

〔文章编号〕 1007-0893(2023)12-0097-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.12.030

贝伐珠单抗联合靶向治疗对 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者的疗效

郭瑞祥 郭群煌 徐 辉

(厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 361000)

〔摘要〕 目的: 分析贝伐珠单抗联合靶向治疗对表皮生长因子受体 (EGFR) 突变型非小细胞肺癌患者的临床疗效。方法: 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月厦门大学附属中山医院收治的 80 例 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者, 采用数字随机分组法分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组患者行常规靶向治疗, 观察组患者在常规靶向治疗的基础上加贝伐珠单抗治疗。比较两组患者治疗后临床治疗效果、治疗前后血清肿瘤标志物 [癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA) 125、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA) 21-1] 水平、免疫功能 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$) 的评估以及不良反应状况。结果: 观察组患者总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 均高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 对 EGFR 突变型非小细胞肺癌的患者采用贝伐珠单抗联合靶向治疗, 不仅安全性高, 还可以减少患者肿瘤标志物的水平, 提升对疾病的控制率。

〔关键词〕 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体突变型; 贝伐珠单抗; 靶向治疗

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

肺癌主要包括小细胞型肺癌 (其发生率 15%) 和非小细胞型肺癌两大类, 其中非小细胞型肺癌的高发、恶性程度高、复发率高情况已被重点关注。非小细胞型肺癌是起源于支气管腺体、黏膜及肺泡上皮的一种恶性肿瘤, 环境因素和基因突变常与非小细胞肺癌发生密不可分, 主要包括自身免疫、遗传、年龄等原因, 而环境因素常作为该疾病的始动因素, 因此吸烟仍是非小细胞肺癌的主要致病因素。相关研究数据显示, 有 80% 以上的肺癌患者为吸烟者或既往有吸烟史患者, 以及被动吸烟者, 其临床症状常与原发病症以及转移部位情况有关, 早期肺癌患者一般无典型症状, 由于吸烟者也多伴有咳嗽, 因此该症状不具备特异性^[1]。随着病情持续进展, 部分患者会出现刺激性咳嗽, 且长时间不能缓解, 咳嗽、痰中带血, 咯血, 呼吸困难, 体重下降, 肿瘤压迫食管导致吞咽困难等症状, 还有部分患者后期肿瘤发生转移, 会引起中枢神经系统症状出现, 如精神异常、颅内压增高, 偏瘫, 语言功能障碍等临床表现。因此, 为了提高非小细胞肺癌患者的生存周期, 应早筛查早发现、早诊断、早规范治疗。在非小细胞型肺癌中, 由于上皮细胞的来源不同, 又分为腺癌、鳞癌、大细胞未分化癌等, 临床常采取姑息性放疗、药物化疗、靶向治疗等, 其中使用

铂类药物化疗是目前常用的治疗方式, 通过靶点抑制达到阻断肿瘤细胞生长的目的。据相关数据显示, 顺铂结合培美曲塞的治疗方法在肺癌中已有理想的临床疗效^[2]。因此, 在保证患者生命安全的前提下, 应寻求一种更加安全有效、创新干预的诊疗方案。本研究对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变型非小细胞肺癌采用贝伐珠单抗联合靶向治疗临床效果展开分析, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月厦门大学附属中山医院收治的 80 例 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者, 采用数字随机分组法分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组女性 19 例, 男性 21 例; 年龄 45 ~ 70 岁, 平均年龄 (57.51 ± 11.14) 岁; 国际恶性肿瘤标记符号 (tumor node metastasis, TNM) 分期: II、IIIa、IIIb 期分别是 27、7、6 例。观察组女性 22 例, 男性 18 例; 年龄 44 ~ 68 岁, 平均年龄 (56.78 ± 11.59) 岁; TNM 分期: II、IIIa、IIIb 期分别是 25、6、9 例。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。

〔收稿日期〕 2023-04-16

〔作者简介〕 郭瑞祥, 男, 主治医师, 主要研究方向是肿瘤的靶向治疗。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 所有入选患者均符合诊断标准^[3]; (2) 预期生存 ≥ 6 个月; (3) 没有接受任何化疗、放疗的患者; (4) 患者知情并接受本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 其他部位患有肿瘤者; (2) 伴有心、肝肾功能不全患者; (3) 精神障碍者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予铂类+培美曲塞药物化疗方案: 第1天使用培美曲塞二钠(江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20051288) 500 mg·m⁻² 静脉滴注, 30 min 滴注完毕; 第1、2、3天分别给予注射用顺铂(冻干型)(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20023460), 即 75 mg·m⁻² 药物与 500 mL 的 0.9% 氯化钠注射液均匀混合后行静脉滴注, 整个治疗周期为 21 d, 连续 2 个周期治疗。

