

贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌观察

张小裔 张明明 刘海伟

(河南省焦作市第二人民医院呼吸与危重症科 焦作 454000)

摘要:目的:观察贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼对晚期非小细胞肺癌患者的疗效及血清血管内皮细胞生长因子和 P53 抗体水平的影响。方法:采用随机数字表法将 2015 年 1 月~2018 年 2 月收治的 88 例晚期非小细胞肺癌患者分为观察组和对照组各 44 例。对照组接受盐酸厄洛替尼片口服以及抗感染、止痛、营养支持等常规对症治疗;观察组在对照组治疗基础上加用贝伐珠单抗治疗。两组 21 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程后评价疗效及安全性,测定两组治疗前后血清血管内皮细胞生长因子和 P53 抗体水平,通过随访收集两组无进展生存期。结果:观察组完全缓解 0 例、部分缓解 22 例、疾病稳定 18 例、肿瘤进展 4 例,对照组完全缓解 0 例、部分缓解 17 例、疾病稳定 14 例、肿瘤进展 13 例,观察组疾病控制率为 90.91%,显著高于对照组的 70.45% ($P<0.05$);与治疗前比较,两组治疗 2 个疗程后血清血管内皮细胞生长因子和 P53 抗体水平均明显下降 ($P<0.05$),且观察组下降幅度显著大于对照组 ($P<0.05$);观察组无进展生存期为 (84.59 ± 9.68) d,显著长于对照组的 (67.21 ± 9.55) d,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组各类不良反应发生率比较无显著性差异 ($P>0.05$)。结论:贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效优于盐酸厄洛替尼单药治疗,且安全性良好,可显著降低患者血清血管内皮细胞生长因子和 P53 抗体水平。

关键词:晚期非小细胞肺癌;贝伐珠单抗;盐酸厄洛替尼;血管内皮细胞生长因子;P53 抗体

中图分类号:R734.6

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2019.08.025

在我国肺癌的发病率及病死率居于恶性肿瘤榜首,其中超过 80%是非小细胞肺癌(NSCLC)。由于 NSCLC 发病隐匿,大多数患者就诊时已处于中晚期,错过了最佳手术时机^[1]。目前临床治疗晚期 NSCLC 的方法主要有放疗、化疗、免疫治疗、介入治疗、分子靶向治疗及中医药治疗,均可取得一定效果,但也都存在局限性^[2]。过去的研究认为化学毒性药物治疗晚期 NSCLC 疗效不明显、安全性低,生存获益也无法确定。近年来,血管生成抑制类药物联合化疗治疗晚期 NSCLC 取得了不错的效果,III 期临床研究 ECOG4599 证实,贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 效果优于单独化疗方案^[3]。蒋友国等的研究证实,贝伐珠单抗注射液联合盐酸埃克替尼片治疗中晚期 NSCLC 疗效可靠且安全,能够提高患者生存率及生活质量,降低患者血清肿瘤标志物水平^[4]。本研究探讨贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 患者的疗效及安全性,并观察治疗前后患者血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)和 P53 抗体的水平。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)经病理学检查和细胞学检查确诊为 NSCLC,存在可测量病灶;(2)功能状态(Karnofsky)评分 >60 分;(3)预计生存时间 >3 个月;(4)患者自愿参与并签订知情同意书。排除标准:(1)临床分期为 I 期、II 期;(2)严重肝肾功能不全;(3)对本次研究使用药物过敏;(4)精神障碍、意识不清;(5)怀孕、哺乳期妇女。选取我院 2015 年 1 月~2018 年 2 月收治的晚期 NSCLC 患者 88 例为研究对象。采用随机数字表法将 88 例晚期 NSCLC

患者分为观察组和对照组各 44 例。观察组男 24 例,女 20 例;平均年龄 (51.26 ± 8.37) 岁;临床分期 III 期 28 例,IV 期 16 例;病理类型鳞癌 31 例,腺癌 13 例。对照组男 23 例,女 21 例;平均年龄 (52.35 ± 8.15) 岁;临床分期 III 期 29 例,IV 期 15 例;病理类型鳞癌 30 例,腺癌 14 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组均接受常规对症治疗,包括抗感染、止痛及营养支持等。对照组在常规对症治疗基础上接受盐酸厄洛替尼片(国药准字 J20120060)口服治疗,150 mg/次,1 次/d。在对照组治疗基础上,观察组于第 1 日静脉滴注贝伐珠单抗(批准文号 S2010002)5 mg/kg,每 21 天重复 1 次。两组均以 21 d 为 1 个疗程,治疗直至患者出现病情进展或难以耐受的毒性反应。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:治疗 2 个疗程后,评价两组患者临床疗效,比较组间差异。参考《实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版》^[5]制定疗效评价标准:完全缓解(CR),肿瘤全部消失且维持时间 ≥ 4 周;部分缓解(PR),肿瘤减少 50%且维持时间 ≥ 4 周;疾病稳定(SD),肿瘤减少 $<50\%$ 或增大 $<20\%$;肿瘤进展(PD),肿瘤增大 20%及以上。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)治疗前后血清 VEGF 和 P53 抗体水平:观察两组治疗前及治疗 2 个疗程后血清 VEGF 和 P53 抗体水平,比较组间差异。(3)无进展生存期:即研究开始时至患者疾病发生进展或末次随访的时间。(4)不良反应:比较两组治疗过程中出现的不良反应,评价用药

