

# 吉非替尼联合沙利度胺治疗非小细胞肺癌的临床疗效分析

顾晶晶(淄博市第四人民医院, 山东 淄博 255067)

**摘要:** 目的 探讨吉非替尼联合沙利度胺对非小细胞肺癌患者近期疗效、生存质量及血清肿瘤标志物的影响。方法 选取淄博市第四人民医院 2015 年 3 月—2017 年 3 月期间收治的晚期非小细胞肺癌患者 98 例, 按照随机表法分为观察组 49 例与对照组 49 例。2 组患者均采用 DP 化疗方案。对照组采用沙利度胺片, 观察组在对照组基础上联用吉非替尼。2 组均以 28 d 为 1 个周期, 连续 4 个周期。比较 2 组近期疗效、生存质量改善情况, 治疗前后血清肿瘤标志物水平变化, 及不良反应发生情况。**结果** 观察组近期总有效率(75.51%)显著高于对照组(55.10%)( $P<0.05$ )。观察组生存质量提高率(79.59%)显著高于对照组(59.18%)( $P<0.05$ )。与治疗前比较, 2 组治疗后血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平降低( $P<0.05$ ); 观察组治疗后血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平低于对照组( $P<0.05$ )。2 组白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、乏力、肝功能损害及腹泻发生率比较无统计学意义。**结论** 吉非替尼联合沙利度胺对非小细胞肺癌患者近期疗效显著, 可提高患者生存质量, 降低血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平。

**关键词:** 吉非替尼; 沙利度胺; 非小细胞肺癌; 近期疗效; 生存质量; 肿瘤标志物

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)07-1073-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.028

引用本文: 顾晶晶. 吉非替尼联合沙利度胺治疗非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1073-1076.

## Clinical Efficacy of Gefitinib Combined with Thalidomide in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

GU Jingjing(Fourth People's Hospital of Zibo City, Zibo 255067, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the effect of gefitinib combined with thalidomide on the short-term efficacy, quality of life and serum tumor markers in patients with non-small cell lung cancer. **METHODS** Ninety-eight patients with advanced non-small cell lung cancer who were treated in the Fourth People's Hospital of Zibo City from March 2015 to March 2017 were collected and randomly divided into the observation group(49 cases) and the control group(49 cases). Two groups of patients were treated with DP chemotherapy program. The control group was treated with thalidomide, and the observation group was treated with gefitinib on the basis of the control group. The two groups were treated with 28 d for one cycle, 4 consecutive cycles. The short-term efficacy, improvement of quality of life, improvement of serum tumor markers and adverse reactions were compared between the two groups. **RESULTS** The total effective rate in the observation group(75.51%) was higher than that in the control group(55.10%)( $P<0.05$ ). The improvement rate of quality of life in observation group(79.59%) was higher than that in control group(59.18%)( $P<0.05$ ). Serum CA125, CEA and CYFRA21-1 levels decreased in two groups after treatment( $P<0.05$ ); the serum CA125, CEA and CYFRA21-1 levels after treatment in the observation group were lower than that in the control group( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of leukopenia, thrombocytopenia, nausea, vomiting, fatigue, liver function damage and diarrhea between the two groups. **CONCLUSION** Gefitinib combined with thalidomide in the treatment of patients with non-small cell lung cancer have significant curative effect, can improve the survival of patients after treatment, can reduce the level of serum CA125, CEA and CYFRA21-1.

**KEY WORDS:** gefitinib; thalidomide; non-small cell lung cancer; short-term efficacy; quality of life; tumor markers

肺癌是常见的一种恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌占 80%左右, 且其发病率呈不断上升趋势, 严重威胁人类生命安全<sup>[1-2]</sup>。非小细胞肺癌诊断明确时通常已属中晚期, 失去最佳手术时机<sup>[3-4]</sup>。近年来新辅助化疗不断发展, 被广泛应用于临床, 且越来越受到重视<sup>[5-7]</sup>。本研究探讨吉非替尼联合

沙利度胺对非小细胞肺癌患者近期疗效、生存质量及血清肿瘤标志物的影响。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月淄博市第四人民医院收治的晚期非小细胞肺癌患者 98 例, 按照

作者简介: 顾晶晶, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18615117019 E-mail: m18615117019@163.com

