

吉非替尼联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

董竞瑾, 倪荣萍, 刘靖丰

淮南东方医院集团总医院 呼吸内科, 安徽 淮南 476005

摘要: 目的 回顾性分析吉非替尼联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。方法 选取 2017 年 2 月—2020 年 4 月淮南东方医院集团总医院收治的 60 例晚期非小细胞肺癌, 根据用药方案不同分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组化疗第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m², 注射时间大于 10 min, 化疗第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液, 75 mg/m², 给药前 2~16 h 和给药后至少 6 h 内必需进行充分的水化治疗。治疗组从化疗第 1 天开始口服吉非替尼片, 250 mg/d, 同时化疗第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液, 用法用量同对照组。两组均以 3 周为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后生活质量相关评分、免疫功能指标、肿瘤标志物、血清细胞因子水平的变化情况。结果 治疗后, 治疗组客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 分别是 60.0%、90.0%, 显著高于对照组的 33.3%、70.0% ($P < 0.01$)。治疗后, 对照组躯体、心理、社会、总分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 两组 KPS 评分显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患者躯体、心理、社会、总分及 KPS 评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均显著上升, CD8⁺下降 ($P < 0.05$); 对照组 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均显著下降 ($P < 0.05$), CD8⁺有上升趋势但无统计学意义。治疗后, 治疗组患者 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组, CD8⁺低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、血管内皮生长因子 (VEGF) 均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 CEA、NSE、VEGF 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ) 显著升高, 而白细胞介素-4 (IL-4) 显著降低 ($P < 0.01$); 且治疗后, 治疗组 IL-6 和 INF- γ 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。随访发现, 治疗组总生存率 (OS)、无进展生存率 (PFS) 中位生存时间分别为 20.6、28 个月, 对照组为 16、19 个月。Log-rank (Mantel-Cox) test 结果显示, 治疗组 PFS 显著优于对照组 ($P < 0.05$), 而 OS 虽有一定趋势但无显著性差异。结论 吉非替尼联合顺铂可有效治疗晚期非小细胞肺癌患者, 提高 ORR、DCR, 改善患者携瘤生活质量, 提高无进展生存率, 且无显著不良反应。

关键词: 吉非替尼片; 顺铂注射液; 注射用培美曲塞二钠; 非小细胞肺癌; 客观缓解率; 疾病控制率; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)08-1964-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.022

Clinical study of gefitinib combine with cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer

DONG Jing-jin, NI Rong-ping, LIU Jing-feng

Department of Respiratory, Huainan Oriental Hospital Group General Hospital, Huainan 476005, China

Abstract: Objective The clinical efficacy of gefitinib combined with cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer was retrospectively analyzed. **Methods** Patients (60 cases) with advanced non-small cell lung cancer admitted to Huainan Oriental Hospital Group General Hospital from February 2017 to April 2020 were selected and divided into control and treatment group according to different medication regimen, with 30 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection, 500 mg/m², the injection time is longer than 10 min, and on the 1st to 3rd day of chemotherapy, they were iv administered with Cisplatin Injection, 75 mg/m², and adequate hydration treatment is necessary for 2 to 16 h before and at least 6 h after administration. Patients in the treatment group were *po* administered with Gefitinib Tablets, 250 mg/d. And on the 1st to 3rd day of chemotherapy, Cisplatin Injection was injected intravenously with the same dosage as the control group. 3 Weeks was as 1 course, and two groups were treated for 2 courses. The clinical effects of the two groups were observed, and the changes of quality-

