

· 论著 ·

## 替吉奥在晚期肺腺癌伴野生型表皮生长因子受体基因患者维持治疗中的有效性及安全性研究

赵冬冬, 汤虹, 何振, 王启鸣, 杨莅

**【摘要】** 目的 探讨替吉奥在晚期肺腺癌伴野生型表皮生长因子受体(EGFR)基因患者维持治疗中的有效性及安全性。方法 选取2013年10月—2015年11月郑州大学附属肿瘤医院收治的晚期肺腺癌伴野生型EGFR基因患者81例,均接受标准一线培美曲塞+卡铂化疗6个周期且疾病稳定或部分缓解,采用随机数字表法分为培美曲塞组51例,替吉奥组30例。培美曲塞组患者给予培美曲塞进行维持治疗,替吉奥组患者给予替吉奥进行维持治疗;两组患者均化疗2个周期或至疾病进展。比较两组患者临床疗效、毒副作用发生情况,记录两组患者无进展生存时间,并绘制Kaplan-Meier生存曲线以分析两组患者生存情况。结果 两组患者临床疗效比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。替吉奥组患者骨髓抑制、恶心呕吐发生率高于培美曲塞组( $P<0.05$ );而两组患者肝功能损伤、腹泻发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。培美曲塞组患者中位无进展生存时间为5.5个月[95%CI(4.8, 6.2)],替吉奥组为4.0个月[95%CI(3.2, 4.8)]。两组患者Kaplan-Meier生存曲线比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 替吉奥与培美曲塞在晚期肺腺癌伴野生型EGFR基因患者维持治疗中的有效性相似,均可有效延长患者中位无进展生存时间,且经口服用方便,但可能增加骨髓抑制、恶心呕吐发生风险。

**【关键词】** 肺肿瘤;腺癌;维持治疗;培美曲塞;替吉奥;治疗结果

**【中图分类号】** R 734.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.008

赵冬冬, 汤虹, 何振, 等. 替吉奥在晚期肺腺癌伴野生型表皮生长因子受体基因患者维持治疗中的有效性及安全性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(4): 37-40. [www.syxnf.net]

ZHAO D D, TANG H, HE Z, et al. Effectiveness and safety of Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in maintenance therapy for advanced pulmonary adenocarcinoma patients with wild type EGFR gene [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(4): 37-40.

**Effectiveness and Safety of Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in Maintenance Therapy for Advanced Pulmonary Adenocarcinoma Patients with Wild Type EGFR Gene** ZHAO Dong-dong, TANG Hong, HE Zhen, WANG Qi-ming, YANG Li

The Third Department of Respiratory, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital) & Henan Diagnosis and Treatment Center for Lung Cancer, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: WANG Qi-ming, E-mail: qimingwang1006@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effectiveness and safety of Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in maintenance therapy for advanced pulmonary adenocarcinoma patients with wild type EGFR gene. **Methods**

A total of 81 advanced pulmonary adenocarcinoma patients with wild type EGFR gene were selected in Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University from October 2013 to November 2015, all of them received standard first-line chemotherapy (pemetrexed+carboplatin) for 6 cycles and reached to stable disease or partial remission, and they were divided into A group ( $n=51$ ) and B group ( $n=30$ ) according to random number table. Patients in A group received pemetrexed for maintenance therapy, while patients in B group received Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules for maintenance therapy; both groups continuously treated for 2 cycles or till to disease progression. Clinical effect, incidence of toxic and side effects were comparative between the two groups, progression-free survival time was recorded, and Kaplan-Meier survivorship curve was drawn to analyze the survival status. **Results** No statistically significant differences of clinical effect was found between the two

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81272600); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6799.15018); 河南省高校科技创新人才支持计划项目(18HASTIT044); 河南省卫生计生委科技创新型人才“51282工程”领军人才计划项目(豫卫科[2016]32号); 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201601026)

450008 河南省郑州市, 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)呼吸三科 河南省肺癌诊疗中心

