

## 不同 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者一代 TKI 靶向治疗的效果及预后状况研究

赵珂, 王少芳, 张芳芳

安阳市人民医院呼吸与危重症医学科, 河南 安阳 455000

**【摘要】** 目的 探讨不同表皮生长因子受体(EGFR)突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向治疗的效果及预后状况。方法 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 1 月安阳市人民医院收治的 100 例晚期 NSCLC 患者的临床资料,通过采集外周血,检测循环肿瘤 DNA(ctDNA)中的 EGFR 突变情况,EGFR 高表达者 45 例(高表达组)、低表达者 55 例(低表达组),两组患者均采用埃克替尼治疗,均连续治疗 1 个月。比较两组患者治疗后 1 个月的临床疗效,随访 2 年,比较两组患者的无进展生存期、总生存期、1 年、2 年的生存率,并比较其治疗期间的不良反应发生率。结果 治疗后,高表达组患者的临床疗效为 55.56%,明显高于低表达组的 34.55%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );高表达组患者的无进展生存期、总生存期和第 1 年、第 2 年生存率分别为(11.10±1.40)个月、(20.33±2.61)个月、77.78%、37.78%,明显高于低表达组的(5.03±1.18)个月、(10.57±1.30)个月、54.55%、20.00%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗期间,高表达组、低表达组患者的不良反应的总发生率分别为 73.33%、72.73%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 EGFR 高表达的 NSCLC 患者接受一代 TKI 药物埃克替尼治疗的短期临床疗效显著,且能改善患者的预后。

**【关键词】** 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;靶向治疗;效果;预后

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)11-1571-03

**Efficacy and prognosis of first-generation TKI targeted therapy in advanced NSCLC patients with different EGFR mutations.** ZHAO Ke, WANG Shao-fang, ZHANG Fang-fang. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, Henan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate and analyze the efficacy and prognosis of first-generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with different epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. **Methods** The clinical data of 100 patients with advanced NSCLC treated in the People's Hospital of Anyang City from January 2019 to January 2022 were retrospectively analyzed, and peripheral blood were collected to detect EGFR mutations in circulating tumor DNA (ctDNA). Among the 100 patients, 45 showed high expression of EGFR (high-expression group), and 55 showed low expression (low-expression group). The two groups of patients were all treated with Icotinib, continuously for 1 month. The clinical efficacy at 1 month after treatment was compared between the two groups, and the progression-free survival, overall survival, and survival rates at 1 and 2 years of follow-up were compared between the two groups, as well as the incidence of adverse reactions during treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the high-expression group was 55.56%, which was significantly higher than 34.55% in the low-expression group ( $P < 0.05$ ). The progression-free survival, overall survival, and the 1-, 2-year survival rate in the high-expression group were (11.10±1.40) months, (20.33±2.61) months, and 77.78%, 37.78%, which were significantly higher than (5.03±1.18) months, (10.57±1.30) months, and 54.55%, 20.00% in the low-expression group ( $P < 0.05$ ). During the treatment period, the total incidence of adverse reactions in the high-expression group and the low-expression group was 73.33% and 72.73%, with no statistically significant differences between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** For NSCLC patients with high EGFR expression, the first-generation TKI drug Icotinib has a significant effect, which can improve the prognosis of patients and is worth promoting.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Tyrosine kinase inhibitors; Targeted therapy; Effect; Prognosis

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)是一种常见且具有挑战性的肺癌亚型,占据肺癌病例的绝大多数<sup>[1]</sup>。不同表皮生长因子受体(EGFR)突变在 NSCLC 发病过程中扮演着重要角色。EGFR 是一种受体酪氨酸激酶,当 EGFR 突变可以导致信号通路异常激活,促进肿瘤细胞增殖、生存和转移,使得 EGFR 突变成为 NSCLC 治疗中的重要靶点<sup>[2]</sup>。随着生物医学领域的不断进步,一代

