

吉非替尼与重组人血管内皮抑制素注射液联合治疗非小细胞肺癌的临床疗效及安全性观察

郭力源

河南省直第三人民医院 呼吸内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨吉非替尼与重组人血管内皮抑制素注射液联合治疗非小细胞肺癌的临床疗效及安全性。**方法** 以河南省直第三人民医院 2012 年 1 月—2014 年 1 月 58 例非小细胞肺癌化疗患者为研究对象, 根据入院单双号将入选者随机分为对照组和研究组, 每组 29 例, 对照组患者单用吉非替尼治疗, 研究组患者在此基础上联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗, 21 d 为 1 个疗程, 共进行 4 个疗程。比较两组患者的临床疗效、各肿瘤标志物水平变化、不良反应发生率及预后情况。**结果** 研究组及对照组患者客观缓解率 (ORR) 分别为 86.21%、55.17%, 两组比较存在显著性差异 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者各肿瘤标志物水平比较无显著性差异, 治疗后两组患者各肿瘤标志物水平均显著降低, 前后比较存在显著性差异 ($P < 0.05$); 治疗后研究组患者各肿瘤标志物水平降低程度显著优于对照组, 两组比较存在显著性差异 ($P < 0.05$)。随访 3 年后, 研究组患者的生存率、中位生存期及中位无进展生存期均显著高于对照组, 两组比较存在显著差异性 ($P < 0.05$), 两组不良反应的发生率比较无显著性差异。**结论** 吉非替尼与重组人血管内皮抑制素注射液联合应用可有效提高临床疗效, 延长生存期, 降低各肿瘤标志物水平, 且不增加不良反应, 安全性较高, 值得在非小细胞肺癌的治疗中进行推广。

关键词: 吉非替尼; 重组人血管内皮抑制素注射液; 非小细胞肺癌; 临床疗效; 肿瘤标志物; 生存期; 安全性

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 06-1118-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.035

Clinical efficacy and safety of Gefitinib combined with Endostar in treating non-small cell lung cancer

GUO Liyuan

Department of Respiratory Medicine, The Third People's Hospital of Henan City, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To explore clinical efficacy and safety of Gefitinib combined with Endostar in treating non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 58 Patients with NSCLC were selected as the subjects from January 2013 to January 2015. According to the admission of single and double numbers were randomly divided into the control group and study group with 29 cases in each. The control group patients were treated with Gefitinib, the experimental group on the basis of this combination of Endostar. Compared the two groups of patients with clinical effect, tumor marker levels changes, incidence of adverse reactions and prognosis. **Results** The patients' ORR in the study group were 86.21%, which was significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the level of tumor markers between the two groups, after treatment, the level of tumor markers was significantly decreased in both groups and there were significant differences between before and after ($P < 0.05$). The level of tumor markers in the study group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After 3 years of follow-up, the survival rate, median survival and median progression-free survival of the study group were significantly higher than those of the control group and there was significant difference ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions had no statistically significant differences between the two groups. **Conclusions** Gefitinib combined with Endostar in treating NSCLC can effectively improve clinical effect, extend the survival period, reduce the level of tumor markers, don't increase the adverse reactions and higher safety, which has worthy of promotion.

Key words: Gefitinib; Endostar; non-small cell lung cancer (NSCLC); clinical curative effect; tumor markers; survival period; safety

收稿日期: 2017-11-22

第一作者: 郭力源 (1982—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为呼吸内科。Email: guoliyuan_1982@papmedline.top

肺癌是世界上最为常见的恶性肿瘤之一,分为小细胞肺癌(SCLC)及非小细胞肺癌(NSCLC)两大类,其中NSCLC占有肺癌的80%~85%,近年来随着我国老年人口数量的不断增长,使得NSCLC的发生率也随之增高,严重威胁到患者的生命安全^[1]。针对NSCLC目前临床上仍以手术切除为主要治疗手段,另外已有大量临床实践证实,化疗能有效延长患者的生存期,改善肿瘤症状,提高患者的生活质量^[2]。紫杉醇、吉西他滨、多西他塞等细胞毒性药物与铂类药物联合化疗是临床的经典方案,但为减少化疗的毒副作用,单药化疗具有较大优势^[3-4]。近年来,关于吉非替尼单独应用或联合其他化疗方案治疗NSCLC的报道较多,也有重组人血管内皮抑制素注射液联合其他化疗方案治疗NSCLC的报道,但对于吉非替尼联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗NSCLC的对照研究却少有报道,本研究以河南省直第三人民医院2012年1月—2014年1月58例非小细胞肺癌化疗患者为研究对象,旨在探讨吉非替尼与重组人血管内皮抑制素注射液联合应用的临床疗效及不良反应,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以河南省直第三人民医院2012年1月—2014年1月58例非小细胞肺癌化疗患者为研究对象,所有患者经病理确诊为NSCLC^[5],行肺癌根治术治疗,术后辅助化疗,预计生存期3个月以上,患者及家属知情同意,自愿签署知情同意书,且排除严重的器质性疾病、凝血功能障碍、有放射及化疗史、精神认知功能障碍、传染性疾病及药物过敏者。根据入院单双号将入选者随机分为对照组和研究组,每组29例,对照组中男16例,女13例,年龄42~74岁,平均 (53.58 ± 3.42) 岁,TNM分期:IIA期11例, IIB期10例, IIIA期8例;病理类型:鳞癌17例,腺癌12例;研究组中男18例,女11例,年龄44~75岁,平均 (57.63 ± 3.25) 岁;TNM分期:IIA期12例, IIB期11例, IIIA期6例;病理类型:鳞癌20例,腺癌9例。所有患者的年龄、性别、TNM分期、病理类型等基线资料对比,不存在显著性差异,具有可比性。

