

贝伐珠单抗联合埃克替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究

蒋友国¹, 王韬渊¹, 刘军涛¹, 罗 剑¹, 岳 翔¹, 高琰妍²

1. 武警特色医学中心 胸心血管外科, 天津 300162

2. 武警特色医学中心 肿瘤内科, 天津 300162

摘要: **目的** 探讨贝伐珠单抗注射液联合盐酸埃克替尼片治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2016年1月武警特色医学中心门诊收治的82例中晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象, 根据随机区组设计法将患者分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组口服盐酸埃克替尼片, 125 mg/次, 3次/d, 直到病情进展或出现不可耐受的不良反应时停止。治疗组在对照组治疗的基础上第1天静脉滴注贝伐珠单抗注射液, 7.5 mg/kg用0.9%氯化钠100 mL稀释。以21 d为1个化疗周期, 两组患者治疗2个化疗周期。观察两组患者的近期疗效, 同时比较两组FACT-L 4.0评分、肿瘤标志物水平、毒副作用发生情况和生存情况。**结果** 治疗后, 治疗组的客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为41.5%、82.9%, 显著高于对照组的29.3%、63.4%, 两组近期疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组生理状况评分、社交/家庭状况评分、情感状况评分、功能状况评分、肺癌附加关注评分和总分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、糖类抗原125(CA125)、血管内皮生长因子(VEGF)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组肿瘤标志物水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组中位无进展时间(PFS)、中位生存时间(OS)、1年生存率、2年生存率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗注射液联合盐酸埃克替尼片治疗中晚期非小细胞肺癌疗效显著, 可有效提高患者生存率和生活质量, 降低血清肿瘤标志物, 安全可靠, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 贝伐珠单抗注射液; 盐酸埃克替尼片; 中晚期非小细胞肺癌; 近期疗效; FACT-L 4.0评分; 肿瘤标志物

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)12-3259-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.040

Clinical study on bevacizumab combined with icotinib in treatment of intermediate and advanced non-small cell lung cancer

JIANG You-guo¹, WANG Tao-yuan¹, LIU Jun-tao¹, LUO Jian¹, YUE Xiang¹, GAO Yan-yan²

1. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Armed Police Medical Center, Tianjin 300162, China

2. Department of Oncology, Armed Police Medical Center, Tianjin 300162, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Bevacizumab Injection combined with Icotinib Hydrochloride Tablets in treatment of intermediate and advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (82 cases) with intermediate and advanced non-small cell lung cancer in Armed Police Medical Center from January 2014 to January 2016 were randomly divided into the control group (41 cases) and treatment group (41 cases). Patients in the control group were *po* administered with Icotinib Hydrochloride Tablets, 125 mg/time, three times daily, stopped until the progress or intolerable adverse reaction occurs. Patients in the treatment group were *iv* administered with Bevacizumab Injection on the basis of the control group at first day, 7.5 mg/kg added into 0.9% NaCl injection 100 mL. One chemotherapy cycle had 21 d, and patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the short-term efficacy was evaluated, and FACT-L 4.0 scores, tumor markers levels, toxic and side-effect, and living conditions in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR and DCR in the treatment group were 41.5% and 82.9%, respectively, which were higher than 29.3% and 63.4%, respectively in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the physiological status, social/family status, emotional status, functional status, additional attention to lung cancer scores and total score in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P <$

收稿日期: 2018-09-27

作者简介: 蒋友国, 男, 四川中江人, 住院医师, 本科, 从事胸心外科常见病的治疗。

0.05)。After treatment, the scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CYFRA21-1, CA125, and VEGF levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, CYFRA21-1, CA125, and VEGF levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PFS, OS, 1-year survival rate, and 2-year survival rate in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab Injection combined with Icotinib Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of intermediate and advanced non-small cell lung cancer, can effectively improve the survival rate and quality of life of patients, reduce serum tumor markers, safe and reliable, which has a certain clinical application value.

