

贝伐珠单抗联合阿美替尼治疗表皮生长因子受体突变型IV期非小细胞肺癌的临床研究

张慧娟, 刘书颖, 李晓飞, 尹杰荣, 张东峰*

临汾市中心医院 胸部肿瘤一科, 山西 临汾 041000

摘要: **目的** 探究贝伐珠单抗注射液联合甲磺酸阿美替尼片治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 突变型IV期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月临汾市中心医院收治的 94 例 EGFR 突变型IV期非小细胞肺癌患者作为研究对象, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组患者口服甲磺酸阿美替尼片, 110 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注贝伐珠单抗注射液, 15 mg/kg, 每 3 周输注 1 次。两组均持续治疗 12 周。比较两组的临床疗效、生活质量和血清因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的疾病控制率为 82.98%, 高于对照组的 59.57%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组卡氏评分表 (KPS) 评分、生活质量量表 (SF-36) 评分较治疗前均显著升高, 血清正五聚蛋白 3 (PTX3)、趋化因子配体 20 (CCL20) 水平较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组生活质量评分、血清因子水平较对照组更优 ($P < 0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗注射液联合甲磺酸阿美替尼片治疗 EGFR 突变型IV期非小细胞肺癌可有效提高疾病控制效果, 显著改善患者生活质量, 调节血清中 PTX3、CCL20 水平。

关键词: 贝伐珠单抗注射液; 甲磺酸阿美替尼片; EGFR 突变型IV期非小细胞肺癌; KPS 评分; SF-36 评分; 正五聚蛋白 3; 趋化因子配体 20

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2024)03 - 0695 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.027

Clinical study on bevacizumab combined with almonertinib in treatment of EGFR mutant stage IV non-small cell lung cancer

ZHANG Huijuan, LIU Shuying, LI Xiaofei, YIN Jierong, ZHANG Dongfeng

Department of Thoracic Oncology, Linfen Central Hospital, Linfen 041000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Bevacizumab Injection combined with Almonertinib Mesilate Tablets in treatment of EGFR mutant stage IV non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (94 cases) with EGFR mutant stage IV non-small cell lung cancer in Linfen Central Hospital from January 2021 to January 2023 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 47 cases. Patients in the control group were *po* administered with Almonertinib Mesilate Tablets, 110 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Bevacizumab Injection on the basis of the control group, 15 mg/kg, infusion once every 3 weeks. Patients in two groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacies, quality of life, and serum factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the disease control rate of the treatment group was 82.98%, higher than 59.57% of the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, KPS scores and SF-36 scores of two groups were significantly increased, while serum levels of PTX3 and CCL20 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And KPS score and SF-36 score of the treatment group were higher, but the serum levels of PTX3 and CCL20 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab Injection combined with Almonertinib Mesilate Tablets in treatment of EGFR mutant stage IV non-small cell lung cancer can effectively improve the disease control effect, significantly improve quality of life, and regulate serum levels of PTX3 and CCL20.

Key words: Bevacizumab Injection; Almonertinib Mesilate Tablets; EGFR mutant stage IV non-small cell lung cancer; KPS score; SF-36 score; PTX3; CCL20

收稿日期: 2023-09-07

基金项目: 中华国际科学交流基金会检验检测科技专项基金 (Z2020LSXB004)