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)例如埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼等药物的靶向治疗方案也为 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的治疗带来新希望。TKI 通过特异性地抑制 EGFR 激酶活性,干扰信号传导,抑制肿瘤细胞的增殖和生存,在一定程度上改善患者的生存期和生活质量。尽管 TKI 靶向治疗为 EGFR 突变 NSCLC 患者带来了显著的临床效果,但不同患者对治疗的效果存在

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(编号:2018021010)。

第一作者:赵珂(1981—),男,副主任医师,主要从事呼吸与危重症医学科临床工作。

通讯作者:王少芳(1963—),女,主任医师,主要从事呼吸与危重症医学科临床工作,E-mail:wangshf3766@163.com。

差异。部分患者可能出现药物耐药或进展的情况,导致总体效果欠佳<sup>[3]</sup>。这种耐药机制可能涉及多个因素,包括继发突变、信号通路的重建以及微环境的改变等。因此,对 EGFR 突变的 NSCLC 患者在 TKI 靶向治疗后的预后状况进行深入探究,对优化治疗方案、改善患者预后具有重要意义。为此,本文将探讨不同 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者一代 TKI 靶向治疗的效果及预后状况,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 1 月安阳市人民医院收治的 100 例晚期 NSCLC 患者的临床资料。纳入标准:(1)经病理、转移淋巴结穿刺活检确诊为晚期 NSCLC;(2)临床资料完整。排除标准:(1)病情状况严重,已经发生多处转移或者恶化的趋势明显,无法通过靶向治疗得到缓解;(2)存在其他严重的系统疾病,如心脏病、肝病、肾病等;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)入院前接受过放疗。100 例晚期 NSCLC 患者通过采集外周血,检测循环肿瘤 DNA (ctDNA) 中的 EGFR 突变情况,其中高表达组 45 例,低表达组 55 例。高表达组中男性 30 例,女性 15 例;年龄 30~80 岁,平均(55.20±6.28)岁;有吸烟史 32 例。低表达组中男性 35 例,女性 20 例;年龄 30~80 岁,平均(55.23±6.30)岁;有吸烟史 38 例。两组患者的性别、年龄和吸烟史比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已经我院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组患者均接受单药一代 TKI 药物埃克替尼(规格:125 mg,厂家:贝达药业股份有限公司,国药准字 H20110061)的靶向治疗,125 mg/次,3 次/d,疗程 1 个月。

1.3 观察指标与评价方法 (1)疗效:两组患者治

疗 1 个月后采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)评估疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),其中 CR:肿瘤完全消失,持续时间至少 4 周;PR:肿瘤最长径之和缩小至少 30%,持续时间至少 4 周;SD:肿瘤最长径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;PD:肿瘤最长径之和增加至少 20%,或出现新病灶,总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。(2)预后:治疗后随访 2 年,比较两组患者的无进展生存期、总生存期和 1 年、2 年生存率。(3)不良反应:比较两组患者治疗期间出现皮疹、腹泻以及恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS28.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 高表达组患者治疗后的临床疗效总有效率为 55.56%,明显高于低表达组的 34.55%,差异具有统计学意义( $\chi^2=4.434, P=0.035<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
高表达组	45	15	10	14	6	55.56
低表达组	55	10	9	26	10	34.55

2.2 两组患者的预后比较 高表达组患者的无进展生存期、总生存期和 1 年、2 年生存率均明显高于低表达组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 两组患者的不良反应比较 治疗期间,两组患者的不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.005, P=0.945>0.05$ ),见表 3。

表 2 两组患者的预后比较[ $\bar{x}\pm s$ , 例(%)]

组别	例数	无进展生存期(月)	总生存期(月)	第 1 年生存率	第 2 年生存率
高表达组	45	11.10±1.40	20.33±2.61	35 (77.78)	17 (37.78)
低表达组	55	5.03±1.18	10.57±1.30	30 (54.55)	11 (20.00)
$t/\chi^2$ 值		23.529	24.309	5.872	3.880
$P$ 值		0.001	0.001	0.015	0.049

