

· 论 著 ·

# 第一代抗表皮生长因子受体靶向药物对驱动基因阳性非小细胞肺癌的临床疗效

高金锁, 王建冰, 刘玮玮

安徽省合肥市第三人民医院肿瘤血液科, 安徽 合肥 230022

**摘要:** **目的** 探讨第一代抗表皮生长因子受体(EGFR)靶向药物对驱动基因阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)临床疗效及对癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(CY211)的影响。**方法** 选取2017年1月至2019年4月合肥市第三人民医院112例驱动基因阳性的NSCLC患者,采用随机数字表法分为4组,各28例。4组均给予吉西他滨联合顺铂化疗,于此基础上,埃克替尼组采取埃克替尼,国产吉非替尼组采取国产吉非替尼,进口吉非替尼组采取进口吉非替尼,厄洛替尼组采取厄洛替尼。治疗3个月后,比较4组治疗总有效率、疾病控制率、不良反应发生情况、血清CEA、NSE、CY211、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、促血管生成素2(Ang-2)水平;随访12个月,统计4组生存率及无进展生存期。**结果** 治疗3个月评价,4组治疗总有效率、疾病控制率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );4组治疗3个月后血清CEA、NSE、CY211水平和血清VEGF、bFGF、Ang-2水平均低于治疗前( $P < 0.05$ );4组I~II级皮疹发生率差异有统计学意义,以厄洛替尼组为高( $P < 0.05$ ),4组其他不良反应发生率对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );随访12个月,埃克替尼组、国产吉非替尼组、进口吉非替尼组和厄洛替尼组完成随访患者的生存率(77.78%、67.86%、74.07%、69.23%)、无进展生存期对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );4组治疗方案成本-效果分析比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 采用第一代抗EGFR靶向药物治疗驱动基因阳性的NSCLC患者,均能取得良好疗效,显著下调患者血清CEA、NSE、CY211水平,有效抑制新血管生成,提高患者1年生存率,延长无进展生存期,其中采用厄洛替尼治疗的成本-效果较好,但存在皮疹发生率高的不足,可根据患者实际情况选取合适药物。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 驱动基因阳性; 第一代抗EGFR靶向药物; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白19片段

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)03-0309-06

## First-generation anti-EGFR targeted drugs in driver gene positive non-small cell lung cancer

GAO Jin-suo, WANG Jian-bing, LIU Wei-wei

*Department of Oncology and Hematology, the Third People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230022, China*

**Abstract: Objective** To explore the effects of the first generation of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted drugs on the clinical efficacy of driver gene-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) and on carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), and cytokeratin 19 fragment (CY211). **Methods** From January 2017 to April 2019, 112 patients with driver gene-positive NSCLC were treated and randomly divided into 4 groups ( $n = 28$ , each). Based on gemcitabine combined with cisplatin chemotherapy performed in four groups, icotinib, domestic gefitinib, imported gefitinib and erlotinib were respectively given in icotinib group, domestic gefitinib group, imported gefitinib group and erlotinib group. After 3 months of treatment, the total efficiency, disease control rate, incidence of adverse reactions, serum levels of CEA, NSE, CY211, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) and angiopoietin 2 (Ang-2) were compared among 4 groups. All patients were followed up for 12 months, and the survival rate and progression-free survival were recorded. **Results** Three months after treatment, there were no significant differences in the total efficiency and disease control rate among four groups ( $P > 0.05$ ). Compared with those before treatment, the levels of CEA, NSE, CY211, VEGF, bFGF and Ang-2 decreased significantly after treatment in 4 groups ( $P < 0.05$ ). There was

significant difference in the incidence of grade I - II rash among four groups, with the highest in erlotinib group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in the incidence of other adverse reactions among 4 groups ( $P > 0.05$ ). After 12 months of follow-up, the survival rates were respectively 77.78% in icotinib group, 67.86% in domestic gefitinib group, 74.07% in imported gefitinib group and 69.23% in erlotinib group ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences in progression free survival and in cost-effectiveness analysis among four groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** In the treatment of NSCLC patients with positive driver genes, the first generation of anti-EGFR targeted drugs can achieve good curative effect, reduce the serum levels of CEA, NSE and CY211 significantly, inhibit the formation of new blood vessels effectively, improve the 1-year survival rate of patients and prolong the progression-free survival period. The cost-effectiveness of erlotinib is better, but there is a higher incidence of rash in the patient using it. The appropriate drug can be selected according to the actual situation of patient.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer; Positive driver gene; First-generation anti-EGFR targeted drug; Carcinoembryonic antigen; Neuron-specific enolase; Cytokeratin 19 fragment