随机表法分为观察组 49 例与对照组 49 例。观察组 49 例患者中, 女性患者 15 例、男性患者 34 例, 患者年龄 18~73 岁, 平均年龄(54.83±5.41)岁, TNM 分期: III期 34 例、IV期 15 例; 对照组 49 例患者中, 女性患者 17 例、男性患者 32 例, 患者年龄 19~75 岁, 平均年龄(55.19±5.82)岁, TNM 分期: III期 31 例、IV期 18 例。2 组患者一般资料比较, 具有可比性( $P>0.05$ )。

### 1.2 入组标准及排除标准

入组标准: ①均经细胞学或者病理组织学确诊为晚期非小细胞肺癌, 且预计生存期超过 3 个月; ②年龄 $\geq 18$  岁; ③无法耐受化疗者; ④签订知情同意书者; ⑤经医院伦理委员会批准。

排除标准: ①病理类型为小细胞肺癌的患者; ②已手术切除及放射治疗的肺癌患者; ③合并肝、肾等功能严重异常者; ④精神疾病患者; ⑤哺乳期或妊娠期妇女。

### 1.3 治疗方法

2 组患者均采用 DP 化疗方案: 第 1 天, 多西紫杉醇  $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉滴注, 1 h 滴完; 第 1~4 天, 顺铂  $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉滴注。对照组: 采用沙利度胺片(常州制药厂有限公司; 批准文号: 国药准字 H32026130)  $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 若能够耐受, 1 周后增加剂量为  $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 观察组: 在对照组的基础上采用吉非替尼片(英国 AstraZeneca KK; 注册证号: H20090759)  $250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2 组均以 28 d 为 1 个周期, 连续 4 个周期。

### 1.4 近期疗效标准

①完全缓解(CR): 患者所有目标病灶彻底消失, 同时还能够至少维持 4 周; ②部分缓解(PR): 患者目标病灶直径至少减少 50%, 同时还能够维持 4 周以上, 并且未出现新病灶; ③稳定(SD): 患者目标病灶直径介于 PR 与 PD 之间, 同时患者无新病灶形成; ④进展(PD): 患者目标病灶直径增大 25%或者出现新病灶。

### 1.5 观察指标

1.5.1 观察 2 组患者生存状况 参照 KPS 评分评价: ①提高: KPS 评分治疗后 $\geq 10$  分; ②稳定: KPS 评分治疗后 $< 10$  分; ③下降: KPS 评分治疗后减少 $\geq 10$  分。KPS 评分总分为 100 分, 其中正常, 无症状和体征为 100 分; 能进行正常活动, 并且有轻微症状和体征为 90 分; 勉强进行正常活动, 有些轻微症状或体征为 80 分; 生活能自理但

不能维持正常生活和工作为 70 分; 生活能够大部分自理但偶尔需要别人帮助为 60 分; 常需要人照料为 50 分; 生活不能自理需特别照顾和帮助为 40 分; 生活严重不能自理为 30 分; 病重需住院和积极的支持治疗为 20 分; 重危临近死亡为 10 分; 死亡为 0 分。

1.5.2 观察 2 组治疗前后血清肿瘤标志物变化 分别于治疗前后抽取 3 mL 静脉血, 以 15 cm 为离心半径,  $2500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 分离血清, 放置于 $-20^\circ\text{C}$  保存待测;

1.5.3 观察 2 组不良反应发生情况 按照 WHO 不良反应评价标准给予判定。

### 1.6 统计学方法

本研究结果中计数资料与计量资料采用统计学软件 SPSS 13.0 分析,  $P<0.05$  为差异有统计学意义, 检验方法为 $\chi^2$  检验, 表示方法为百分率; 2 组独立, 正态, 方差齐资料组间比较采用  $t$  检验, 表示方法为  $\bar{x} \pm s$ 。

## 2 结果

### 2.1 2 组近期疗效比较

观察组近期总有效率(75.51%)显著高于对照组(55.10%)( $P<0.05$ )。结果见表 1。

表 1 2 组近期疗效比较

Tab. 1 Comparison of the short-term efficacy of the two groups

组别	CR	PR	SD	PD	总有效率
观察组	8(16.33)	29(59.18)	9(18.37)	3(6.12)	37(75.51) <sup>1)</sup>
对照组	6(12.24)	21(42.86)	16(32.65)	6(12.24)	27(55.10)

注: 与对照组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 2 组患者生存质量改善比较

观察组生存质量提高 39 例、稳定 8 例、下降 2 例, 对照组生存质量提高 29 例、稳定 14 例、下降 6 例。生存质量提高率观察组(79.59%)高于对照组(59.18%)( $P<0.05$ )。结果见表 2。

