

### 【临床研究】

作者简介:丁 锋(1972-),男,回族,河南西峡人,学士,副主任医师,研究方向:呼吸系统疾病危重症及肺癌的诊断与治疗。

than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The total effective rate in the observation group and the control group was 74.0% (74/100) and 57.0% (57/100) respectively, the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $\chi^2 = 6.395, P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was 45.0% (45/100) and 78.0% (78/100) respectively, the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $\chi^2 = 22.997, P < 0.05$ ). The 2-year survival rate in the observation group and the control group was 90.0% (90/100) and 75.0% (75/100) respectively, the 2-year survival rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $\chi^2 = 8.028, P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined chemotherapy of erlotinib, paclitaxel and cisplatin can significantly reduce the levels of serum tumor markers, improve the therapeutic effect and survival rate, and reduce the incidence of chemical therapy related adverse reactions in patients with advanced NSCLC.

**Key words:** non-small cell lung cancer; erlotinib; paclitaxel; cisplatin; survival rate

非小细胞肺癌 (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) 属于肺癌的一种, 占肺癌总数的 80% ~ 85%, NSCLC 包括鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌, 与小细胞癌相比, 其癌细胞生长分裂较慢, 扩散转移相对较晚<sup>[1]</sup>。目前, NSCLC 的治疗方法主要有手术疗法、生物疗法、细胞免疫疗法、放射治疗和化学治疗<sup>[2]</sup>。第 3 代细胞毒性药物联合铂类药物治疗晚期 NSCLC 已成为首选的化学治疗方案。然而, 由于多数患者无法耐受化学治疗药物引起的各种不良反应, 越来越多的学者建议通过靶向治疗与化学治疗联合的方法来减轻患者不良反应, 提高临床疗效<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨厄洛替尼联合紫杉醇和顺铂治疗晚期 NSCLC 的临床效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 4 月至 2015 年 4 月南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的 TNM III ~ IV 期 NSCLC 患者, 病例纳入标准: (1) 经组织学或细胞学检查确诊为 NSCLC; (2) TNM 分期<sup>[4]</sup> III ~ IV 期患者。排除标准: (1) 具有严重的肝肾功能障碍、心脑血管疾病和其他恶性肿瘤者; (2) 在整个研究过程中失访的患者; (3) 由于特殊原因中途退出本次研究者。本研究共纳入 NSCLC 患者 200 例, 根据化学治疗方法分为观察组和对照组, 每组 100 例。观察组: 男 45 例, 女 55 例; 年龄 62 ~ 72 ( $65.2 \pm 4.9$ ) 岁; 体质量指数 19.3 ~ 31.7 ( $24.1 \pm 2.9$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ; 病理分型: 腺癌 32 例, 鳞状细胞癌 56 例, 大细胞癌 12 例; TNM 分期: III 期 76 例, IV 期 24 例。对照组: 男 47 例, 女 53 例; 年龄 61 ~ 73 ( $65.4 \pm 4.7$ ) 岁; 体质量指数 18.8 ~ 32.2 ( $24.4 \pm 2.6$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ; 病理分型: 腺癌 34 例, 鳞状细胞癌 50 例, 大细胞癌 16 例; TNM 分期: III 期 78 例, IV 期 22 例。2 组患者的年龄、性别、体质量指数及 NSCLC 病理分型和 TNM 分期比较差异均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究通过医院医学伦