**Fund program:** Project Supported by Anhui Natural Science Foundation (1708085MH162)

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,调查显示,我国2015年肺癌新发病例73.3万,死亡病例61.0万,发病率和死亡率均居恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。肺癌患者中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)约占80%左右,其中10%~15%在初诊时已发生脑转移,在整个疾病病程中约50%的患者会发生脑转移,并且驱动基因阳性的肺癌患者脑转移发生率更高<sup>[2-3]</sup>。有报道显示,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变是NSCLC患者的常见驱动基因,临床可通过拮抗EGFR突变控制疾病进展,促使疾病转归<sup>[4]</sup>。近年来随着靶向药物研发不断推出,驱动基因阳性NSCLC的治疗取得了巨大进步<sup>[5]</sup>。目前,第一代抗EGFR靶向药物广泛应用于

NSCLC治疗中,包括埃克替尼、吉非替尼、厄罗替尼等,上述各种药物的治疗效果已得到临床普遍认可<sup>[6-7]</sup>。但关于第一代抗EGFR靶向药物的合理选择临床尚无统一标准,本研究对此进行讨论分析,旨在为临床合理选择药物提供参考。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年4月合肥市第三人民医院112例驱动基因阳性的NSCLC患者,采用随机数字表法分为埃克替尼组、国产吉非替尼组、进口吉非替尼组和厄洛替尼组,各28例。对比4组性别、年龄、体质量、TNM分期<sup>[8]</sup>、病理分型、合并症,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 4组一般资料比较 (n=28)

项目	埃克替尼组	国产吉非替尼组	进口吉非替尼组	厄洛替尼组	$\chi^2/F$ 值	P值
性别(女/男,例)	10/18	12/16	9/19	13/15	1.497	0.683
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	59.67 $\pm$ 6.33	58.84 $\pm$ 6.78	60.21 $\pm$ 7.60	59.25 $\pm$ 8.12	0.184	0.907
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$ )	465.19 $\pm$ 10.59	64.43 $\pm$ 9.71	66.07 $\pm$ 10.53	64.82 $\pm$ 9.58	0.135	0.940
TNM分期[例(%)]						
IIIb期	21(75.00)	20(71.43)	22(78.57)	19(67.86)	0.911	0.823
IV期	7(25.00)	8(28.57)	6(21.43)	9(32.14)		
病理分型[例(%)]						
鳞癌	8(28.57)	10(35.71)	11(39.29)	9(32.14)	0.797	0.850
腺癌	20(71.43)	18(64.29)	17(60.71)	19(67.86)		
合并症[例(%)]						
高血压	9(32.14)	11(39.29)	12(42.86)	10(35.71)	0.762	0.859
冠心病	5(17.86)	4(14.29)	6(21.43)	5(17.86)	0.487	0.922
高血脂	7(25.00)	7(25.00)	9(32.14)	5(17.86)	1.524	0.677

1.2 选例标准 纳入标准:(1)符合NSCLC诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)驱动基因检测呈阳性;(3)自主行为能力良好;(4)无沟通交流障碍;(5)对本研究药物无禁忌;(6)预估生存期 $\geq 6$ 个月;(7)至少有1个可测量或可评价的肿瘤病灶;(8)患者知晓本研究,已签署同意书。排除标准:(1)不能耐受或拒绝接受化疗者;

(2)近期采用其他抗肿瘤药物及生物制剂治疗者;(3)伴有其他脏器恶性肿瘤者;(4)血液系统疾病患者;(5)严重感染性疾病患者;(6)严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍者;(7)终末期患者;(8)合并其他肺部较重或活动性病变者。

