

〔文章编号〕 1007-0893(2021)06-0040-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.06.015

# 奥希替尼和厄洛替尼对 EGFR-T790M 突变 NSCLC 疗效分析

杨洛滢 刘芳芳 向张强

(德阳市人民医院, 四川 德阳 618000)

〔摘要〕 目的: 探讨奥希替尼联合厄洛替尼对人表皮生长因子受体(EGFR)-T790M 基因突变非小细胞型肺癌(NSCLC) 的临床疗效和不良反应。方法: 将 2019 年 6 月至 2019 年 12 月就诊于德阳市人民医院肿瘤科的 EGFR-T790M 突变 NSCLC 患者随机分为观察组和对照组, 每组 30 例。对照组采用厄洛替尼治疗, 观察组采用厄洛替尼联合奥希替尼治疗。观察两组患者治疗后疾病控制率和治疗有效率、评估肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125) 和细胞角蛋白片段 19(CY-FRA21-1) 的表达水平和药物不良反应。结果: 治疗后, 观察组患者的疾病控制率和治疗有效率均高于对照组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者 CY-FRA21-1、CEA、CA125 水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组患者的不良反应发生率, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 奥希替尼联合厄洛替尼治疗 EGFR-T790M 突变 NSCLC 疗效显著, 安全性高。

〔关键词〕 非小细胞型肺癌; 人表皮生长因子受体-T790M 突变; 奥希替尼; 厄洛替尼

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 发病率高居恶性肿瘤榜首, 其中非小细胞型肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 是最常见的肺癌类型, 约占全部肺癌的 85%<sup>[1]</sup>。约 1/3 ~ 1/2 的 NSCLC 被发现时已经是晚期或已发生转移, 手术根治治疗效果不佳甚至无获益, 故目前最主要的治疗方法为化疗<sup>[2]</sup>。近年来, 针对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 的靶向治疗是研究的热点, 其中代表药物即厄洛替尼。2017 年我国上市第三代 EGFR-TKI 抗肺癌新药, 其中代表药物奥希替尼, 能克服 T790M 突变耐药, 取得良好抗癌效果<sup>[3]</sup>, 但奥希替尼和厄洛替尼二者联合治疗人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-T790M 突变的 NSCLC 相关报道尚少, 且疗效尚未明确。故本研究旨在探讨奥希替尼联合厄洛替尼对 EGFR-T790M 突变 NSCLC 的临床疗效和不良反应。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 6 月至 2019 年 12 月就诊于本院肿瘤科, 明确诊断为 EGFR-T790M 突变的 NSCLC 患者 60 例作为研究对象。采用奇偶数字法随机分为观察组和对照组, 每组 30 例。对照组男 18 例, 女 12 例, 年龄 38 ~ 67 岁, 平均年龄(51.3 ± 4.6) 岁; 观察组男 16 例, 女 14 例, 年龄

40 ~ 61 岁, 平均年龄(50.7 ± 4.9) 岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 经细针穿刺、支气管镜或手术标本病理证实为 NSCLC; (2) 卡氏行为状态评分(Karnofsky performance status, KPS) ≥ 60 分; (3) 预计生存时间 ≥ 6 个月; (4) 患者及其家属对研究内容知情并自愿参加本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 合并其他部位原发肿瘤患者; (2) 肺部存在转移癌; (3) 不能耐受化疗者; (4) 不是初次化疗; (5) 存在严重心、肝、肾或精神障碍者。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 采用厄洛替尼治疗: 盐酸厄洛替尼片(上海罗氏制药有限公司, 国药准字 JX20110234) 130 mg · d<sup>-1</sup>, 至少在饭前 1 h 或饭后 2 h 口服, 持续用药直至疾病出现进展或出现毒性反应而不能耐受。

