

贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移患者临床疗效分析

张蔚 唐家宏 王海涛

(中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院血液肿瘤科 河南开封 475000)

摘要:目的:探究贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移患者的效果。方法:选取 2016 年 10 月~2018 年 3 月收治的肺癌脑转移患者 78 例为研究对象,根据治疗方案不同分为研究组和对照组,各 39 例。对照组给予常规放疗,研究组在对照组治疗基础上给予贝伐珠单抗治疗,比较两组治疗效果,治疗前后血清癌胚抗原水平,肿瘤改善情况(瘤体体积、瘤周水肿体积)及不良反应发生率。结果:研究组治疗总有效率 92.31%(36/39)高于对照组的 71.79%(28/39),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组血清癌胚抗原水平均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$);治疗后两组瘤体体积、瘤周水肿体积小于治疗前,且研究组治疗后瘤体体积、瘤周水肿体积小于对照组($P<0.05$);研究组不良反应发生率 17.95%(7/39)与对照组的 10.26%(4/39)比较无显著性差异($P>0.05$)。结论:采用贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移患者可提高治疗效果,缩小肿瘤体积,降低血清癌胚抗原水平,安全性较高。

关键词:肺癌;脑转移;贝伐珠单抗

中图分类号:R734.2

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2020.06.051

肺癌脑转移是晚期肺癌常见并发症,发病率可达 50%,是导致临床治疗失败的重要原因。肺癌脑转移治疗难度大,常规放化疗效果有限,难以有效抑制病情进展,预后极差,死亡率高^[1]。许辉茹等^[2]研究指出,抗肿瘤血管生成对抑制肺癌病情进展、提高放疗效果有积极作用。贝伐珠单抗可抑制血管内皮生长因子(VEGF)生物活性,减少微血管生成,对延缓病灶转移有积极作用。本研究选取我院收治的肺癌脑转移患者进行分组对照研究,以明确贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移的效果,为临床肺癌脑转移治疗方案改善提供参考依据。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2016 年 10 月~2018 年 3 月收治的肺癌脑转移患者 78 例为研究对象,根据治疗方案不同分为研究组和对照组,各 39 例。对照组男 23 例,女 16 例;年龄 42~64 岁,平均(52.91±5.03)岁;TNM 分期:Ⅲ期 25 例,Ⅳ期 14 例。研究组男 22 例,女 17 例;年龄 41~66 岁,平均(53.18±5.15)岁;TNM 分期:Ⅲ期 26 例,Ⅳ期 13 例。两组一般资料(性别、年龄、TNM 分期)均衡可比($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)原发疾病为肺癌,经脑血管造影、CT 检查确诊为肺癌脑转移;(2)表皮生长因子受体(EGFR)基因野生型或经酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗后耐药;(3)均为肺腺癌;(4)知情本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)病历资料不完善;(2)合并严重脏器疾病、血液系统疾病、认知功能障碍;(3)过敏体质;(4)既往出血性疾病史。

1.3 治疗方法 (1)对照组给予常规放疗,全脑两侧野对穿照射,依据 MRI 或 CT 检测肿瘤大小、吸

收剂量制定放疗方案及剂量,并随患者病情变化进行调整。(2)研究组在对照组治疗基础上给予贝伐珠单抗(注册证号 S20120069)治疗,7.5 mg/m²,静滴 90 min,第 1 天,3 周为 1 个周期。若患者耐受较好,静滴时间可视情况调整至 30~60 min。两组均治疗 2 个周期。

1.4 疗效评估标准 完全缓解:肿瘤基本或完全消失;部分缓解:治疗后病灶缩小>30%;疾病稳定:病灶缩小≤30%或增加≤20%,且未出现新病灶;疾病进展:治疗后出现新病灶或病灶增加>20%。完全缓解、部分缓解计入总有效。

1.5 观察指标 (1)治疗效果。(2)两组治疗前后血清癌胚抗原(CEA)水平。(3)两组脑肿瘤改善情况,包括瘤体体积、瘤周水肿体积情况。(4)中性粒细胞、鼻出血、高血压、蛋白尿等不良反应发生情况。

1.6 统计学分析 通过 SPSS22.0 统计学软件处理数据。计量资料(血清 CEA 水平、瘤体体积、瘤周水肿体积)以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料(治疗总有效率、不良反应发生率)以%表示,采用 χ^2 检验。检验标准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组疗效比较 研究组治疗总有效率为 92.31%,高于对照组的 71.79%($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[例(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
研究组	39	12(30.77)	24(61.54)	2(5.13)	1(2.56)	36(92.31)
对照组	39	9(23.08)	19(48.72)	8(20.51)	3(7.69)	28(71.79)
χ^2						5.571
P						0.018

2.2 两组血清 CEA 水平比较 治疗前两组血清 CEA 水平比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后两组血清 CEA 水平均低于治疗前,且研究组低于对照

组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 CEA 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
研究组	39	35.76± 5.27	12.07± 3.11	24.177	<0.001
对照组	39	34.83± 5.19	18.94± 3.62	15.682	<0.001
t		0.709	8.990		
P		0.480	<0.001		