1.3 方法 4组患者入院后均给予吉西他滨(湖北

一半天制药,国药准字 H20143001)联合顺铂(云南植物药业,国药准字 H53021741)化疗,第1、8天,静脉滴注吉西他滨  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ ,第1~4天,静脉滴注顺铂  $20\ \text{mg}/\text{m}^2$ 。均以21 d为1个化疗周期,持续治疗3个周期。在此基础上,埃克替尼组采取埃克替尼(贝达药业,国药准字 H20110061),口服用药,250 mg/次,1次/d。国产吉非替尼组采取国产吉非替尼[齐鲁制药(海南),国药准字 H20163465],进口吉非替尼组采取进口吉非替尼(AstraZeneca AB公司,批准文号 H20171297),均为口服用药,250 mg/次,1次/d。厄洛替尼组采取厄洛替尼(Roche Registration GmbH公司,批准文号 H20160395),口服用药,150 mg/次,1次/d。以上靶向治疗期间常规行头颅、胸部CT检查、腹部超声并完成肝脏和肾脏功能检查,直至患者出现任何疾病进展客观证据,或出现不可耐受事件,则停止治疗。

1.4 观察指标 (1)4组临床疗效评估标准<sup>[10]</sup>:完全缓解(complete remission, CR)为病灶完全消失,无新病灶出现,持续时间 $\geq 30\ \text{d}$ ;部分缓解(partial remission, PR)为靶病灶最大直径之和降低 $> 30\%$ ,持续时间 $\geq 30\ \text{d}$ ;疾病进展(disease progression, PD)为靶病灶最大直径之和增加 $> 20\%$ ,或出现新病灶;疾病稳定(stable disease, SD)为介于PR和PD之间。总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)4组治疗前、治疗3个月后血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(CY211)水平:采集患者空腹静脉血6 ml,离心处理,取血清标本置于 $-70\ ^\circ\text{C}$ 冷藏待检,取血清标本采用胶乳增强免疫比浊法检测血清CEA水平,试剂盒购自宁波美康生物科技,采用时间分辨免疫荧光法检测血清NSE水平,试剂盒购自中山大学达安基因,采用化学发光法检测血清CY211水平,试剂盒购自北京科美生物,检测步骤严格依照试剂盒说明书进行。(3)4组治疗前、治疗3个月后血清血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、促血管生成素2(Ang-2)水平:取血清标本,采用酶联免疫吸附试验检测上述指标水平,试剂盒购自美国GB公司,检测步骤严格依照试剂盒说明书进行。(4)4组治疗期间不良反应发生情况:包括腹泻、恶心呕吐、皮疹、肝肾功能不全,参照《WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准》对不良反应进行分级,分为I~IV级<sup>[11]</sup>。(5)随访12个月:统计4组生存率及无进展

生存期。(6)分析4组治疗方案成本-效果:统计总成本C、E、质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY),总成本C为靶向药物成本+不良事件处理成本,E值即疾病控制率,并计算C/E。

1.5 统计学方法 数据处理采用SPSS 22.0软件。计数资料以例数描述,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,治疗前后比较采用配对 $t$ 检验,采用Kaplan-Meier曲线分析患者生存情况,采用Log-Rank检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 4组临床疗效 治疗3个月评价,4组治疗总有效率、疾病控制率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

2.2 4组血清CEA、NSE、CY211水平 治疗前、治疗3个月后4组血清CEA、NSE、CY211水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗3个月后4组血清CEA、NSE、CY211水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ )。见表3。

2.3 4组血管生成指标 治疗前、治疗3个月后血清VEGF、bFGF、Ang-2水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗3个月后4组血清VEGF、bFGF、Ang-2水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ )。见表4。

2.4 4组不良反应 4组I~II级皮疹发生率差异有统计学意义,以厄洛替尼组为高( $P < 0.05$ ),4组其他不良反应发生率对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

2.5 4组生存率及无进展生存期 随访12个月,埃克替尼组、国产吉非替尼组、进口吉非替尼组、厄洛替尼组各失访1例、0例、1例、2例,4组生存率分别为77.78% (21/27)、67.86% (19/28)、74.07% (20/27)、69.23% (18/26),组间比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.843, P = 0.839$ );无进展生存期为5.78个月、5.62个月、5.71个月、5.58个月,组间比较差异无统计学意义( $t = 1.108, P = 0.797$ )。见图1。

2.6 4组治疗方案成本-效果分析 4组E比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.160, P = 0.763$ ),见表2;厄洛替尼C/E低于进口吉非替尼、国产吉非替尼、埃克替尼。见表6。