1.3.2 观察组 采用厄洛替尼联合奥希替尼治疗: 盐酸厄洛替尼片 130 mg · d<sup>-1</sup>, 至少在饭前 1 h 或饭后 2 h 口服; 甲磺酸奥希替尼片(AstraZeneca AB, 进口药品注册证号 H20170166) 80 mg · d<sup>-1</sup>, 持续用药直至疾病出现进展或出现毒性反应而不能耐受。

〔收稿日期〕 2021-01-02

〔作者简介〕 杨洛滢, 女, 主治医师, 主要研究方向是药物临床试验方向。

1.4 评估指标

1.4.1 治疗后临床疗效 根据 RECIST 1.1 评价标准<sup>[4]</sup>:

(1) 完全缓解: 肺癌病灶完全消失 ≥ 4 周; (2) 部分缓解: 肺癌病灶体积缩小 ≥ 50%, 维持时间 ≥ 4 周; (3) 稳定: 病灶体积缩小 25% ~ 50%, 维持时间 ≥ 4 周, 并且未见新病灶出现; (4) 进展: 病灶体积完全未见变化或体积增大, 伴有肿瘤标志物浓度升高或出现新发病灶。计算两组患者的疾病控制率和治疗有效率。疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数 × 100%; 治疗有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100%。

1.4.2 肿瘤标志物 评估癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (carcinoma antigen, CA125) 和细胞角蛋白片段 19 (cytokeratin protein fragment, CY-FRA21-1) 表达水平变化。

1.4.3 药物不良反应 记录治疗后两组患者出现不良反应情况: 恶心呕吐和腹泻等胃肠道反应、脱发、皮疹、骨髓抑制 (贫血、白细胞减少等)、间质性肺炎。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合正态分布的采用 *t* 检验; 计数资料用百分比表示采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效和肿瘤标志物比较

治疗后, 观察组患者的疾病控制率为 93.3%, 高于对照组的 80.0%; 观察组患者的治疗有效率为 50.0%, 高于对照组的 33.3%, 见表 1; 观察组患者的 CY-FRA21-1、CEA、CA125 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组患者的临床疗效比较 ( $n = 30, n(\%)$ )

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	疾病控制率/%	治疗有效率/%
对照组	0(0.00)	10(33.33)	14(46.67)	6(20.00)	80.00	33.33
观察组	4(13.33)	12(40.00)	12(40.00)	2(6.67)	93.33 <sup>a</sup>	53.33 <sup>a</sup>

与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

表 2 两组患者的肿瘤标志物比较 ( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	CY-FRA21-1/ng · mL <sup>-1</sup>	CEA/U · mL <sup>-1</sup>	CA125/U · mL <sup>-1</sup>
对照组	33.82 ± 6.73	7.88 ± 0.83	46.62 ± 8.38
观察组	24.25 ± 5.39 <sup>b</sup>	5.34 ± 1.15 <sup>b</sup>	34.31 ± 7.24 <sup>b</sup>

与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

注: CY-FRA21-1 一细胞角蛋白片段 19; CEA 一癌胚抗原; CA125 一糖类抗原 125

2.2 两组患者的不良反应发生情况比较

两组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较 ( $n = 30, \text{例}$ )

组别	恶心呕吐	腹泻	脱发	皮疹	贫血	白细胞减少	间质性肺炎	总发生 /n (%)
对照组	4	1	3	1	2	2	1	14(46.67)
观察组	3	1	2	1	2	1	1	11(36.67)

