· 论著 ·

贝伐珠单抗联合化疗对肺腺癌患者恶性胸腔积液的疗效及安全性研究

柯华[1], 刘咏梅[2], 陈维永[1], 周陈娇[1], 李小波[1], 邹雪林[1]
(1. 四川成都市第七人民医院呼吸内科, 610021; 2. 四川大学华西医院肿瘤科)

［摘要］ **目的** 探讨贝伐珠单抗联合化疗对肺腺癌患者恶性胸腔积液的疗效及安全性研究。**方法** 选取住院治疗的 92 例肺腺癌患者为研究对象,并依据随机数字表法分为治疗组($n=46$)和对照组($n=46$)。对照组患者仅给予常规化疗,治疗组患者在对照组患者治疗的基础上加用贝伐珠单抗。比较两组患者恶性胸腔积液治疗效果;检测并比较两组患者血清肿瘤标志物水平变化;比较两组患者胸腔积液中血管内皮生长因子(VEGF)水平和卡氏功能评分(KPS)变化;统计两组患者不良反应发生情况。**结果** 治疗组的恶性胸腔积液治疗效果较对照组显著升高,且两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者细胞角蛋白 19 片段(CK-19)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)以及癌胚抗原(CEA)均明显降低,且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者 KPS 评分明显升高,且治疗组显著高于对照组($P<0.05$),胸水 VEGF 水平明显降低,且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗期间两组不良反应发生率经统计学比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 贝伐珠单抗联合化疗治疗肺腺癌患者可明显改善其临床症状,疗效佳,且安全可靠。

［关键词］ 癌,非小细胞肺;胸腔积液,恶性;药物疗法,联合;抗体,单克隆;治疗结果
DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.014

Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for malignant pleural effusion in patients with lung adenocarcinoma

*Ke Hua**, *Liu Yongmei*, *Chen Weiyong*, *Zhou Chenjiao*, *Li Xiaobo*, *Zou Xuelin*(* *Department of Respiratory Medicine*, *Chengdu 7th People's Hospital*, *Chengdu* 610021, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for malignant pleural effusion in patients with lung adenocarcinoma. **Methods** 92 cases of lung adenocarcinoma patients hospitalized were selected as the study subjects, and were divided into treatment group ($n=46$) and control group ($n=46$) according to the random number table method. Patients in the control group were only given chemotherapy, and patients in the treatment group were treated with bevacizumab based on the treatment of patients in the control group. Between two groups, the therapeutic effects of malignant pleural effusion were compared, the levels of serum tumor markers in the two groups were detected and compared, and VEGF levels and KPS scores in pleural effusion were compared. Adverse reactions of the two groups were statistically analyzed. **Results** The treatment effect of malignant pleural effusion in the treatment group was significantly higher than that in the control group, and the difference between the two groups was significant ($P<0.05$). Compared with that before treatment, serum CK-19, TSGF and CEA levels of the two groups were significantly decreased after treatment, with the treatment group significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), the KPS score of the two groups was significantly increased after treatment, with the treatment group significantly higher than the control group ($P<0.05$), and the level of VEGF in pleural effusion was significantly lower, with the treatment group significantly lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment period ($P>0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with chemotherapy can significantly improve their clinical symptoms in the treatment of lung adenocarcinoma patients with good efficacy and safety.

［**Keywords**］ Carcinoma, non-small-cell lung; Pleural effusion, malignant; Drug therapy, combination; Antibodies, monoclonal; Treatment outcome

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16ZD005)
作者简介:柯华,副主任医师,Email:sx41853@sina.com