作者简介: 张慧娟 (1982—), 女, 山西临汾人, 主治医师, 本科, 研究方向为肿瘤。E-mail: 13453779908@163.com

*通信作者: 张东峰 (1975—), 女, 山西临汾人, 主任医师, 研究方向为肿瘤。E-mail: zdongfeng2022@163.com

肺癌是全球范围内发病率最高的恶性肿瘤，在我国癌症死亡率排名居首位^[1-2]。肺癌按病理类型可分为小细胞肺癌、非小细胞肺癌，其中非小细胞肺癌占 85%，包括鳞癌、腺癌和大细胞癌^[3-4]。非小细胞肺癌早期症状包括胸痛、咳嗽、发热等，与一般呼吸道疾病相似，不易引起重视，大部分患者发现时已是中晚期，无手术指征，一般采取系统性全身治疗，控制癌症进展^[5]。随着基因检测技术的快速发展和广泛应用，许多致癌驱动基因被发现，其中表皮生长因子受体(EGFR)是晚期非小细胞肺癌患者最常见的驱动基因，靶向药物治疗是 IV 期非小细胞肺癌基因突变阳性患者治疗的重要手段^[6]。阿美替尼是我国自主研发的第 3 代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)，可在 EGFR 酪氨酸激酶结构域的 QTP 结合位点与 Cys797 不可逆地结合，从而抑制 EGFR 激活，阻断肿瘤细胞增殖和抗凋亡的信号通路，抑制肿瘤细胞的生长。临床研究表明，阿美替尼对于 EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌具有较好的治疗效果^[7]。贝伐珠单抗是针对血管内皮生长因子(VEGF)的抗肿瘤靶向药物，可通过抑制肿瘤血管生成以控制肿瘤组织生长，对于肝癌、大肠癌、非小细胞肺癌等多种类型癌症治疗均可发挥作用^[8-9]。本研究采用贝伐珠单抗注射液联合甲磺酸阿美替尼片治疗 EGFR 突变型 IV 期非小细胞肺癌，探究其疾病控制效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月临汾市中心医院收治的 94 例 EGFR 突变型 IV 期非小细胞肺癌患者作为研究对象。其中男性 52 例，女性 42 例；年龄 42~68 岁，平均(59.05±9.70)岁；有肺外转移 50 例，无肺外转移 44 例；有吸烟史 58 例，无吸烟史 36 例。试验经医院伦理委员会批准实施，伦理批号：伦审批件 2020-11-1 号。

纳入标准：(1) 参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)》^[10]中相关标准，经临床、病理学确诊为非小细胞肺癌，TNM 分期为 IV 期；(2) 肿瘤基因检测存在 EGFR 突变；(3) 预计生存期≥3 个月；(4) 4 周内未接受过放疗；(5) 既往未接受过其他 EGFR 靶向药物治疗；(6) 签订知情同意书。

排除标准：(1) 合并其他部位恶性肿瘤患者；(2) 合并严重肝肾功能不全者；(3) 血压过高或有严重出血症状患者；(4) 孕期或哺乳期妇女；(5)

对本研究所用药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各 47 例。对照组男性 25 例，女性 22 例；年龄 42~67 岁，平均(59.76±9.02)岁；有肺外转移 24 例，无肺外转移 23 例；有吸烟史 30 例，无吸烟史 17 例。治疗组男性 27 例，女性 20 例；年龄 43~68 岁，平均(58.34±8.21)岁；有肺外转移 26 例，无肺外转移 21 例；有吸烟史 28 例，无吸烟史 19 例。两组患者的一般资料比较均无统计学差异，具有可比性。

对照组口服甲磺酸阿美替尼片(江苏豪森药业集团有限公司生产，规格 55 mg/片，批号 20201005、20210508、20220430)，110 mg/次，1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注贝伐珠单抗注射液[信达生物制药(苏州)有限公司，规格 4 mL:100 mg，批号 20201218、20210804、20220325]，15 mg/kg，每 3 周输注 1 次。两组均持续治疗 12 周。

1.3 临床治疗评价标准

治疗后，参照实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST 1.1)对疾病控制效果进行评价^[11]。完全缓解(CR)：所有靶病灶消失且无新病灶出现。部分缓解(PR)：靶病灶最长直径之和(SLD)较基线减少≥30%。疾病进展(PD)：靶病灶 SLD 较最小值增加≥20%或出现新病灶。疾病稳定(SD)：靶病灶 SLD 增加或减少介于 PR 与 PD 标准之间。