表 3 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	皮疹	腹泻	恶心呕吐	总发生率(%)
高表达组	45	16	10	7	73.33
低表达组	55	20	10	10	72.73

## 3 讨论

NSCLC 是一种源自肺部非小型细胞的恶性肿瘤,主要病因包括长期吸烟、空气污染和遗传因素<sup>[4]</sup>。NSCLC 的两大亚型包括腺癌和鳞癌,其病理和分子生物学特征存在明显差异。NSCLC 早期常无典型临床症状,多数患者在就诊时已处于疾病晚期,表现出咳

嗽、咯血、呼吸困难、胸痛和体重下降等症状,影响生活质量及生命安全<sup>[5]</sup>。晚期 NSCLC 患者的肿瘤通常已扩散至周围组织或其他器官,限制了手术切除的机会,加大了治疗难度,因此多数晚期 NSCLC 患者需接受化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗等方案<sup>[6-7]</sup>。

EGFR 是一种受体酪氨酸激酶,参与调节细胞增殖、存活和分化。EGFR 的异常激活与多种肿瘤发生相关,尤其是在 NSCLC 中,有 15%~30% 的患者存在 EGFR 基因突变,导致 EGFR 磷酸化水平增加,激活下游信号传导途径,促进肿瘤细胞生长和生存<sup>[8-9]</sup>。TKI 可抑制 EGFR 异常激活引发的肿瘤细胞增殖,TKI 能够

特异性地结合 EGFR, 阻断 EGFR 激活的信号传导, 从而抑制肿瘤细胞增殖。目前 TKI 广泛用于多种癌症的临床治疗, 特别是对于 EGFR、间变性淋巴瘤激酶 (ALK)、肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶 (ROS1) 等激酶异常活跃的 NSCLC 患者, 已体现出较好的临床优势, 不仅可改善部分患者的预后、延长生存期, 且能在一定程度上减轻了传统化疗的毒副作用, 安全性较好<sup>[10-11]</sup>。

本研究结果显示, EGFR 高表达的 NSCLC 患者接受一代 TKI 药物埃克替尼治疗后的临床疗效明显高于 EGFR 低表达组, 且 EGFR 高表达组的无进展生存期、总生存期和 1 年、2 年生存率均明显高于 EGFR 低表达组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。究其原因, 埃克替尼作为一种可逆性 EGFR 抑制剂, 通过与受体的 ATP 结合位点相互作用, 抑制其自身酪氨酸激酶活性, 从而干扰下游信号传导途径。在 EGFR 高表达的 NSCLC 患者中, 埃克替尼的靶向作用更为显著, 导致肿瘤细胞的增殖和存活受到更强烈的抑制。相对而言, 在 EGFR 低表达的肿瘤组织中, 由于 EGFR 信号通路活性较低, 埃克替尼的抑制作用较弱, 因此患者的治疗效果明显降低。此外, EGFR 高表达组患者在接受埃克替尼治疗后, 患者的无进展生存期和总生存期更长, 这可能是因为药物的作用导致了肿瘤的缓慢进展或停滞, 延长了患者的生存期。而 EGFR 低表达组则可能由于药物治疗的效果不佳, 肿瘤继续快速增长和进展, 从而缩短了无进展生存期和总生存期<sup>[12]</sup>。此外, EGFR 高表达组患者显示出更长的 1 年、2 年生存率, 说明埃克替尼可提高 EGFR 高表达 NSCLC 患者的短期生存期, 这种机制可能涉及肿瘤细胞对埃克替尼的敏感性, 以及在治疗过程中发生的突变或耐药机制的相对较慢进展。因此, EGFR 高表达的 NSCLC 患者接受埃克替尼治疗后的临床疗效优于 EGFR 低表达组, 其机制主要涉及埃克替尼对 EGFR 信号通路的高效靶向作用, 导致肿瘤细胞的抑制和延长患者的无进展生存期、总生存期以及增加 1 年、2 年的生存率<sup>[13]</sup>。