非小细胞肺癌属于肺癌常见的一种病情,其在肺癌中的患病率约为 85%,而肺腺癌又是非小细胞肺癌较为高发的病理类型之一[1-2]。目前,随着人们生活方式无规律、生活环境污染,使得肺腺癌患者愈来愈多,多数患者前来就诊时已发生转移,导致其丧失最佳手术机会[3-4]。恶性胸腔积液为肺腺癌进展期间最为常见的并发症之一,临床主要采取化疗方式治疗,但恶性胸腔积液易反复发作,导致患者整体治疗效果欠佳。国外临床研究结果表明,贝伐珠单抗与铂类化疗药物共同作用能够较好控制非鳞型非小细胞肺癌病情,且疗效已得到证实,而目前国内鲜有将贝伐珠单抗用于肺腺癌伴恶性胸腔积液的研究报道。本研究旨在观察贝伐珠单抗联合化疗对肺腺癌患者恶性胸腔积液的疗效及对患者安全性、血清肿瘤标志物水平的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 1 月至 2017 年 12 月于成都市第七人民医院住院治疗的 92 例肺腺癌患者为研究对象,所有参与患者均符合《中国常见恶性肿瘤诊断规范》[5] 中有关该病的诊断标准,且经影像学检查、病理学或细胞学检查确诊者。所有纳入研究者依据随机数字表法分为两组:治疗组(n = 46)和对照组(n = 46)。治疗组年龄范围 18 ~ 55 岁,年龄(45.3 ± 2.1)岁;卡氏功能评分范围 75 ~ 90 分,评分(83.1 ± 2.0)分;病程(5.20 ± 2.14)年。对照组年龄范围 19 ~ 56 岁,年龄(46.17 ± 2.04)岁;卡氏功能评分范围 74 ~ 89 分,评分(82.28 ± 2.07)分;病程(5.11 ± 2.09)年。两组患者主要临床基线资料结果比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。所有研究对象或家属均签署知情同意书,本研究方案经成都市第七人民医院医学伦理委员会审批且批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准者;(2)卡氏功能评分(KPS)不低于 60 分者;(3)近 1 年内不曾有化疗或放疗史者;(4)年龄超过 18 岁;(5)造血功能良好者;(6)对本研究无禁忌证者;(7)临床资料完整者。排除标准:(1)伴有心、肝、肾等严重器质性疾病者;(2)中途退出研究者;(3)存在高血脂、糖尿病等慢性疾病者;(4)依从性较差者;(5)预计生存期低于 3 个月者;(6)重症晚期肺腺癌者;(7)伴有发热或体温超过 38 ℃者。

1.3 方法 两组患者均首先给予常规化疗方案,具体方法为:注射用培美曲塞二钠(江苏豪森药业集团有限公司生产)500 mg/m^2;卡铂注射液(齐鲁制药有限公司生产)300 mg/m^2。治疗组在对照组用药方案上给予贝伐珠单抗注射液[瑞士,Roche Pharma (Schweiz) Ltd.] 15 mg/kg 持续治疗。21 d 为一个疗程,连续用药 6 个疗程,所有患者均于第 1 天静脉给药。

1.4 疗效判定标准及观察指标 (1)依据 WHO 实体瘤评价标准对两组患者恶性胸腔积液治疗效果进行评估,其中胸腔积液彻底消失,且持续时间长于 28 d 者为完全缓解(CR);胸腔积液体积较之前缩小 50%,且持续时间长于 28 d 者为部分缓解(PR);胸腔积液体积缩小少于 50%,或增大体积较之前未大于 25%,且持续时间长于 28 d 者为无变化(NC);患者体内胸腔积液体积较之前大于 25% 为进展(PD)。临床有效率 = (CR + PR)例数/总例数 × 100%。(2)采集两组患者治疗前后晨起空腹肘部静脉血 5 mL,并将血液标本置于离心机上经 3 500 r/min 离心分离 5 min 后分离血清,将其保存用于检测。测定并对比两组患者细胞角蛋白 19 片段(CK-19)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)以及癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物水平变化。收集两组患者治疗前后胸水样本 5 mL,并采用酶联免疫吸附法检测其胸水中血管内皮生长因子(VEGF)水平变化。(3)统计两组患者治疗前后 KPS 评分变化,同时记录治疗期间药物不良反应发生情况

1.5 统计学处理 使用 SPSS 20.0 软件对研究数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者恶性胸腔积液治疗效果比较 经过治疗,治疗组的恶性胸腔积液治疗效果较对照组显著升高,且两组间差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 治疗前两组患者血清肿瘤标志物各项指标水平经统计学比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。与治疗前相比,治疗后两组患者 CK-19、TSGF 以及 CEA 水平均明显降低,且治疗组显著低于对照组(P < 0.05)。见表 2。

表 1　两组患者恶性胸腔积液治疗效果比较

组别	例数	完全缓解（例）	部分缓解（例）	无变化（例）	进展（例）	临床有效［例(%)］
对照组	46	19	10	5	12	34(73.91)
治疗组	46	25	8	9	4	42(91.30)
χ^2 值						4.842
P 值						0.028