收稿日期: 2023-06-07

作者简介: 董竞瑾, 主治医师, 研究方向是呼吸内科疾病的诊疗。E-mail: 4410754@qq.com

of-life scores, immune function indexes, tumor markers and serum cytokine levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the treatment group were 60.0% and 90.0%, respectively, which were significantly higher than those in the control group (33.3% and 70.0%, $P < 0.05$). After treatment, the physical, psychological, social, and total score of the control group were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the Cassiar score of the two groups were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the physical, psychological, social, total score and Carlisle score of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in treatment group were significantly increased, while $CD8^+$ was decreased ($P < 0.05$). In the control group, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were significantly decreased ($P < 0.05$), while $CD8^+$ showed an upward trend without statistical significance. After treatment, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in treatment group were significantly higher than those in control group, and $CD8^+$ was lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, CEA, NSE and VEGF were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (INF- γ) were significantly increased in both groups, while interleukin-4 (IL-4) was significantly decreased ($P < 0.01$). After treatment, IL-6 and INF- γ in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The median survival time of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was 20.6 and 28 months in the treatment group and 16 and 19 months in the control group, respectively. Log-rank (Mantel-Cox) test results showed that PFS in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$), while OS had a certain trend but no significant difference. **Conclusion** Gefitinib combine with cisplatin can effectively treat advanced non-small cell lung cancer, and can improve ORR, DCR, the quality of life and progression-free survival rate, which was no significant adverse reactions.

Key words: Gefitinib Tablets; Cisplatin Injection; Pemetrexed Disodium for injection; non-small cell lung cancer; ORR; DCR; CEA; NSE; VEGF

肺癌是临床发病率较高的恶性肿瘤之一，其发病率及死亡率在临床中均排名第 1，其中非小细胞肺癌最为常见^[1]，患者早期没有显著的典型症状，难以及时检测出，导致较多患者发展至中晚期，因此很难通过胸腔镜手术根除^[2-3]。临床常用广谱抗肿瘤药物顺铂，是一种金属铂类络合物，通过与细胞核内 DNA 的碱基结合，形成 3 种形式的交联，造成 DNA 损伤，破坏 DNA 复制和转录。顺铂抗癌谱广、作用性强，常用与联合靶向药物治疗非小细胞肺癌^[4]。晚期非小细胞肺癌患者的治疗方式多为多靶点药物联合化疗治疗，如培美曲塞等多靶点化疗药物，但其在免疫系统等方面不良反应明显。吉非替尼是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI)，其对晚期非小细胞肺癌患者有较好的治疗效果，其靶向抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶，对肿瘤生长、转移以及血管生成可进行有效抑制，同时诱导肿瘤细胞的凋亡，且不良反应较少^[5-6]。本研究旨在回顾性分析吉非替尼联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效、不良反应及对免疫功能的影响，为吉非替尼临床应用提供研究基础。

1 资料和方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析方法，严格按照纳排标准筛选

出 2017 年 2 月—2020 年 4 月淮南东方医院集团总医院收治的 60 例晚期非小细胞肺癌患者的临床资料作为研究对象，其中男性 33 例，女性 27 例；III 期 36，IV 期 24 例。

本次研究上报备案至本院伦理委员会，通过并批准，同时纳入研究所有患者均签订知情同意书。

纳入标准：参照《中华医学会肺癌临床诊疗指南》确诊非小细胞肺癌者^[6]；临床分期为 III 期、IV 期者；符合采用吉非替尼靶向治疗；患者自愿参与，签订知情同意书。

排除标准：严重重要脏器如肝、肾、心功能异常；已知对该活性物质或该产品任一赋形剂有严重超敏反应者；接受过手术、化疗及放疗等综合治疗。

1.2 药物

吉非替尼片由齐鲁制药(海南)有限公司生产，规格 0.25g/片，产品批号 DC1B0082、DC1B0083；顺铂注射液由江苏豪森药业集团有限公司生产，规格 6 mL : 30 mg，产品批号 601200401、601200402；注射用培美曲塞二钠由齐鲁制药有限公司生产，规格 0.2 g/支，产品批号 9M0116B05、9M0116B06。

1.3 分组和治疗方法

根据用药方案不同将患者分为对照组和治疗组，每组各 30 例。其中对照组男性 16 例，女性 14

例；平均年龄 (59.85±7.39) 岁；III 期 19 例，IV 期 11 例。治疗组男性 17 例，女性 13 例；平均年龄 (59.67±7.40) 岁；III 期 17 例，IV 期 13 例。两组患者性别构成、年龄、临床分期等资料比较差异均无统计学意义，可以进行临床回顾性分析比较。

对照组患者化疗第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠，500 mg/m²，注射时间大于 10 min，化疗第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液，75 mg/m²，给药前 2~16 h 和给药后至少 6 h 内必需进行充分的水化治疗。治疗组从化疗第 1 天开始口服吉非替尼片，250 mg/d。同时化疗第 1~3 天静脉滴注顺铂注射液，用法用量同对照组。两组均以 3 周为 1 个疗程，治疗 2 个疗程。