表2 4组治疗3个月临床疗效比较 [n=28,例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率	疾病控制率
埃克替尼组	0	10(35.71)	11(39.29)	7(25.00)	10(35.71)	21(75.00)
国产吉非替尼组	0	8(28.57)	10(35.71)	10(35.71)	8(28.57)	18(64.28)
进口吉非替尼组	0	9(32.14)	12(42.86)	7(25.00)	9(32.14)	21(75.00)
厄洛替尼组	0	6(21.43)	13(46.43)	9(32.14)	6(21.43)	19(67.86)
$\chi^2$ 值					1.504	1.160
P 值					0.681	0.763

表3 4组血清 CEA、NSE、CY211 水平比较 (n=28,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	NSE( $\mu\text{g/L}$ )		CY211( $\text{ng/ml}$ )		CEA( $\text{ng/ml}$ )	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
埃克替尼组	57.44 $\pm$ 6.24	22.88 $\pm$ 3.71 <sup>a</sup>	55.40 $\pm$ 5.36	35.26 $\pm$ 4.42 <sup>a</sup>	9.81 $\pm$ 2.33	3.50 $\pm$ 1.11 <sup>a</sup>
国产吉非替尼组	56.69 $\pm$ 7.68	23.46 $\pm$ 3.16 <sup>a</sup>	56.15 $\pm$ 4.89	37.04 $\pm$ 4.19 <sup>a</sup>	9.76 $\pm$ 2.49	3.58 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>
进口吉非替尼组	57.12 $\pm$ 6.47	23.05 $\pm$ 3.11 <sup>a</sup>	55.88 $\pm$ 5.27	36.18 $\pm$ 3.66 <sup>a</sup>	9.86 $\pm$ 2.28	3.55 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>
厄洛替尼组	58.05 $\pm$ 5.33	24.12 $\pm$ 3.54 <sup>a</sup>	56.06 $\pm$ 4.73	37.58 $\pm$ 4.71 <sup>a</sup>	9.91 $\pm$ 2.24	3.62 $\pm$ 0.94 <sup>a</sup>
F 值	0.218	0.742	0.122	1.591	0.021	0.066
P 值	0.883	0.530	0.947	0.196	0.996	0.978

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 4组血管生成指标比较 (n=28,  $\text{pg/ml}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	Ang-2		bFGF		VEGF	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
埃克替尼组	626.58 $\pm$ 73.34	301.41 $\pm$ 30.35 <sup>a</sup>	15.74 $\pm$ 4.88	8.77 $\pm$ 2.81 <sup>a</sup>	505.49 $\pm$ 50.69	382.64 $\pm$ 35.51 <sup>a</sup>
国产吉非替尼组	623.79 $\pm$ 70.02	305.43 $\pm$ 28.88 <sup>a</sup>	15.46 $\pm$ 5.01	8.83 $\pm$ 2.80 <sup>a</sup>	498.87 $\pm$ 55.16	390.03 $\pm$ 30.77 <sup>a</sup>
进口吉非替尼组	631.14 $\pm$ 67.78	305.68 $\pm$ 28.42 <sup>a</sup>	14.99 $\pm$ 5.34	8.82 $\pm$ 2.76 <sup>a</sup>	502.27 $\pm$ 52.88	386.17 $\pm$ 32.39 <sup>a</sup>
厄洛替尼组	629.98 $\pm$ 71.15	307.79 $\pm$ 27.73 <sup>a</sup>	15.01 $\pm$ 5.13	8.90 $\pm$ 2.72 <sup>a</sup>	511.05 $\pm$ 46.76	391.18 $\pm$ 31.92 <sup>a</sup>
F 值	0.063	0.239	0.144	0.010	0.284	0.396
P 值	0.979	0.869	0.934	0.999	0.837	0.756

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表5 4组不良反应比较 [n=28,例(%)]

