

克唑替尼联合PC方案治疗非小细胞肺癌的临床研究

张淑娟¹, 阿提坎·卡吾力¹, 王伟², 杨晓玲¹

1. 新疆喀什地区第二人民医院 肿瘤内科, 新疆 喀什 844000

2. 新疆喀什地区第一人民医院 肿瘤内科, 新疆 喀什 844000

摘要: **目的** 探讨克唑替尼联合PC方案治疗非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选择2016年1月—2018年12月新疆喀什地区第二人民医院治疗的64例非小细胞肺癌患者作为研究对象。用抽签法随机将患者分为对照组和观察组, 每组各32例。对照组每天静脉滴入注射用培美曲塞二钠, 500 mg/m², 静滴时间超过10 min, 并静脉滴入卡铂注射液, AUC5静滴时间超过30 min。观察组在对照组的基础上口服克唑替尼胶囊, 250 mg/次, 2次/d。1个周期为21 d, 两组共治疗2个周期。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后的血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、人鳞状细胞癌相关抗原(SCCAg)以及细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)水平和Karnofsky功能状态评分量表(KPS)评分情况。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为81.25%, 明显高于对照组的59.37% ($P < 0.05$)。两组治疗后的NSE、CEA、SCCAg和CYFRA21-1水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组上述肿瘤标志物水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组的生活质量好转率明显高于对照组, 恶化率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 克唑替尼联合PC方案治疗非小细胞肺癌患者的疗效显著, 能明显降低肿瘤标志物水平, 提高生活质量。

关键词: 克唑替尼; 培美曲塞; 卡铂; 非小细胞肺癌; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 人鳞状细胞癌相关抗原; 细胞角蛋白19片段; Karnofsky功能状态评分量表

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1815-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.024

Clinical study on crizotinib combined with PC regimen in treatment of non-small cell lung cancer

ZHANG Shujuan¹, ATIKAN·Kawu Li¹, WANG Wei², YANG Xiaoling¹

1. Department of Oncology, The Second People's Hospital of Kashgar Region, Kashgar, Kashgar 844000, China

2. Department of Oncology, The First People's Hospital of Kashgar Region, Kashgar 844000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of crizotinib combined with PC regimen in treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 64 patients with non-small cell lung cancer treated in The Second People's Hospital of Kashgar Region from January 2016 to December 2018 were selected as study subjects. Patients were randomly divided into control group and observation group with 32 patients in each group by lottery. Patients in the control group were iv administered with Pemetrexed Disodium for Injection for more than 10 min, 500 mg/m², and iv administered with AUC5 Carboplatin Injection more than 30 min. Patients in the observation group were po administered with Crizotinib Capsules on the basis of control group, 250 mg/time, twice daily. One cycle was 21 days, and the two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the clinical efficacy in two groups was observed, and the serum levels of CEA, NSE, SCCAg, Cyfra21-1, and KPS scores before and after treatment in the two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 81.25%, which was significantly higher than 59.37% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NSE, CEA, SCCAg, and CYFRA21-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of tumor markers in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement rate of quality of life in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the deterioration rate was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Crizotinib combined with PC regimen in treatment of non-small cell lung cancer has a significant effect, which can

收稿日期: 2020-06-05

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2016D01C091)

第一作者: 张淑娟(1978—), 女, 河北定州人, 研究生, 副主任医师, 研究方向为肿瘤内科。E-mail: zhangshujuan8899@163.com

significantly reduce the level of tumor markers, improve the quality of life.

