

〔文章编号〕 1007-0893(2021)23-0101-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.23.033

奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素治疗晚期肺腺癌的研究

赖佛宝¹ 郑婉榕² 陈志勇¹

(1. 龙岩市第一医院, 福建 龙岩 364000; 2. 闽西职业技术学院医学护理学院, 福建 龙岩 364000)

〔摘要〕 目的: 探讨奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌患者的疗效及安全性。方法: 选取龙岩市第一医院 2017 年 12 月至 2018 年 12 月期间收治的 72 例晚期驱动基因阴性肺腺癌患者, 根据入院顺序分为对照组与观察组, 各 36 例。对照组给予奈达铂联合培美曲塞治疗, 观察组给予奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗。观察组患者采用奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素方案治疗。比较两组患者不良反应发生情况、治疗有效率以及 1 年后的生存率。结果: 观察组患者不良反应发生率为 30.6%, 与对照组的 22.2% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者治疗有效率为 55.6%, 获益率为 66.7%, 高于对照组患者治疗有效率 27.8% 和获益率 44.4%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 随访 1 年后, 观察组患者死亡 4 例, 生存率为 88.9%, 对照组患者死亡 11 例, 生存率为 69.4%, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌可以提高临床疗效及生存率。

〔关键词〕 肺腺癌; 驱动基因阴性肺癌; 奈达铂; 培美曲塞; 重组人血管内皮抑制素

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

近年来肺癌在全世界范围内的发病率和死亡率已位列第一, 已对人们的生命健康造成了严重的威胁。早期患者通过根治性手术可能达到治愈的效果。对于晚期患者, 治疗大多以控制疾病进展, 改善生活质量为主。

随着近年靶向治疗的快速发展, 对于驱动基因阳性晚期肺癌患者病情亦能得到很好的控制, 延长生存期。但对于晚期驱动基因阴性肺腺癌, 仍多采用化疗治疗方式, 但是治疗预后及患者存活率依然没有显著效果。近年抗血管生成药物联合化疗方案在晚期肺癌中的作用日益受到重视^[1]。笔者对奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌的疗效进行了相关研究与分析, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

系统性回顾龙岩市第一医院 2017 年 12 月至 2018 年 12 月期间收治的 72 例晚期驱动基因阴性肺腺癌患者, 根据治疗方法分为对照组与观察组, 各 36 例。所有患者根据肿瘤分期系统 (tumor node metastasis classification, TNM) 分期标准^[2] 评定为 III 期 33 例, IV 期 39 例, 均符合病理学诊断为肺腺癌标准^[3], 组织驱动基因检测阴性, 患者各项临床指标可耐受化疗要求, 患者生存期至少 3 个月。其中对照组男 19 例,

女 17 例, 年龄 43~74 岁, 平均年龄为 (54.0±2.2) 岁; 观察组男 21 例, 女 15 例, 年龄 44~75 岁, 平均年龄为 (54.5±2.1) 岁。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组 使用奈达铂和培美曲塞治疗, 患者入院后第 1 天采用培美曲塞 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20060672) 500 mg·m² 体表面积 (body surface area, BSA) 溶于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注; 第 2 天采用奈达铂 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20050563) 80 mg·m² BSA 溶于 500 mL 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注, 化疗开始前 1 周直至化疗结束后 3 周给予叶酸 (天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020215) 口服, 400 μg·d⁻¹; 培美曲塞首次用药前 7 d 予维生素 B12 (云鹏医药集团有限公司, 国药准字 H140233321) 1000 μg 肌注 1 次, 此后每 3 个化疗周期肌注 1 次。奈达铂和培美曲塞方案 21 d 为 1 个周期, 持续治疗 6 个周期。

1.2.2 观察组 使用奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液进行治疗, 奈达铂和培美曲塞与对照组患者用法用量一致, 在第 1~7 天给予重组人血管内皮抑制素注射液 (山东先声麦得津生物制药有限公司, 国药准字 S20050088), 将 30 mg 重组人血管内皮抑制素注射液加入

