):病变仍旧存在且出现新的癌组织。客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR例数 + PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。疾病

控制率(disease control rate, DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 × 100%。

1.4.2 免疫功能

治疗前及治疗 4 周期后, 分别抽取空腹静脉血 3 mL, 加入 10 mL 抗体(OKT-3、RPA-T4、OKT-8), 室温避光温育 20 min, 加入红细胞裂解液, 室温静置 10 min, $1\ 006.2 \times g$ 离心 5 min, 弃上清液, 洗涤 3 次加入磷酸盐缓冲液, 于流式细胞仪上机测定 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)及自然杀伤(NK)细胞水平, 计算 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例。

1.4.3 PFS 与生活质量

采用复诊、电话、微信等方式随访, 随访时间 12 个月。记录随访期间所有患者的生存情况, 根据随访结果计算患者 3 年生存率、PFS、OS, PFS 以患者疾病出现进展/死亡为终点, OS 以患者死亡作为终点事件, 并采用 GraphPad Prism5 软件绘制最终生存曲线和 PFS 曲线; 进行卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分^[9], 治疗前评分在患者入院后由护理人员面对面完成, 治疗后评分于 1 年后随访结束时通过复诊、微信或电话在患者及家属帮助下进行。KPS 总分为 100 分, 随访结束前因病情复发已死亡患者计 0 分, 得分越高者其生活健康状态质量越好。

1.4.4 血清指标

治疗前及治疗 4 周期后, 抽取两组患者的空腹静脉血液 5 mL, 以离心半径 10 cm、 $1\ 420 \times g$ 的离心率, 离心后置于 $-20\ ^\circ\text{C}$ 保存待验。采用酶联免疫吸附法

对患者进行癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白片段 19(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等检测。

1.4.5 药物不良反应指标

记录治疗过程中药物不良反应, 根据 CTCAE5.0 版通用毒性标准^[9], 对两组治疗过程中出现的消化道症状、骨髓抑制、肝功能损害和皮疹等级进行评估, 共 I~IV 级, 级别越高表明患者的反应越严重。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析, 对收集数据进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 *t* 检验, 计数资料以例数和率表示, 采取 χ^2 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示。采用 GraphPad Prism 5.0 软件绘制生存曲线, Log-Rank 法进行组间比较。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者的一般资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组患者临床疗效比较

研究组临床 DCR 为 89.47%, 高于对照组的 42.86%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.066, P = 0.044$); 且研究组 ORR 为 36.84%, 高于对照组的 23.81%, 但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.867, P = 0.352$), 见表 2。

表 1 两组患者一般资料的比较 [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

参数	研究组(n=38)	对照组(n=42)	χ^2 或 <i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.467	0.495
男	21(55.3)	20(47.6)		
女	17(44.7)	22(52.4)		
平均年龄/岁	50.15±6.53	50.23±6.41	0.055	0.956
平均病程/月	5.34±1.54	5.42±1.43	0.241	0.810
平均 BMI/(kg/m ²)	21.31±2.34	22.16±2.32	1.630	0.107
突变			0.887	0.642
Exon-18 位点突变	12(31.6)	16(38.1)		
Exon-21 位点突变	14(36.8)	14(33.3)		
Exon-19 位点突变	12(31.6)	12(28.6)		
癌症类型			0.005	0.943
腺癌	31(81.6)	34(81.0)		
鳞癌	7(18.4)	8(19.0)		
TNM 分期			1.118	0.290
III 期	20(52.6)	27(64.3)		
IV 期	18(47.4)	15(35.7)		

2.3 治疗前后两组患者肿瘤标志物的比较

治疗后, 两组患者肿瘤标志物水平均有所下降, 且研究组肿瘤标志物CEA、CYFRA211及VEGF水平

均低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$), 见表3。

表2 研究组与对照组临床疗效的比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
研究组	38	0(0)	14(36.8)	20(52.6)	4(10.5)	14(36.8)	34(89.5)
对照组	42	0(0)	10(23.8)	8(19.1)	24(57.1)	10(23.8)	18(42.9)