Key words: crizotinib; pemetrexed; carboplatin; non-small cell lung cancer; CEA; NSE; SCCAg; Cyfra21-1; KPS scores

非小细胞肺癌的死亡率已经连续多年超过乳腺癌、前列腺癌以及结直肠癌死亡率的总和^[1]。寻找非小细胞肺癌的有效治疗手段已成为目前肿瘤科临床医师、药物工作者和研究学者重点关注的一项内容。非小细胞肺癌的发病原因与饮食习惯、吸烟、环境污染、肺部感染以及电离辐射等因素具有一定的相关性^[2]。由于肺癌早期的症状往往并不典型,仅有咳嗽和咳嗽等症状,极易被患者及其家属所忽略,半数以上的患者确诊时已丧失了手术切除的时机。克唑替尼作为全球第一个具有肝细胞生长因子受体C(C-MET)间变性淋巴瘤激酶(ALK)双靶点的小分子口服抑制剂,是非小细胞肺癌治疗史上的里程碑式的发现^[3]。培美曲塞属于叶酸类抗代谢药物,是治疗非小细胞肺癌的二线药物,治疗机制主要是通过影响细胞复制所必需的叶酸依赖性代谢途径,阻止癌细胞的生长和存活所需要的DNA和RNA的合成^[4]。目前培美曲塞联合卡铂(PC方案)是治疗非小细胞肺癌有效性较高的一种化疗方案,不良反应也少,患者更易耐受^[5]。本研究探讨了克唑替尼联合PC方案治疗非小细胞肺癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年12月新疆喀什地区第二人民医院治疗的64例非小细胞肺癌患者作为研究对象。男38例,女26例;年龄44~83岁,平均(53.61±8.52)岁;病程2~6个月,平均(3.68±1.23)个月;43例淋巴结转移,21例远处转移。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合非小细胞肺癌的诊断标准^[6];ALK阳性晚期患者;心电图检查正常;1个月内无手术史和外伤史;预计生存期超过3个月;未进行其他的抗肺癌治疗。排除标准:神经系统转移和合并有肝、肾、骨髓造血功能和心血管功能严重受损患者。

1.3 分组和治疗方法

用抽签法随机将患者分为对照组和观察组,每组各32例。对照组男20例,女12例;年龄44~83岁,平均(53.42±9.37)岁;病程2~6个月,平均(3.75±1.24)个月;21例淋巴结转移,11例远处转移。观察组男18例,女14例;年龄44~82岁,平均(54.73±8.46)岁;病程2~6个月,平均(3.48±1.39)个月;22例淋巴结转移,10例远处转移。两组一般

资料无显著差异,具有可比性。

对照组每天静脉滴入注射用培美曲塞二钠(南京先声东元制药有限公司,批准文号H20090135,规格0.5 g/瓶,生产批号20160125、20170712、20180516),500 mg/m²,静滴时间超过10 min,并静脉滴入卡铂注射液(Bristol-Myers Squibb S.p.A,批准文号H20110231,规格150 mg/15 mL/支,生产批号20160823、20170412、20180610),AUC5静滴时间超过30 min。观察组在对照组的基础上口服克唑替尼胶囊(美国PRfizer Inc.,规格250 mg/粒,生产批号20160523、20170816、20180703),250 mg/次,2次/d。1个周期为21 d,两组共治疗2个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准 根据RECIST1.1标准^[7]对非小细胞肺癌患者的疗效进行判断。完全缓解(CR):所有靶病灶全部消失,全部病理淋巴结短直径必须减少至<10 mm,并至少持续4周以上;部分缓解(PR):所有靶病灶的最大长径之和减少30%以上,并至少持续4周以上;稳定(SD):靶病灶减小的程度没达到PR,增加的程度也没达到疾病进展(PD)水平,研究时可以直径之和的最小值作为参考;PD:以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径和相对增加至少20%(如果基线测量值最小就以基线值为参照);除此之外,必须满足直径和的绝对值增加至少5 mm(出现一个或多个新病灶也视为疾病进展)。

有效率(RR)=(CR+PR)/总例数

1.4.2 肿瘤标志物指标 两组患者在于化疗前后次日清晨采集空腹静脉血5 mL,在3 000 r/min下离心5 min,分离血清,采取电化学发光法检测血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、人鳞状细胞癌相关抗原(SCCAg)以及细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)水平,仪器为E601电化学免疫发光仪(瑞士罗氏公司),试剂盒为仪器原装配套试剂盒。严格按照说明书操作。