Key words: Bevacizumab Injection; Icotinib Hydrochloride Tablets; intermediate and advanced non-small cell lung cancer; short-term efficacy; FACT-L 4.0 scores; tumor marker

肺癌是一种常见的恶性肿瘤疾病,其中非小细胞肺癌占 80%~85%^[1]。临床常用的治疗方法为含铂类化疗或酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。但铂类化疗效果不如人意,而EGFR-TKI已广泛应用于晚期非小细胞肺癌临床治疗。盐酸埃克替尼是一种高效特异性的EGFR-TKI,对于表皮生长因子受体(EGFR)突变型肿瘤疗效显著,对老年晚期非小细胞肺癌患者的近期疗效较好,且安全性好^[2]。贝伐珠单抗治疗能有效降低非小细胞肺癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)水平,可有效改善患者生活质量^[3]。本研究选取武警特色医学中心收治的 82 例中晚期非小细胞肺癌患者,探讨贝伐珠单抗注射液联合盐酸埃克替尼片的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月武警特色医学中心门诊收治的 82 例中晚期非小细胞肺癌患者为研究对象,所有患者均经过病理学检查和细胞学检查确诊。其中男性 43 例,女性 39 例;年龄 50~71 岁,平均(59.0±5.9)岁;TNM 分期:III期 37 例,IV期 45 例;病理类型:鳞癌 21 例,腺癌 61 例。

纳入标准:临床分期为III期或IV期;KPS 评分超过 60 分;预计生存期超过 3 个月;至少有 1 个可以评估的病灶;EGFR 基因突变;血常规、肝肾功能正常;满足化疗指征;本研究经过医院伦理委员会批准;均签订知情同意书。

排除标准:合并其他恶性肿瘤者;严重心、肝、肾等脏器疾病者;妊娠或哺乳期妇女;近期使用过免疫抑制剂者;对研究药物过敏者;精神疾病患者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组(41

例)和治疗组(41 例)。其中对照组男性 22 例,女性 19 例;年龄 50~71 岁,平均(59.4±6.2)岁;TNM 分期:III期 18 例,IV期 23 例;病理类型:鳞癌 11 例,腺癌 30 例。治疗组男性 21 例,女性 20 例;年龄 52~70 岁,平均(58.6±5.7)岁;TNM 分期:III期 19 例,IV期 22 例;病理类型:鳞癌 10 例,腺癌 31 例。两组患者的一般资料经过统计学分析无显著意义,具有可比性。

两组患者进行相应的对症治疗,包括营养支持、脱脑水肿、抗感染、止痛、姑息性放疗等。对照组口服盐酸埃克替尼片(贝达药业股份有限公司生产,规格 125 mg/片,产品批号 20130306、20150408),125 mg/次,3 次/d,直到病情进展或出现不可耐受的不良反应时停止;治疗组在对照组治疗的基础上第 1 天静脉滴注贝伐珠单抗注射液(罗氏制药公司生产,规格 100 mg/瓶,产品批号 H0145B08、B3461B01),7.5 mg/kg,用 0.9%氯化钠 100 mL 稀释。以 21 d 为 1 个化疗周期,两组患者治疗 2 个化疗周期后进行疗效评价。

1.3 临床疗效评价标准

根据 RECIST 实体瘤评价疗效^[4]。完全缓解(CR):病灶消失至少 1 个月,无新发病灶;部分缓解(PR):肿瘤缩小 30%,维持 1 个月以上;稳定(SD):未达到部分缓解、进展标准,肿瘤增大 20%;进展(PD):非上述 3 种类型或出现新病灶。

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

疾病控制率(DCR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量评分^[5] 采用中文版 FACT-L (V 4.0)量表评分对患者生活质量进行评价,该量表共分 5 个领域,包括生理状况、社交/家庭状况、情感状况、功能状况、肺癌附加的关注,共有 36 个小条