1.4 临床疗效判断标准^[8-9]

完全缓解 (CR)：肿瘤全部消失，维持 4 周以上；部分缓解 (PR)：肿瘤减少大于 50%，并维持 4 周以上；疾病稳定 (SD)：肿瘤减少不超过 50%；肿瘤进展 (RD)：肿瘤增大 20% 及以上。

客观缓解率 (ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

疾病控制率 (DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量评价 中国癌症化疗患者生活质量量表评分包括患者躯体如睡眠、乏力、食欲等；心理如医护态度、焦虑、配合治疗情绪等；社会如经济、交往等^[10]。卡氏功能状态量表 (KPS) 评分：对两组患者治疗前后功能状态进行评价，80 分以上为非依赖级，即生活自理；50~70 分为半依赖级，即生活半自理；50 分以下为依赖级，即生活需要别人帮助^[7]。

1.5.2 实验室免疫指标 收集所有患者治疗前后血液，Ficoll 密度梯度离心得到 PBMC，标记 CD4⁺、CD8⁺ 等流式抗体 (ThermoFisher Scientific)，采用赛默飞 Attune NxT 流式细胞仪检测 CD4 细胞 (CD4⁺)、CD8 细胞 (CD8⁺)。

1.5.3 肿瘤标志物 治疗前后抽取患者空腹静脉血，使用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤标志物，包括癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、血管内皮生长因子 (VEGF)。

1.5.4 血清细胞因子水平 治疗前后抽取患者空腹静脉血，使用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、干扰素-γ (INF-γ)。

1.5.5 总生存率 (OS) 和无进展生存率 (PFS) 随访两组患者 3 年，观察两组患者 OS、PFS。OS 生存率：随访日期时存活例数占开始随访总例数的比值。PFS 生存率：随访日期时未发生肿瘤进展或肿瘤相关死亡的病例数占开始随访总例数的比值。

1.6 不良反应观察

观察两组不良反应发生率及类型，如肝肾功能、皮肤系统、消化道系统等方面的不良反应。

1.7 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，治疗前后采用配对 *t* 检验，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以百分比表示，进行 χ^2 检验；Log-rank (Mantel-Cox) test 分析生存率。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组 ORR、DCR 分别是 60.0%、90.0%，显著高于对照组的 33.3%、70.0% ($P < 0.01$)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	RD/例	ORR/%	DCR/%
对照	30	2	8	11	9	33.3	70.0
治疗	30	3	15	9	3	60.0**	90.0**

与对照组比较：** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

2.2 两组生活质量相关评分比较

治疗后，对照组躯体、心理、社会、总分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$)，两组 KPS 评分显著高于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者躯体、心理、社会、总分及 KPS 评分均显著高于对照组 ($P <$

0.05)，见表 2。

2.3 两组免疫指标比较

治疗后，治疗组患者 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均显著上升，CD8⁺ 下降 ($P < 0.05$)；对照组 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均显著下降 ($P < 0.05$)，CD8⁺ 有上升趋势

但无统计学意义。治疗后，治疗组患者 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组，CD8⁺低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组肿瘤标志物比较

治疗后，两组 CEA、NSE、VEGF 均显著下降 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组 CEA、NSE、VEGF 水

