

吉非替尼联合沙利度胺治疗晚期 EGFR 突变阳性肺腺癌患者的临床效果研究

崔 萌, 霍晓颖, 陈葆青

(西安市第四医院呼吸内科, 陕西 西安 710004)

摘要: **目的** 探讨吉非替尼联合沙利度胺治疗晚期表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阳性肺腺癌患者的临床效果。**方法** 回顾性分析 50 例 EGFR 基因敏感突变晚期肺腺癌患者,其中应用吉非替尼单药治疗为对照组,联合应用吉非替尼和沙利度胺治疗为观察组,每组 25 例,比较两组患者的肿瘤治疗效果、生存情况以及毒副作用。**结果** 与对照组比较,观察组的总体有效率显著增高(32.00% vs 68.00%);疾病控制率显著增高(80.0% vs 52.0%)。随访过程中,观察组的生存曲线较对照组明显抬高,且相关不良反应发生率显著降低。**结论** 采用吉非替尼联合沙利度胺对 EGFR 基因敏感突变型肺腺癌患者治疗效果较好,不良反应降低。

关键词: 吉非替尼; 沙利度胺; 肺腺癌; 表皮生长因子受体

中图分类号:R781

文献标识码:A

Gefitinib combined with thalidomide in treatment of advanced EGFR mutation positive clinical effect of patients with lung adenocarcinoma

CUI Meng, HUO Xiaoying, CHEN Boqing

(Respiratory Medicine, Xi'an No.4 Hospital, Xi'an 710004, Shannxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of gefitinib combined with thalidomide in the first-line treatment of advanced pulmonary adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor(EGFR) gene mutation. **Methods** 50 cases of advanced pulmonary adenocarcinoma with EGFR mutation were analyzed, observation group (25 cases) was treated with gefitinib combined with thalidomide, and control group was treated with gefitinib (25 cases). The clinical efficacy, survival and toxicity were compared. **Results** Compared to control group, the total effective rate and the disease control rate in observation group was significantly higher (68% vs 32%) and (80% vs 52%). During the follow-up, the survival curve of the observation group was higher, but the rate of adverse reactions was lower. **Conclusion** Gefitinib combined with thalidomide in the first-line treatment of advanced pulmonary adenocarcinoma with EGFR mutation can effectively improve the clinical symptoms, reduce the rate of adverse reactions.

Key words: gefitinib; thalidomide; lung adenocarcinoma; EGFR

随着分子生物学及基因学不断深入研究,目前分子靶向药物被广泛应用于临床肿瘤患者的治疗,目前研究证实^[1-2],其中以 EGFR-TK1 为代表的分子靶向药物能使得非小细胞肺癌患者的生存时间得到明显延长,近些年来我们的一项多中心研究表明^[3],不吸烟患者中给予吉非替尼联合沙利度胺治疗能够显著延长患者的生存时间,但在用药的同时难以避免存在耐药现象。而对于表皮生长因子受体

(epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因敏感突变的肺腺癌患者的一线治疗究竟采取哪种方案对于患者更有利,目前尚无定论,本次研究中我们就吉非替尼联合沙利度胺治疗晚期 EGFR 突变阳性肺腺癌患者的临床效果作如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院于 2010 年 1 月~2012 年 1 月间我院收治的晚期肺腺癌患者 50 例,其均存

在 EGFR 基因敏感突变(19 外显子缺失突变或 21 外显子点突变)。纳入标准:①肺部病理诊断结果均为腺癌,且 EGFR 突变阳性;②按国际肺癌研究学会公布的第 7 版肺癌 TNM 分期标准分为Ⅲb 或Ⅳ期;③体力状况(performance status, PS)评分 0~2 分,预计生存期>3 个月。排除标准:①妊娠女性;②既往曾使用 EGFR-TAI 类药物治疗的患者;③合并精神障碍的患者。采用回顾性分析的方法,把入选病例分为观察组以及对照组,每组 25 例,观察组男 17 例,女 8 例,年龄 40~86 岁,平均 58.3±2.9 岁,体力状况评分:0~1 分 15 例,2 分 10 例。对照组男 19 例,女 6 例,年龄 41~84 岁,平均 56.9±3.1 岁,体力状况评分:0~1 分 14 例,2 分 11 例。两组患者的一般资料性别,年龄,体力状况比较无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用吉非替尼(250 mg/天)治疗,观察组采用吉非替尼(用法以及剂量同对照组)联合沙利度胺(常州制药有限公司)治疗,沙利度胺的用量为 25 mg/天起,于睡前顿服,随后每天增加剂量 25 mg,直至 200 mg 每日,两组均治疗至出现疾病进展或患者无法耐受药物不良反应为止,本研究通过我院伦理委员会审核,所有患者在治疗前均知情同意并签署同意书。2 组患者的治疗均持续至患者出现疾病进展或出现无法耐受的不良反应或死亡。