1.3.2 观察组 给予常规治疗的基础上加用贝伐珠单抗注射液(德国 Roche Diagnostics GmbH, 进口药品注册证号 S20170035) 靶向治疗, 即化疗第1天静脉滴注 7.5 mg·kg⁻¹ 贝伐珠单抗, 整个治疗周期为 21 d, 连续 2 个周期治疗。

观察两组患者疾病的发展变化, 若在治疗期间患者出现任何不适, 应及时停止静脉滴注, 避免出现更严重的药物反应, 还应做好患者心理疏导工作, 放松身心积极治疗, 增加其适配度, 确保无异常状况发生, 且两组患者均戒烟、戒酒, 保持治疗期间良好住院环境。

1.4 观察指标

(1) 评估两组患者临床治疗疗效, 显效: 病灶消失并且保持 4 周以上; 有效: 病灶直径缩减 30% 且维持 1 个月以上; 无效: 治疗后病灶直径缩小控制在 30% 内或增大 20% 以内, 且没有新病灶的出现; 进一步发展: 治疗后病灶直径增加 20% 以上或发现新病灶^[4]。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。(2) 观察两组患者治疗后血清肿瘤标志物水平情况, 采用发光免疫检测方法评估癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 125、细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment antigen, CYFRA) 水平 21-1, 数值越低说明控制情况越好。

(3) 两组患者治疗前后免疫功能评估情况, 使用发光免疫检测方法评估两组患者免疫功能 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺) 水平, CD3⁺、CD4⁺ 数值增高、CD8⁺ 数值降低说明免疫功能越好。(4) 观察两组患者治疗后不良反应情况, 包括恶心呕吐、神经毒性反应、白细胞及血小板减少。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理, 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 两组患者临床治疗效果比较

观察组患者总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床治疗效果比较 ($n = 40, n(\%)$)

组别	显效	有效	无效	进一步发展	总有效
对照组	8(20.00)	13(32.50)	11(27.50)	8(20.00)	21(52.50)
观察组	14(35.00)	18(45.00)	3(7.50)	5(12.50)	32(80.00) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

治疗后, 观察组患者血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CEA/ng·mL ⁻¹	CA125/U·mL ⁻¹	CYFRA21-1/ng·mL ⁻¹
对照组	治疗前	41.23 ± 2.98	62.04 ± 6.59	7.05 ± 1.92
	治疗后	21.52 ± 2.02	51.46 ± 4.27	3.94 ± 1.22
观察组	治疗前	42.35 ± 3.11	63.12 ± 7.03	6.98 ± 2.05
	治疗后	10.35 ± 1.65 ^b	33.08 ± 3.16 ^b	2.48 ± 0.99 ^b

注: CEA 一癌胚抗原; CA 一糖类抗原; CYFRA 一细胞角蛋白 19 片段。

与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后免疫功能比较

治疗后, 两组患者免疫功能均优于治疗前, 且观察组患者 CD3⁺、CD4⁺ 均高于对照组, CD8⁺ 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后免疫功能比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s, \%$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
对照组	治疗前	48.23 ± 5.75	32.66 ± 4.71	35.02 ± 5.01
	治疗后	53.84 ± 5.92 ^c	37.56 ± 4.82 ^c	27.63 ± 4.19 ^c
观察组	治疗前	48.62 ± 5.88	32.79 ± 4.82	36.12 ± 5.12
	治疗后	60.23 ± 7.17 ^{cd}	42.53 ± 4.98 ^{cd}	22.65 ± 3.08 ^{cd}

注: 与同组治疗前比较, ^c $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应情况比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应情况比较 ($n = 40, n(\%)$)

组别	恶心呕吐	神经毒性反应	白细胞减少	血小板减少	总发生
对照组	5(12.50)	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	12(30.00)
观察组	4(10.00)	2(5.00)	2(5.00)	2(5.00)	10(25.00)

3 讨论

EGFR 突变型非小细胞肺癌为肺癌常见病理分型, 常与遗传因素、环境、免疫功能及不良生活习惯有重要关联, 常常表现为不间断咳嗽、咯血、胸闷气促等, 进而引发胸部疼痛、呼吸困难等, 严重患者则会发生肝腹水、肝区疼痛、黄疸、眩晕、恶心呕吐等。由于其恶性程度较高、侵扰袭击能力较强, 大部分患者确诊发现时通常为疾病晚期, 故致死率高, 因此需要临床不断发现并完善诊疗方案。多靶点抗肿瘤药物的培美曲塞主要是阻断酶的活性、降低细胞遗传物质的产生, 从而抑制肿瘤细胞生成、增长繁殖, 顺铂作为高毒高效的第一代铂类常用化疗药物, 主要使肿瘤细胞脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 失去自我复制能力及活性, 抑制其分裂, 从而达到抗癌效果, 两者联用的效果较明显^[5], 但还有部分患者由于药物不良反应的影响、对化疗不敏感, 进一步导致患者体感不适加重, 治疗服从性降低。对于肿瘤的快速增殖, 对新生血管的生成造成直接影响, 因此对于非小细胞肺癌患者, 抗血管生成药物有着较为明显的改善作用, 使肿瘤血管遭到破坏、抑制血管内皮生长因子平衡等, 使癌细胞最终缺血坏死。