表3 研究组与对照组治疗前后血清中肿瘤标志物的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA/(ng·mL ⁻¹)		t	P	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)		t	P	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	38	22.53 ± 3.33	15.26 ± 2.34	11.011	<0.001	5.91 ± 0.76	2.36 ± 0.63	22.168	<0.001	125.92 ± 28.12	52.45 ± 7.11	15.615	<0.001
对照组	42	22.11 ± 3.56	17.65 ± 2.13	6.967	<0.001	5.97 ± 0.74	3.48 ± 0.66	16.274	<0.001	124.33 ± 27.83	89.16 ± 7.91	7.878	<0.001
		t				t				t			
		0.543	4.783			0.358	7.745			0.254	21.743		
		P				P				P			
		0.589	<0.001			0.722	<0.001			0.800	<0.001		

2.4 治疗前后两组患者的免疫功能的比较

治疗后, 研究组患者NK水平较治疗前有所升高(均 $P < 0.001$); 研究组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞水平较治疗前有所升高(均 $P < 0.01$), CD8⁺水平均有所降

低($P < 0.001$)。治疗后研究组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞水平均高于对照组, 且CD8⁺细胞水平低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), (见表4、5)。

表4 治疗前后两组患者CD3⁺细胞和NK细胞水平的变化

组别	n	CD3 ⁺ %		t	P	NK/%		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	38	54.65 ± 7.21	58.28 ± 8.94	1.948	0.055	12.36 ± 1.31	14.52 ± 0.26	9.970	<0.001
对照组	42	54.41 ± 7.89	54.18 ± 8.15	0.131	0.896	12.16 ± 1.09	13.87 ± 1.25	6.682	<0.001
		t				t			
		0.142	2.146			0.745	3.143		
		P				P			
		0.888	0.035			0.459	0.002		

表5 治疗前后两组患者CD4⁺、CD8⁺细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值的变化

组别	n	CD4 ⁺ %		t	P	CD8 ⁺ %		t	P	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	38	25.64 ± 5.32	29.81 ± 6.24	3.135	0.003	48.19 ± 4.32	43.81 ± 5.34	3.930	<0.001	1.02 ± 0.34	1.37 ± 0.36	4.357	<0.001
对照组	42	26.23 ± 4.34	27.02 ± 5.27	0.750	0.455	47.89 ± 6.43	46.22 ± 5.17	1.312	0.193	1.03 ± 0.26	1.08 ± 0.25	0.898	0.372
		t				t				t			
		0.546	2.167			0.242	2.050			0.149	4.217		
		P				P				P			
		0.587	0.033			0.809	0.044			0.882	<0.001		

2.5 两组患者的生存率及治疗前后生活质量的比较

治疗后, 两组患者的3年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$); 但研究组OS、PFS长于对照组, 且KPS评分高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表6、图1。

2.6 药物不良反应指标

治疗过程中, 两组患者均产生不良反应。在骨髓抑制方面, 研究组患者的发生率为21.1%, 高于对照组的0, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 在肝功能损害、皮疹、消化道症状方面, 观察组患者的发生率

分别为 10.5%、31.6%、26.3%，而对照组为 11.9%、33.3% 和 23.8%，差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)；以上不良反应经对症处理后大部分减轻或消失，具体不良反应发生情况(见表 7)。

表 6 研究组与对照组生存率及生活质量的比较

组别	n	3年生存率 [n(%)]	OS M(Q)	PFS M(Q)	KPS(分, $\bar{x} \pm s$)		t	P
					治疗前	治疗后		
研究组	38	25(65.79)	36.00(26.58)	9.30(2.05)	46.32 ± 6.32	77.31 ± 5.14	23.451	< 0.001
对照组	42	20(47.62)	28.06(29.35)	6.70(2.65)	47.19 ± 6.43	71.52 ± 5.37	18.822	< 0.001
χ^2 或 Log-Rank 值		2.677	4.477	15.31	0.609	4.915		
P		0.102	0.034	< 0.001	0.544	< 0.001		

