

吉非替尼联合吉西他滨和顺铂 治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效

杨 姣¹, 陈 松²

(湖北省黄石市阳新县中医医院, 1. 呼吸科, 2. 肿瘤科, 湖北 黄石, 435200)

摘要: **目的** 观察吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对血清神经元烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19的可溶性片段(CYFRA21-1)的影响。**方法** 选取晚期非小细胞肺癌患者68例作为研究对象,按照治疗方法的不同分为对照组和研究组,每组34例。对照组采用吉西他滨和顺铂化疗,研究组采用吉西他滨和顺铂联合吉非替尼化疗。观察并比较2组临床疗效、治疗前后血清NSE和CYFRA21-1水平以及不良反应发生情况。**结果** 治疗前,2组血清NSE、CYFRA21-1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组血清NSE、CYFRA21-1水平均低于治疗前,且研究组血清NSE、CYFRA21-1水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,2组疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组总缓解率为67.65%,高于对照组的41.18%,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组血小板减少的发生率为17.65%、白细胞减少的发生率为29.41%,分别低于对照组的41.18%、55.88%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗具有较好的临床效果,可显著降低晚期非小细胞肺癌患者血清NSE、CYFRA21-1水平,减少不良反应发生,改善患者预后。

关键词: 吉非替尼; 吉西他滨; 顺铂; 化疗; 非小细胞肺癌; 神经元烯醇化酶; 细胞角蛋白19的可溶性片段

中图分类号: R 734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2020)19-063-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.202019018

Clinical efficacy of gemcitabine, cisplatin and gefitinib in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

YANG Jiao¹, CHEN Song²

(1. Respiratory Department, 2. Oncology Department, Yangxin County Hospital of Traditional Chinese Medicine of Huangshi City in Hubei Province, Huangshi, Hubei, 435200)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of gemcitabine, cisplatin and gefitinib in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effects on serum neuron-specific enolase (NSE) and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1). **Methods** A total of 68 patients with advanced non-small cell lung cancer were selected as study objects. According to the different treatment methods, they were divided into control group and study group, with 34 cases in each group. The control group was treated with gemcitabine and cisplatin for chemotherapy, and the study group was treated with gemcitabine, cisplatin and gefitinib in combination for chemotherapy. The clinical efficacy, changes of serum NSE and CYFRA21-1 levels before and after treatment, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in serum NSE and CYFRA21-1 levels between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the serum NSE and CYFRA21-1 levels of both groups were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and were significantly lower in the study group than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference ($P>0.05$) in disease control rate between the two groups after treatment ($P>0.05$). The total response rate of the study group was significantly higher than that of the control group (67.65% versus 41.18%, $P<0.05$). The incidence rates of thrombocytopenia and

leukopenia in the study group was 17.65% and 29.41% respectively, which were significantly lower than 41.18% and 55.88% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gemcitabine, cisplatin and gefitinib in combination has better clinical efficacy, which can significantly decrease the serum NSE and CYFRA21-1 levels, reduce the occurrence of adverse reactions and improve the prognosis of patients.

Key words: gefitinib; gemcitabine; cisplatin; chemotherapy; non-small cell lung cancer; serumneuron-specific enolase; cytokeratin 19 fragment antigen 21-1

非小细胞肺癌是临床常见的肺癌类型,包括腺癌、大细胞癌和鳞状细胞癌等,相较于小细胞肺癌,非小细胞肺癌的分裂和生长较慢,扩散转移较晚。非小细胞肺癌患者通常表现为胸部胀痛、痰中带血、咳嗽、低热等临床症状,发病率和病死率较高,且预后较差。相关研究^[1]指出,非小细胞肺癌多发于 60 岁以上人群,确诊患者中大部分已发生病灶转移,或不适合手术治疗,生存率较低。临床主要采用以铂类为基础的化疗方案(如吉西他滨联合顺铂)治疗非小细胞肺癌,但化疗的毒副作用较为明显,部分患者耐受性较差^[2]。吉非替尼具有起效快的特点,可在用药 8~10 d 内有效缓解患者的临床症状,临床效果显著^[3]。本研究观察了吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对血清神经元烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 的可溶性片段(CYFRA21-1)的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 6 月本院收治的 68 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象,按照治疗方法的不同分成对照组和研究组,每组 34 例。纳入标准:① 经临床 TNM 分期诊断标准确诊晚期非小细胞肺癌者;② 以往无其他抗肿瘤治疗史者;③ 存在可被测量的病灶者。排除标准:① 哺乳期或妊娠期妇女;② 合并肝、肾等重要器官功能障碍者;③ 既往有放化疗治疗史者;④ 合并精神或神经系统疾病者。研究组女 9 例,男 25 例;年龄 27~81 岁,平均(58.42±8.31)岁;病程 1~5 年,平均(2.59±0.43)年;病理类型为腺癌 10 例,鳞癌 12 例,大细胞癌 8 例,未分化癌 4 例;TNM 分期为Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 15 例。对照组女 10 例,男 24 例;年龄 26~82 岁,平均(59.17±8.46)岁;病程 1~6 年,平均(3.14±1.01)年;病例类型为腺癌 11 例,鳞癌