肿瘤的不断演变、浸润程度以及转移等可致使患者体内各项肿瘤指标水平异常升高, 导致疾病持续发展进一步恶化。CEA 是一种酸性糖蛋白, 其具有人类胚胎抗原的特性, 主要存在于癌症细胞表面。CEA 作为广谱肿瘤标志物, 虽不能为某种特定恶性肿瘤做诊断指标, 但在肿瘤的鉴别、监测病情等方面具有重要的临床应用价值。CA125 最早通过卵巢浆液性囊腺癌细胞株作为抗原给小鼠免疫接种, 是从接种后的小鼠血液中分离出的一种抗原, 其常作为卵巢癌、肝癌、肺癌等常见的灵敏度高、特异性较差的肿瘤标志物^[6-7]。CYFRA21-1 是一种肺癌相关的肿瘤标志物, 属于中间丝蛋白家族, 分子量约为 40 kD, 主要存在于食管癌、肺癌等上皮细胞起源的肿瘤细胞的胞浆中, CYFRA21-1 对各种类型肺癌的诊断、病情检测、疗效评价具有一定的临床应用价值。CD4⁺ 与 CD8⁺ 常与 T 淋巴细胞密不可分, 但二者意义完全不同, CD4⁺ 常作为辅助性 T 细胞的标志, CD8⁺ 则多是抑制性 T 淋巴的标志, 单纯的 CD4⁺ T 淋巴细胞增高无明显临床意义, 多见于个体生理差异, 所以目前临床中也常用二者比值变化情况来评估某些疾病。血管生成是一个复杂的过程, 其中血管内皮生长因子通过与上皮细胞中表达的物质相结合, 引发心血管的生成和内皮细胞增殖, 且血管内皮生长因子的表达常与肿瘤的临床分期、进展、不良预后等相关。最主要的是, 其在正常组织中几乎不

表达, 而在交界性肿瘤及恶性肿瘤中呈高度表达。由于血管内皮生长因子导致的新血管生成及在恶性肿瘤中的高度表达, 致使肿瘤细胞更加容易扩散^[8]。因此, 对于 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者实施基础靶向治疗结合贝伐珠单抗治疗方法, 具有提质增效的显著效果。本研究数据显示: 治疗后观察组患者的临床治疗效果明显高于对照组, 血清肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平低于对照组, CD3⁺、CD4⁺ 高于对照组, CD8⁺ 低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应情况组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这也更进一步验证了对于 EGFR 突变型非小细胞肺癌的患者采用合理创新的治疗方案安全性更高、临床效果更佳。但本研究选取患者数量较少, 在后续研究中, 可扩大样本量, 将更多患者纳入到临床观察中, 并延长随访时间, 了解患者 5 年生存情况, 从而对贝伐珠单抗联合靶向治疗的应用效果进行深入分析。

综上所述, 对 EGFR 突变型非小细胞肺癌的患者采用贝伐珠单抗联合靶向治疗, 不仅安全性高, 还可以减少患者肿瘤标志物的水平, 提升疾病的控制率, 有效改善患者病情发展。

〔参考文献〕

- (1) 曾洪福, 黄章洲, 林金兰. 贝伐珠单抗在晚期 EGFR 常见突变非小细胞肺癌患者中的应用 (J). 实用中西医结合临床, 2022, 22(24): 18-20, 90.
- (2) 蒋一玲, 张传领, 陈承, 等. 贝伐珠单抗联合靶向治疗对 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者的疗效观察 (J). 中华全科医学, 2021, 19(8): 1306-1309.
- (3) 钱剑男, 杨邵瑜, 陈雪琴, 等. 2022 年第 3 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读 (J). 实用肿瘤杂志, 2022, 37(3): 197-204.
- (4) 曾红梅, 李欣. 贝伐珠单抗靶向治疗联合 TC 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 (J). 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(3): 308-312.
- (5) 任云会, 车瑛琦, 李雪, 等. 贝伐珠单抗+埃克替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的临床有效率研究 (J). 中外医疗, 2021, 40(28): 86-89.
- (6) 张德辉. 靶向治疗与化疗的顺序对晚期进展性非小细胞肺癌临床疗效的影响 (J). 中国现代药物应用, 2020, 14(21): 157-159.
- (7) 李伟娟. 贝伐珠单抗联合吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤标志物水平及预后影响 (J). 实用中西医结合临床, 2021, 21(9): 46-47.
- (8) 廖南才. 吉非替尼+贝伐珠单抗联合治疗晚期非小细胞肺癌 (J). 中国现代药物应用, 2020, 14(15): 143-145.