〔收稿日期〕 2021-09-18

〔作者简介〕 赖佛宝, 男, 主治医师, 主要研究方向是肿瘤的化疗、靶向治疗及免疫治疗。

250 mL 的 0.9 % 氯化钠注射液进行静脉滴注, 1 个周期为 21 d, 持续治疗 6 个周期。

同时, 所有患者均进行常规护理, 包括对患者生命体征进行密切关注, 加强对患者的护理工作, 尽量减少不良反应的发生, 制订科学的饮食计划, 增加营养, 保持良好的作息规律, 给予一定的心理指导, 定期检查心肺功能以及血常规等。

1.3 判定标准

(1) 判定标准参考实体瘤的疗效评价标准, ①完全缓解 (complete response, CR): 除结节性疾病外, 所有目标病灶完全消失。所有目标结节须缩小至正常大小 (短轴 < 10 mm)。所有目标病灶均须评价; ②部分缓解 (partial response, PR): 所有可测量目标病灶的直径总和低于基线 $\geq 30\%$ 。目标结节总和和使用短径, 而所有其他目标病灶的总和和使用最长直径。所有目标病灶均须评价; ③疾病进展 (progressive disease, PD): 以整个研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照, 直径和相对增加至少 20% (如果基线测量值最小就以基线值为参照); 除此之外, 必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm (出现一个或多个新病灶也视为 PD); ④疾病稳定 (stable disease, SD): 靶病灶减小的程度没达到 PR, 增加的程度也没达到 PD 水平, 介于两者之间, 研究时可以直径之和的最小值作为参考。有效率 = (CR + PR) / 总例数 $\times 100\%$; 获益率 = (CR + PR + SD) / 总例数 $\times 100\%$; (2) 不良反应按抗癌药物毒性分级标准 (0 ~ IV 度) 评定。

1.4 观察指标

(1) 两组患者治疗有效率、获益率; (2) 治疗期间不良反应发生率; (3) 治疗后 1 年生存率。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 21.0 软件进行数据统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者不良反应发生率为 30.6%, 与对照组的 22.2% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者不良反应发生率比较 ($n = 36, n(\%)$)

组别	骨髓抑制	肠胃肠道反应	肝肾功能异常	心脏毒性	大咯血	皮疹	总发生
对照组	3(8.3)	3(8.3)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	8(22.2)
观察组	4(11.1)	2(5.6)	2(5.6)	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	11(30.6)

2.2 两组患者治疗有效率比较

观察组患者治疗有效率为 55.6%, 获益率为 66.7%, 高于对照组治疗有效率 27.8% 和获益率 44.4%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗有效率比较 ($n = 36, \text{例}$)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率 /%	获益率 /%
对照组	0	10	6	20	27.8	44.4
观察组	0	20	4	12	55.6 ^a	66.7 ^a

与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.3 两组患者 1 年生存率比较

随访 1 年后, 观察组患者死亡 4 例, 生存率为 88.9%, 对照组患者死亡 11 例, 生存率为 69.4%, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