13 例,大细胞癌 7 例,未分化癌 3 例;TNM 分期为Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 16 例。2 组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组采用吉西他滨和顺铂化疗方案,第 1 天和第 8 天静脉滴注 30 min 吉西他滨 1 000~1 250 mg/m²,第 1~3 天静脉滴注顺铂 25 mg/m²。研究组采用吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案,每天口服 1 次 250 mg 吉非替尼。1 个疗程为 21 d,连续治疗 2 个疗程。2 组患者治疗期间均定期复查心电图、血常规和肝、肾功能等,密切观察患者病情变化,及时针对不良反应制定可行的治疗方案进行有效处理。

1.3 观察指标

① 临床疗效:根据实体瘤疗效评估标准(RECIST)评价 2 组患者的临床疗效。疾病进展(PD),肿瘤增大>25%或出现新病灶;疾病稳定(SD),肿瘤消退<50%且维持时间在 1 个月以上;部分缓解(PR),肿瘤消退≥50%且维持时间在 1 个月以上;完全缓解(CR),肿瘤彻底消失且维持时间在 1 个月以上。总缓解率(RR)=(PR+CR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。② 血清 NSE、CYFRA21-1 水平:采集患者清晨空腹静脉血 3 mL,经 15 min 离心处理后采用化学发光法对血清 CYFRA21-1、NSE 水平进行检测,具体操作按试剂盒说明书进行。③ 不良反应:比较 2 组患者治疗后恶心、呕吐、贫血、血小板减少、白细胞减少和肝肾功能异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用软件 SPSS 22.0 对本研究数据进行统计学分析,计量资料($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清 NSE、CYFRA21-1 水平

治疗前, 2 组血清 NSE、CYFRA21-1 水平比

较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血清 NSE、CYFRA21-1 水平均低于治疗前, 且研究组血清 NSE、CYFRA21-1 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后血清 NSE、CYFRA21-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

ng/mL

组别	n	NSE		CYFRA21-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	38.02 ± 5.69	7.63 ± 1.21*	5.49 ± 1.03	4.19 ± 1.01*
研究组	34	37.96 ± 5.74	5.61 ± 1.12*#	5.49 ± 1.03	2.27 ± 0.68*#

NSE: 神经元烯醇化酶; CYFRA21-1: 细胞角蛋白 19 的可溶性片段。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 临床疗效

治疗后, 研究组 RR 高于对照组, 差异有统计

学意义($P < 0.05$), 2 组 DCR 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	PD	SD	PR	CR	RR/%	DCR/%
对照组	34	3(8.82)	17(50.00)	14(41.18)	0	41.18	91.18
研究组	34	1(2.94)	10(29.41)	21(61.76)	2(5.88)	67.65*	97.06

PD: 疾病进展; SD: 疾病稳定; PR: 部分缓解; CR: 完全缓解; RR: 总缓解率; DCR: 疾病控制率。

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 不良反应发生情况

研究组血小板减少、白细胞减少的发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 2 组恶

心、呕吐、贫血和肝肾功能异常发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心	呕吐	贫血	血小板减少	白细胞减少	肝肾功能异常
对照组	34	27(79.41)	2(5.88)	22(64.71)	14(41.18)	19(55.88)	5(14.71)
研究组	34	25(73.53)	3(8.82)	19(55.88)	6(17.65)*	10(29.41)*	2(5.88)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

非小细胞肺癌的病因与患者职业、吸烟、既往肺部慢性感染、环境和遗传等因素有关。非小细胞肺癌患者早期症状不明显, 临床确诊时往往已至中晚期, 肿瘤细胞已经转移和扩散, 治疗变得更加困难^[4]。目前, 临床常采用化疗方法治疗晚期非小细胞肺癌, 其中以铂类为基础的吉西他滨和顺铂化疗方案应用较广泛^[5]。吉西他滨为细胞周期性药物, 代谢至 DNA 后可对 S 期肿瘤细胞起作用, 从而抑制肿瘤细胞增殖和转移, 在多种实体瘤中疗效均较好; 顺铂可结合 DNA 破坏肿瘤细胞的结构和功能, 发挥抗肿瘤作用^[6-7]。吉西他滨联合顺铂化疗方案可控制肿瘤细胞增长速度, 抑制肿瘤细胞向别处转移, 从而提高治疗效果。但由于化疗方案具有较明显的毒副作用, 部分患