平显著低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组血清细胞因子比较

治疗后，两组患者 IL-2、IL-6、TNF- α 和 INF- γ 显著升高，而 IL-4 显著降低 ($P < 0.01$)；且治疗后，治疗组 IL-6 和 INF- γ 显著高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 2 两组生活质量相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on life quality related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	生活质量量表评分				KPS 评分
			躯体	心理	社会	总分	
对照	30	治疗前	29.76 \pm 1.67	12.89 \pm 1.77	9.89 \pm 0.61	52.54 \pm 4.05	30.78 \pm 1.08
		治疗后	19.28 \pm 1.89*	8.89 \pm 1.08*	7.83 \pm 0.49*	36.00 \pm 3.46*	57.26 \pm 7.98*
治疗	30	治疗前	30.89 \pm 1.41	12.59 \pm 1.90	9.71 \pm 0.41	53.19 \pm 3.72	30.37 \pm 1.70
		治疗后	28.89 \pm 2.98 [▲]	13.89 \pm 2.08 [▲]	9.76 \pm 0.77 [▲]	52.54 \pm 5.83 [▲]	79.37 \pm 4.32 [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on immune indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	35.78 \pm 4.78	30.76 \pm 6.48*	36.73 \pm 8.31	37.54 \pm 5.83	1.12 \pm 0.11	1.08 \pm 0.38*
治疗	30	36.45 \pm 5.99	39.98 \pm 8.18 [▲]	35.98 \pm 5.47	30.89 \pm 4.37 [▲]	1.01 \pm 0.12	1.43 \pm 0.41 [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)		NSE/(ng·mL ⁻¹)		VEGF/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	36.98 \pm 6.98	29.87 \pm 4.12*	49.70 \pm 12.87	30.87 \pm 10.08*	879.12 \pm 87.56	79.88 \pm 12.90*
治疗	30	37.20 \pm 9.18	20.57 \pm 4.05 [▲]	48.10 \pm 8.94	20.71 \pm 5.98 [▲]	861.72 \pm 75.35	39.84 \pm 10.80 [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	INF- γ /(ng·L ⁻¹)
对照	30	治疗前	27.11 \pm 7.62	47.02 \pm 8.33	40.28 \pm 8.93	33.60 \pm 8.21	33.71 \pm 3.58
		治疗后	40.65 \pm 12.89**	36.80 \pm 6.34**	49.09 \pm 4.78**	53.10 \pm 5.90**	41.88 \pm 9.71**
治疗	30	治疗前	26.61 \pm 5.66	49.21 \pm 7.98	39.28 \pm 6.93	35.90 \pm 6.72	35.56 \pm 5.42
		治疗后	44.71 \pm 10.81**	33.14 \pm 9.45**	56.89 \pm 7.25 [▲]	54.34 \pm 7.82**	49.28 \pm 7.49 [▲]

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组 OS 和 PFS 比较

随访发现，治疗组 OS、PFS 中位生存时间分别为 20.6、28 个月，对照组为 16、19 个月。Log-rank

(Mantel-Cox) test 结果显示，治疗组 PFS 显著优于对照组 ($P < 0.05$)，而 OS 虽有一定趋势但无显著性差异，见图 1。

2.7 治疗期间两组不良反应比较

对照组发生腹泻 1 例，皮疹 2 例，肝功能异常 2 例，恶心呕吐 4 例，不良反应发生率是 30.0%；治

疗组发生腹泻 2 例，皮疹 4 例，肝功能异常 2 例，恶心呕吐 5 例，不良反应发生率是 43.3%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义，见表 6。

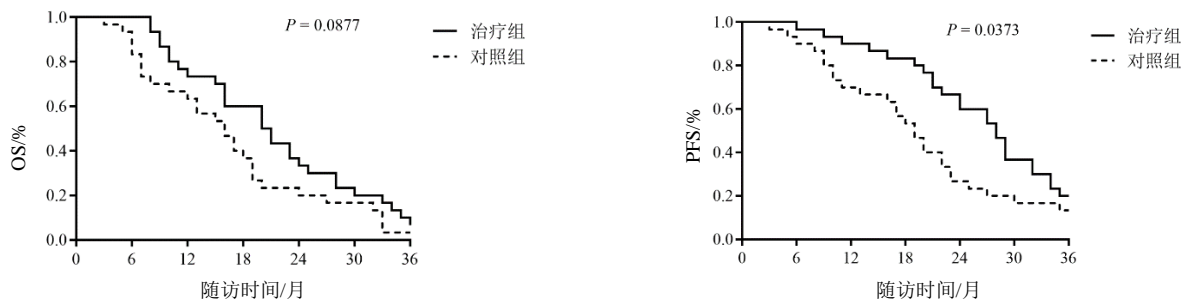


图 1 两组 OS 和 PFS

Fig. 1 OS and PFS of two groups

表 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	皮疹/例	肝功能异常/例	恶心呕吐/例	发生率/%
对照	30	1	2	2	4	30.0
治疗	30	2	4	2	5	43.3