疾病控制率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量 分别于治疗前后使用卡氏评分表(KPS)和生活质量量表(SF-36)评估两组患者的生活质量。KPS 评分表中每 10 分为 1 个等级，总分 100 分，KPS 评分得分越高，则表示患者体质状况越好^[12]。SF-36 量表包含 8 个维度，36 个条目，总分为 100 分，生活质量与 SF-36 评分得分高低呈正比^[13]。

1.4.2 血清因子 于治疗前后抽取患者空腹状态下外周静脉血，离心并收集血清，使用 ELISA 试剂盒检测血清正五聚蛋白 3(PTX3)、趋化因子配体 20(CCL20)的水平，试剂盒均购自英国 Abcam 公司。

1.5 不良反应观察

记录两组治疗期间不良反应发生情况，包括腹泻、呕吐、乏力、皮疹、口腔溃疡、心律异常等，并计算发生率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行试验数据处理与分析, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验进行比较; 计数资料使用例数 (百分数) 表示, 组间比较使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疾病控制效果比较

治疗后, 治疗组的疾病控制率为 82.98%, 高于对照组的 59.57%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组疾病控制率比较

Table 1 Comparison on disease control rates between two groups

| 组别 | n/例 | CR/例 | PR/例 | SD/例 | PD/例 | 疾病控制率/% |
|----|-----|------|------|------|------|---------|
| 对照 | 47 | 0 | 13 | 15 | 19 | 59.57 |
| 治疗 | 47 | 0 | 22 | 17 | 8 | 82.98* |

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.2 两组生活质量比较

治疗后, 两组 KPS 评分、SF-36 评分较治疗前均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 KPS 评分、SF-36 评分较对照组更高 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 KPS 评分、SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS scores and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | KPS 评分 | SF-36 评分 |
|----|-----|------|-----------------|-----------------|
| 对照 | 47 | 治疗前 | 70.22 ± 12.97 | 53.09 ± 7.42 |
| | | 治疗后 | 75.79 ± 13.86* | 67.63 ± 9.34* |
| 治疗 | 47 | 治疗前 | 68.31 ± 12.06 | 52.61 ± 7.08 |
| | | 治疗后 | 82.96 ± 15.13*▲ | 76.05 ± 10.27*▲ |

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.

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清 PTX3、CCL20 水平较治疗

前均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 PTX3、CCL20 水平较对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗组患者不良反应发生率为 29.79%, 对照组患者不良反应发生率为 25.53%, 差异无统计学意义, 见表 4。

表 3 两组血清 PTX3 和 CCL20 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of PTX3 and CCL20 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | PTX3/(ng mL ⁻¹) | CCL20/(pg mL ⁻¹) |
|----|-----|------|-----------------------------|------------------------------|
| 对照 | 47 | 治疗前 | 15.61 ± 1.85 | 52.18 ± 7.56 |
| | | 治疗后 | 10.53 ± 1.27* | 43.25 ± 6.92* |
| 治疗 | 47 | 治疗前 | 16.02 ± 2.11 | 51.74 ± 7.34 |
| | | 治疗后 | 8.31 ± 1.14*▲ | 38.06 ± 5.87*▲ |

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 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 腹泻/例 | 呕吐/例 | 乏力/例 | 皮疹/例 | 口腔溃疡/例 | 心律失常/例 | 发生率/% |
|----|-----|------|------|------|------|--------|--------|-------|
| 对照 | 47 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 25.53 |
| 治疗 | 47 | 3 | 2 | 1 | 4 | 3 | 1 | 29.79 |

3 讨论

肺癌是起源于支气管黏膜、肺泡上皮或肺部腺体的恶性肿瘤, 其发病原因与吸烟、职业环境、遗传因素、空气污染等有关^[14]。绝大多数肺癌属于非小细胞肺癌, 且由于症状不典型, 患者就诊时多已是晚期。晚期非小细胞肺癌肿瘤细胞向全身转移,