1.3 观察指标 比较两组患者疗效,疗效评价分级为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定

(SD)以及疾病进展(PD)。疗效评价标准:①完全缓解(complete response, CR):肺癌病灶完全消失,且维持时间>1 个月;②部分缓解(panial response, PR):肺癌病灶体积缩小>50%,且维持时间>1 个月;③疾病稳定(stable disease, sD):肺癌病灶缩小 25%~50%;④疾病进展(progressive disease, PD):肺癌病灶增大>25%或出现新的病灶。以(CR+PR)计算出总体有效率,以(CR+PR+SD)计算出疾病控制率(DCR),根据世界卫生组织关于抗癌药物的毒性反应评定标准评价两组患者的毒副作用,随访 60 个月,绘制两组生存曲线。

1.4 统计学方法 实验数据应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。采用单因素方差分析多组间计量资料的比较。计量资料以平均 $\bar{x}\pm s$,两组比较,用 t 检验对方差齐的资料进行分析,采用秩和检验对方差不齐的资料进行分析,用卡方检验分析计数资料的比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组实体肿瘤疗效比较 观察组的总有效率为 68.00%(17/25),对照组为 32.00%(8/25),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的疾病控制率为 80.00%(20/25),对照组为 52.00%(13/25),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组实体肿瘤的疗效比较(n,%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)	疾病控制率(%)
观察组	25	3(12.00)	14(56.00)	3(12.00)	5(20.00)	68.00 ^a	80.00% ^a
对照组	25	1(4.00)	7(28.00)	5(20.00)	12(48.00)	32.00	52.00%

与对照组相比,a: $P<0.05$

2.2 两组生存曲线比较 随访过程中,观察组的生存曲线较对照组明显抬高,观察组 PFS 为(28.21±1.32)个月,对照组 PFS 为(15.21±1.32)个月,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

2.3 两组治疗后的不良反应情况比较 两组患者的主要不良反应均为腹泻、皮疹、肝功能异常、消化道反应和凝血异常,但观察组相关不良反应发生率(12.00)低于对照组(32.00%),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

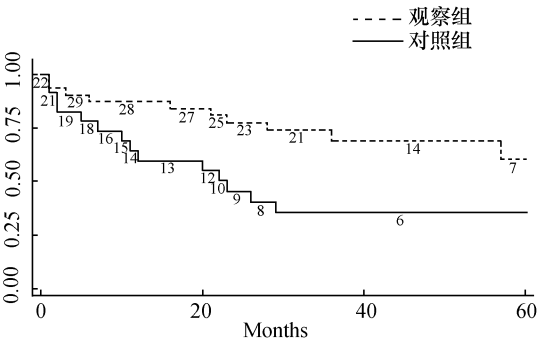


图 1 两组生存曲线比较

表 2 两组治疗后的不良反应情况比较(n, %)

组别	n	腹泻	皮疹	肝功能异常	消化道反应	凝血异常	总不良反应率(%)
观察组	25	1(4.00)	0(0.00)	1(4.00)	1(4.00)	0(0.00)	12.00 ^a
对照组	25	1(4.00)	3(12.00)	3(12.00)	0(0.00)	1(4.00)	32.00

与对照组相比, a: $P < 0.05$

3 讨 论

近些年来,肺癌的发病率以及死亡率在全球范围内均不断升高,大部分患者在就诊时已处于晚期,失去了手术根治的机会^[4],其发病的高峰年龄为65~75岁,但是近些年来呈现着年轻化的趋势。目前随着分子靶向药物特别是EGFR-TKI的出现,为晚期肺腺癌的治疗开辟了一条新的路径,多项研究^[5-6]证实了其对于肺腺癌患者治疗的有效率。