1.4.3 生活质量 采取Karnofsky功能状态评分量表(KPS)判断生活质量^[8],该量表分为11项等级,100分为正常,无症状或体征;0分为表示死亡,得分越高,将康状况越好。好转:KPS分值增加幅度超过10分;稳定:KPS分值无显著改变;恶化:KPS分值减少幅度小于10分。

1.4.4 不良反应 记录两组的胃肠道反应、视觉异常、神经系统异常、呼吸系统损害、皮肤异常、水肿和肝功能损害发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 进行数据分析,两组间计量资料对比用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疗效对比

治疗后,观察组总有效率为 81.25%,明显高于对照组的 59.37% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物水平对比

两组治疗后 NSE、CEA、SCCAg 和 CYFRA21-1 水平均明显降低 ($P < 0.05$),且观察组上述肿瘤标志物水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组生活质量对比

治疗后,观察组的生活质量好转率明显高于对照组,恶化率明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组的胃肠道反应、视觉异常、神经系统异常、呼吸系统损害、皮肤异常、肝功能损害和水肿等不良反应发生情况无明显差异,见表 4。

表 1 两组疗效对比

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
对照	32	7	12	4	9	59.37
观察	32	10	16	2	4	81.25*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤标志物水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/(ng·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)	SCCAg/(ng·mL ⁻¹)	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	32	治疗前	15.32±4.47	28.43±7.62	3.32±1.27	11.37±2.48
		治疗后	12.19±2.40*	23.61±5.70*	2.57±0.42*	6.73±1.24*
观察	32	治疗前	15.69±3.85	28.61±6.92	3.34±1.25	11.42±3.16
		治疗后	9.03±1.42*#	16.92±4.53*#	0.92±0.41*#	3.45±1.16*#

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 两组生活质量对比

Table 3 Comparison of quality on life between two groups

组别	n/例	好转		稳定		恶化	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	32	10	31.25	7	21.87	15	46.87
观察	32	18	56.25*	9	28.12	5	15.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	视觉异常/例	神经系统异常/例	呼吸系统损害/例	皮肤异常/例	水肿/例	肝功能损害/例	总发生率/%
对照	32	2	1	1	1	0	1	1	21.87
观察	32	2	1	1	1	1	1	1	25.00

3 讨论

非小细胞型肺癌是一种死亡率高居女性第 2 位,男性第 1 位的恶性肿瘤疾病,包括腺癌、鳞癌等。据相关统计发现,在所有恶性肿瘤中我国肺癌的死亡例数一直居高不下,占比为 22.9%,同时是我国城

市人口恶性肿瘤死亡的首位原因^[9]。肺癌患者中非小细胞肺癌患者占 80%。患者往往会伴有不同程度咳嗽、胸闷、发热、胸痛、咯血和食欲减退等,病情到后期时,会累及患者其他的组织和器官,使治疗的困难程度大大增加,并且会使死亡的风险

升高^[10]。非小细胞肺癌的常规疗法包括姑息性放疗、手术切除及化疗等手段。70%~80%的肺癌患者在发现病情时已经到了III B~IV期,因此只能采取以全身化疗为主的治疗^[11]。化疗药物因其对肿瘤细胞和正常细胞的杀伤力都很大所以会导致很多不良反应的发生,所以目前使用化疗药物目标为尽最大可能地使患者生存期得以延长和患者生活质量能有所改善。目前,含铂的两种药物联合方案是治疗肺癌患者的标准一线方案。但化疗会造成较多的毒副反应,严重者甚至会引起死亡。

克唑替尼是FDA第一个批准开展III期临床试验的ALK酪氨酸激酶受体抑制剂,其强大的临床应用潜力在整个世界医药学界是备受瞩目的^[3]。克唑替尼不但能特异性地对EML4-ALK发挥靶向抑制作用,还能有效抑制ROS1以及c-MET等信号通路,进而对肿瘤细胞的增殖产生抑制作用,促进肿瘤细胞发生凋亡^[12]。本研究发现,观察组患者总有效率和生活质量好转率显著高于对照组,表明克唑替尼靶向治疗联合培美曲塞和卡铂能明显提高非小细胞肺癌患者的疗效和生活质量。两组的胃肠道反应、视觉异常、神经系统异常、呼吸系统损害、皮肤异常、肝功能损害和水肿等不良反应发生情况无明显差异,表明联合使用克唑替尼并不会增加不良反应,具有较高的安全性。