2.3 两组肿瘤改善情况比较 治疗后两组瘤体体积、瘤周水肿体积均小于治疗前,且研究组治疗后瘤体体积、瘤周水肿小于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组肿瘤改善情况比较 (cc, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	瘤体体积		瘤周水肿体积	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	39	27.12± 4.39	12.11± 2.74	325.41± 41.09	96.37± 30.89
对照组	39	26.75± 4.13	17.69± 3.01	314.57± 39.28	176.04± 37.61
t		0.383	8.561	1.191	10.223
P		0.703	<0.001	0.237	<0.001

2.4 两组不良反应发生情况比较 研究组出现中性粒细胞减少 1 例,鼻出血 2 例,高血压 3 例,蛋白尿 1 例;对照组出现中性粒细胞减少 1 例,高血压 1 例,蛋白尿 1 例,鼻出血 1 例。研究组不良反应发生率 17.95% (7/39) 与对照组的 10.26% (4/39) 比较无显著性差异 ($\chi^2=0.953, P=0.329$)。

3 讨论

肺癌脑转移发生率高,治疗困难,预后差,若未及时干预,患者生存期不足 3 个月^[4]。肺癌脑转移临床常用治疗方案包括手术、放疗、化疗等,但效果欠佳。手术风险较高,对患者损害较大,术后恢复缓慢,且患者耐受较差,治疗效果难以令人满意。全身化疗可有效治疗原发病灶,但药物难以穿透血脑屏障,对脑转移病灶局部难以达到有效浓度。放疗有助于抑制肿瘤进展,延长患者生存期,但总体效果有限。

VEGF 可与受体结合加快内皮细胞增殖,形成新血管,在肿瘤进展、复发、转移过程中起重要作用^[4]。因此,抑制 VEGF 活性、降低 VEGF 表达有助于抑制肿瘤进展。贝伐珠单抗是抗血管生成药物,可与 VEGF 特异性结合,从而阻断 VEGF 受体激活,抑制肿瘤细胞增殖。章展等^[5]研究证实,贝伐珠单抗联合顺铂可有效抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠瘤体生长,其机制与贝伐珠单抗降低 VEGF 水平密切相关。本研究选取我院收治的肺癌脑转移患者为研究对象,在常规放疗基础上给予贝伐珠单抗治疗,结果显示研

究组治疗总有效率 92.31%, 高于对照组的 71.79% ($P<0.05$),表明贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移患者有助于提高治疗效果。进一步比较两组脑肿瘤改善情况,发现治疗后两组瘤体体积、瘤周水肿体积均小于治疗前,且研究组小于对照组($P<0.05$)。提示贝伐珠单抗可有效减小肺癌脑转移病灶体积。

血清 CEA 是具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,既往多作为诊断直肠癌、结肠癌的特异性标志物,同时对恶性肿瘤治疗效果、预后评估有重要意义。肿瘤进展或复发时,血清 CEA 水平上升;肿瘤抑制血清 CEA 下降^[6],因此通过动态监测血清 CEA 水平可一定程度上反映治疗效果。本研究对治疗前后两组血清 CEA 水平进行比较,结果显示治疗后两组血清 CEA 水平均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$)。提示贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移有助于抑制肿瘤进展。张再军等^[7]在探究贝伐珠单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的研究中同样证实,贝伐珠单抗有助于降低血清 CEA 水平,这与本研究结果一致。对两组不良反应发生情况进行统计分析,发现研究组不良反应发生率略高于对照组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$),提示贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移相对安全。

综上所述,采用贝伐珠单抗治疗肺癌脑转移患者,可提高治疗效果,缩小肿瘤体积,降低血清 CEA 水平,安全性高。

参考文献

[1]Baek MY,Ahn HK,Park KR,et al.Epidermal growth factor receptor mutation and pattern of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J].Korean J Intern Med,2016,33(1):168-175

[2]许辉茹,张俊萍.表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂一线治疗非小细胞肺癌进展后联合抗血管生成治疗的效果及安全性分析[J].肿瘤研究与临床,2019,31(3):192-195

[3]王琮育,李标,李富.非小细胞肺癌脑转移患者的预后及其影响因素调查分析[J].中国卫生统计,2017,34(6):954-955,958

[4]高金芳,张莉,黄燕,等.肺癌患者血清中 VEGF,TIMP-1 和 MMP-9 水平变化及临床意义[J].现代生物医学进展,2017,17(4):728-730,627

[5]章展,孙益青,唐小万,等.贝伐单抗联合顺铂对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠免疫功能及血管内皮生长因子的影响[J].中国临床药理学杂志,2017,33(23):2394-2397

[6]王丹.血清中 CEA、NSE 与 CYFRA21-1 联合检测在诊断肺癌中的临床意义及预后评估[J].现代诊断与治疗,2017,28(10):1765-1766

[7]张再军,徐成,胡月珍.贝伐单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床效果[J].实用癌症杂志,2018,33(7):1155-1157

(收稿日期: 2020-03-16)