通信作者: 王启鸣, E-mail: qimingwang1006@126.com

groups ( $P>0.05$ ) . Incidence of myelosuppression, nausea and vomiting in B group was statistically significantly higher than that in A group, respectively ( $P<0.05$ ) ; while no statistically significant differences of incidence of hepatic injury or diarrhea was found between the two groups ( $P>0.05$ ) . Median progression-free survival time in A group was 5.5 months [ 95%CI ( 4.8, 6.2 ) ] , that in B group was 4.0 months [ 95%CI ( 3.2, 4.8 ) ] . No statistically significant of Kaplan-Meier survivorship curve was found between the two groups ( $P>0.05$ ) . **Conclusion** Tegafur, Gimeracil and Oteracil Porassium Capsules has similar effectiveness with pemetrexed in the maintenance therapy for advanced pulmonary adenocarcinoma patients with wild type EGFR gene, can effectively lengthen the median progression-free survival time, and oral administration is convenient, but may increase the risk of myelosuppression, nausea and vomiting.

**【 Key words 】** Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Maintenance therapy; Pemetrexed; Tegafur, Gimeracil and Oteracil Porassium Capsules; Treatment outcome

肺癌是全世界范围内病死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 肺腺癌是肺癌常见类型之一, 但多数肺腺癌患者确诊时已发生局部或远处转移, 失去了手术机会, 只能接受放化疗或靶向治疗, 而未接受靶向治疗的患者1年生存率约为10%, 预后较差<sup>[2]</sup>。目前, 含铂双药联合仍是晚期肺腺癌患者的标准一线化疗方案, 但由于该化疗方案毒副作用较大, 易导致骨髓抑制、肝肾功能异常等, 因此多数患者进行6个周期化疗后只能继续随访观察<sup>[3]</sup>。据统计, 70% ~ 80%的晚期肺腺癌患者从标准一线化疗方案中获益(临床疗效稳定或部分缓解), 但化疗后仅有50% ~ 60%的患者接受二线化疗方案, 而未接受二线化疗的患者中位无进展生存时间仅为3.0个月<sup>[4]</sup>。对于从标准一线化疗方案中获益的晚期肺腺癌患者, 如何延长其无进展生存时间、总生存时间及改善其生活质量是近年来临床研究热点之一<sup>[2]</sup>。

研究表明, 培美曲塞联合铂类或培美曲塞单药化疗后获益的晚期肺腺癌患者进行培美曲塞维持治疗可有效延长其无进展生存时间和总生存时间, 是近年来比较热门的单药维持治疗方案。近年研究发现, 替吉奥对肺腺癌抑制作用较强, 消化道毒性较小, 且经口服方式给药患者易于接受, 可替代培美曲塞用于从标准一线化疗方案中获益的晚期肺腺癌患者的维持治疗, 但尚存在一些争议。本研究旨在探讨替吉奥在晚期肺腺癌伴野生型表皮生长因子受体(EGFR)基因患者维持治疗中的有效性及安全性, 以期为晚期肺腺癌患者的维持治疗提供参考, 现报道如下。

**1 资料与方法**

1.1 一般资料 选取2013年10月—2015年11月郑州大学附属肿瘤医院收治的晚期肺腺癌伴野生型EGFR基因患者81例。纳入标准: (1) ECOG评分0 ~ 2分; (2) 经病理学检查确诊为肺腺癌, 并经CT或磁共振成像(MRI)检查有明确可测量病灶; (3) 无严重脏器功能损伤; (4) 接受标准一线培美曲塞+卡铂化疗6个周期且疾病稳定或部分缓解。采用随机数字表法将所有患者分为培美曲塞组51例, 替吉奥组30例。两组

患者性别、年龄、ECOG评分、吸烟率、TNM分期比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ , 见表1), 具有可比性。所有患者知情同意并签署知情同意书。

**表1** 两组患者一般资料比较  
**Table 1** Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	ECOG评分 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)	吸烟 [n(%)]	TNM分期[n(%)]	
						ⅢB期	Ⅳ期
培美曲塞组	51	29/22	60.0±11.1	1.0±0.7	17 (33.3)	7 (13.7)	44 (86.3)
替吉奥组	30	20/10	58.0±9.5	1.1±0.6	12 (40.0)	6 (20.0)	24 (80.0)
$\chi^2(t)$ 值		0.760	1.384 <sup>a</sup>	0.588 <sup>a</sup>	0.093		0.552
P值		0.482	0.170	0.558	0.812		0.536