安全性。

1.4 随访 采用电话、门诊或住院随访的方式,随访内容主要包括两组无进展生存期、血常规、胸部增强 CT 以及药物不良反应,随访到 2018 年 9 月。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析。计数资料以%表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组 CR 0 例、PR 22 例、SD 18 例、PD 4 例,对照组 CR 0 例、PR 17 例、SD 14 例、PD 13 例,观察组 DCR 为 90.91%,显著高于对照组的 70.45% ($\chi^2=5.926, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后血清 VEGF 和 P53 抗体水平比较 与治疗前比较,两组治疗 2 个疗程后血清 VEGF 和 P53 抗体水平均明显下降 ($P<0.05$),且观察组下降幅度显著大于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 VEGF 和 P53 抗体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	n	VEGF (ng/L)		P53 抗体 (IU/ml)		t	P
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
观察组	44	178.62±42.57	119.21±25.64	4.68±2.13	2.45±1.17	0.298	0.766
对照组	44	181.26±40.38	139.58±29.59	4.72±2.25	3.29±1.36		
		0.298	3.451	0.086	3.106		
		0.766	<0.001	0.932	0.003		

2.3 两组无进展生存期比较 观察组无进展生存期为 (84.59±9.68) d,显著长于对照组的 (67.21±9.55) d,差异有统计学意义 ($t=8.478, P<0.05$)。

2.4 两组不良反应比较 观察组出现皮疹 2 例、腹泻 1 例、骨髓抑制 2 例、肝功能损伤 2 例、乏力 2 例、高血压 3 例、蛋白尿 1 例;对照组出现皮疹 1 例、腹泻 2 例、骨髓抑制 2 例、肝功能损伤 1 例、乏力 3 例、高血压 2 例、蛋白尿 1 例。两组各类不良反应发生率比较无显著性差异 ($P>0.05$)。

3 讨论

采用传统化疗方案治疗晚期 NSCLC 效果不佳,难以有效延长患者的生存期。目前临床应用最广泛的治疗晚期 NSCLC 方法是联合化疗。近年来临床疗效最为显著的治疗晚期 NSCLC 方法是以铂类为基础的联合化疗方案,但治疗费用高,大多数患者及家庭无法承受长期用药带来的经济负担,因此该化疗方案在临床推广受到了较大局限。靶向治疗在晚期 NSCLC 治疗中取得了不错的效果,常见靶向治疗药物主要为表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI),如厄洛替尼、吉非替尼等^[6]。

厄洛替尼是一种可用于晚期或转移的 NSCLC 治疗的三线药品。本研究对照组接受盐酸厄洛替尼片单药口服治疗,症状、血清 VEGF 和 P53 抗体水平较治疗前有所改善。分析原因是 EGFR 为 I 型跨膜络氨酸激酶生长因子受体,其表达异常与恶性肿瘤细胞的增殖、粘附、扩散等存在紧密联系,厄洛替尼属于高选择性的 EGFR 络氨酸激酶抑制剂,能够阻断 EGFR 信号传递,达到促进肿瘤细胞凋亡,抑制其扩散的效果^[7]。

贝伐珠单抗是一种可以与血管内皮生长因子 (VEGF) 特异性结合的单克隆抗体,竞争性地阻断 VEGF 与其受体结合,不仅可以减少新生血管生成,还可以诱导现存血管的退化,达到抑制肿瘤生长的作用^[8]。观察组接受贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼的治疗方案,DCR 为 90.91%,显著高于对照组的 70.45%,血清 VEGF 和 P53 抗体水平均明显低于对照组,且无进展生存期显著优于对照组,这与翁克贵等的研究结果一致,提示贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 效果优于盐酸厄洛替尼单药治疗^[9]。两组各类不良反应发生率比较无明显差异,提示两种治疗方案安全性相当。

综上所述,贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 患者疗效优于盐酸厄洛替尼单药治疗,且安全性良好,可显著降低患者血清 VEGF 和 P53 抗体水平。

参考文献

[1]蒋姗姗,李萍萍.老年晚期非小细胞肺癌姑息治疗获益研究进展[J].中国肺癌杂志,2015,18(7):462-468
[2]赵铎,高宝安.中晚期非小细胞肺癌联合治疗研究进展[J].海南医学,2016,27(3):438-441
[3]夏冰,江洪,王利民,等.肺癌 30 年临床研究进展[J].实用肿瘤杂志,2016,31(4):296-300
[4]蒋友国,王韬渊,刘军涛,等.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[J].现代药物与临床,2018,33(12):3259-3263
[5]刘秋华,林榕波.实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版[A].中国抗癌协会.第十二届全国临床肿瘤大会暨 2009 年 CSCO 学术年会论文集[C].厦门:2009.451
[6]林小峰,陈龙.晚期非小细胞肺癌化疗现状及进展[J].广西医科大学学报,2019,36(5):850-855
[7]戴斌,杨颖乔.厄洛替尼治疗老年非小细胞肺癌者的疗效和安全性[J].基因组学与应用生物学,2016,35(8):1887-1892
[8]屈丽岩,耿睿,宋霞.贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展[J].中国肺癌杂志,2016,19(8):515-518
[9]翁克贵,蒋勇,王颖.贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌 EGFR 不同外显子突变的疗效分析[J].广西医科大学学报,2017,34(7):1019-1023

(收稿日期: 2019-05-17)