表 2 2 组患者生存质量改善比较

Tab. 2 Comparison of improvement of quality of life in two groups of patients

组别	提高	稳定	下降
观察组	39(79.59) <sup>1)</sup>	8(16.33)	2(4.08)
对照组	29(59.18)	14(28.57)	6(12.24)

注: 与对照组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 2 组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平变化比较

2 组患者治疗前血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平比较无统计学差异。与治疗前相

比, 2 组患者治疗后血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平降低( $P<0.05$ ); 观察组治疗后血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平低于对照组 ( $P<0.05$ )。结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum level of tumor markers before and after treatment in two groups of patients( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CA125/U·mL <sup>-1</sup>		CEA/ng·mL <sup>-1</sup>		CYFRA21-1/ng·mL <sup>-1</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	108.49±11.27	68.41±5.62 <sup>1)2)</sup>	35.26±2.78	26.14±1.82 <sup>1)2)</sup>	15.15±1.25	10.32±0.94 <sup>1)2)</sup>
对照组	107.94±10.85	89.42±8.41 <sup>1)</sup>	34.97±2.61	30.29±2.25 <sup>1)</sup>	14.98±1.38	12.36±1.12 <sup>1)</sup>

注: 与本组治疗前比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment in the group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; Compared with control group after treatment, <sup>2)</sup> $P<0.05$ .

### 2.4 2 组不良反应比较

观察组 I~II 级不良反应中, 白细胞减少 19 例、血小板减少 17 例、恶心呕吐 15 例、乏力 8 例、肝功能损害 6 例、腹泻 5 例, III~IV 级不良反应中, 白细胞减少 14 例、血小板减少 10 例、恶心呕吐 6 例、乏力 4 例、肝功能损害 2 例、腹泻 4 例; 对照组 I~II 级不良反应中, 白细胞减少 18 例、血小板减少 18 例、恶心呕吐 16 例、乏力 10 例、肝功能损害 8 例、腹泻 6 例, III~IV 级不良反应中, 白细胞减少 13 例、血小板减少 8 例、恶心呕吐 7 例、乏力 5 例、肝功能损害 3 例、腹泻 3 例。2 组不良反应发生率比较无统计学意义。结果见表 4。

表 4 2 组不良反应比较

Tab. 4 Comparison of adverse reactions in two groups

组别	等级	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	乏力	肝功能损害	腹泻
观察组 (n=49)	I~II 级	19	17	15	8	6	5
	III~IV 级	14	10	6	4	2	4
不良反应发生率/%		67.35	55.10	42.86	24.49	16.33	18.37
对照组 (n=49)	I~II 级	18	18	16	10	8	6
	III~IV 级	13	8	7	5	3	3
不良反应发生率/%		63.27	53.06	46.94	30.61	22.45	18.37

## 3 讨论

肺癌是发病率很高的一种恶性肿瘤, 且具有较高的病死率, 最常见的组织病理类型是非小细胞肺癌<sup>[8]</sup>。目前, 临床上用于治疗非小细胞肺癌的方法包括生物治疗、分子靶向治疗、物理消融、放射性粒子植入术、放疗、支气管动脉灌注术及全身化疗<sup>[9-10]</sup>。随着近年来临床研究的不断发展, 新辅助化疗成为了非小细胞肺癌的治疗手段之

一<sup>[11-12]</sup>。新辅助化疗是指在实施局部治疗方法(如手术或放疗)前所做的全身化疗, 目的是使肿块缩小、及早杀灭看不见的转移细胞, 以利于后续的手术、放疗等治疗。

