

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.032

吉非替尼联合培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌疗效临床评价*

邢晓勤¹, 蒋国君²

(1. 安徽省亳州市人民医院, 安徽 亳州 236800; 2. 蚌埠医学院药学院, 安徽 蚌埠 233030)

摘要:目的 探讨吉非替尼联合培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。方法 选取安徽省亳州市人民医院2019年8月至2020年8月收治的晚期NSCLC患者180例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各90例。两组患者均静脉滴注培美曲塞,观察组患者加用吉非替尼。两组均连续给药9周。结果 观察组患者的客观缓解率为36.67%,显著高于对照组的22.22% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的血清肿瘤标志物[细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者的卡氏(KPS)评分显著高于对照组,视觉模拟评分法(VAS)评分显著低于对照组 ($P < 0.05$);两组患者的不良反应发生率无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 吉非替尼联合培美曲塞治疗晚期NSCLC疗效较好,能延缓疾病进展,降低肿瘤标志物水平,改善患者的生活质量,且安全性较高。

关键词:晚期非小细胞肺癌;吉非替尼;培美曲塞;肿瘤标志物;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-0113-03

Clinical Evaluation of Gefitinib Combined with Pemetrexed in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

XING Xiaolin¹, JIANG Guojun²

(1. Bozhou People's Hospital, Bozhou, Anhui, China 236800; 2. School of Pharmacy, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China 233030)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of gefitinib combined with pemetrexed in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of 180 patients with advanced NSCLC admitted to the Bozhou People's Hospital from August 2019 to August 2020 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 90 cases in each group. The patients in the two groups were treated with pemetrexed by intravenous drip, while the patients in the observation group were treated with gefitinib. Both groups were continuously treated for nine weeks. **Results** The objective remission rate of the observation group was 36.67%, which was significantly higher than 22.22% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum tumor markers[cytokeratin 19 fragment antigen 21-1(CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen(CEA), vascular endothelial growth factor(VEGF)] in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Karnofsky score in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the visual analogue scale(VAS) score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Gefitinib combined with pemetrexed is effective and safe in the treatment of advanced NSCLC, which can delay the disease progression, reduce the level of tumor markers, and improve the quality of life of patients.

Key words: advanced non-small cell lung cancer; gefitinib; pemetrexed; tumor markers; clinical efficacy; safety

近年来,我国肺癌患者逐年增多,2015年达73.3万人,死亡61万人,发病率及病死率均居恶性肿瘤首位^[1],非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总发病率的85%,为肺癌最常见的组织学亚型^[2]。部分NSCLC患者表皮生长因子受体(EGFR)突变,对吉非替尼的治疗非常敏感。吉非替尼为第1代EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs),对肺癌患者的预后和生存质量的改善效果显著^[3-4]。培美曲塞是一种新型多靶抗叶酸代谢细胞毒药物,其核心基团为吡咯嘧啶,广泛用于局部晚期NSCLC和转移性NSCLC的治疗。吉非替尼联合培美曲塞治疗肺癌具有协同增效作用,能明显延长肺癌患者的无进展生存期^[5]。本研究中使用培美曲

塞联合吉非替尼;在化学治疗(简称化疗)基础上联合分子靶向治疗晚期NSCLC,取得了显著疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:诊断符合《CSCO原发性肺癌诊疗指南2016》中NSCLC相关诊断标准^[6];NSCLC病理分期为Ⅲ期及Ⅳ期;EGFR突变NSCLC;预计生存期 ≥ 6 个月;可测量病灶 ≥ 1 个;对本研究中所用药物不过敏;无其他严重系统疾病;卡氏(KPS)评分 ≥ 60 分。患者同意参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:KPS评分 < 60 分;存在出血倾向、凝血

*基金项目:安徽省自然科学基金[1808085QH269]。

第一作者:邢晓勤,女,大学本科,主管药师,研究方向为晚期非小细胞肺癌的诊治,(电子信箱)xiaolin561@163.com。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=90$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=90$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 月)	癌症分期(例)		合并症(例)		
					III 期	IV 期	高血压	冠心病	糖尿病
观察组	56/34	60.43 $\pm$ 5.34	61.73 $\pm$ 7.18	10.68 $\pm$ 3.27	61	29	9	12	17
对照组	54/36	61.24 $\pm$ 5.45	60.97 $\pm$ 6.85	11.03 $\pm$ 3.71	58	32	11	13	15
χ^2/t 值	0.094	1.007	0.727	0.671	0.223		0.225	0.460	0.152
P 值	0.760	0.315	0.468	0.503	0.637		0.635	0.829	0.697