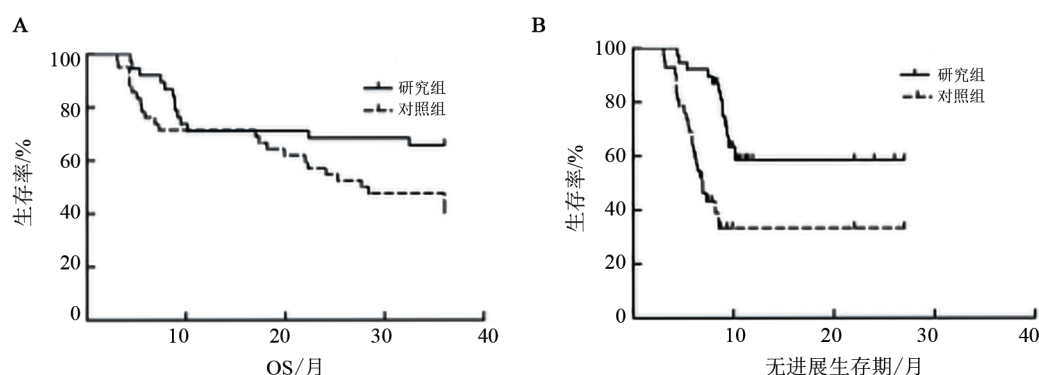


图 1 研究组及对照组的最终生存曲线(A)和PFS(B)

表 7 研究组和对照组患者不良反应比较[n(%)]

不良反应	研究组			对照组		
	I级~II级	III级~IV级	总发生率	I级~II级	III级~IV级	总发生率
骨髓抑制	8(21.1)	0(0.0)	8(21.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮疹	10(26.3)	2(5.3)	12(31.6)	14(33.3)	0(0.0)	14(33.3)
消化道症状	10(26.3)	0(0.0)	10(26.3)	10(23.8)	0(0.0)	10(23.8)
肝功能损害	3(7.9)	1(2.6)	4(10.5)	5(11.9)	0(0.0)	5(11.9)

3 讨论

晚期 NSCLC 的治疗以铂类药物联合紫杉醇等第 3 代化疗药物及放疗为治疗重要手段^[10-11]。伴随分子病理检测技术的持续发展以及靶向药物的问世和临床应用, 靶向治疗成为驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者治疗的主流手段, 使得晚期 NSCLC 治疗策略发生重大改变。尽管晚期 NSCLC 治疗手段众多, 单一治疗模式效果并不理想, 且不可避免出现耐药, 如何有何优化治疗方案, 使患者获益最大化是现阶段临床研究的目标。

EGFR 通过激活信号传导通路活性, 调节肿瘤增殖与凋亡过程^[12]。厄洛替尼作为一种高效分子靶向药物, 属于小分子人表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI), 厄洛替尼通过阻断 EGFR 去磷酸化过程, 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移, 促进肿

瘤细胞凋亡, 从而延长患者生存期及 PFS^[13]。本研究结果显示, 厄洛替尼靶向联合白蛋白紫杉醇与卡铂治疗 EGFR 驱动基因阳性 NSCLC 患者疾病控制率明显高于单纯靶向治疗; 两组之间 3 年生存率的差异虽无统计学意义, 但研究组总生存期及 PFS 比对照组更长, 提示厄洛替尼靶向在针对 EGFR 突变 NSCLC 患者中可能具有更高的疗效, 同时也期待经过后续持续的观察随访及进一步大样本量临床研究探讨靶向联合化疗的综合治疗是否为驱动基因阳性局部晚期或晚期非小细胞肺癌带来生存获益。