沙利度胺是一种谷氨酸衍生物, 又名酰胺哌啶酮, 可通过抑制血管内皮生长因子和成纤维细胞因子等促进血管生长因子的分泌, 从而抑制血管生成和肿瘤生长、转移; 此外, 沙利度胺还可通过调节作用杀伤肿瘤细胞。药理研究证实, 沙利度胺的抗肿瘤作用机制主要包括以下几方面: 抑制血管生成、免疫调节作用、诱导凋亡及调节细胞表面黏附分子的表达。吉非替尼是一种有效的表皮生长抑制受体酪氨酸激酶选择性抑制剂, 主要通过对酪氨酸激酶的抑制作用, 有效阻断肿瘤细胞内信号传导, 发挥强效抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>。吉非替尼联合沙利度胺具有相互协同、发挥及补充双重功效, 但其具体相互协同和补充作用尚未完全阐明, 还需后续研究进一步探讨。周丽华等<sup>[14]</sup>研究报道, 沙利度胺联合吉非替尼新辅助化疗近期疗效优于仅采用手术治疗。玛依拉·阿不都克力木等<sup>[15]</sup>研究报道, 沙利度胺联合吉非替尼新辅助化疗治疗 3 个月后有效率为 80.5%, 高于吉非替尼, 且 SF-36 各项评分明显高于吉非替尼, 1 年生存率高于吉非替尼。徐晓鸿等<sup>[16]</sup>研究报道, 沙利度胺联合吉非替尼新辅助化疗治疗近期总有效率为 80%, 高于手术治疗的 50%, 且 6 个月生存率和 1 年生存率高于手术治疗。本研究结果表明, 观察组近期总有效率高于对照组, 说明吉非替尼联合沙利度胺可提高近期疗效; 观察组生存质量提高率高于对照组, 说明吉非替尼联合沙利度胺可提高患者生存质量。此外, 本研究在周丽华、玛依

拉·阿不都克力木、徐晓鸿等的研究基础上进一步探讨了联合用药对血清标志物的影响。结果表明,观察组治疗后血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平低于对照组,说明吉非替尼联合沙利度胺可降低血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平。

综上所述,吉非替尼联合沙利度胺对非小细胞肺癌患者近期疗效显著,可提高患者生存质量,降低血清 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平,具有重要研究价值,值得推广应用。但本研究还存在观察患者较少、观察时间较短等不足,还需进行深入研究,为临床提供可靠依据。

## REFERENCES

- [1] BARLESI F, MAZIERES J, MERLIO J P, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup(IFCT). [J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1415-1426.
- [2] LI L, WU R F, LIU Z T, et al. The clinical effect of neoadjuvant chemotherapy of docetaxel plus cisplatin combined with operation therapy in the treatment of non-small cell lung cancer and the impact on the related tumor markers [J]. *Pract J Clin Med(实用医院临床杂志)*, 2017, 14(3): 35-38.
- [3] GOLDBERG S B, GETTINGER S N, MAHAJAN A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 976-983.
- [4] M. SCHULER, J. C. H. YANG, K. PARK, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 417-423.
- [5] SHI P F, ZHANG X M. Clinical efficacy of neo-adjuvant chemotherapy with MVP method for stage III a non-small cell lung cancer [J]. *Pract J Cancer(实用癌症杂志)*, 2016, 31(5): 769-771.
- [6] 梅加林, 殷德福, 高飞, 等. 新辅助化疗在局部晚期非小细胞肺癌外科手术中的应用价值探析[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(12): 52-53.
- [7] 熊新军. 培美曲塞联合奥沙利铂在非小细胞肺癌术前新辅助化疗中的应用效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(9): 153-154.
- [8] SCHULER M, WU Y L, HIRSH V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3): 380-390.
- [9] LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508.
- [10] LIU G J, HU M S. Effect of the neo-adjuvant chemotherapy of the combination of gemcitabine and cisplatin on txnip expression in non-small cell lung cancer cells [J]. *Med Sci J Cent South China(中南医学科学杂志)*, 2017, 45(1): 68-71.
- [11] HUANG Y Q, WU Q Y. Clinical study on thalidomide combined with TP scheme in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin Cont Med Edu(中国继续医学教育)*, 2016, 8(32): 160-161.
- [12] ZHANG Y F, XIA J, DU S F, et al. Efficacy and safety of thalidomide combined with TP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Pract Med(中国实用医刊)*, 2016, 43(11): 48-50.
- [13] GUO G, LI H, GUO Q, et al. Influence of gefitinib on immune function in non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2016, 32(6): 505-507.
- [14] 周丽华. 沙利度胺联合吉非替尼新辅助化疗治疗非小细胞肺癌的疗效[J]. *实用中西医结合临床*, 2017, 17(5): 39-40.
- [15] MAYILA A, KUERBANJIANG T. The efficacy and safety of thalidomide combined with gefitinib neoadjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Pract J Cancer(实用癌症杂志)*, 2017, 32(4): 582-585.
- [16] XU X H, CHEN J B, XIA Y W, et al. Clinical analysis of preoperative neoadjuvant chemotherapy by thalidomide combined with gefitinib for non-small cell lung cancer [J]. *J Kunming Med Univ(昆明医科大学学报)*, 2016, 37(1): 65-68.

收稿日期: 2017-10-17

(本文责编: 李艳芳)