国内外对于肺腺癌的治疗药物做了大量研究,Cheng L等人^[7]研究结果表明,抗血管内皮生长因子单抗与紫杉醇、卡铂联合应用,能够显著提高患者的客观缓解率,沙利度胺同样具有抑制新生血管形成的血管生成因子(如VEGF和成纤维细胞生长因子),且价格实惠。Qiwx,等^[8]研究结果表明,采用沙利度胺联合卡铂方案对Ⅲ/Ⅳ期肺腺癌患者进行治疗,9例不可手术患者的平均肿瘤进展时间为118.2±6.9天,而其常见的毒副作用为腹泻、皮疹等。Miller^[9]等人通过研究发现,对于EGFR基因突变的肺腺癌患者,应用卡铂联合沙利度胺治疗,从第1天开始口服沙利度胺,每晚200mg,每周增加剂量100mg,若患者尚可耐受,可以增加至1000mg/d,直至达到PD水平,结果显示,患者的中位进展时间为3.7月,主要的毒性为粒细胞减少,恶心、呕吐、乏力等。

目前靶向治疗多为单一用药,多种不同机制的靶向药物同时用药治疗研究较少,不同机制的靶向药物相对应于肿瘤不同生长通路,有效缓解了单药耐药的问题,也是目前临床研究的热点话题。而目前,国内应用吉非替尼联合沙利度胺治疗晚期治疗EGFR基因突变的肺腺癌患者的研究较少。本研究中采用了两种靶向药物联合治疗,观察组采用了吉非替尼联合沙利度胺进行靶向治疗。吉非替尼和沙利度胺虽均针对EGFR,但各有特点,首先,其结合不同的EGFR位点,吉非替尼结合ATP特定位点,抑制酪氨酸激酶活性,阻断了信号传导^[10-12],沙利度胺与EGFR胞外区互相作用,对EGFR与其配体

的结合起到抑制作用,抑制细胞的生长并诱导其凋亡,有研究指出^[13-15],肿瘤组织的EGFR发生突变患者对吉非替尼敏感,而未发生突变的患者可能表现为治疗无效,但EGFR的基因突变却不影响沙利度胺的疗效。通过本次研究结果发现,观察组的疾病控制率明显优于对照组,这与既往的研究结果是相似,与传统治疗方法相比较,靶向治疗中患者能够接受最佳剂量。

本研究使用吉非替尼联合沙利度胺治疗晚期治疗EGFR突变型肺腺癌患者,结果显示观察组的总体有效率为68.00%(17/25),对照组为32.00%(8/25)。观察组的疾病控制率为80.00%(20/25),对照组为52.00%(13/25)。观察组PFS为28.21±1.32个月,对照组PFS为15.21±1.32个月,患者寿命显著延长。观察组相关不良反应发生率(12.00%)低于对照组(32.00%)。沙利度胺的毒副作用与其使用剂量有关,在本研究中观察组患者应用的沙利度胺最大剂量为200mg/天,而其出现的副作用均为轻度或中度,未见肺栓塞及深静脉血栓形成,患者耐受性良好。

综上所述,针对EGFR基因敏感突变型肺腺癌的治疗,采用吉非替尼联合沙利度胺治疗效果较好,不良反应降低,值得进一步临床研究探讨。

参考文献:

- [1] 曹建忠,李红卫. EGFR突变状态对NSCLC脑转移和放疗及靶向治疗疗效影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, (3): 296-300.
- [2] 邵铭心,梁婷婷,马克威,等. EGFR突变阴性NSCLC患者分子靶向治疗的研究现状[J]. 中国老年学杂志, 2015, (13): 3782-3783, 3784.
- [3] 李焕焕,巩平,苏帆,等. 血清环氧化酶-2在靶向治疗晚期非小细胞肺癌中的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2014, (23): 3778-3781.
- [4] 刘尧,闫晓红,杨乔,等. NSCLC患者EGFR-TKI靶向治疗的临床效果及预后分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, (21): 1771-1774.