CEA 和 CYFRA21-1 是最常见肿瘤标志物, 可应用于辅助肺癌的诊断、预后和监测。目前认为 CEA 是肺腺癌较好的肿瘤标志物, 而 CYFRA21-1 则是肺鳞癌诊断的最好肿瘤标志物^[14-15]。VEGF 具有激活 C-C 蛋白对紧密连接蛋白进行重排作用, 能够刺激肿瘤细胞增殖, 经过 NSCLC 肿瘤手术的患者, 在 VEGF

诱导下,会产生残存肿瘤细胞增殖情况^[16],且NSCLC组织中PI3K/AKT/mTOR信号转导途径中VEGF基因表达水平明显上升,提示VEGF也是NSCLC诊断标志之一^[17]。厄洛替尼通过与ATP竞争性结合降低EGFR与ATP的亲合力,阻断肿瘤细胞间的信号通路。通过靶向抑制作用,能够有效杀伤肺癌细胞,识别保护人体正常细胞,精准打击肿瘤细胞,延长用药效果^[18]。紫杉醇白蛋白具有抗癌活性的二萜类化合物是天然抗癌药物。通过使蛋白相关聚合物和蛋白质间失衡,阻止癌细胞的分裂,抑制肿瘤进展。卡铂做为广谱抗肿瘤药与其他药物交叉耐药性较少,通过引起断癌细胞DNA链间、链内交联,破坏DNA结构,阻断癌细胞DNA的复制,抑制癌细胞有丝分裂^[19]。本研究结果显示,联合治疗组患者的CEA和CYFRA21-1及VEGF水平降低且低于单纯化疗组,说明使用厄洛替尼与化疗联合的综合治疗模式,能够有效消除残存的肿瘤细胞,降低肿瘤细胞侵袭力,治疗疗效确切。

机体正常情况下,T淋巴细胞亚群保持动态平衡关系,肿瘤患者CD4⁺与CD8⁺T淋巴细胞亚群失衡,提示免疫功能的抑制或机体免疫的紊乱^[20]。NKG2D广泛表达于NK细胞、CD8⁺T细胞及肿瘤细胞表面。NK细胞、CD8⁺T细胞NKG2D活化性受体与肿瘤细胞表面配体结合,介导T淋巴细胞亚群CD4⁺与CD8⁺和NK细胞活化,形成抗肿瘤免疫应答^[21]。因此,通过诱导NKG2D及其配体的表达,有利于增强患者机体杀伤靶向细胞能力。有研究^[22]表明,40%~80%肺癌细胞表面表达EGFR配体。本研究显示免疫细胞及CD4⁺/CD8⁺在治疗后升高且高于对照组,提示厄洛替尼靶向联合紫杉醇白蛋白及卡铂治疗NSCLC患者能够提升细胞免疫力。推测其原因可能在于,瘤细胞膜表面NKG2D配体表达,在厄洛替尼作用下上调,激活免疫细胞杀伤活性及修复T淋巴细胞。紫杉醇是抑制微管药,通过对巨噬细胞产生作用,增加干扰素和IL-1分泌,进而杀伤和抑制肿瘤细胞,调控机体免疫系统。

作为口服小分子EGFR-TKI靶向药物,厄洛替尼因为代谢酶及转运体的基因多态性对机体药动学过程的影响导致患者个体在用药过程中产生腹泻、皮疹等不良反应^[23]。本研究结果显示,在肝功能损害、皮疹、消化道症状方面,两组的发生率差异无统计学意义,但在骨髓抑制方面,研究组的发生率高于对照组,提示厄洛替尼靶向联合白蛋白紫杉醇与卡铂治疗增加了化疗常见血液学毒性,但进行对症处理后,不良反应明显减轻,未影响治疗方案正常实施。

由于本研究样本量较小,两组相比在3年生存率

方面差异无统计学意义,但在延长生存期及疾病进展时间及疾病控制率上厄洛替尼靶向治疗联合用药仍旧表现出潜在的优势,有必要进一步扩大样本量深入研究,也为NSCLC临床治疗提供更多路径。

综上,厄洛替尼靶向治疗联合白蛋白紫杉醇与卡铂方案近期疗效理想,降低对患者免疫功能的损伤,延长PFS,且未增加治疗风险。

[参考文献]