患者整体身体状况不佳, 通常不适合手术治疗, 传统治疗方式以放疗、化疗等全身综合治疗为主, 目的是改善患者临床症状, 延长生存期, 但放疗、化疗不良反应大, 且对不同类型肿瘤针对性不强, 故预后较差^[15]。

近年来随着对肿瘤生长相关机制的深入研究以

及分子生物学技术的快速发展,靶向治疗、免疫治疗等精准治疗手段正成为非小细胞肺癌治疗的新策略^[16]。大量研究表明,EGFR 在肿瘤细胞生长过程中发挥重要作用,其异常表达与肿瘤的增殖凋亡、侵袭转移等密切相关,而 EGFR 基因在非小细胞肺癌患者中突变率达 35% 以上,该突变可驱动细胞癌变,是非小细胞肺癌治疗的重要靶点^[17-18]。临床研究证实,TKI 类药物如吉非替尼、埃克替尼等可显著改善 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者疾病控制率,并延长生存期,而阿美替尼作为第 3 代 EGFR-TKI,相比于第 1、2 代 EGFR-TKI,可克服 T790M 耐药突变,并减轻对正常细胞 EGFR 的抑制,降低不良反应程度^[19-20]。肿瘤生长过程会不断形成新生血管,以确保肿瘤组织的氧气和营养物质供应,而这一过程主要通过肿瘤微环境中 VEGF 的高表达来调节。贝伐珠单抗是一种针对 VEGF 的单克隆抗体,可与 VEGF 结合使其无法与血管内皮细胞的受体结合,从而阻断下游信号通路,抑制肿瘤新血管生成,控制肿瘤生长、转移^[21]。由于肿瘤细胞自我繁殖机制的多样性和遗传物质的异质性,患者可能对于单一药物不敏感或产生耐药,尤其是癌症晚期患者,单药治疗具有较大局限性,因此,临床上普遍采用联合治疗方案来扩大药物使用场景,并增强疗效。本研究使用贝伐珠单抗联合阿美替尼对 EGFR 突变型 IV 期非小细胞肺癌患者进行治疗,结果显示,两组患者肿瘤进展均得到一定控制,验证了贝伐珠单抗与阿美替尼联合使用对于非小细胞肺癌确有治疗效果,而治疗组的疾病控制率较对照组更高,表明联合用药方案较阿美替尼单药治疗效果更好,两种药物分别针对非小细胞肺癌的不同靶点起到了协同治疗的作用。

PTX3 是一种与炎症反应相关的可溶性识别分子,可在肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎性细胞因子的诱导下由多种细胞分泌,通过调节补体功能和募集炎症细胞参与炎症反应的调控。研究表明,PTX3 可促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。另有研究发现,非小细胞肺癌患者血清中 PTX3 含水平显著升高,可作为非小细胞肺癌辅助诊断的标志物^[22-23]。CCL20 可与趋化因子受体 6 (CCR6) 结合调节免疫细胞向炎症部位的迁移,在自身免疫、肿瘤免疫中发挥重要作用,但近年来研究发现,CCL20 在肝癌、胰腺癌、非小细胞癌中高表达,且与肿瘤恶性程度呈正相关,肿瘤细胞可通过 CCL20/CCR6 轴增强集落形

成能力,并促进其增殖和迁移^[24]。本研究结果显示,两组患者血清 PTX3 和 CCL20 水平均显著下调,且治疗组的水平较对照组更低,表明贝伐珠单抗联合阿美替尼治疗能够通过下调 PTX3、CCL20 水平抑制肿瘤细胞生长和转移。