CEA作为具有人类胚胎抗原特异性决定簇的一种酸性糖蛋白,首先与细胞质进行合成,经由细胞膜至细胞外,进一步到周围体液中,恶性肿瘤患者的血清CEA水平往往高于健康者^[13]。研究发现,SCC表达水平升高可见于25%~75%的肺鳞状细胞癌患者、83%的宫颈癌患者、89%的III期食道癌患者和30%的I期食道癌患者^[14]。糖酵解的过程中,NSE发挥着比较关键的作用,在神经细胞所引发的肿瘤细胞中,具有极高的表达水平。由于肺癌是一种起源于神经内分泌细胞的恶性肿瘤,检测NSE具有重要的临床意义。Cyfra21-1作为细胞角蛋白家族中一个具有重要作用的成员,当肿瘤细胞死亡或者发生溶解时,大量的Cyfra21-1会释放进入到肿瘤患者机体的血液循环内,进而使血清Cyfra21-1水平显著升高,因此能作为诊断肺癌的一个首选标志物^[15]。两组治疗后的NSE、CEA、SCCAg和CYFRA21-1水平明显降低($P<0.05$),且观察组明显更低($P<0.05$),表明克唑替尼靶向治疗能明显抑制肿瘤细胞的增殖、降低局部组织和循环血中的肿瘤代谢产物和相关标志物水平。

综上所述,克唑替尼联合PC方案治疗非小细胞肺癌患者的疗效显著,能明显降低肿瘤标志物水平,提高生活质量。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin H R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] 张 卉, 张树才. 非小细胞肺癌EGFR基因靶向治疗研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 61-65.
- [3] 石远凯, 郑 博, 孙 燕. 克唑替尼—晚期非小细胞肺癌治疗的新选择 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(16): 1272-1275.
- [4] 许 涛, 景红霞, 李林均, 等. 培美曲塞/卡铂同步放化疗联合DC-CIK对局部晚期非鳞癌非小细胞肺癌的疗效 [J]. 广东医学, 2016, 37(7): 1070-1074.
- [5] 朱 斌, 苗晓慧. 培美曲塞联合卡铂治疗非小细胞肺癌40例临床观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(13): 792-795.
- [6] 吴一龙. 局部晚期(III期)非小细胞肺癌诊断治疗之共识 [J]. 当代医学, 2002, 8(12): 37.
- [7] Schwartz L H, Bogaerts J, Ford R, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1 [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 261-267.
- [8] de Kock I, Mirhosseini M, Lau F, et al. Conversion of karnofsky performance status (KPS) and eastern cooperative oncology group performance status (ECOG) to palliative performance scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools [J]. J Palliat Care, 2013, 29(3): 163-169.
- [9] 潘贤慧. 青年非小细胞肺癌患者的临床特征和预后分析 [D]. 南京: 南京大学, 2018.
- [10] 宋 勇, 高健伟. 精准医学时代的晚期非小细胞肺癌内科治疗进展 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30(11): 1121-1127.
- [11] 李 艳, 郭其森. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(10): 800-804.
- [12] 吴 丽. 克唑替尼治疗EML4-ALK阳性NSCLC的疗效及其融合基因、相关血清指标和预后的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(11): 1650-1653.
- [13] 许利芳, 胡 克. 血清CEA、SCCA、CYFRA21-1、NSE与血浆D-D联合检测对肺癌诊断的临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2): 233-237.
- [14] 张晓玲. 小细胞肺癌患者血清NSE、SCC的表达水平变化及其临床意义 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 739-741.
- [15] 季禹乔, 孙明忠, 朱 晖, 等. 血清miRNA-21与肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1、NSE对早期非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 576-581.