1.2 方法

研究组患者采用吉非替尼片(阿斯利康制药有限公司,规格0.25 g,生产批号LX767)与重组人血管内皮抑制素注射液(商品名为恩度,山东先声

麦得津生物制药有限公司,规格15 mg,生产批号201203009)联合治疗,吉非替尼0.25 g/次,1次/d,空腹或与饮食同服;将15 mg重组人血管内皮抑制素注射液加入到氯化钠溶液250 mL中静滴,滴注速度控制在4 h以上,连续应用2周后停药1周再重复给药,21 d为1个疗程,共进行4个疗程。对照组患者单用吉非替尼治疗,用法同研究组。

1.3 观察指标

比较两组患者的临床疗效、治疗前后各肿瘤标志物水平变化,包括:癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)及非小细胞肺癌抗原(CYFRA21-1),以及不良反应发生率,随访3年后,比较两组患者的生存情况。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解(CR)为肿瘤病灶完全消失且维持1个月以上未产生新病灶;部分缓解(PR)为肿瘤体积缩小50%以上且维持1个月以上未产生新病灶;稳定(SD)为肿瘤病灶缩小50%以内或增大不超过25%;病情进展(PD)为病灶增大25%以上或发现新病灶。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

1.5 统计学方法

统计学软件采用SPSS 19.0,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组内治疗前后及组间比较行配对 t 检验,计数资料采用百分率表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效

研究组及对照组患者ORR分别为86.21%、55.17%,两组比较存在显著性差异($P < 0.05$),见表1。

2.2 治疗前后两组各肿瘤标志物水平变化

治疗前两组患者CEA、SCC、CYFRA21-1水平比较无显著性差异,治疗后两组患者以上各肿瘤标志物水平均显著降低,前后比较存在显著性差异($P < 0.05$),治疗后研究组患者以上各肿瘤标志物水平降低程度显著优于对照组,两组比较存在显著性差异($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者的生存率

随访截止时间为2018年1月31日,研究组患者的生存率、中位生存期及中位无进展生存期均显著高于对照组,两组比较存在显著差异性($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生率

研究组及对照组患者各不良反应的发生率比较无显著性差异,见表4。

表1 两组患者的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%
对照	29	6	10	11	2	55.17
研究	29	10	15	4	0	86.21*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表2 治疗前后两组各肿瘤标志物水平比较

Table 2 Comparison of tumor markers in two groups before and after treatment

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)		SCC/(ng·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	29	47.86±3.03	20.87±2.36*	19.53±3.14	10.44±2.31*	27.97±3.25	15.86±2.38*
研究	29	46.53±2.48	15.18±1.32*#	18.83±2.89	6.05±1.81*#	28.33±2.57	10.79±2.01*#

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 两组患者的生存率比较

Table 3 Comparison on survival rates between two groups

组别	n/例	生存率/%	中位生存期/月	中位无进展生存期/月
对照	29	65.51	22.15±2.43	18.58±2.26
研究	29	82.76*	27.82±2.61*	23.26±2.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	血小板减少		白细胞减少		恶心呕吐		腹泻		皮疹	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	29	14	48.28	12	41.38	10	34.48	5	17.24	6	20.69
研究	29	13	44.83	14	48.28	11	37.93	4	13.79	7	24.14