(下转第502页)

- 新生儿呼吸窘迫综合征[J].临床医学,2014,34(4):20-21.
- [3] 赵冰,潘家华.不同肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效比较[J].中国新生儿科杂志,2014,29(3):158-161.
- [4] 吴杰斌,周彬,蒋红侠,等.双水平正压通气治疗极低出生体重早产儿呼吸窘迫综合征应用价值[J].中华临床医师杂志,2014,8(12):2280-2283.
- [5] Thall PF, Nguyen HQ, Zohar S, et al. Optimizing sedative dose in preterm infants undergoing treatment for respiratory distress syndrome [J]. J Am Stat Assoc, 2014, 109(507): 931-943.
- [6] 郝明.固尔苏与珂立苏联合鼻塞型持续气道正压呼吸治疗新生儿急性呼吸窘迫综合征的效果研究[J].中国妇幼保健,2014,29(27):4436-4438.
- [7] 黄胜奇,李哲,梁荣伟.肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J].当代医学,2013,19(5):12-13.
- [8] Mullowney T, Manson D, Kim R, et al. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress [J]. Pediatrics, 2014, 134(6): 1160-1166.
- [9] 代苗英,李少兵,胡金绘,等.不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征高危因素及临床分析[J].临床儿科杂志,2014,32(7):644-648.
- [10] 黄琳.简易鼻塞式持续呼吸道正压给氧治疗新生儿呼吸窘迫综合征临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2013,7(4):43-44.
- [11] 刘云,李丽,梁文英,等.不同种类肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J].中国当代儿科杂志,2012,14(4):253-255.
- [12] 赵宏.高频震荡通气联合纳洛酮治疗新生儿窒息的疗效观察[J].中南医学科学杂志,2016,44(2):205-208.
- [13] 江建华,肖玲,米思露,等.肺泡表面活性物质联合经鼻气道持续正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J].中国医药科学,2015,5(16):14-17.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第498页)

- [5] 董立新,李文军,董淑芬,等.晚期非小细胞肺癌放射治疗联合靶向治疗效果分析[J].中国综合临床,2011,27(7):744-746.
- [6] 洪滨,王婉茹,马业罡,等.吉非替尼靶向治疗 NSCLC 的有效性和安全性研究[J].疑难病杂志,2012,11(10):760-761.
- [7] Cheng L, Zhallg S, AlexaIlder&et al. The laIldscape of EGFR pathways and perSonalized maII agement of nons-mali—cell lung cancer [J]. Future Oncol, 2016, 7(4): 519-541.
- [8] Qiw X, Tang LN, He AN, et al. The role of vandetanib in the second line treatment for advanced non.small—cell—lung cancer: a meta—aIIalysis of four randomized controlled trials [J]. Lung, 2015, 189(6): 437-443.
- [9] Miller, Mnler vA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarinomas to gentinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain [J]. PLoS Med, 2015, 2(3): e73.
- [10] 周荻,徐欣,谢华英,等.全脑放疗联合靶向治疗与同步放、化疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效分析[J].上海交通大学学报:医学版,2013,33(4):480-484.
- [11] 黄晓慧.非小细胞肺癌的多靶点联合靶向治疗进展[J].现代中西医结合杂志,2013,22(12):1363-1365.
- [12] 孙燕,吴一龙,李龙芸,等.吉非替尼或多西他赛治疗一线化疗失败的非小细胞肺癌的临床分析[J].中华肿瘤杂志,2011,33(5):377-380.
- [13] 曹新广,吕慧芳,陈贝贝,等.Axl 调控的 miRNA 表达在 NSCLC 吉非替尼获得性耐药中的意义[J].郑州大学学报:医学版,2015,(5):651-654,655.
- [14] 陈红,张瑞虹,杜改萍,等.三维适形放疗联合吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌的疗效[J].中国老年学杂志,2011,31(21):4131-4132.
- [15] 宋向群,梁丹,于起涛,等.沙利度胺联合第三代化疗药治疗晚期非小细胞肺癌[J].广东医学,2012,31(11):1471-1474.

(本文编辑:秦旭平)