3 讨论

由于 NSCLC 被发现时往往已经错过了手术根治的时机, 故目前研究聚焦在化疗药物的研究和应用。研究表明应用厄洛替尼治疗后, 患者无进展生存期延长和客观缓解期均较化疗方案改善, 治疗效果显著。但 EGFR-TKI 的广泛使用亦带来了不可忽视的耐药问题, 且日渐严重。通过进一步研究发现, 对 EGFR-TKI 出现耐药的病例中约 50% 存在 EGFR 基因 20 号外显子第 790 位点的突变, 即 T790M 基因突变, 猜测 T790M 基因突变可能与 EGFR-TKI 耐药性增加相关<sup>[5]</sup>。进一步研究发现肿瘤组织中 T790M 基因突变是导致 EGFR-TKI 获得性耐药的最主要机制, 厄洛替尼的效果十分有限<sup>[6]</sup>。研究学者纷纷将目光聚焦于新型抗耐药药物的研发, 因此针对 T790M 耐药突变的第三代 EGFR-TKI 药物奥希替尼上市。研究表明, 奥希替尼对于 EGFR-T790M 耐药的非小细胞肺癌疗效更佳而副作用没有明显增加<sup>[7]</sup>。

本研究显示, 奥希替尼联合厄洛替尼治疗比单药治疗疾病控制率和治疗有效率更高, 同时肿瘤标志物水平降低也更加显著而不会明显增加不良反应总发生率, 提示奥希替尼联合厄洛替尼治疗方法对于 EGFR-T790M 耐药的非小细胞肺癌患者疗效更高且不会产生严重的副作用, 安全性高。其他学者研究显示, 奥希替尼能有效抑制 T790M 耐药效应, 显著改善患者的无进展生存时间<sup>[8]</sup>; 奥希替尼联合厄洛替尼治疗 NSCLC 能够发挥协同作用, 降低耐药性同时增加疗效<sup>[9]</sup>。

综上所述, 奥希替尼联合厄洛替尼治疗 EGFR-T790M 突变 NSCLC 疗效显著, 安全性高。

[参考文献]

- (1) 曹建忠, 李红卫. EGFR 突变状态对 NSCLC 脑转移和放疗及靶向治疗疗效影响 (J). 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(3): 296-300.
- (2) Ma C, Wei S, Song Y. T790M and acquired resistance of EGFR-TKI: a literature review of clinical reports (J). Thorac Dis, 2011, 3(1): 10-18.
- (3) 闫小荣, 贾金虎. EML4-ALK 融合基因与非小细胞肺癌研究新进展 (J). 临床荟萃, 2018, 33(5): 451-453.
- (4) 郑礼胜, 崔艳丽, 金玉洁, 等. 非小细胞肺癌 EGFR-T790M 突变药物的研究进展 (J). 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1381-1387.
- (5) 王星星, 邵铭心, 孙宏伟, 等. 伴 EGFR-T790M 突变非小细胞肺癌的治疗新进展 (J). 中国老年学, 2015, 35(1): 272-274.
- (6) 胡潺潺, 连相尧, 朱翠敏, 等. 厄洛替尼对非小细胞肺癌脑转移细胞 PC14/B 侵袭转移能力的抑制作用 (J). 中国临床药理学杂志, 2016, 32(12): 1118-1120.
- (7) 王如坤, 张振亮, 邱斌, 等. 奥希替尼治疗 EGFR-T790M

阳性的非小细胞肺癌的临床疗效 (J). 临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1257-1259.

(8) 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): 114-116, 147.

(9) 王小艳, 汪睿, 姚圆圆, 等. 奥希替尼联合厄洛替尼治疗 EGFR-T790M 与 C797S 反式突变的肺腺癌一例并文献复习 (J). 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(8): 951-953.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)06-0042-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.06.016

## 中山市东区 2 月龄 ~ 6 岁儿童二类疫苗接种情况分析

张 弘

(中山市东区社区卫生服务中心, 广东 中山 528400)