3 讨论

吉非替尼作为第一个获准上市的分子靶向药因其具有服用方便、毒副作用小的优点而被临床广泛应用,作为一种选择性EGFR酪氨酸激酶抑制剂,可通过竞争性结合EGFR-TK而阻断肿瘤细胞增殖、转移和血管生成,促进肿瘤细胞凋亡,其临床疗效、安全性已被各大临床证实,目前是二三线NSCLC患者治疗的首选药物^[7]。敖翔等^[8]研究表明,对老年NSCLC患者应用吉非替尼治疗,结果显示其缓解率、疾病控制率、中位无进展生存期均显著高于未应用吉非替尼的患者,且不良反应多为I-II级皮疹、腹泻等,安全性较好。但临床实践证实,仅对于晚期NSCLC疗效显著,具有一定的局限性^[9]。

重组人血管内皮抑制素注射液是一个血管内皮的内源性抗血管生成因子,可以特异性地抑制内皮细胞增殖而抑制血管生成,使肿瘤细胞因营养中断而无法增殖或发生转移^[10]。刘文静^[11]、凌华晃^[12]、蔡萍^[13]等研究表明,对老年NSCLC患者的化疗中,在对照组的基础上加用重组人血管内皮抑制素注射液可有效提高患者的近期疗效及控制率。

在本研究结果中,研究组及对照组患者ORR分别为86.21%、55.17%,两组比较存在显著性差异($P < 0.05$),与文献报道一致。治疗前两组患者各肿瘤标志物水平比较无显著性差异,治疗后两组患者各肿瘤标志物水平均显著降低,前后比较存在显著性差异($P < 0.05$),治疗后研究组患者各肿瘤标志

物水平降低程度显著优于对照组,两组比较存在显著性差异($P<0.05$),随访3年后,研究组患者的生存率、中位生存期及中位无进展生存期均显著高于对照组,两组比较存在显著差异性($P<0.05$),两组不良反应的发生率比较无显著性差异,表明吉非替尼与重组人血管内皮抑制素注射液联合应用可有效提高治疗效果,改善预后,与文献报道一致^[14-16]。

综上所述,吉非替尼与重组人血管内皮抑制素注射液联合应用可有效提高临床疗效,延长生存期,降低各肿瘤标志物水平,且不增加不良反应,安全性较高,值得在非小细胞肺癌的治疗中进行推广。

但值得说明的是,本研究样本量较小,且仅随访了3年时间,同时未对患者的手术情况进行综合分析,在后期的研究中还应扩大样本量,对患者整体治疗情况进行综合分析,并延长随访时间,评估其预后情况。

参考文献

- [1] 敖翔,周天骏,姜明,等. DP、吉非替尼联合恩度治疗非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(03): 350-354.
- [2] 高春蕾. 吉非替尼单用及与恩度联用治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [3] 赵培革. 恩度联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床分析 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(20): 47-48.
- [4] 邹慧兰, 杨涛, 陈仁贵, 等. 恩度联合含铂类化疗药物用于治疗非小细胞肺癌合并心律失常患者的疗效分析 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(01): 50-54.
- [5] 徐彩虹, 陈俊. 贝伐单抗联合吉非替尼片治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(08): 684-686.
- [6] 万莉娟, 肖丹, 邹俊韬, 等. 含铂类化疗药物联合恩度治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性 [J]. 长江大学学报: 自然科学版, 2015, 12(36): 41-42.
- [7] 汪露, 江涛. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国药房, 2014, 25(46): 4361-4364.
- [8] 张建波, 王祥麒, 于庆凯, 等. 吉非替尼对非小细胞肺癌的疗效与T细胞亚群变化分析 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 298-300.
- [9] 李海燕. 恩度联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察及评价 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(10): 59.
- [10] Qian X, Yan B, Zhou X, et al. Synergistic antiangiogenic activity of tetrandrine combined with endostar on the human umbilical vein endothelial cell model [J]. Cancer Biother Radiopharmac, 2013, 28(5): 385-390.
- [11] 刘文静, 曾宪涛, 刘晓晴, 等. 恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(11): 1268-1279.
- [12] 凌华晃, 黄锡梅, 李涛, 等. 恩度联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效及相关因素分析 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(3): 295-297.
- [13] 蔡萍, 姜亚莉, 顾平荣, 等. 恩度治疗非小细胞肺癌30例临床疗效及安全性观察 [J]. 中国药业, 2015, 24(8): 58-60.
- [14] Young H S, Yong J O. Synthesis of flavokawain B and its anti-proliferative activity against gefitinib-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Bull Kor Chem Soc, 2013, 34(12): 3782-3786.
- [15] 朱志真, 石建华, 侯森. 恩度联合顺铂局部治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效及对VEGF、HIF-1 α 的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(7): 855-857.
- [16] 汪力慧. 恩度联合化疗与单纯应用化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(06): 1384-1385.