肺癌是我国常见的恶性肿瘤疾病, 肺癌的发病机制尚未得到确切结论, 多数学者认为肺癌的发生与个体对环境的易感性和环境中的致癌因素之间互相影响互相作用密切相关^[4]。吸烟是被普遍认为形成肺癌的最重要因素, 主要是由于烟草内含多种化学物质, 而其中很多物质均具有很强的致癌活性。我国流行病学调查显示^[5], 80% 以上的肺癌患者由吸烟导致, 吸烟者非小细胞肺癌的患病风险较非吸烟者增加了 3.7 倍。吸烟可能会导致机体内基因改变, 进而引发肺癌。研究发现, 有吸烟史的非小细胞肺癌患者 p16、死亡相关蛋白激酶基因 (death-associated protein kinase gene, DAPK) 和维甲酸受体 β (retinoid acid receptor β , RAR β) 基因启动子甲基化增高^[6]。也有研究发现职业和环境接触、电离辐射、肺部慢性感染以及遗传等因素与肺癌的发病相关^[7]。现今生活水平不断提高, 但伴随着生活不良习惯、环境改变等因素, 致使肺癌发病率呈直线上升, 并且病情向年轻化发展^[8]。据 2020 年全球肿瘤流行病学统计数据 (Global Cancer Statistics, GLOBOCAN) 估计, 2020 年全球新发肺癌病例约为 220 万, 占全部恶性肿瘤的 11.4%, 死亡病例数约达 180 万, 占恶性肿瘤相关死亡的 18%^[9]。根据世界卫生组织在 2015 年修订的病理分型标准, 将小细胞肺癌以外的肺癌统称为非小细胞肺癌。与小细胞肺癌相比, 非小细胞肺癌主要以大细胞癌、鳞癌、腺癌为主, 且占据肺癌近 80% 比例。非小细胞肺癌具有侵袭性强、预后差、致死率高等显著特点, 且非小细胞肺癌患者在初诊时大多已处于疾病晚期, 疾病进展是此类患者的主要死亡原因。目前, 肺癌的治疗要根据患者的个体情况来选择个体化的治疗方案, 需综合考虑患者的年龄、体能状态、病理分型、肿瘤分期以及基因突变情况等等。

随着我国综合国力的不断增强, 医疗技术以及设施不断的完善与更新, 手术治疗、化学药物治疗、靶向治疗等治疗方式得到了普遍应用。而手术治疗针对于早期肺癌患者, 以切除肺叶为主, 而不宜手术患者或中晚期患者主要采用化疗、靶向治疗及免疫治疗等综合治疗手段, 针对驱动基因阳性肺癌患者, 化疗已不再为首选, 靶向治疗药物的治疗效果极大地提高了患者生存期。而对于驱动基因阴性肺癌患者,

免疫检查点抑制剂的应用与发展改变了既往的治疗困境,化疗及免疫治疗的联合或免疫治疗单药亦可取得相对单纯化疗更加显著的生存期延长。但由于免疫治疗经济因素占比大,仍有部分患者采用单纯化疗治疗策略。

近年抗血管生成药物的发展及药物可及性的提高使其在综合治疗中协同抗肿瘤作用越来越受重视。研究表明大多数恶性肿瘤的血管生成密集且生长迅速。肿瘤血管生成对于肿瘤良恶性的转变、肿瘤细胞及转移灶的发展都起着重要作用。抗血管生成药物的发展为恶性肿瘤的治疗提供了新的手段及方案。目前我国获批的用于治疗晚期非小细胞肺癌的抗肿瘤血管生成药物包括贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑制素和安罗替尼。

重组人血管内皮抑制素作用机理是通过抑制形成血管的内皮细胞迁移来达到抑制肿瘤新生血管的生成,阻断了肿瘤细胞的营养供给,从而抑制肿瘤增殖或转移,最终达到“饿死”肿瘤细胞的目的。已有研究表明重组人血管内皮抑制素在多种肿瘤的放化疗中均可提高治疗效果,如肺癌、肠癌等^[10-11],已有研究报道奈达铂和培美曲塞药物治疗晚期肺腺癌患者的安全性及有效性^[12]。为此,笔者进一步探讨奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液在驱动基因阴性晚期肺腺癌中的治疗效果。

本研究显示,使用奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液进行治疗后,观察组和对照组在骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损害、心脏毒性及咯血和皮疹等副作用的发生率均无明显差异,对照组患者不良反应发生率为 22.2%,观察组患者不良反应发生率为 30.6%,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个周期后,观察组患者治疗有效率为 55.6%,获益率为 66.7%,显著高于对照组患者治疗有效率 27.8% 和获益率 44.4%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);随访 1 年后,观察组患者死亡 4 例,生存率为 88.9%,对照组患者死亡 11 例,生存率为 69.4%,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。综上所述,奈达铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗驱动基因阴性晚期肺腺癌可以提高患者的治疗有效率及生存率,且安全、未见明显毒副反应。

