

小剂量贝伐珠单抗联合培美曲赛治疗Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌的有效性和安全性研究

唐纯丽 陈小波 谢佳星 罗为展 周承志

【摘要】 目的 对比小剂量与常规剂量贝伐珠单抗联合培美曲赛治疗Ⅳ期表皮生长因子受体 (EGFR) 突变阴性肺腺癌的有效性和安全性。**方法** 收集经一线化学治疗无效、接受贝伐珠单抗联合培美曲赛治疗的 90 例Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者, 其中观察组 60 例患者应用小剂量 (5 mg/kg) 贝伐珠单抗与培美曲赛联合治疗, 对照组 30 例患者应用常规剂量 (7.5 mg/kg) 贝伐珠单抗与培美曲赛联合治疗。对比 2 组患者的疗效、中位无进展时间、总生存时间、症状改善及不良反应发生情况。**结果** 观察组、对照组的客观有效率分别为 28%、27%, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者的中位无进展时间、总生存时间、症状改善情况比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗过程中, 观察组新增呼吸困难、疲乏、血红蛋白下降、出血及动脉栓塞发生率均明显低于对照组 (P 均 < 0.05)。**结论** 小剂量贝伐珠单抗联合培美曲赛的化学治疗方案, 可达到常规剂量相同疗效, 且能够减轻患者不良反应。

【关键词】 小剂量; 常规剂量; 贝伐珠单抗; 培美曲赛; 肺腺癌

Efficacy and safety of low dose of bevacizumab in combination with pemetrexed in the treatment of EGFR-mutant negative stage IV lung adenocarcinoma Tang Chunli, Chen Xiaobo, Xie Jiaxing, Luo Weizhan, Zhou Chengzhi. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 Objective To evaluate and compare the efficacy and safety between small- and conventional-dose of bevacizumab combined with pemetrexed in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) -mutant negative stage IV lung adenocarcinoma. **Methods** Ninety patients diagnosed with EGFR-mutant negative stage IV lung adenocarcinoma who didn't respond to the first-line therapy and then received the combined use of bevacizumab and pemetrexed were assigned into the small- (5 mg/kg; $n = 60$) and conventional-dose (7.5 mg/kg; $n = 30$) groups. Clinical efficacy, median progression-free time, overall survival, alleviation of clinical symptoms and adverse events were statistically compared between two groups. **Results** Objective efficacious rate did not significantly differ between the small- (28%) and conventional-dose (27%) groups ($P > 0.05$). Median progression-free time, overall survival and alleviation of clinical symptoms did not significantly differ between two groups (all $P > 0.05$). In the small-dose group, the incidence of dyspnea, fatigue, hemoglobin decline, hemorrhage and arterial embolization was considerably lower compared with that in the conventional-dose group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Low dose of bevacizumab in combination with pemetrexed can achieve the same clinical efficacy to the conventional-dose regimen and reduce adverse reaction.

【Key words】 Low dose; Conventional dose; Bevacizumab; Pemetrexed; Lung adenocarcinoma

肺癌为当今全球高发的恶性肿瘤之一, 发病率及病死率均较高, 且逐年上升^[1]。肺腺癌属于非

小细胞肺癌 (NSCLC), 其起源多数为支气管等黏膜上皮^[2]。目前, 肺腺癌的治疗主要包含手术切

除、化学治疗、放射治疗以及靶向治疗等方式，虽然手术方式疗效最佳，但由于较多患者确诊时已达晚期，丧失手术时机，仅能采用化学治疗。当以传统铂类药物作基础的双药式一线化学治疗逐渐进入平台，患者发生表皮生长因子受体（EGFR）基因突变为阴性时，通常选择将分子靶向药物与化学治疗相联合的二线治疗。贝伐珠单抗是一种重组抗人血管内皮生长因子（VEGF）单克隆抗体，是首种证实与化学治疗联合可提高晚期 NSCLC 患者生存率的靶向治疗药物。目前贝伐珠单抗联合化学治疗成为非鳞癌型 NSCLC 患者的标准一线治疗方案。国外肿瘤治疗指南推荐将化学治疗联合贝伐珠单抗作为晚期 NSCLC 的一线治疗方案^[3,4]。贝伐珠单抗常见的不良反应有高血压病、蛋白尿、呼吸困难、肺出血等^[5]。常规剂量贝伐珠单抗联合培美曲赛的二线方案对患者造成不良反应较大。本研究观察小剂量与常规剂量贝伐珠单抗联合培美曲赛治疗Ⅳ期肺腺癌的疗效和不良反应，探讨小剂量贝伐珠单抗联合化学治疗的有效性和安全性，现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