组别	腹泻		恶心呕吐		皮疹		肝肾功能不全	
	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级
埃克替尼组	11(39.29)	0	15(53.57)	0	4(14.29)	2(7.14)	0	0
国产吉非替尼组	13(46.43)	1(3.57)	17(60.71)	1(3.57)	5(17.86)	1(3.57)	3(10.71)	1(3.57)
进口吉非替尼组	14(50.00)	1(3.57)	15(53.57)	1(3.57)	5(17.86)	2(7.14)	2(7.14)	0
厄洛替尼组	12(42.86)	2(7.14)	18(64.29)	2(7.14)	12(42.86)	4(14.29)	4(14.29)	0
$\chi^2$ 值	0.723	2.074	0.990	2.074	8.215	2.296	4.229	3.027
P 值	0.868	0.557	0.804	0.557	0.042	0.513	0.238	0.388

表6 4组治疗方案成本-效果分析

治疗方案	C(元)	E(%)	C/E(元/%)
埃克替尼组	85 118	75.00	1 134
国产吉非替尼组	76 664	64.28	1 192
进口吉非替尼组	75 893	75.00	1 012
厄洛替尼组	68 512	67.86	1 010

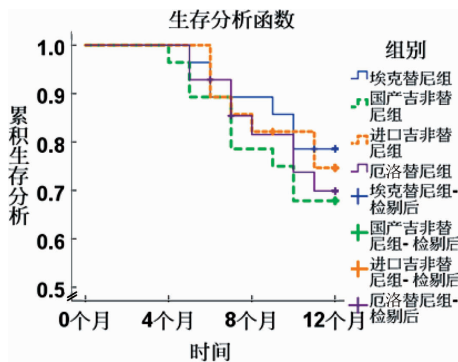


图1 生存曲线

### 3 讨论

EGFR 具有酪氨酸激酶活性,与 EGF 结合可启动

细胞核内的有关基因,从而促进细胞分裂增殖,靶向 EGFR 酪氨酸激酶域的小分子抑制剂,是治疗 NSCLC 很有前景的药物<sup>[12]</sup>。临床大量研究指出,第一代抗

EGFR 靶向药物一线治疗 EGFR 突变型晚期 NSCLC 的客观缓解率及无进展生存期显著优于常规含铂化疗方案,充分奠定了其在驱动基因阳性的 NSCLC 患者中的一线治疗地位<sup>[13-14]</sup>。

近年来,以埃克替尼、吉非替尼等为代表的第一代抗 EGFR 靶向药物已成为 EGFR 突变型晚期 NSCLC 不可或缺的治疗方法,使这部分患者的生存和预后得到很大改善<sup>[15]</sup>。本研究选择临床较常用的第一代抗 EGFR 靶向药物,包括埃克替尼、国产吉非替尼、进口吉非替尼和厄洛替尼,在吉西他滨联合顺铂化疗基础上分别加用上述四种药物,治疗 3 个化疗周期后各组治疗总有效率、疾病控制率对比无明显差异,提示采用一代抗 EGFR 靶向药物治疗驱动基因阳性的 NSCLC 患者,均能取得良好疗效。其中吉非替尼是目前推荐用于治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 的最常用药物之一,查阅美国食品药品监督管理局(FDA)注册表,吉非替尼是第一个在 FDA 中获批的治疗肺癌的靶向药物<sup>[16]</sup>。吉非替尼对能量和受体的结合过程有较好的选择性,可有效阻断 EGFR 与 EGF 结合,抑制肿瘤细胞的增殖、生存信号传导等过程,且能促进细胞凋亡过程,拮抗肿瘤的血管逐渐生成,发挥良好抗肿瘤效果。在小样本的研究中,无论是国产还是进口吉非替尼,在 NSCLC 治疗方面均能取得良好效果<sup>[17-18]</sup>。埃克替尼是我国自主研发的首个酪氨酸激酶受体抑制剂,Ⅲ期临床试验已证明其疗效与吉非替尼相当,而安全性方面优于吉非替尼<sup>[19]</sup>。埃克替尼可抑制存活素或 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)通路的激活作用,抑制 EGFR 的高表达或突变,抑制肿瘤细胞增殖的同时加速其凋亡。《中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识(2016 年版)》<sup>[20]</sup>强烈推荐埃克替尼用于晚期 NSCLC 患者 EGFR 靶向治疗。厄洛替尼也是口服高效的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,主要用于治疗至少接受过 1 种化疗方案失败的晚期 NSCLC 的二线或三线治疗,其在亚裔患者中的药效略优于西方患者<sup>[21]</sup>。