3 讨论

目前，晚期非小细胞肺癌患者的治疗方式多采用顺铂类药物化疗，但化疗所引起的不良反应如免疫功能严重下降始终是化疗无法逾越的沟壑^[11]。尤其是肺癌多发病于老年人群，患者免疫功能本就脆弱，导致其对化疗的耐受性不足^[12]。甚者可能会打断化疗计划。近年来，随着肿瘤分子生物学技术的不断发展，靶向治疗药物的应用愈发广泛，如吉非替尼是晚期非小细胞肺癌患者的主要药物选择^[13-14]。

本研究发现，吉非替尼联合顺铂能有效治疗晚期非小细胞肺癌患者，客观缓解率、疾病控制率显著高于对照组。可见对于晚期非小细胞肺癌患者，吉非替尼联合顺铂治疗能有效改善患者病情，对于患者携瘤生存，患者自身免疫系统是一个主要的方面。研究发现，治疗组 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺细胞显著高于对照组，CD8⁺显著低于对照组，治疗组患者自身免疫系统明显改善^[15-16]。两组治疗后，治疗组 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均显著上升，CD8⁺显著下降，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；对照组 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均显著下降，CD8⁺有上升趋势但无统计学意义。治疗后，治疗组患者 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组 ($P < 0.05$)，表明吉非替尼联合顺铂能有效改善患者的免疫功能。Th1 亚群分泌 IL-2、INF- γ 并介导免疫功能，影响 IL-4、IL-6 和 IL-10 等细胞因子的分泌，对体液免疫功能起着重要的介导

作用^[17-20]。TNF- α 对免疫功能有调节作用，且可增强杀伤肿瘤细胞的作用，其在体内、体外均能杀死肿瘤细胞，或抑制其增殖^[21-22]。两组患者治疗后 IL-2、IL-6、TNF- α 和 INF- γ 显著升高，而 IL-4 显著降低，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。且治疗组 IL-6 和 INF- γ 显著高于对照组 ($P < 0.05$)，表明吉非替尼联合顺铂对患者治疗后炎症及免疫功能有显著改善作用^[22]。VEGF 促进血管内皮细胞的增殖，加快肿瘤发展，CEA、NSE 可用于肿瘤鉴别诊断、疗效评价、病情监测，是重要的肿瘤标志物^[24-25]。治疗前两组相关肿瘤标志物差异无统计学意义。治疗后，两组 CEA、NSE、VEGF 水平均显著下降，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明吉非替尼联合顺铂治疗时，患者体液免疫状况优于化疗及多靶点药物治疗。监测患者不良反应发现，两组患者均出现不同的不良反应，但组间比较差异无显著性，提示吉非替尼在有效治疗晚期非小细胞肺癌患者，改善自身免疫的状况下，无显著不良反应。3 种药物药理作用机制中，培美曲塞抑制叶酸合成必须酶，破坏细胞叶酸依赖性代谢，抑制肿瘤生长；顺铂通过与细胞核内 DNA 的碱基结合，形成 3 种形式的交联，造成 DNA 损伤，破坏 DNA 复制和转录；靶向药物吉非替尼主要作用于癌细胞 S 期，而吉非替尼主要作用于癌细胞 G₀/G₁ 期，可使细胞阻滞于

G0~G1 期, 从而发挥抗癌机制。临床对于肿瘤患者多采用联合药物治疗方式, 减少不良反应, 改善患者耐受, 提高治疗效果^[26-28]。

治疗组无进展生存率显著优于对照组 ($P < 0.05$), 表明吉非替尼治疗能有效延缓晚期癌症患者的癌症恶化进展, 表明吉非替尼是现代治疗晚期非小细胞肺癌患者的优选药物。

值得关注的是, 治疗结局为部分缓解治疗组有 15 例, 显著高于对照组的 8 例; 但治疗结局为完全缓解治疗组为 3 例、对照组为 2 例, 两组基本无差异。且治疗后治疗组患者躯体、心里、社会及总分, 以及 KPS 评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 结果表明, 接受吉非替尼治疗的患者生活质量明显改善, 可以非依赖自主生活; 躯体、心理和社会评分都得到有效改善。总之, 吉非替尼能有效改善携瘤生存时的生活质量、延长生存时间及提高患者的治疗信心。