随着免疫治疗的兴起,驱动基因阴性晚期肺腺癌患者的生存期得到进一步提高,各项指南中多款免疫检查点抑制剂如阿特珠单抗、纳武利尤单抗、伊匹单抗等已被推荐用于驱动基因阴性晚期非鳞癌患者的一线治疗(单药或联合化疗及贝伐珠单抗)。在相关研究中^[13],卡瑞利珠单抗联合化疗组客观缓解率为 60%,高于化疗组的 39.1%,全人群的无进展生存期为 11.3 个月,高于单纯化疗组的 8.3 个月,为患者带来了更长的生存获益。这一项纳入的所有患者都源自中国人群的 III 期对照研究,为中国患者的临床实践提供了坚实的证据,由此,2020 年 6 月 19 日由恒瑞医药自主研发的 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗正式获得国家药品监督管理局批

准用于 EGFR/ALK 野生型晚期非鳞非小细胞肺癌的一线治疗。后续相继多款国产免疫检查点抑制剂如替雷利珠单抗、信迪利单抗也都先后获得晚期非小细胞肺癌一线治疗适应证(联合化疗)。可见,免疫检测点抑制剂的应用使肺癌的治疗效果进一步提高,为驱动基因阴性晚期肺腺癌患者带来了生存获益。但免疫检查点抑制剂联合化疗及重组人血管内皮抑制素在驱动基因阴性晚期肺腺癌患者的疗效是否进一步提高,这需要进一步的临床研究,结合国外研究贝伐珠单抗联合免疫及化疗在晚期肺腺癌患者中可进一步提高患者生存率,作为国产抗肿瘤血管生成药物重组人血管内皮抑制素和安罗替尼的相关研究值得期待。

[参考文献]

- (1) 刘永煜. 重组人血管内皮抑素治疗晚期非小细胞肺癌 III 期临床研究 (J). 中国肿瘤, 2005, 14(6): 114-115.
- (2) 张用, 毕建平, 皮国良, 等. 国际肺癌研究协会第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读 (J). 肿瘤防治研究, 2016, 43(4): 313-318.
- (3) 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南 (2021 版) (J). 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6): 591-621.
- (4) 杨子太. 长链非编码 RNA MEG3 基因多态性与肺癌易感性关系的研究 (D). 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- (5) 武毅, 陈军. 吸烟在肺癌进展中的作用 (J). 药品评价, 2012, 9(36): 8-10.
- (6) 张晨辉, 金永堂, 徐鹤云, 等. p16、DAPK 和 RAR β 基因启动子 CpG 岛甲基化与非小细胞肺癌临床特征的关系 (J). 中华医学遗传学杂志, 2011, 28(1): 23-28.
- (7) 陈汉春, 胡维新. 环境因素对肺癌发生的影响 (J). 生命科学研究, 2006, 10(S1): 112-114.
- (8) 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南 (2021, 北京) (J). 中国综合临床, 2021, 37(3): 193-207.
- (9) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries (J). CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- (10) 戴海峰, 梁军, 廖国清, 等. 奥沙利铂和培美曲塞联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗晚期肺腺癌的疗效观察 (J). 中国医学前沿杂志 (电子版), 2017, 5(8): 11-14.
- (11) 赵艳, 苏秀玲, 王海波. 恩度联合伊立替康治疗中晚期大肠癌临床观察 (J). 济宁医学院学报, 2009, 32(4): 301.
- (12) 凌华晃, 李涛, 吴祥成, 等. 培美曲塞二钠联合奈达铂治疗老年晚期肺腺癌的临床疗效及安全性观察 (J). 中国全科医学, 2017, 16(27): 2506-2508.
- (13) Zhou CC, Chen GY, Huang YC, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (Camel): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial (J). The lancet. Respiratory medicine, 2021, 9(3): 305-314.