注: <sup>a</sup>为t值

1.2 治疗方法 培美曲塞组给予培美曲塞(齐鲁制药有限公司生产, 生产批号: 3J0035B05)静脉滴注, 500 mg/m<sup>2</sup>, 连用2周后休息1周, 3周为1个化疗周期; 同时于使用培美曲塞前7 d给予叶酸和维生素B<sub>12</sub>, 于使用培美曲塞前1 d、第1天和第2天给予地塞米松片(广东华南药业集团有限公司生产, 生产批号: 130701)口服, 4 mg/次, 2次/d。替吉奥组患者给予替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司生产, 生产批号: 023130908)口服, 80 mg·(m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 2次/d, 连用2周后休息1周, 3周为1个化疗周期。两组患者均连续化疗2个周期或至疾病进展。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 比较两组患者临床疗效, 临床疗效判定标准参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)。完全缓解: 所有非淋巴结病灶完全消失, 恶性淋巴结短轴减少<10 mm; 部分缓解: 靶病灶直径之和较基线减少≥30% (包括非淋巴结病灶长轴、淋巴结短轴); 疾病稳定: 不符合完全缓解、部分缓解或疾病进展标准; 疾病进展: 与最小靶病灶直径之和相比, 靶病灶直径总和增加≥20%且直径总和和绝对值增加≥5 mm。

1.3.2 毒副作用 化疗期间常规监测两组患者血常规、生化指标等, 参照美国国立癌症研究所常见毒副作用标

准(2.0版),记录两组患者毒副作用发生情况。

1.3.3 生存情况 两组患者均于维持治疗开始后随访,6周来院复查1次,随访截至患者疾病进展或2017年9月。比较两组患者无进展生存时间,并绘制Kaplan-Meier生存曲线以分析两组患者生存情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两样本独立t检验;计数资料以相对数表示,采用 $\chi^2$ 检验;等级资料分析采用秩和检验;采用log-rank检验比较两组患者Kaplan-Meier生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 两组患者临床疗效比较,差异无统计学意义( $u = -0.215, P = 0.830$ ,见表2)。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定
培美曲塞组	51	4 (7.9)	22 (43.1)	25 (49.0)
替吉奥组	30	3 (10.0)	11 (36.7)	16 (53.3)

2.2 毒副作用 替吉奥组患者骨髓抑制、恶心呕吐发生率高于培美曲塞组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者肝功能损伤、腹泻发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表3)。两组患者出现的毒副作用均为轻度,给予对症治疗后好转。

表3 两组患者毒副作用发生率比较[n(%)]

组别	例数	骨髓抑制	恶心呕吐	肝功能损伤	腹泻
培美曲塞组	51	3 (5.9)	10 (19.6)	10 (19.6)	4 (7.8)
替吉奥组	30	12 (40.0)	14 (46.7)	4 (13.3)	6 (20.0)
$\chi^2$ 值		14.571	6.633	0.520	2.580
P值		<0.001	0.013	0.055	0.161

2.3 生存情况 培美曲塞组患者中位无进展生存时间为5.5个月[95%CI(4.8, 6.2)],替吉奥组为4.0个月[95%CI(3.2, 4.8)]。两组患者Kaplan-Meier生存曲线比较,差异无统计学意义(log-rank  $\chi^2 = 1.849, P = 0.174$ ,见图1)。

## 3 讨论

维持治疗是指肿瘤患者从标准一线化疗方案中获益后、疾病进展前所接受的持续性治疗,可以看作一线化疗的继续或二线化疗的提前,主要目的是延长患者无进展生存时间和总生存时间,在患者可耐受的情况下改善其生活质量。肿瘤维持治疗来源于结核病的维持治疗,目前肺癌、结直肠癌、乳腺癌、鼻咽癌等均已引入维持治疗的理念,而理想的维持治疗药物应使用方便、效