理委员会审核批准, 所有患者签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组患者给予紫杉醇 (太极集团四川太极制药有限公司, 国药准字 H19994040) 与顺铂 (贵州汉方制药有限公司, 国药准字 H20020272) 治疗。第 1 天, 紫杉醇  $135 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 溶于 500 mL 生理盐水中静脉滴注 3 h; 第 1 ~ 3 天, 顺铂  $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉滴注; 21 d 为 1 个周期, 间隔 1 周开始第 2 个周期, 连续化学治疗 2 个周期。紫杉醇静脉滴注前 6、12 h 分别给予地塞米松 (海南制药有限公司, 国药准字 H46020538) 20 mg, 口服; 紫杉醇静脉滴注前 30 min 给予苯海拉明 (天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020157) 40 mg, 肌肉注射; 顺铂治疗期间适量水化; 根据患者具体情况和化学治疗反应确定间歇时间。在对照组患者的治疗基础上, 观察组患者给予厄洛替尼 (上海罗氏制药有限公司, 国药准字 J20090116) 150 mg, 口服, 每日 1 次, 连续给药 2 个周期。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 血清肿瘤标志物水平** 分别于化学治疗前和化学治疗 2 个周期后采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,  $2000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清液, 使用 Cobas E601 电化学发光分析仪及其配套试剂 (德国罗氏诊断有限公司) 检测血清癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199) 和细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1) 水平, 严格按照试剂盒说明进行操作。

**1.3.2 疗效判定** 按照世界卫生组织制定的实体瘤疗效评价标准<sup>[5]</sup>进行疗效评估。完全缓解 (complete remission, CR): 治疗后患者病灶组织完全消失, 4 周后复查结果相同; 部分缓解 (partial remission, PR): 较治疗前基线病灶最大径之和减少  $\geq 30\%$ , 至少维持 1 个月; 疾病稳定 (stable disease, SD): 治疗后基线病灶最大径之和减小  $< 30\%$ , 或者

基线病灶最大径之和增加 <20% ,至少维持 1 个月;疾病进展 (progressive disease,PD):治疗后基线病灶最大径之和增加 ≥20% ,或出现新的病灶。总有效率 = CR 率 + PR 率。

**1.3.3 不良反应** 根据世界卫生组织制定的抗癌药物常见毒副反应分级标准<sup>[6]</sup>对 2 组患者治疗期间的不良反应进行评价,包括:恶心、呕吐、血小板减少和骨髓抑制等。

**1.3.4 2 a 生存率** 2 组患者随访 2 a,统计患者生存率。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件进行数据整理和分析,计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 2 组患者血清 CEA、CA125、CA199 及 CYFRA211 水平比较** 结果见表 1。2 组患者治疗前血清 CEA、CA125、CA199 及 CYFRA211 水平比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05);2 组患者治疗后血清 CEA、CA125、CA199 及 CYFRA211 水平显著低于治疗前,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05);治疗后观察组患者血清 CEA、CA125、CA199 及 CYFRA211 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 1 2 组患者血清 CEA、CA125、CA199 及 CYFRA211 水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of serum CEA, CA125, CA199 and CYFRA211 between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CEA/	CA125/	CA199/	CYFRA211/	
		( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
对照组	100					
		治疗前	122.3 ± 12.1	218.1 ± 9.4	119.1 ± 10.2	18.3 ± 0.9
		治疗后	45.3 ± 4.1 <sup>a</sup>	98.3 ± 7.8 <sup>a</sup>	57.6 ± 4.3 <sup>a</sup>	10.1 ± 0.2 <sup>a</sup>
观察组	100					
		治疗前	123.1 ± 12.4	221.3 ± 10.2	117.2 ± 11.3	19.1 ± 1.2
		治疗后	34.2 ± 6.2 <sup>ab</sup>	51.2 ± 8.4 <sup>ab</sup>	32.9 ± 4.5 <sup>ab</sup>	5.0 ± 0.1 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与对照组比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。

**2.2 2 组患者临床治疗效果比较** 观察组患者治疗后 CR 28 例,PR 46 例,SD 7 例,PD 19 例,治疗总有效率为 74.0% (74/100);对照组患者治疗后 CR 20 例,PR 37 例,SD 18 例,PD 25 例,治疗总有效率为 57.0% (57/100);观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.395, P < 0.05$ )。