- [1] 周建娅,阮柯欣. 非小细胞肺癌的新曙光: 抗血管生成治疗联合免疫治疗[J]. 浙江医学, 2019, 41(23): 2466-2471. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-3490.
- [2] 陈良新,孙鹏,胡中舟. 信迪利单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1106-1108. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.024.
- [3] 季栋梁. 安罗替尼和厄洛替尼治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的临床疗效与安全性分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2886-2889. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.22.022.
- [4] 杨光霞,程云涛,刘琳琳,等. 安罗替尼联合厄洛替尼治疗表皮生长因子受体突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(20): 2905-2909. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.20.004.
- [5] 赵月鸣,董莹,郝杰,等. EGFR-TKIs靶向治疗对老年晚期非小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞亚群及近远期疗效的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23): 5692-5694. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.23.015.
- [6] 陆舜,纪文翔,虞永峰. 2014版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(5): 318-320. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2015.05.003.
- [7] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152[2024-11-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271869/>. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [8] FRIENDLANDER A H, ETTINGER R L. Karnofsky performance status scale[J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148. DOI:10.1111/j.1754-4505.2009.00088.x.
- [9] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90-92. DOI:10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [10] 秦静,杨飞,陈谦,等. 晚期驱动基因阴性、PD-L1表达阴性非鳞非小细胞肺癌一线治疗方案的网状Meta分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(7): 74-82. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2022.0238.
- [11] 裴晓俊. 甲磺酸阿帕替尼联合吉西他滨+顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者疾病缓解率及卡氏评分的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(8): 1349-1351. DOI:10.11655/zgywylc2020.08.053.
- [12] 朱朝勇,曹淑琴. 奥希替尼联合厄洛替尼治疗EGFR-T790M突变的非小细胞肺癌的疗效[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(8): 1328-1330, 1361. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2019.08.030.
- [13] 吴方雨,陈卫东,夏盼盼,等. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的

- 临床疗效及安全性观察[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(2): 243-246. DOI:10.3969/j.issn.1672-6790.2023.02.023.
- [14] 雷立锋, 李雪, 胡会杰. 不同分期肺癌患者血清中PDCD5蛋白、CEA和CYFRA21-1表达水平变化及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(1): 25-28. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2022.01.006.
- [15] 杨芳, 王雅, 梁丽红, 等. CEA、AFP及CYFRA21-1在NSCLC中的表达及与病理特征和预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 577-580. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.04.011.
- [16] 柳鑫, 姜晓丽, 马雪梅. miR-26b-5p靶向VEGF抑制非小细胞肺癌A549细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(3): 375-381. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2024.03.010.
- [17] 皇甫娟, 李文永, 张慧辉. 安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌对患者VEGF水平及生存期的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3): 360-362. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.03.004.
- [18] 王学铿, 李超然, 马宣, 等. 厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效、安全性及对患者预后的影响[J]. 癌症进展, 2022, 20(23): 2419-2421. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.23.10.
- [19] 付海琴, 南阳光, 李春燕, 等. 白蛋白紫杉醇与卡铂联合替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的效果[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(4): 164-168. DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2023.04.029.
- [20] 李超, 王玉, 汪钰. 外周血细胞免疫指标在肺癌患者病情评估及化疗中的意义分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4): 182-186. DOI:10.3969/j.issn.1673-016X.2021.04.053.
- [21] 王亚曙. 免疫受体NKG2D及其配体介导的细胞免疫与疾病的关系[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(2): 127-130. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.02.014.
- [22] 张靖悦, 郑光辉, 杨常建, 等. 非小细胞肺癌患者外周血自然杀伤细胞受体表达及与肿瘤标志物的关系研究[J]. 癌症进展, 2022, 20(3): 290-293. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.03.20.
- [23] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.

[收稿日期] 2024-04-16

[修回日期] 2024-11-13

[本文编辑] 黄静怡