收集 2011 年 1 月至 2013 年 12 月在我院接受贝伐珠单抗联合培美曲赛治疗的 90 例经一线化学治疗方案治疗无效的 EGFR 突变阴性Ⅳ期肺腺癌患者。男 64 例，女 26 例。年龄 20 ~ 89 岁。纳入标准：①符合 WHO 关于 EGFR 突变阴性肺腺癌的诊断标准者；②曾接受铂类药物化学治疗与吉非替尼等药物治疗后病情进展或耐药者；③经 CT、MRI 或病理学证实Ⅳ期肺腺癌者；④年龄 20 岁以上者；⑤同意接受二线化学治疗方案治疗者^[6]。排除标准：①拒绝进一步治疗者；②有严重的心、肺基础性疾病不能耐受化学治疗者；③贝伐珠单抗或培美曲赛过敏者^[7]。将使用小剂量（5 mg/kg）贝伐珠单抗与培美曲赛联合治疗的 60 例患者纳入观察组，男 43 例、女 17 例，年龄 20 ~ 85 岁、中位年龄 63 岁；使用常规剂量（7.5 mg/kg）贝伐珠单抗与培美曲赛联合治疗的 30 例患者纳入对照组，男 21

例、女 9 例，年龄 25 ~ 89 岁、中位年龄 62 岁。2 组患者的性别构成、年龄比较差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05）。本研究经医院伦理委员会审核通过，并征得患者或其监护人知情同意。

二、研究方法

2 组均联合使用贝伐珠单抗（罗氏制药）与培美曲赛（齐鲁制药）治疗。其中观察组使用的贝伐珠单抗剂量为 5 mg/kg，培美曲赛 400 mg/m²，于第 1 日给药，每 3 ~ 4 周为 1 个周期，共治疗 6 个周期；对照组使用的贝伐珠单抗剂量为 7.5 mg/kg，培美曲赛 400 mg/m²，于第 1 日给药，每 3 ~ 4 周为 1 个周期，共治疗 6 个周期。

三、观察指标

随访 15 个月，评价 2 组的疗效，记录 2 组患者的中位无进展时间（PFS）与总生存时间（OS），观察 2 组患者临床症状改善（治疗后症状消失）及不良反应（治疗后出现原有症状加重或新出现与用药相关的不良反应）情况。

四、疗效评价

根据 WHO 关于实体瘤的评价标准，分为完全缓解、部分缓解、稳定及进展，将完全缓解与部分缓解的比例之和记为客观有效率^[8]。PFS 与 OS 均从治疗开始时计算。不良反应的判定依据 CTC 3.0 版的毒性分级标准。

五、统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间对比采用 *t* 检验；其中二分类资料组间对比采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法，等级资料组间对比采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者的疗效比较

随访 15 个月，观察组的客观有效率为 28%，对照组为 27%，2 组客观有效率比较差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.028$ ，*P* = 0.868）。2 组疗效比较差异无统计学意义（*P* > 0.05），见表 1。

表 1		观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者的疗效比较					例（%）
组 别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	Z 值	P 值
观察组	60	0（0）	17（28）	23（38）	20（33）	0.233	0.630
对照组	30	0（0）	8（27）	10（33）	12（40）		

二、观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者的预后比较

2 组患者的 PFS 及 OS 比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 见表 2。

表 2 观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者的预后比较 ($\bar{x} \pm s$)					月
组 别	例数	PFS	OS		
观察组	60	4.07 \pm 0.24	6.32 \pm 1.48		
对照组	30	4.04 \pm 0.36	6.01 \pm 1.50		
t 值		0.470	0.933		
P 值		0.639	0.354		

三、观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者临床症状改善情况比较

治疗后, 观察组患者的咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难改善情况与对照组比较差异均无统计学意

表 4 治疗后观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者的不良反应发生情况比较														例 (%)	
组 别	例数	头痛	呼吸困难	呕吐	恶心	食欲减退	疲乏	出血	血红蛋白下降	蛋白尿	动脉栓塞	高血压			
观察组	60	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	5 (8)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)			
对照组	30	1 (3)	5 (17)	2 (7)	2 (7)	4 (13)	7 (23)	11 (37)	7 (23)	3 (10)	8 (27)	3 (10)			
χ^2 值		-	7.650	0.388	0.388	0.139	12.102	18.281	9.072	1.602	11.250	0.201			
P 值		1.000 ^a	0.006	0.533	0.533	0.709	<0.001	<0.001	0.003	0.206	<0.001	0.654			