功能不佳;怀孕或哺乳期妇女;主要器官受累;入组前 3 个月存在消化道出血史。

病例选择与分组:选取安徽省亳州市人民医院 2019 年 8 月至 2020 年 8 月收治的晚期 NSCLC 患者 180 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 90 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对照组患者采用注射用培美曲塞(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20051288,规格为每支 0.2 g)静脉滴注治疗,给药剂量为 500 mg/m²,每周 1 次。观察组患者在对照组给药基础上加用吉非替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准 H20203215,规格为每片 250 mg),口服给药,每日 1 次,每次 1 片。两组均连续给药 9 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各 5 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤标志物[细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平,操作步骤严格按说明书进行。评估患者治疗前 2 周及治疗结束后 2 周的 KPS 评分及视觉模拟评分法(VAS)评分。KPS 总分 100 分,共 11 级,从死亡到正常依次计为 0~100 分。得分越高表明健康状态越好,对化疗副作用的耐受力越强^[7]。VAS 评分按疼痛等级分为 1~10 分,1~3 分表示轻度疼痛、可以忍受,3~7 分表示中度疼痛、难以忍受,7~10 分表示重度疼痛、无法忍受且妨碍正常活动。得分越高表明疼痛越明显^[8]。观察并统计患者治疗期间腹泻、白细胞减少、恶心呕吐等不良反应的发生情况^[9]。

疗效判定:根据实体瘤疗效评价标准^[10]进行评价。完全缓解(CR),所有目标病灶消失,任何病理性淋巴结短轴 < 10 mm,非靶病灶消失,肿瘤标志物水平正常;部分缓解(PR),所有目标病灶半径总和减少 30%;病情稳定(SD),介于 PR 和 PD 之间,存在 1 个或多个非靶病灶,或肿瘤标志物水平持续高于正常值;病情进展(PD),所有目标病灶半径总和增加 > 20%,出现 1 个或多个新病灶,或已有的非靶病灶明显进展。客观缓解率(ORR) = (CR + PR)例数/总例数 $\times$ 100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=90$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=90$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	4(4.44)	29(32.22)	31(34.44)	26(28.89)	33(36.67)
对照组	2(2.22)	18(20.00)	33(36.67)	37(41.11)	20(22.22)
χ^2 值					4.519
P 值					0.034

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=90$)

Tab. 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n=90$)

组别	CYFRA21-1		CEA		VEGF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	21.76 $\pm$ 6.54	5.98 $\pm$ 2.04*	50.42 $\pm$ 9.18	26.74 $\pm$ 5.42*	274.68 $\pm$ 63.74	83.13 $\pm$ 19.64*
对照组	21.42 $\pm$ 6.84	9.62 $\pm$ 3.77*	51.31 $\pm$ 9.64	32.49 $\pm$ 6.71*	281.59 $\pm$ 71.43	108.52 $\pm$ 24.91*
t 值	0.341	8.056	0.634	6.324	0.685	7.593
P 值	0.734	0.000	0.527	0.000	0.494	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as

Tab. 4.

表 4 两组患者 KPS 及 VAS 评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=90$)

Tab. 4 Comparison of KPS and VAS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n=90$)

组别	KPS 评分		VAS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	68.92 $\pm$ 7.15	80.40 $\pm$ 10.76*	6.24 $\pm$ 2.41	4.37 $\pm$ 1.85*
对照组	69.48 $\pm$ 6.57	76.69 $\pm$ 9.86*	6.05 $\pm$ 2.69	5.42 $\pm$ 2.37*
t 值	0.547	2.412	0.499	2.367
P 值	0.585	0.017	0.618	0.019

3 讨论

肺癌的发病率及死亡率均较高,其中 NSCLC 占 80%,75% 的 NSCLC 患者确诊时已处于中晚期,生存率

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=90]
Tab.5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), n=90]

组别	恶心呕吐	腹泻	贫血	白细胞减少	血小板减少	皮疹
观察组	32(35.56)	21(23.33)	24(26.36)	40(44.44)	44(48.89)	22(24.44)
对照组	40(44.44)	29(32.22)	30(33.33)	49(54.44)	55(61.11)	31(34.44)
χ^2 值	1.481	1.772	0.952	1.800	2.716	2.166
P 值	0.224	0.183	0.329	0.180	0.099	0.141

较低^[11]。EGFR 基因家族主要负责调控细胞存活、生长、分化及癌细胞转移, NSCLC 患者中有 30%~60% 的患者 EGFR 异常表达, 导致酪氨酸激酶结构域异常激活, 使血管生成、细胞增殖, 进而使细胞的生长失控^[12]。吉非替尼为首个上市的 EGFR 抑制剂类药物, 通过选择性地抑制 EGFR 酪氨酸激酶的信号传导, 抑制肿瘤血管生成及有丝分裂原活化蛋白激酶的活化, 促进肿瘤细胞凋亡^[13]。