近年来,肿瘤标志物在恶性肿瘤的诊断、疗效评估等方面的作用越来越受临床重视,CEA、NSE、CY211 均是与 NSCLC 发生发展密切相关的标志物,其在 NSCLC 患者体内明显升高,在一定程度上反映着患者病情进展情况<sup>[22-23]</sup>。本研究发现,采用埃克替尼、国产吉非替尼、进口吉非替尼和厄洛替尼治疗驱动基因阳性的 NSCLC 患者,均能显著降低患者血清 CEA、NSE、CY211 水平,进一步证实一代抗 EGFR 靶向药物在驱动基因阳性的 NSCLC 治疗方面具有较

高有效性。此外,新血管生成是实体肿瘤增殖、浸润及发生远处转移的关键因素。近年来研究发现,VEGF、bFGF、Ang-2 在 NSCLC 患者血清中水平异常升高,各因子间相互协同、相互作用共同调节肿瘤新生血管的生成,从而发挥促进肿瘤进展的作用<sup>[24-25]</sup>。本研究结果中,4 组治疗 3 个月后血清 VEGF、bFGF、Ang-2 水平均显著低于治疗前,且 4 组随访 12 个月生存率和无进展生存期对比均无明显差异,提示第一代抗 EGFR 靶向药物在抑制患者新血管生成方面具有良好效果,这也是其重要抗肿瘤机制之一,从而延长患者无进展生存期,提高生存率。然而药物的评价,不仅仅是生物等效性以及疾病控制率的比较,其他方面,如用药安全性、成本效益的比较也非常重要。本研究 4 组治疗方案成本-效果分析结果显示,厄罗替尼的 C/E 最低,为 1 010,提示厄罗替尼的成本-效果优势较高,但厄洛替尼会增加 I~II 级皮疹发生率,临床应综合考虑患者病情及经济情况,选择合适的药物进行靶向治疗。

综上可知,采用第一代抗 EGFR 靶向药物治疗驱动基因阳性 NSCLC 患者的疗效良好,患者 1 年生存率高,无进展生存期长,均具有较高临床应用价值,其中采用厄洛替尼治疗的成本-效果较好,但存在皮疹发生率高的不足,可根据患者实际情况选取合适药物。本研究的局限性主要为样本选取量较少、随访时间短,证据级别不高,还有待通过大样本以及长时随访的研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: A Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Chang WY, Wu YL, Su PL, et al. The impact of EGFR mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192161.
- [3] Ge M, Zhuang Y, Zhou X, et al. High probability and frequency of EGFR mutations in non-small cell lung cancer with brain metastases [J]. J Neurooncol, 2017, 135(2): 413-418.
- [4] 林珊,孟玲楠,珊丹,等. 不同靶向药物对 EGFR 表达异常的非小细胞肺癌细胞系放疗敏感性的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(9): 87-94.
- [5] 梁晓华,黄若凡,詹琼. 驱动基因阳性非小细胞肺癌脑转移诊治上海专家共识(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(1): 71-80.
- [6] 詹彩梅,梁冬红. 分子靶向单抗类药物对晚期非小细胞肺癌 CA125、EGFR 水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(10): 1632-1634.

- [9] Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(4): 291 - 297.
- [10] Pan J, Xin L, Wang D, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2011 patients [J]. *Medicine*, 2016, 95(14): e3251.
- [11] 贺明庆, 李建中, 朱锦舟, 等. 苏州地区 1 018 例急性胰腺炎病因分析及与年龄性别的关系 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(11): 1548 - 1550.
- [12] 黄顺伟, 王挥斯, 赵冰, 等. 急性胰腺炎临床特征的单中心研究(附 4 800 例报告) [J]. *外科理论与实践*, 2015, 20(3): 211 - 216.
- [13] Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(3): 131 - 145.
- [14] Reaven GM, Reaven EP. Effects of age on various aspects of glucose and insulin metabolism [J]. *Mol Cell Biochem*, 1980, 31(1): 37 - 47.
- [15] Jung CH, Jung SH, Lee B, et al. Relationship among age, insulin resistance, and blood pressure [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(6): 359 - 365.
- [16] Park MH, Kim DH, Lee EK, et al. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2014, 37(12): 1507 - 1514.
- [17] Helman A, Avrahami D, Klochendler A, et al. Effects of ageing and senescence on pancreatic  $\beta$ -cell function [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18 Suppl 1: 58 - 62.
- [18] Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(5): 485 - 494.
- [19] Garip G. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(44): 8065.
- [20] Vipperla K, Papachristou GI, Slivka A, et al. Risk of new-onset diabetes is determined by severity of acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2016, 45(1): e14 - e15.
- [21] 张宝玉, 王旭红, 赵冬, 等. 酒精性慢性胰腺炎继发糖尿病的临床特点分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2014, 42(12): 20 - 23.
- [22] Bank S, Marks IN, Vinik AI. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes [J]. *Am J Gastroenterol*, 1975, 64(1): 13 - 22.