者无法耐受^[8], 因此临床需制定出更高效可行的治疗方案^[9-10]。

NSE 是烯醇化酶的一种同工酶, 特异性存在于神经元和神经内分泌神经内, 具有高达 80% 的诊断灵敏度, 常用于诊断非小细胞肺癌^[11-12]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段, 主要分布在假复层和单层上皮细胞的胞浆上, 是非小细胞肺癌的首选肿瘤标志物^[13-14]。血清 NSE、CYFRA21-1 等肿瘤标志物能反映恶性肿瘤细胞转化过程的特点, 可用于诊断恶性肿瘤、评估疗效和评价治疗预后。本研究结果表明, 治疗后, 2 组血清 NSE、CYFRA21-1 水平均低于治疗前, 且研究组血清 NSE、CYFRA21-1 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明联合化疗方案可有效抑制细胞增殖和转移, 改善患者化疗后血液毒性, 缓解临床症状, 同时也具有较高安全

性,与相关研究^[15-16]结论相符。

吉非替尼为抑制人表皮生长因子受体本身磷酸化的靶向药物,可对肿瘤细胞的侵袭、增殖和死亡等信号转导途径产生影响,是目前治疗晚期非小细胞肺癌的有效单一药物,具有使用相对简便、辅助用药较少等特点,药物毒副反应发生率较低,可提升患者治疗依从性和耐受性。人体表皮生长因子受体的表达情况与肿瘤恶性程度密切相关,吉非替尼应用于晚期非小细胞肺癌可抑制肿瘤血管生长,阻断肿瘤细胞发展,抑制病情进展,从而提高临床治疗效果。相关报道^[17]指出,吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案的临床总有效率高达 78.05%,显著高于单一化疗的临床总有效率。吉西他滨可直接破坏肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞自我修复,还可强化顺铂广谱灭杀肿瘤细胞的作用,联合应用可对肿瘤细胞的生长起到显著抑制作用,提升抗肿瘤效果。本研究结果显示,2 组 DCR 差异无统计学意义($P > 0.05$),而研究组 RR 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时,研究组血小板减少、白细胞减少的发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此说明,吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗可减少不良反应发生,安全性较好。

综上所述,吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案具有较好的临床效果,可显著降低晚期非小细胞肺癌患者血清 NSE、CYFRA21-1 水平,减少不良反应发生,改善预后,且安全、高效。

参考文献

[1] 田春艳,李馥郁,杨晋,等.吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及对血清肿瘤标志物的影响[J].解放军医药杂志,2018,30(4):25-28.

[2] 庞波,董明霞,李娟,等.吉西他滨联合顺铂方案治疗中晚期非小细胞肺癌合并矽肺患者的近期效果和和不良反应观察[J].中国医药,2019,14(4):522-525.

[3] 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.

[4] 芮晓艳,孙沫,丁婷婷,等.吉西他滨联合顺铂对晚期非

小细胞肺癌的临床疗效观察[J].实用癌症杂志,2018,33(5):811-813.

[5] 卢小玲,陈艳,秦科.吉西他滨联合顺铂对晚期非小细胞肺癌患者免疫球蛋白的影响[J].解放军预防医学杂志,2018,36(2):244-246.

[6] 席加喜,张华君,陈晓宇,等.晚期非小细胞肺癌患者吉西他滨血药浓度与临床疗效及不良反应相关性研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(22):2309-2313.

[7] 赵永,孙振宇,顾敏威.吉西他滨与顺铂化疗对非小细胞肺癌行全胸腔镜肺癌根治术后生存质量的影响[J].中国地方病防治杂志,2018,33(1):115-115,117.

[8] 卢央芳,仇建波,张占春,等.培美曲塞联合顺铂对晚期非小细胞肺癌的化疗效果和血清肿瘤标志物的影响[J].中国卫生检验杂志,2019,29(9):1080-1082,1088.

[9] 陆泉男.吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2018,22(23):69-71,75.

[10] 李洋,陈明伟,胡婷华,等.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].解放军预防医学杂志,2018,36(9):1172-1174.

[11] 李晓兵,薛玉梅,柴爱军,等.吉西他滨联合顺铂化疗对非小细胞肺癌合并轻度低蛋白血症患者的安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2018,34(21):2563-2565.

[12] 赵聪,侯东东,王胜.不同化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及肿瘤标志物与疗效的相关性[J].武警医学,2018,29(5):504-506,510.

[13] 张栓宝,姚俊涛.吉西他滨与顺铂联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者 CYFRA21-1、IGF-1 及 VEGF 的影响[J].川北医学院学报,2017,32(2):160-162,196.

[14] 徐杨,陈丹,李凡敏.吉西他滨联合奈达铂对晚期非小细胞肺癌患者疗效及血清肿瘤标志物的影响[J].河北医学,2018,24(7):1174-1178.

[15] 魏文娥,赵玲玲.吉西他滨联合顺铂一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的近期疗效及不良反应[J].河北医药,2019,41(13):2026-2028,2032.

[16] 李岚.非小细胞肺癌患者化疗前后血清多种指标水平的变化及临床意义[J].临床肺科杂志,2018,23(1):178-181.

[17] 李春燕,李索妮,翟阳.吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗老年晚期 EGFR 突变型非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(8):925-928.