注:^aFisher 确切概率法

讨 论

肺癌的发病率居恶性肿瘤的首位, 其中 NSCLC 约占肺癌的 80% 以上, 对无法手术的晚期 NSCLC 以铂类联合第 3 代新药为基础的化学治疗疗效已达平台期, 需寻找新的药物和方法提高疗效。分子靶向药物的出现, 使肺癌的治疗取得重大进展, 化学治疗联合靶向药物治疗成为目前研究的趋势。新血管生成是肿瘤生长和进展的先决条件, 恶性肿瘤的生长、侵袭和转移都需要大量新生血管的形成。VEGF 是重要的促血管生成因子。贝伐珠单抗是一种针对 VEGF 的单克隆抗体, 通过抑制 VEGF 与其受体结合, 使肿瘤新生血管退化、存活血管正常化及抑制血管再生, 从而持续抑制肿瘤生长和转移。但目前常规剂量贝伐珠单抗治疗不良反应仍较多, 其中蛋白尿等不良反应与剂量相关。多项研究表明, 通过应用相当于常规化学治疗剂量 1/10 ~ 1/5 的小剂量化学治疗方案进行治疗, 降低药物对正常细胞伤害程度, 进而减轻骨髓抑制以及肠道反应等不良反应, 提高患者对化学治疗的耐受

义 (P 均 >0.05), 见表 3。

表 3 治疗后观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者症状改善情况比较 例 (%)					
组 别	例数	咳嗽	咯血	胸痛	呼吸困难
观察组	60	15 (25)	9 (15)	2 (3)	6 (10)
对照组	30	4 (13)	1 (3)	1 (3)	0 (0)
χ^2 值		1.635	1.702	-	1.808
P 值		0.201	0.192	0.989 ^a	0.179

注:^aFisher 确切概率法

四、观察组与对照组Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者的不良反应发生情况比较

治疗过程中, 观察组新增呼吸困难、疲乏、血红蛋白下降、出血及动脉栓塞等比例低于对照组 (P 均 <0.05), 见表 4。

性, 便于长期给药^[9]。因此, 制定出合理剂量的化学治疗方案, 对于治疗Ⅳ期 EGFR 突变阴性肺腺癌患者, 并提高其临床疗效和安全性非常重要。本研究发现, 小剂量与常规剂量贝伐珠单抗联合培美曲赛方案治疗Ⅳ期肺腺癌, 患者客观有效率比较差异无统计学意义, 提示两者疗效相当。多项研究表明, 贝伐珠单抗的常见并发症为高血压病、出血、血栓栓塞、蛋白尿等^[10]。本研究发现, 小剂量贝伐珠单抗在不影响疗效的前提下, 新增呼吸困难、疲乏、血红蛋白下降、出血及动脉栓塞不良反应较常规剂量减少, 安全性更高。分析其原因可能为: ①贝伐珠单抗属于单克隆抗体, 其能够对 VEGF 产生抑制。该药通过对 VEGF 自身生物效应进行阻断, 进而使肿瘤血管再生受到抑制, 达到减缓肿瘤生长以及转移的效果。多项报道显示, 将贝伐珠单抗和细胞毒性类药物相联合, 能够明显提升二线化学治疗疗效, 同时可以降低患者不良反应^[11]。②培美曲赛为一种新型具有较强抗肿瘤活性的细胞毒性药品, 其属于多靶点式叶酸拮抗剂, 对参与叶酸代谢的关键酶能产生抑制作用。其抗癌

机制为通过对肿瘤细胞叶酸依赖类代谢进程进行破坏,进而对肿瘤细胞复制产生抑制,达到抑制肿瘤生长的目的。③常规剂量模式下,患者需于 2 次化学治疗之间休息数周,待已受损的造血系统基本恢复至正常后再开始下一次治疗。但与此同时,肿瘤细胞及肿瘤血管同样会于间隔期间进行恢复,整体治疗效果受到影响。伴随人们对于肿瘤血管再生相关研究深入,靶向药物对患者血管内皮细胞施以持续性作用,进而对肿瘤再生血管产生抑制作用,既能防止其于间隔期间恢复,又能达到持续长久抑制肿瘤效果。此外,小剂量化学治疗对于耐药肿瘤同样有效。当肿瘤发生突变对化学治疗药物产生耐药性后,及时增加化学治疗药物剂量,也无法对肿瘤细胞产生显著杀伤效果^[12]。肿瘤自身内皮细胞非常稳定,通常不会发生突变,但对肿瘤细胞耐药的药物对内皮细胞却可能不是。所以如果靶向药物对肿瘤血管内皮具有长期抑制作用,同样可以达到持续性控制肿瘤的效果。本研究显示,2 组患者的 PFS 及 OS 比较差异无统计学意义,与刘静等^[13]报道一致。小剂量方案虽然无生存时间方面优势,但有研究发现其对东方人种肺腺癌疗效较佳,具有较高获益性^[14-15]。