综上所述, EGFR 高表达的 NSCLC 患者接受一代 TKI 药物埃克替尼治疗的短期临床疗效显著, 能改善患者的预后。但本研究也存在不足, 如样本量较小, 且未纳入临床病理特征进行分析等, 因此, 今后应扩大样本量进行深入研究以证实该研究结果。

#### 参考文献

- Xu MC, Wang J, Yang T. Progress of targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2023, 28(1): 108-116.  
徐明翠, 王剑, 阳韬. 晚期非小细胞肺癌靶向治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(1): 108-116.
- Liu GE, Yang L, Li PJ, et al. Mutation status of EGFR, ALK and ROS-1 genes in 922 cases of non-small cell lung cancer and their clinicopathological characterization in Guizhou Qianbei region [J]. Chinese Journal of Tumor Control, 2020, 27(21): 1691-1697.
- Xu HY, Chen HQ, Kong JX, et al. Prognosis of patients with epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer with meningeal metastasis treated by different tyrosine kinase inhibitors [J]. Natl Med J China, 2022, 102(6): 399-405.  
徐海燕, 陈恒琦, 孔建新, 等. 不同酪氨酸激酶抑制剂治疗表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌脑膜转移患者的预后分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(6): 399-405.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, Version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
- Sankar K, Gadgeel SM, Qin A. Molecular therapeutic targets in non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(8): 647-661.
- Wang XY, Wang R. Progress in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation [J]. Oncology Progress, 2020, 18(4): 335-338, 362.  
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.
- Ninomiya K, Teraoka S, Zenke Y, et al. Japanese Lung Cancer Society Guidelines for Stage IV NSCLC With EGFR Mutations [J]. JTO Clin Res Rep, 2020, 2(1): 100107.
- Sun XF, Zhang XW, Dong JM. EGFR gene mutation and its correlation with clinical features of advanced non-small cell lung cancer [J]. Hainan Medical Journal, 2019, 31(12): 1500-1503.  
孙向飞, 张晓炜, 董济民. 晚期非小细胞肺癌 EGFR 基因突变及其与患者临床特征的相关性[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1500-1503.
- Wang FL, Sun YP, Qin J, et al. Effect of DC-CIK cells combined with EGFR-TKI in treatment of 35 elderly patients with advanced EGFR-mutated lung cancer [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2022, 60(7): 110-117.  
王福立, 孙银萍, 秦杰, 等. DC-CIK 细胞联合 EGFR-TKI 治疗 35 例老年晚期 EGFR 突变肺癌的效果[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(7): 110-117.
- Li Y, Long Y, Zhao C, et al. Efficacy of EGFR-Tkis combined with anti-angiogenic drugs in the treatment of advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer [J]. Chin Gen Prac, 2022, 25(8): 1007-1013.  
李勇, 龙勇, 赵冲, 等. EGFR-TKIs 联合抗血管生成药物治疗晚期 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 1007-1013.
- Hu JR, Li ZL. Research progress on the mechanism of anti-angiogenesis combined with immune checkpoint inhibitors after EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer [J]. China Cancer, 2022, 32(8): 617-623.  
胡嘉芮, 李占林. 晚期非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药后抗血管生成联合免疫检查点抑制剂作用机制的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(8): 617-623.
- Zhang ZB, Li Y, Yuan F, et al. Efficacy and adverse reactions of immune checkpoint inhibitors in treatment of advanced non-small cell lung cancer resistant to EGFR-TKI [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2020, 47(1): 24-28.  
张智博, 李晔, 袁方, 等. 免疫检查点抑制剂治疗 EGFR-TKI 耐药晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(1): 24-28.
- Hong YP, Huang YJ, Huang ZZ, et al. Analysis of efficacy and prognostic predictors of first-generation TKI targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation [J]. Chin Oncol, 2019, 32(7): 624-634.  
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.

(收稿日期: 2024-01-16)