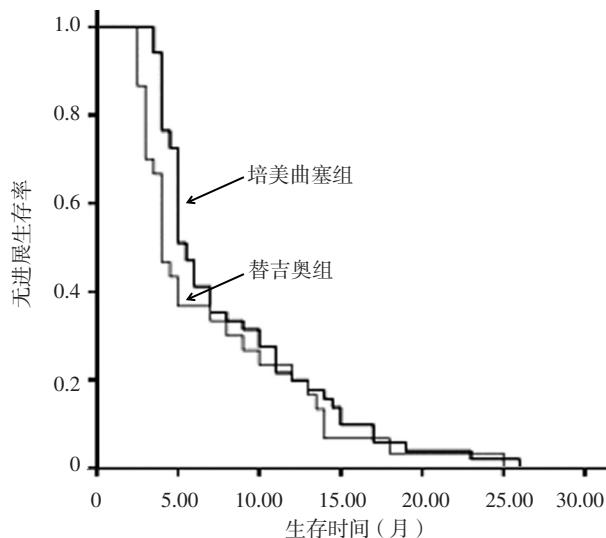


图1 两组患者Kaplan-Meier生存曲线比较

Figure 1 Comparison of Kaplan-Meier survivorship curve between the two groups

果确切、毒副作用小<sup>[5-7]</sup>。维持治疗常见方式包括两种,一种是采用标准一线化疗方案中某一种药物进行维持治疗,另一种方式是采用标准一线化疗方案以外的药物进行维持治疗<sup>[6-7]</sup>。

对于晚期肺癌患者,采用含铂双药联合标准一线化疗方案后行单药维持治疗可有效延长其无进展生存时间和总生存时间<sup>[8]</sup>,其中培美曲塞较为常用<sup>[9]</sup>。2008年,美国临床肿瘤学会(ASCO)提及一项随机、双盲、多中心Ⅲ期培美曲塞维持治疗临床研究(JMEN),BELANI等<sup>[9]</sup>于2012年报道该研究结果:培美曲塞组、安慰剂组患者中位生存时间分别为13.4个月、10.6个月,培美曲塞组患者较安慰剂组患者死亡风险降低21%;培美曲塞组、安慰剂组中非鳞癌患者中位生存时间分别为15.5个月、10.3个月,培美曲塞组中非鳞癌患者较安慰剂组死亡风险降低30%,提示晚期非小细胞肺癌尤其是非鳞癌患者标准一线化疗后应继续给予培美曲塞进行维持治疗。由于JMEN设计严谨,因此美国国立综合癌症网络指南、欧洲临床肿瘤协会及中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会均推荐培美曲塞用于含铂双药联合标准一线化疗后疾病无进展的非鳞癌患者的维持治疗。

替吉奥胶囊是由日本 Taiho 制药公司研发的口服抗癌药,由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾按照1.0:0.4:1.0组成,其中替加氟是氟尿嘧啶(5-Fu)的前体药物,可在人体内转化为5-Fu而发挥抗肿瘤作用,生物利用度较高;吉美嘧啶主要分布于肝脏,可选择性地拮抗二氢嘧啶脱氢酶(5-Fu分解代谢的关键酶)而抑制5-Fu的分解代谢,延长5-Fu作用时间;乳清酸磷酸核糖基转移酶可使5-Fu磷酸化,奥替拉西钾可选择性拮抗消化道内乳清酸磷酸核糖基转移酶而减少5-Fu磷酸化,有