收稿日期: 2020 - 09 - 06 编辑: 王国品

(上接第 313 页)

- [7] 陈明达, 刘卫东, 胡文俭, 等. 小剂量阿帕替尼逆转晚期 NSCLC 第一代 EGFR - TKIs 继发性耐药临床研究 [J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(2): 280 - 283.
- [8] 张旻, 费霞, 周新. 第 8 版国际肺癌 TNM 分期标准修订稿解读 [J]. *世界临床药物*, 2016, 37(7): 441 - 445.
- [9] Diel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group [J]. *Thorax*, 2016, 71(2): 177 - 184.
- [10] 刘亚, 吕维富, 成德雷, 等. 静脉化疗联合  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效评价 [J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27(10): 966 - 971.
- [11] 闫立辉, 盛春晓, 苏海刚, 等. 华蟾素胶囊联合奥沙利铂 + 卡培他滨治疗晚期胃癌的效果及对患者免疫功能的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(5): 821 - 824.
- [12] McGranahan T, Nagpal S. A neuro-oncologist's perspective on management of brain metastases in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(4): 22.
- [13] 李骥. 端粒长度与非小细胞肺癌 TKI 治疗疗效及与甲状腺乳头状癌发生风险的相关性研究 [D]. 济南: 济南大学, 2019.
- [14] Song JD, Shi JY, Dong D, et al. A new approach to predict progression-free survival in stage IV EGFR-mutant NSCLC patients with EGFR-TKI therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(15): 3583 - 3592.
- [15] 张卉, 张树才. 非小细胞肺癌 EGFR 基因靶向治疗研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1): 61 - 65.
- [16] 程丽. 研究吉非替尼在晚期非小细胞肺癌患者中的疗效及对肺功能的影响 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(12): 81.
- [17] 赵云, 张美玲. 非小细胞肺癌靶向治疗直接医疗成本分析 [J]. *中国临床药学杂志*, 2018, 27(3): 167 - 171.
- [18] 刘洪悦, 张志圣, 杜琼, 等. 国产与进口吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性比较研究 [G] // 第七届中国药学会医院肿瘤药学会大会论文集, 石家庄, 2018: 215 - 219.
- [19] 史英, 柳志宝, 刘纪红, 等. 埃克替尼与吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌安全性及生存质量的对比研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(23): 2316 - 2319.
- [20] 石远凯, 孙燕, 丁翠敏, 等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识 (2016 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(7): 489 - 493.
- [21] 陈婷玉, 张文京, 丁凉, 等. 厄洛替尼对非小细胞肺癌的治疗效果及对免疫球蛋白水平和生活质量的影响 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(11): 1368 - 1371.
- [22] 张红荣. CEA, NSE, CYFRA21-1 联合检验诊断 NSCLC 的临床价值 [J]. *黔南民族医学学报*, 2019, 32(2): 98 - 99.
- [23] Yang Q, Zhang P, Wu R, et al. Identifying the best marker combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for lung cancer screening by combining ROC curve and logistic regression analyses: is it feasible? [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 2082840.
- [24] 翟中武, 杨艳, 任中海. 贝伐单抗联合 TC 化疗方案对老年晚期 NSCLC 患者血清 VEGF、bFGF 水平及生存质量的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(9): 1541 - 1545.
- [25] 卢华伟. 血清 CEA、VEGF 表达水平与非小细胞肺癌患者组织分化程度的相关性 [J]. *中国卫生工程学*, 2019, 18(4): 605 - 607.

收稿日期: 2020 - 07 - 28 编辑: 王娜娜