目。每个领域分为 0~4 分 5 个等级，各领域得分总和为量表总分。得分越高，表明患者生活质量越好。

1.4.2 血清肿瘤标志物 抽取两组患者清晨空腹静脉血 4 mL，以 3 000 r/min 离心 15 min，分离获得血清，分为两份，置于-80 °C 保存待检。细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 采用化学发光定量法检测，试剂盒购自厦门万泰凯瑞生物技术有限公司。糖类抗原 125 (CA125) 采用微粒子化学发光法检测，设备为美国雅培 AX-SYM 全自动化学发光分析仪及其配套试剂盒。VEGF 采用电化学发光法检测，设备为罗氏 Eleesys-201 免疫测定分析仪及其配套试剂盒。

1.4.3 生存情况 对两组患者进行为期 2 年的随访，平均随访时间 (13.2±7.9) 月，记录中位无进展时间 (PFS)、中位生存时间 (OS)、1 年生存率、2 年生存率。

1.5 毒副作用发生情况

在整个治疗过程中，记录两组患者毒副作用发生情况，包括胃肠道反应、白细胞减少、血小板降低、高血压、蛋白尿、出血等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和

处理，生活质量改善情况、血清细胞因子为计量资料，用 *t* 检验方法分析；近期疗效、生存率、不良反应发生率为计数资料，用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后，对照组患者 PR 12 例，SD 14 例，ORR 为 29.3%，DCR 为 63.4%；治疗组 PR 17 例，SD 17 例，ORR 为 41.5%，DCR 为 82.9%，两组 ORR 和 DCR 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 FACT-L 4.0 量表评分比较

治疗后，两组生理状况评分、社交/家庭状况评分、情感状况评分、功能状况评分、肺癌附加关注评分和总分均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，治疗组上述评分显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后，两组 CYFRA21-1、CA125、VEGF 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组肿瘤标志物水平均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组患者近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	41	0	12	14	15	29.3	63.4
治疗	41	0	17	17	7	41.5*	82.9*

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

表 2 两组患者 FACT-L4.0 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on FACT-L 4.0 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	生理状况评分	社交/家庭状况评分	情感状况评分
对照	41	治疗前	19.37±3.15	16.78±3.14	15.93±2.81
		治疗后	21.97±3.66*	17.36±2.85*	17.26±2.74*
治疗	41	治疗前	21.35±3.27	17.49±3.06	15.28±2.76
		治疗后	25.46±3.81*▲	19.63±2.97*▲	20.15±3.82*▲

组别	n/例	观察时间	功能状况评分	肺癌附加关注评分	总分
对照	41	治疗前	15.14±3.42	23.14±4.37	92.96±3.75
		治疗后	18.06±3.55*	26.87±4.29*	98.92±4.12*
治疗	41	治疗前	14.82±3.37	22.58±4.16	91.52±3.61
		治疗后	21.07±3.74*▲	31.49±4.45*▲	117.82±4.52*▲

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 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on tumor markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CYFRA21-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	CA125/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	VEGF/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	41	治疗前	42.06 ± 9.15	90.47 ± 12.53	525.03 ± 91.63
		治疗后	23.64 ± 6.59*	55.16 ± 11.28*	328.62 ± 41.94*
治疗	41	治疗前	41.27 ± 9.46	91.25 ± 13.27	528.45 ± 82.51
		治疗后	17.48 ± 6.93* [▲]	42.07 ± 10.26* [▲]	216.07 ± 34.73* [▲]

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

2.4 两组毒副作用发生情况比较

治疗过程中, 两组患者发生了胃肠道反应、白细胞减少、血小板降低、高血压、蛋白尿、出血等毒副作用, 两组比较无统计学差异, 见表4。

2.5 两组生存情况比较

治疗后, 治疗组 PFS、OS、1 年生存率、2 年生存率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表5。

表4 两组患者毒副作用比较

Table 4 Comparison on toxic and side-effect between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	白细胞减少/例	血小板降低/例	高血压/例	蛋白尿/例	出血/例
对照	41	27	25	24	0	0	0
治疗	41	25	23	22	1	1	1

表5 两组患者生存情况比较

Table 5 Comparison on living conditions between two groups

组别	n/例	PFS/月	OS/月	1 年生存情况		2 年生存情况	
				1 年生存例数/例	1 年生存率/%	2 年生存例数/例	2 年生存率/%
对照	41	4.61 ± 1.05	7.05 ± 1.39	20	48.8	10	24.4
治疗	41	8.35 ± 1.42*	11.27 ± 1.68*	25	61.0*	16	39.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