**2.3 2 组患者不良反应比较** 观察组患者化学治疗过程中出现恶心呕吐 26 例,血小板减少 12 例,骨

髓抑制 7 例,不良反应发生率为 45.0% (45/100);对照组患者化学治疗过程中出现恶心呕吐 50 例,血小板减少 15 例,骨髓抑制 13 例,不良反应发生率为 78.0% (78/100);观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 22.997, P < 0.05$ )。

**2.4 2 组患者生存情况比较** 治疗后 2 a 内,观察组患者死亡 10 例,生存 90 例,2 a 生存率为 90.0% (90/100);对照组患者死亡 25 例,生存 75 例,2 a 生存率为 75.0% (75/100)。观察组患者 2 a 生存率显著高于对照组,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.028, P < 0.05$ )。

3 讨论

肺癌是全世界常见的恶性肿瘤之一,其中 75% ~ 80% 为 NSCLC,近年来,NSCLC 发病率呈上升趋势,由于缺乏早期的诊断方法,超过约 75% 的 NSCLC 患者确诊时已属晚期,失去了手术治疗的最佳时机<sup>[7]</sup>。目前,晚期 NSCLC 主要采用化学治疗,一定程度上可以控制肿瘤进展,缓解临床症状,提高短期生存率。但是,化学治疗药物在对肿瘤细胞进行抑制和杀伤的同时,也会对正常细胞和组织产生损害,从而产生各种不良反应<sup>[8-9]</sup>。近年来,靶向治疗技术为晚期 NSCLC 患者的治疗提供了新的方向。

研究证实,表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor,EGFR) 基因突变或间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase,ALK) 基因重排的肿瘤患者可以通过 EGFR 和 ALK 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor,TKI) 进行分子靶向治疗<sup>[10]</sup>。厄洛替尼是一种新型肿瘤靶向治疗药物,可以抑制 EGFR 的信号传导途径,有效促进肿瘤细胞凋亡,抑制新生血管形成、细胞增殖和分化,且选择性高。厄洛替尼可用于 2 个或 2 个以上化学治疗方案失败的局部晚期或转移的 NSCLC 的三线治疗<sup>[11]</sup>。厄洛替尼通过靶向阻断 EGFR 的信号传导途径,达到促进肿瘤细胞凋亡、减少血清肿瘤标志物释放的作用。CEA 最早在大肠癌组织中被发现,是一种广谱的血清肿瘤标志物。CA125 对上皮性卵巢癌较为敏感,也可在肺癌患者的血清中表达<sup>[12]</sup>。CA199 为肿瘤细胞分泌的糖类抗原,是目前对胰腺癌敏感性最高的血清学标志物。Cyfra21-1 在肺鳞状细胞癌中高度表达,被认为是目前 NSCLC 最特异性的指标<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,2 组患者治疗后血清 CEA、CA125、CA199 及 CYFRA211 水平显著低于治疗前,治疗后观察组患者血清 CEA、CA125、CA199 及 CYFRA211 水平显著低于对照组;表明厄

洛替尼、紫杉醇和顺铂联合治疗 NSCLC 可以显著降低血清中肿瘤标志物水平。厄洛替尼具有靶向阻断功效,与化学治疗药物联合能够产生协同作用,从而降低和抑制肿瘤标志物的释放量。本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率和 2 a 生存率显著高于对照组,且不良反应发生率显著低于对照组;说明厄洛替尼、紫杉醇和顺铂联合治疗可以降低化学治疗药物相关的不良反应,提高晚期 NSCLC 患者的生存率。

综上所述,厄洛替尼、紫杉醇和顺铂联合治疗方案可降低晚期 NSCLC 患者的血清学肿瘤标志物水平,提高治疗效果,降低化学治疗相关的不良反应发生率。

参考文献:

[1] 薄聪. EGFR 敏感突变肺鳞状细胞癌 13 例分析并文献回顾 [D]. 济南:山东大学,2016.

[2] 宋士军,赵红丹. 射频消融手术治疗非小细胞肺癌近期疗效观察 [J]. 新乡医学院学报,2016,33(8):718-720.