〔摘要〕 目的: 分析中山市东区 2 月龄 ~ 6 岁儿童的二类疫苗接种情况。方法: 于 2016 年 1 月至 2019 年 9 月期间选取中山市东区的 36931 名 2 月龄 ~ 6 岁儿童作为调查对象, 对流感疫苗 (InfV)、水痘减毒活疫苗 (VarV)、口服轮状病毒减毒活疫苗 (ORV)、13-价肺炎球菌结合疫苗 (PCV13)、23-价肺炎球菌多糖疫苗 (PCV23)、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗 (Hib)、肠道病毒 71 型灭活疫苗 (EV71) 以及五联疫苗 (DTap-IPV/Hib) 8 种二类疫苗的接种人数、接种率、接种总剂次进行调查与分析。结果: 中山市东区 36931 名 2 月龄 ~ 6 岁儿童二类疫苗的接种率为 73.35%; 在二类疫苗接种率方面, 常住儿童高于流动儿童, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 二类疫苗接种率  $VarV > EV71 > DTap-IPV/Hib > InfV > Hib > PCV13 > ORV > PCV23$ 。在二类疫苗接种总剂次和平均接种剂次数方面,  $VarV > DTap-IPV/Hib > EV71 > InfV > Hib > PCV13 > ORV > PCV23$ ; 某种疫苗平均接种剂次数方面,  $DTap-IPV/Hib > PCV13 > Hib > InfV > EV71 > VarV > ORV > PCV23$ 。结论: 中山市东区儿童二类疫苗接种率有待进一步提升, 尤其是多剂次免疫程序二类疫苗接种, 因而应加强并规范儿童二类疫苗的预防接种服务管理水平。

〔关键词〕 二类疫苗; 中山市东区; 疫苗接种; 儿童

〔中图分类号〕 R 186 [文献标识码] B

为预防和控制传染病, 政府会向公民免费提供预防传染类疾病需要接种的疫苗, 此类疫苗被称为一类疫苗。所有公民应当按照规章制度, 自愿接受一类疫苗<sup>[1]</sup>。目前我国向居民免费提供的一类疫苗, 共可预防 15 种传染类疾病, 主要向 0 ~ 6 岁学龄前儿童提供。然而, 对学龄前儿童身体健康造成威胁的疾病远超出 15 种, 因而学龄前儿童需要接种更多种类的疫苗。但是此类疫苗并非由政府免费提供, 而是由公民自费并且自愿接种, 此类疫苗俗称为二类疫苗<sup>[2-3]</sup>。在预防和控制传染类疾病过程中, 二类疫苗为一类疫苗的预防疾病范围做了补充, 更有效的保障了人民的身体健康安全<sup>[4]</sup>。为了规范二类疫苗的使用管理, 加大控制和预防传染病的力度, 笔者选取中山市东区的 36931 名 2 月龄 ~ 6 岁儿童作为调查对象, 旨在分析中山市东区 2 月龄 ~ 6 岁儿童的二类疫苗接种情况, 具体如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 调查对象

于 2016 年 1 月至 2019 年 9 月期间选取中山市东区的

36931 名 2 月龄 ~ 6 岁儿童作为调查对象, 其中男童 19342 名, 女童 17589 名; 平均年龄  $(1.1 \pm 0.5)$  岁; 常住儿童 17396 名, 流动儿童 19535 名。

#### 1.2 调查方法

通过进入中山市儿童预防接种信息系统、查看预防接种证等方式, 选取中山市东区 36931 名 2 月龄 ~ 6 岁儿童的二类疫苗接种记录。对流感疫苗 (influenza vaccines, InfV)、水痘减毒活疫苗 (varicella attenuated live vaccine, VarV)、口服轮状病毒减毒活疫苗 (oral rotavirus ttenuated ive vaccine, ORV)、13-价肺炎球菌结合疫苗 (13-valent pneumococcal polysaccharide conjugqte vaccine, PCV13)、23-价肺炎球菌多糖疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide conjugqte vaccine, PCV23)、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗 (haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, Hib)、肠道病毒 71 型灭活疫苗 (enterovirus type 71 vaccine, EV71) 以及五联疫苗 (pentavaccine, DTap-IPV/Hib) 8 种二类疫苗

〔收稿日期〕 2021 - 01 - 09

〔作者简介〕 张弘, 女, 主治医师, 主要从事疾病控制及计划免疫工作。