单用吉非替尼治疗 NSCLC 化疗失败后的患者, 临床有效率及疾病控制率均较高, 且不良反应发生率低^[14]; 且可延长患者的无进展生存时间, 但不能延长中位生存时间^[15]。传统的化疗药物联用 EGFR 抑制剂可提高临床疗效, 延长生存期^[16]。培美曲塞是临床常用肺癌化疗药物, 可抑制二氢叶酸等活性, 通过破坏肿瘤细胞内叶酸的代谢, 促进肿瘤细胞死亡^[17]。

CYFRA21-1 存在于肺癌、食管癌等上皮肿瘤细胞的细胞质中, 是肿瘤发生、发展的关键因子; CEA 是存在于癌细胞表面的一种多糖蛋白, NSCLC 患者体内血清 CEA 水平显著高于正常人和良性肺病患者; VEGF 是检测 NSCLC 常用的标志物, 患者体内 VEGF 水平与肿瘤的分期、大小与转移密切相关。本研究结果显示, 治疗后, 观察组 ORR 为 36.67%, 明显高于对照组的 22.22%; 血清肿瘤标志物 CYFRA21-1, CEA, VEGF 水平均显著低于对照组, 且观察组与对照组不良反应发生率无显著差异, 这与郭浩等^[18]的研究结果一致。可见, 吉非替尼联合培美曲塞治疗晚期 NSCLC 能提高临床疗效, 降低血清肿瘤标志物水平, 且不会增加新的药物副作用。观察组患者 KPS 评分显著高于对照组, VAS 评分显著低于对照组, 这可能与肿瘤细胞生长增殖被抑制和肿瘤细胞凋亡水平升高有关。

综上所述, 吉非替尼联合培美曲塞治疗晚期 NSCLC 疗效较好, 能延缓疾病进展, 降低肿瘤标志物水平, 改善患者的生活质量, 且安全性较高。

参考文献

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
[2] 全玲丽, 黄 彭, 刘双柏, 等. 1 例 EGFR T790M 突变阳性晚期肺腺癌的治疗策略及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 796-801.

[3] 王梦瑶, 任敦强, 郭彩宏, 等. EGFR 双突变非小细胞肺癌患者临床特征分析[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(8): 594-599.
[4] 刘华丽, 许 斌, 韩 光, 等. EGFR-TKI 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(4): 285-293.
[5] 李 良, 吴瑞锋, 刘子滕, 等. 多西他塞+顺铂新辅助化疗联合手术治疗非小细胞肺癌临床疗效及对相关肿瘤标记物的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(3): 35-38.
[6] 陈 炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 《CSCO 原发性肺癌诊疗指南 2016》小细胞肺癌治疗内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(S1): 42-43.
[7] 李 征, 张 凯, 米登海, 等. 化疗联合热疗治疗中晚期胃癌有效性及安全性系统评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(4): 287-294.
[8] 吴成凤, 汪 丹, 周 娜, 等. SLC6A4 基因多态性对肺癌患者疼痛敏感性的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(11): 1356-1361.
[9] 马 钰, 陈 岩, 咸 峰, 等. 鞘内注射右美托咪定联合吗啡对晚期癌症患者癌性疼痛及血清炎症因子的影响[J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1198-1200.
[10] 苟小丽, 苑 成, 柏玉举, 等. 晚期非小细胞肺癌外周血循环肿瘤细胞的检测及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 730-733.
[11] 杜 芳, 刘 冰, 王德林, 等. 培美曲塞或多西他赛联合奈达铂二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(5): 524-526.
[12] 戴 冰, 占 美, 刘烽峰, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌药物经济学研究的循证评价[J]. 中国药业, 2020, 29(15): 97-104.
[13] ZHUANG JQ, YU YF, LI ZM, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in targeted therapy of lung squamous cell carcinoma patients with EGFR mutation: a pooled analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(32): 53675-53683.
[14] WU FY, ZHANG SJ, GAO GH, et al. Successful treatment using apatinib with or without docetaxel in heavily pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: A case report and literature review[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(3): 141-144.
[15] LEE KE, HAHM E, BAE S, et al. The enhanced tumor inhibitory effects of gefitinib and L-ascorbic acid combination therapy in non-small cell lung cancer cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 276-282.
[16] 路 琳, 崔秀洁. 化疗联合吉非替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 医学综述, 2020, 26(15): 3087-3091.
[17] 孙明华, 刘 靖, 刘永敏, 等. 厄洛替尼联合培美曲塞、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(4): 207-209.
[18] 郭 浩, 周淑妮, 冉瑞智. 吉非替尼联合培美曲塞和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的安全性和有效性[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5): 796-800.

(收稿日期: 2020-11-03)