非小细胞肺癌具有生长速度快、对患者危害程度高、治愈率低的特点, 其发病由多种因素共同导致, 其中遗传和环境是最主要原因^[6]。大多数非小细胞肺癌患者在早期无特别的临床表现, 常规检查也难以发现, 一旦确诊时疾病已经发展到晚期。肺癌主要治疗目标是通过化疗缩小肿瘤体、降低肿瘤分期, 但非小细胞肺癌肿瘤内的血管新生能力很强, 转移速度快, 常规化疗的效果很有限。

抗肿瘤血管生成也是肿瘤治疗的热点, VEGF 参与肿瘤血管生成和转移, 其可与 VEGFR2 结合介导淋巴管和血管生成, VEGFR 受体介导的信号传导与肿瘤的发生、发展密切相关, 因此抗血管生成可直接抑制抗肿瘤生长及转移^[7]。贝伐珠单抗是一种针对 VEGF 的重组人单克隆抗体, 其主要作用机制是与 VEGF 的结合受体竞争, 特异性与 VEGF 结

合, 进而抑制 VEGF 诱导新生血管的生物学作用, 阻断肿瘤生长的血供, 抑制肿瘤细胞的生长, 起到抗肿瘤作用^[8]。贝伐珠单抗具有靶向性强、不易产生抗药性、不良反应少等优点。贝伐珠单抗联合化疗可明显延长晚期非小细胞肺癌患者生存时间, 且不会明显增加不良反应, 患者耐受性好^[9]。机体内的 EGFR 过度时被激活, 可促进肿瘤细胞的侵袭、黏附等活动, 使正常细胞周期紊乱, 减少肿瘤细胞凋亡, 对肿瘤的发生、发展有促进作用。盐酸埃克替尼是我国自主研发的靶向性抗肿瘤药物, 与吉非替尼、厄洛替尼同属于 EGFR-TKI 类药物。其主要作用机制是通过阻断肿瘤信号传导通路中的酪氨酸激酶 (Syk) 抑制和阻断肿瘤细胞的增殖、侵袭、浸润作用, 促进肿瘤细胞凋亡, 进而发挥抗肿瘤效果^[10]。对于 EGFR 基因突变状态的非小细胞肺癌患者, 盐酸埃克替尼与吉非替尼的近期疗效无明显差

异,但可延长生存时间,安全性较好^[11]。对于晚期非小细胞肺癌患者,盐酸埃克替尼与厄洛替尼具有相似的临床效果,但盐酸埃克替尼的毒副作用明显更少,更安全^[12]。

本研究结果表明,治疗组的 ORR 和 DCR 分别为 41.5%、82.9%,显著高于对照组的 29.3%、63.4% ($P<0.05$)。治疗组 PFS、OS、1 年生存率、2 年生存率均显著高于对照组 ($P<0.05$)。说明贝伐珠单抗联合盐酸埃克替尼可显著提高非小细胞肺癌的近期疗效,且可延长生存时间,提高 1、2 年生存率。因为贝伐珠单抗和盐酸埃克替尼都是靶向性很强的化疗药物,贝伐珠单抗可直接作用于促血管生长相关因子,有效控制肿瘤转移,并且其与内源性 VEGF 竞争性结合,不受肿瘤组织学特性的影响。盐酸埃克替尼则靶向性抑制酪氨酸激酶活性,阻断肿瘤细胞信号间的传递,抑制其增殖和转移,诱导肿瘤细胞凋亡。两药联合通过不同的靶目标,产生协同作用,有效抑制肿瘤的生长和转移,加强抗肿瘤作用。另外,治疗组生理状况、社交/家庭状况、情感状况、功能状况、肺癌附加的关注、总分均显著高于对照组 ($P<0.05$)。提示两药联合通过增强抗肿瘤治疗效果,提高患者的生活质量,延长生存时间。

CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的两个单克隆抗体,主要分布于肺、乳腺上皮,在激活的蛋白酶作用下,以溶解片段的形式进入血液,对非小细胞肺癌具有较高的诊断和疗效评估应用价值^[13]。CA125 是一种多聚糖蛋白,主要用于卵巢癌的诊断和监测。但有多项研究表明^[14],CA125 也可以作为非小细胞肺癌化疗效果、疾病进展和复发转移的敏感指标,且其半衰期短,代谢较快,可以有效反映肿瘤治疗的近期疗效。VEGF 可由多种肿瘤细胞释放,特异性作用于血管内皮细胞,促进其增殖,导致肿瘤不断新生血管,加重肿瘤病情,还会提高转移风险^[15]。本研究结果中,治疗组 CYFRA21-1、CA125、VEGF 均显著低于对照组 ($P<0.05$)。说明两药联合能有效控制非小细胞肺癌病情,抑制肿瘤瘤体的扩大和转移,提高疗效。贝伐珠单抗主要不良反应为出血、高血压、蛋白尿等,而盐酸埃克替尼因具有更好的脂溶性,更容易穿透细胞膜,疗效更佳,且不良反应少。两组患者毒副作用发生率无统计学差异,因此两药联合并不会明显增加不良反应。

综上所述,贝伐珠单抗注射液联合盐酸埃克替尼片治疗中晚期非小细胞肺癌疗效显著,可有效提高患者生存率和生活质量,降低血清肿瘤标志物,安全可靠,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 钟海,谷伟.局部晚期(III期)非小细胞肺癌诊断及治疗进展[J].世界临床药物,2017,38(1):1-5.
- [2] 朱婷,鲍杨漪,江茜.盐酸埃克替尼治疗老年晚期非小细胞肺癌患者的临床观察[J].实用肿瘤杂志,2014,29(3):259-262.
- [3] 陈刚,邬冬强.贝伐珠单抗注射液辅助治疗老年局部非小细胞肺癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(21):1967-1970.
- [4] Tsuchida Y, Therasse P. Response evaluation criteria in solid tumor (RECIST): New guidelines [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 37(1): 1-3.
- [5] 张作记.行为医学量表手册[M].北京:中华医学电子音像出版社,2005:111-114.
- [6] 梁启军,杨玉萍,李存霞.非小细胞肺癌发病机制及中西医结合治疗路径再探析[J].中华中医药杂志,2012,27(5):1355-1357.
- [7] 何振辉.肿瘤血管生成机制与抗肿瘤血管生成[J].国际检验医学杂志,2004,25(1):20-22.
- [8] 周振兴,宋军民,陈姬华,等.贝伐珠单抗在肿瘤治疗中的应用研究进展[J].药学进展,2015,39(7):525-532.
- [9] 张玉梅,李春姍,陈逸恒.贝伐珠单抗联合培美曲塞治疗非小细胞肺癌临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(1):51-54.
- [10] 周瑜,张盛,李珂,等.蛋白激酶 2 抑制剂增强盐酸埃克替尼对表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂耐药细胞的增殖抑制作用及机制[J].中华肿瘤杂志,2016,38(2):100-104.
- [11] 纪春东,于秀芹,赖永新.盐酸埃克替尼治疗 EGFR 突变状态明确的晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].河北医学,2017,23(1):100-102.
- [12] 易军.埃克替尼与厄洛替尼用于晚期非小细胞肺癌的疗效探讨[J].重庆医学,2017,46(A3):234-235.
- [13] 谷俊东,王新卓,赵辉,等.肿瘤标志物 CYFRA21-1 在非小细胞肺癌诊断中的价值[J].中国肺癌杂志,2010,13(12):1118-1121.
- [14] 胡艳萍,钟爱军,杨小玲,等.晚期非小细胞肺癌患者血清 CA125 水平的预后价值[J].中华肿瘤杂志,2000,22(1):30-31.
- [15] 温剑虎,朱冰.VEGF 在非小细胞肺癌中表达与血管生成关系及临床意义[J].免疫学杂志,2002,18(4):296-298.