[3] 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.

[4] 王正,赵瑞峰,王娟,等. 18F-FDG PET-CT 及实体瘤疗效评价标准评价肺癌早期化疗效果的临床研究 [J]. 肿瘤研究与临

床,2015,27(7):488-490.

[5] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.

[6] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准 (WHO 标准) [J]. 癌症, 1992, 11(3):254.

[7] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJ-TOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):121-128.

[8] 王如菊,许佩佩,欧阳建. 生物药物载体在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 东南大学学报, 2015, 34(4):623-628.

[9] 陶峰. 香菇多糖联合化学治疗对中晚期非小细胞肺癌的临床效果 [J]. 实用医技杂志, 2017, 24(9):1012-1013.

[10] 蒋涛,周彩存. ALK 阳性非小细胞肺癌患者克唑替尼耐药的机制和治疗措施 [J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(2):69-74.

[11] 李昭,李劫. 靶向药物厄洛替尼的研究进展 [J]. 医学临床研究, 2014, 31(9):1846-1848.

[12] 熊雯,周新娥,黄娟,等. 血清 CA125、HE4 及 IL-17 检测对上皮性卵巢癌的早期诊断价值分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(3):69-73.

[13] SUBRAMANIAN J, GOVINDAN R. Molecular profile of lung cancer in never smokers [J]. *Ejc Suppl*, 2013, 11(2):248-253.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

《中华实用儿科临床杂志》2018 年征订启事

《中华实用儿科临床杂志》(原《实用儿科临床杂志》)是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办的中华医学会系列杂志,是以儿科临床与基础研究为主要报道内容的儿科学类核心期刊。本刊为中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、儿科学类核心期刊、中国科技论文统计源期刊 (中国科技核心期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊、中国科学技术协会精品科技期刊;被中国生物医学文献数据库 (CBMdisc)、Quick 全文资料管理系统 (FTME)、中文科技期刊数据库、万方数据、《中国学术期刊文摘》、美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼文摘》、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM)、美国《乌利希斯期刊指南》等国内外数十家权威数据库收录。本刊以贯彻党和国家的卫生工作方针、政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映国内外儿科医疗、科研等方面的新理论、新技术、新成果、新进展,促进学术交流为办刊宗旨。辟有述评、专家论坛、学术争鸣、热点、论著、小儿神经基础与临床、中西医结合、实验研究、儿童保健、误诊分析、药物与临床、综述、小儿外科、病例报告、临床应用研究、儿科查房、标准·方案·指南、指南解读、国际期刊快通道、医学人文等栏目。以各级医院儿科医务工作者,各高等医学院校、科研院所儿科医教研究人员,各级图书馆 (室)、科技情报研究院 (所) 研究人员等为读者对象。欢迎广大儿科医务工作者和医学科教人员踊跃投稿。本刊为半月刊, A4 开本, 80 页, 无光铜版纸印刷, 每月 5 日、20 日出版。CN 10-1070/R, ISSN 2095-428X, CODEN SELZBJ, Dewey #:618.92。国内外公开发行, 国内邮发代号:36-102, 国外邮发代号:SM 1763。可通过全国各地邮局订阅, 也可与本刊编辑部直接联系订阅邮购。国内定价:12.00 元/期, 288.00 元/年; 国外定价:12.00 美元/期, 288.00 美元/年。

欲浏览本刊或有投稿意向, 请登录本刊网站 (<http://www.zhsyeklcz.com>) 注册, 网站提供免费全文下载。联系地址:453003 河南省新乡市金穗大道 601 号新乡医学院《中华实用儿科临床杂志》编辑部。联系电话:0373-3029144, 0373-3831456; 传真:0373-3029144; 电子邮箱:zhsyeklcz@163.com, syqk@chinajournal.net.cn。请优先登录中华医学会杂志社网站 (<http://www.medline.org.cn>) 首页的“稿件远程管理系统”投稿。