表 2　两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CK-19(μg/mL)	TSGF(μg/L)	CEA(μg/L)
对照组	46	治疗前	182.95 ± 5.22	95.12 ± 8.60	123.17 ± 8.13
		治疗后	148.21 ± 6.33	77.13 ± 6.93	118.06 ± 5.11
配对 t 值, P 值			20.833, <0.001	23.065, <0.001	2.490, 0.017
治疗组	46	治疗前	184.33 ± 8.19	95.44 ± 8.58	122.53 ± 7.48
		治疗后	119.88 ± 10.95	54.28 ± 7.24	90.64 ± 7.46
配对 t 值, P 值			23.276, <0.001	32.014, <0.001	21.394, <0.001
两组比较		治疗前	0.964, 0.338	0.179, 0.858	0.393, 0.695
(成组 t 值, P 值)		治疗后	15.192, <0.001	15.463, <0.001	20.567, <0.001

注:CK-19 为细胞角蛋白 19 片段;TSGF 为肿瘤特异性生长因子;CEA 为癌胚抗原

2.3　两组患者治疗前后胸水 VEGF 和 KPS 评分比较　治疗前两组患者胸水 VEGF 和 KPS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者 KPS 评分明显升高,且治疗组显著高于对照组($P < 0.05$),胸水 VEGF 水平明显降低,且治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3　两组患者治疗前后胸水 VEGF 和 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	胸水 VEGF(pg/mL)	KPS(分)
对照组	46	治疗前	380.26 ± 30.09	67.83 ± 6.02
		治疗后	149.52 ± 22.03	75.04 ± 8.25
配对 t 值, P 值			56.011, <0.001	8.373, <0.001
治疗组	46	治疗前	380.55 ± 33.17	67.95 ± 5.44
		治疗后	71.44 ± 18.24	83.28 ± 9.17
配对 t 值, P 值			54.710, <0.001	8.345, <0.001
两组比较		治疗前	0.044, 0.965	0.100, 0.921
(成组 t 值, P 值)		治疗后	18.516, <0.001	4.531, <0.001

注:VEGF 为血管内皮生长因子;KPS 为卡氏功能评分

2.4　两组患者治疗期间药物不良反应发生情况　治疗期间两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组患者均未出现 4 级不良反应,所有不良反应均经对症治疗后明显缓解。见表 4。

表 4　两组患者治疗期间药物不良反应发生情况

组别	例数	消化道反应（例）	白细胞减少（例）	发热（例）	胸痛（例）	总发生［例(%)］
对照组	46	4	2	3	1	10(21.74)
治疗组	46	3	1	2	2	8(17.39)
χ^2 值						0.276
P 值						0.599

3　讨论

据报道[6-8],肺癌是全球发病率较高的一种恶性肿瘤疾病,而肺腺癌的患病率可达 50%,且呈现逐年升高现象。恶性胸腔积液是肺腺癌最为常见的一种并发症,其形成的主要原因为:(1)肿瘤细胞的分泌功能作用异常或是体内的肿瘤直接侵袭胸膜造成渗出体液异常增多,进一步增加毛细血管的通透性而促使血管生成[9];(2)肿瘤的压迫使水、蛋白质等吸收不畅,进而发生液体潴留浆膜腔现象。胸腔积液的产生不仅可以影响患者心理状态,甚者能够降低其后期生存质量。有学者报道[10-11],单纯采用化疗治疗肺腺癌合并恶性胸腔积液整体效果不佳,仅有 40% 左右的患者临床症状有所改善,故采用有效方式控制胸腔积液的发生发展是提高患者生存质量、延长其生存周期的关键。

临床研究报道[12-14],血管内皮生长因子在乳腺癌、肺癌等较多种恶性肿瘤疾病诱发的恶性胸腔积液中均异常表达,其主要是通过破坏机体内皮细胞连接等方式以提高血管通透性。贝伐珠单抗是现阶段国际上批准上市的第一个血管内皮细胞生长因子抑制剂,可同人体 VEGF 相结合,抑制肿瘤生长、转移作用。同时贝伐珠单抗在同人 VEGF 结合期间,不会发生蛋白质等大分子物质从肿瘤血管中渗出现象,能够较好地改善肿瘤血管结构,有利于提高化疗药物治疗效果[15]。由于肺腺癌伴恶性胸腔积液患者需要长时间化疗,而血液学毒性以及神经毒性可抑制治疗效果的进一步提升,尽管采用新药培美曲塞治疗,但该疗法同样可增加毒性,使得延长化疗不能较好改善患者生存期。研究表明[16-17],贝伐珠单抗能够抑制十余种类型恶性肿瘤细胞的生长,并可治疗恶性肿瘤积液。本研究对肺腺癌伴恶性肿瘤积液患者给予贝伐珠单抗联合化疗,结果显示治疗组的恶性胸腔积液治疗效果较对照组显著升高,且两组间差异显著,同时治疗期间两组不良反应发生率差异无统计学意义。说明对肺腺癌伴恶性肿瘤积液