利于增强 5-Fu 抗肿瘤作用、减少消化道毒性作用<sup>[8-10]</sup>。

LIN 等<sup>[11]</sup>对采用 4 ~ 6 个周期培美曲塞联合奈达铂化疗后病情稳定、部分缓解或完全缓解的 38 例肺腺癌患者给予培美曲塞进行维持治疗,结果显示其中位无进展生存时间、总生存时间分别为 9.3 个月 [95%CI (8.0, 16.0)]、16.3 个月 [95%CI (14.5, 18.2)] , 主要毒副作用包括骨髓抑制、胃肠道反应。NIHO 等<sup>[12]</sup>对采用 4 个周期替吉奥联合卡铂化疗后疾病控制的 51 例肺鳞癌患者给予替吉奥进行维持治疗,结果显示其中位无进展生存时间为 3.0 个月 [95%CI (2.5, 3.5)]。本研究结果显示,两组患者临床疗效、Kaplan-Meier 生存曲线间无差异,培美曲塞组患者中位无进展生存时间为 5.5 个月 [95%CI (4.8, 6.2)] , 替吉奥组为 4.0 个月 [95%CI (3.2, 4.8)] , 表明替吉奥与培美曲塞在晚期肺腺癌伴野生型 EGFR 基因患者维持治疗中的有效性相似,均可有效延长患者中位无进展生存时间。本研究结果还显示,替吉奥组患者骨髓抑制、恶心呕吐发生率高于培美曲塞组,提示晚期肺腺癌伴野生型 EGFR 基因患者采用替吉奥进行维持治疗可能增加骨髓抑制、恶心呕吐发生风险;本研究结果与同类研究结果相比存在一定差异,分析其原因主要与纳入标准、观察终点及一线化疗方案不同有关。此外,替吉奥经口服用,患者易于接受,有望成为晚期肺腺癌患者维持治疗的新选择,但由于本研究样本量较小且仅纳入了 EGFR 基因型为野生型的患者,因此替吉奥能否作为晚期肺腺癌患者标准含铂双药联合化疗后的维持治疗药物仍有待扩大样本量、研究对象选取范围等进一步研究证实。

综上所述,替吉奥与培美曲塞在晚期肺腺癌伴野生型 EGFR 基因患者维持治疗中的有效性相似,均可有效延长患者中位无进展生存时间,且经口服用方便,但可能增加骨髓抑制、恶心呕吐发生风险,临床应根据患者耐受性及个体差异等选择维持治疗药物,实现精准治疗和个体化治疗。

作者贡献:汤虹、王启鸣进行文章的构思与设计;何振、王启鸣进行研究的实施与可行性分析,对文章整体负责,监督管理;赵冬冬进行数据收集,结果的分析与解释,负责撰写论文;赵冬冬、杨莅进行数据整理及统计学处理;何振进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23 (1): 1-10. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.01.A001.
- [2] 毋永娟, 崔荣, 华云旗, 等. 培美曲塞与厄洛替尼维持治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (9): 966-968. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.09.014.
- [3] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37 (1): 433-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.01.014.
- [4] ZHANG R X, LI J, ZHANG T, et al. Importance of integrating nanotechnology with pharmacology and physiology for innovative drug delivery and therapy—An illustration with firsthand examples [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39 (5): 825-844. DOI: 10.1038/aps.2018.33.
- [5] 潘莹, 龚五星, 梁翠微, 等. 晚期非小细胞肺癌维持化疗临床研究 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33 (7): 1130-1132. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.07.030.
- [6] 徐兵河, 王树森, 江泽飞, 等. 中国晚期乳腺癌维持治疗专家共识 [J]. 中华普通外科学文献 (电子版), 2018, 12 (1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.003.
- [7] 李绮云, 吴兴焕, 梁发, 等. 替吉奥与卡培他滨在晚期结直肠癌一线治疗后维持治疗的临床分析 [J]. 赣南医学院学报, 2017, 37 (1): 66-69. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2017.01.017.
- [8] 李艳, 郭其森. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21 (10): 800-804. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2014.10.019.
- [9] BELANI C P, BRODOWICZ T, CIULEANU T E, et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): Results from a randomised, double-blind, phase 3 study [J]. Lancet Oncology, 2012, 13 (3): 292-299. DOI: 10.1016/S1470-2045 (11) 70339-4.
- [10] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 2 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2016: 24.
- [11] LIN Z, LV W Z, WANG S Y, et al. Efficacy and safety of pemetrexed and nedaplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in advanced lung adenocarcinoma [J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 671-677. DOI: 10.2147/CMAR.S150975.
- [12] NIHO S, OHE Y, OHMATSU H, et al. Switch maintenance chemotherapy using S-1 with or without bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study [J]. Lung Cancer, 2017, 108: 66-71. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.018.

(收稿日期: 2017-11-20; 修回日期: 2018-04-10)

(本文编辑: 宋朋花)