提高患者生活质量是晚期非小细胞肺癌治疗的重要目的。本研究中,治疗后两组患者 KPS 评分、SF-36 评分较治疗前均升高,且治疗组评分较对照组更高,表明贝伐珠单抗联合阿美替尼对患者生活质量改善效果更为显著。同时治疗期间两组患者不良反应总发生率无明显差异,表明该联合用药方案并未增加不良反应风险。

综上所述,贝伐珠单抗注射液联合甲磺酸阿美替尼片治疗 EGFR 突变型 IV 期非小细胞肺癌可有效提高疾病控制效果,显著改善患者生活质量,调节血清中 PTX3、CCL20 水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.
- [2] Bade B C, Dela Cruz C S. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1-24.
- [3] Ettinger D S, Wood D E, Aisner D L, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-small cell lung cancer, Version 2. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 254-266.
- [4] 杨莹, 李子明, 朱可喻, 等. 非小细胞肺癌治疗年度进展 2022 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(14): 1074-1081.
- [5] 姚源山, 华青旺, 高文. 晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗的预后相关因素分析 [J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(3): 239-245.
- [6] 郝娟, 周光华, 陈忆玲. EGFR-TKI 靶向联合放疗、化疗治疗 IV 期 EGFR 突变型非小细胞肺癌的临床效果 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2021, 18(2): 109-112.
- [7] 韩倩, 苏凤云, 宋争昌, 等. 阿美替尼片治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(15): 1723-1726.
- [8] 宋慧琴, 张君娜. 消癌平口服液联合贝伐珠单抗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 877-880.
- [9] 张玉君, 石亚飞, 戚姝娅, 等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌患者的疗效及影响因素分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(6): 41-48.
- [10] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版) [J]. 中

- 华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.
- [11] 沈亦亦, 朱小云, 单飞, 等. 进展期非小细胞肺癌疗效的 RECIST 影像学评估 [J]. 肿瘤影像学, 2018, 27(6): 509-514.
- [12] Yates J W, Chalmer B, McKegney F P. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status [J]. *Cancer*, 1980, 45(8): 2220-2224.
- [13] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109-113.
- [14] Nasim F, Sabath B F, Eapen G A. Lung cancer [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 463-473.
- [15] Chen P, Liu Y, Wen Y, Zhou C. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10): 937-970.
- [16] 徐嵩, 赵世康, 任凡, 等. 非小细胞肺癌新辅助靶向及免疫治疗研究进展和展望 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(6): 299-303.
- [17] 张晶晶, 夏玉娟, 董顺利, 等. EGFR 外显子 19 缺失突变促恶性甲状腺肿瘤侵袭迁移作用的研究 [J]. 中国血液流变学杂志, 2021, 31(1): 1-5.
- [18] 徐美怡, 罗佳伟, 许瑞莲. EGFR 外显子 20 插入突变型 NSCLC 治疗的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(2): 151-157.
- [19] 董燕, 贾莉, 杨先锋. 埃克替尼治疗不同外显子突变非小细胞肺癌的效果 [J]. 中国临床实用医学, 2018, 9(3): 60-62.
- [20] 矫晨晨, 周非, 陈文秀, 等. 阿美替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(24): 4462-4466.
- [21] 杨光霞, 程云涛, 刘琳琳, 等. 阿美替尼片联合贝伐珠单抗注射液治疗表皮生长因子受体突变的晚期非小细胞肺癌患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(11): 1528-1532.
- [22] 王宏利, 杜巍, 邵淑娟, 等. PTX3 在子宫内膜癌组织中的表达及与肿瘤发生发展的关系 [J]. 四川医学, 2019, 40(11): 1110-1113.
- [23] 易甲其, 范艳平, 周宁加, 等. 血清 PTX-3, CYFRA21-1 和 TPS 在非小细胞肺癌中的变化及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 58-61.
- [24] Baran K, Kordiak J, Jabłoński S, *et al.* Panel of miR-150 and linc00673, regulators of CCR6/CCL20 may serve as non-invasive diagnostic marker of non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9642.

[责任编辑 解学星]