综上所述,小剂量贝伐珠单抗与培美曲赛联合治疗对Ⅳ期肺腺癌患者具有较好的疗效,较常规剂量相比可减轻部分不良反应,安全性较好,值得临床进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 江冠铭,贾筠,陈镜塘,吴依芬,谭钦全,卢志斌. 化学治疗交替吉非替尼治疗 EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性. 新医学, 2015, 46 (6): 391-394.
- [2] 周卫,赵梓彤,刘玲燕,詹启敏,宋咏梅. A5411 对紫杉醇耐药肺腺癌 A549 细胞凋亡的影响. 中华医学杂志, 2014, 94 (18): 1422-1426.
- [3] Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2009, 27 (36): 6251-6266.
- [4] D'Addario G, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer; ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2009, 20 (Suppl

- 4): 68-70.
- [5] Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2006, 355 (24): 2542-2550.
- [6] 廖洪映,蔡松旺,李昀,张健,黄邵洪,陈惠国,吴伟彬,李小军. 转染微小 RNA-126 对肺腺癌 A549 细胞增殖的影响. 中华实验外科杂志, 2014, 31 (2): 341-343.
- [7] Kurishima K, Ohara G, Kagohashi K, Takayashiki N, Tamura T, Shiozawa T, Miyazaki K, Kawaguchi M, Satoh H, Hizawa N. Ossification and increased bone mineral density with zoledronic acid in a patient with lung adenocarcinoma; a case report. Exp Ther Med, 2014, 8 (4): 1267-1270.
- [8] Man Y, Cao J, Jin S, Xu G, Pan B, Shang L, Che D, Yu Q, Yu Y. Newly identified biomarkers for detecting circulating tumor cells in lung adenocarcinoma. Tohoku J Exp Med, 2014, 234 (1): 29-40.
- [9] Han HS, Son SM, Yun J, Jo YN, Lee OJ. MicroRNA-29a suppresses the growth, migration, and invasion of lung adenocarcinoma cells by targeting carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6. FEBS Lett, 2014, 588 (20): 3744-3750.
- [10] 陈筱玲. 贝伐珠单抗在非小细胞肺癌中应用的研究现状. 中国肿瘤临床, 2011, 38 (12): 747-750.
- [11] 朱眉,张洁,黄红霞,王萌萌,李润花,姚丽鸽,孔天东. 培美曲塞分别联合奈达铂或者顺铂在晚期肺腺癌的临床观察. 中华临床医师杂志 (电子版), 2014, 8 (1): 1423-1426.
- [12] Hu H, Pan Y, Li Y, Wang L, Wang R, Zhang Y, Li H, Ye T, Zhang Y, Luo X, Shao L, Sun Z, Cai D, Xu J, Lu Q, Deng Y, Shen L, Ji H, Sun Y, Chen H. Oncogenic mutations are associated with histological subtypes but do not have an independent prognostic value in lung adenocarcinoma. Onco Targets Ther, 2014, 13 (7): 1423-1437.
- [13] 刘静,唐益庭,周俊东,张舒羽,曹晗,吴锦昌,罗居东,陈光烈,曹建平. 蛋白酶体抑制剂 MG132 联合 X 射线对人肺腺癌细胞生长迁移和周期的影响及作用机制. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34 (1): 8-12.
- [14] de Souza LR, Muehlmann LA, Dos Santos MS, Ganassin R, Simón-Vázquez R, Joanitti GA, Mosiniewicz-Szablewska E, Suchocki P, Morais PC, González-Fernández Á, Azevedo RB, Bão SN. PVM/MA-shelled selol nanocapsules promote cell cycle arrest in A549 lung adenocarcinoma cells. J Nanobiotechnology, 2014, 12 (1): 32.
- [15] 阎吕军,徐燕梅,孙建国. 索拉菲尼三线治疗酪氨酸激酶抑制剂耐药的晚期肺腺癌 1 例. 重庆医学, 2013, 42 (36): 4484-4485.

(收稿日期: 2015-10-22)

(本文编辑: 林燕薇)