患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗可明显减少胸腔积液,且安全可靠,同相关报道结果[18]相似。可能是在培美曲塞化疗基础上,贝伐珠单抗可利用其自身生物效应更好抑制肿瘤血管生成,并进一步提高化疗效果。CK-19、TSGF 以及 CEA 作为肺腺癌的血清学标志物,均具有较高的敏感度,且与病情严重程度呈正相关[19]。本研究结果显示,与治疗前相比,治疗后两组患者 CK-19、TSGF 以及 CEA 水平均明显降低,且治疗组显著低于对照组,同时治疗后两组患者 KPS 评分明显升高,治疗组显著高于对照组,胸水 VEGF 水平明显降低,治疗组显著低于对照组。说明对肺腺癌伴恶性肿瘤胸腔积液患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗方式能够有效降低血清 CK-19、TSGF、CEA 水平以及胸水中 VEGF 水平,提高其生活质量。但本研究纳入肺腺癌伴恶性胸腔积液患者例数相对偏少,缺乏多中心大规模研究,有待后续大样本量长时间的深入研究。

综上所述,对肺腺癌合并恶性胸腔积液患者在常规化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗可明显改善其临床症状,降低胸水中 VEGF 水平,且无严重不良反应,效果佳。

参考文献

[1] JIWNANI S, KARIMUNDACKAL G, PRAMESH C S. Management of lung cancer[J]. Bmj Brit Med J, 2016, 44(4): 244-248.

[2] LABBE C, ANDERSON M, SIMARD S, et al. Wait times for diagnosis and treatment of lung cancer: a single centre experience[J]. Curr Oncol, 2016, 24(6): 367.

[3] 马会芳,陆士新,张伟杰,等. 恩度/贝伐单抗联合紫杉醇加铂类治疗晚期肺腺癌近期疗效对比观察[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(1): 62-64.

[4] 唐纯丽,陈小波,谢佳星,等. 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[J]. 新医学, 2016, 47(2): 109-112.

[5] 中华人民共和国卫生部. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 80-90.

[6] TAN D S, YOM S S, TSAO M S, et al. The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016[J]. JTO, 2016, 11(7): 946-963.

[7] SHI Y, LI J, ZHANG S, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland China subset analysis of the PIONEER study[J/OL]. Plos One, 2015, 10(11): e0143515[2018-11-01]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599344. DOI: 10.1371/journal.pone.0143515.

[8] 熊志成,刘洋,孙鑫,等. 奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗伴 EGFR T790M 突变肺腺癌的疗效与机制研究[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(15): 744-749.

[9] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. Epidemiology of lung cancer in China[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(2): 209-215.

[10] 齐晓光,祁春艳,秦博宇,等. 贝伐珠单抗联合厄洛替尼治疗突变阳性肺腺癌 1 例[J]. 河北医药, 2016, 8(3): 477-478.

[11] AHRENDT S A, DECKER P A, ALAWI E A, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung[J]. Cancer, 2015, 92(6): 1525-1530.

[12] 黄芳,姜达,李颖,等. 晚期肺腺癌化疗方案的优化[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(7): 687-692.

[13] STELLMAN S D, MUSCAT J E, THOMPSON S, et al. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking[J]. Cancer, 2015, 80(3): 382-388.

[14] ISLAMI F, TORRE L A, JEMAL A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence[J]. Transl Cancer Res, 2015, 4(4): 327.

[15] NEUGUT A I, MURRAY T, SANTOS J, et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers[J]. Cancer, 2015, 73(6): 1615-1620.

[16] HONG Q, WU G M, QIAN G, et al. Prevention and management of lung cancer in China[J]. Cancer, 2015, 121(S17): 3080-3088.

[17] 张松亮,徐鹏飞,袁成,等. 贝伐珠单抗联合培美曲塞加卡铂新辅助化疗方案对Ⅲa 期肺腺癌手术安全性的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(6): 365-368.

[18] 潘绵顺,李勇,邱书珺,等. SRT 联合贝伐珠单抗治疗肺腺癌脑转移瘤的疗效评估[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(8): 880-883.

[19] 吴申,周强,周春苗,等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期肺腺癌[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(3): 221-225.

(收稿日期:2018-12-03)