综上所述, 吉非替尼联合顺铂可有效治疗晚期非小细胞肺癌患者, 能提高 ORR、DCR, 改善患者携瘤生活质量, 提高无进展生存率, 且无显著不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alberg A J, Samet J M. Epidemiology of lung cancer [J]. *Chest*, 2008, 3(6): 592.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [3] 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8): 1982-1986.
- [4] 刘联, 王秀问, 黎莉, 等. 含顺铂的三组联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究 [J]. *癌症*, 2006, 25(8): 990-994.
- [5] Li K L, Li L, Zhang P, et al. A multicenter double-blind phase II study of metformin with gefitinib as first-line therapy of locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3): 340-343.
- [6] 王雯珺, 王中奇. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床进展 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(1): 24-27.
- [7] 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版) [J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(12): 793-824.
- [8] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(11): 845-847.
- [9] 刘秋华, 林榕波. 实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版 [A]. 全国临床肿瘤大会暨 cSCO 学术年会文集. [C]. 厦门: 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会和北京市希思科临床肿瘤学研究基金会, 2009.
- [10] 罗健. 中国癌症患者疼痛与生活质量研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 1996.
- [11] 张星星, 童佳兵, 杨程, 等. 肺癌化疗毒副反应中西医探讨 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1): 152-155.
- [12] 郑伟, 聂青, 康静波, 等. 老年III期非小细胞肺癌同步放化疗的临床对照研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(4): 292-296.
- [13] Li A, Cao W, Liu X, et al. Gefitinib sensitization of cisplatin-resistant wild-type EGFR non-small cell lung cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020.
- [14] Zhang Y, Fu F, Hu H, et al. Gefitinib as neoadjuvant therapy for resectable stage II-IIIa non-small cell lung cancer: A phase II study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 161(2): 434-442.
- [15] Clifford G M, Lise M, Franceschi S, et al. CD4/CD8 ratio and lung cancer risk [J]. *Lancet HIV*, 2017, 4(3): e103.
- [16] Nagase K, Shirai R, Okawa T, et al. CD4/CD8 double-negative mycosis fungoides mimicking erythema gyratum repens in a patient with underlying lung cancer [J]. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94(1): 89-90.
- [17] Asselin-Paturel C, Echchakir H, Carayol G, et al. Quantitative analysis of Th1, Th2 and TGF-beta1 cytokine expression in tumor, TIL and PBL of non-small cell lung cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 1998, 77(1): 7-12.
- [18] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [19] Kennedy C H, Cueto R, Belinsky S A, et al. Overexpression of hMTH1 mRNA: A molecular marker of oxidative stress in lung cancer cells [J]. *Febs Letters*, 1998, 429(1): 17-20.
- [20] Aldarouish M, Su X, Qiao J, et al. Immunomodulatory effects of chemotherapy on blood lymphocytes and survival of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 1-9.
- [21] Carpagnano G E, Spanevello A, Curci C, et al. IL-2, TNF-alpha, and leptin: Local versus systemic concentrations in NSCLC patients [J]. *Oncol Res*, 2007, 16(8): 375-381.
- [22] Kayacan O, Karnak D, Beder S, et al. Impact of TNF-alpha and IL-6 levels on development of cachexia in newly

- diagnosed NSCLC patients [J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29(4): 328-335.
- [23] Stoll J R , Vaidya T S , Mori S ,*et al.* Association of IL-6 and TNF- α with mortality in hospitalized cancer patients [J]. *J Amer Academy Dermatol*, 2021, 84(2): 273-282.
- [24] 张唯伟, 兰文军. 肺癌肿瘤标志物及其检测方法的研究进展 [J]. *齐鲁工业大学学报*, 2018, 32(2): 54-58.
- [25] Aghvanyan A, Glezer E N, Kenten, *et al.* Lung Cancer Biomarkers US, 20140220006 [P]. 2023-06-15.
- [26] 樊新涛, 杨秀丽, 王鹏飞. 培美曲塞联合吉非替尼对中老年晚期非小细胞肺癌的短期疗效及其预后影响因素 [J]. *中国实用医刊*, 2020(10): 4-8.
- [27] 涂建仁, 付华珍. 吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响 [J]. *药品评价*, 2019, 16(21): 34-28.
- [28] 张云江. 培美曲塞联合顺铂和吉非替尼治疗晚期肺腺癌的临床疗效和毒副反应 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(17): 145-146.

[责任编辑 金玉洁]