

# 培美曲塞与贝伐珠单抗治疗老年肺腺癌患者的效果与安全性评价

赵天祥, 黄世明, 吴共国, 陈卫仙, 朱俊, 陈善明

(浙江建德市第二人民医院肿瘤科, 311604)

**【摘要】 目的** 评价培美曲塞与贝伐珠单抗治疗老年肺腺癌患者的疗效与安全性。**方法** 选取本院 2019 年 1 月到 2020 年 1 月诊治的 88 例老年肺腺癌患者, 根据不同治疗方案分为对照组与观察组, 每组 44 例; 两组均予以铂类方案化疗, 同时对照组予以培美曲塞治疗 (静滴, 500 mg/m<sup>2</sup>, 治疗后第 1 天), 观察组予以培美曲塞与贝伐珠单抗治疗 (静滴培美曲塞, 500 mg/m<sup>2</sup>, 治疗后第 1 天; 静滴贝伐珠单抗, 7.5 mg/kg, 治疗后第 1 天); 治疗后对比两组的临床疗效、生命质量 (QLQ-C30 评分)、肿瘤标志物 (肿瘤特异性生长因子、癌胚抗原、细胞角蛋白 19) 以及不良反应发生情况 (疲劳、脱发、血糖升高、转氨酶升高)。**结果** 观察组的局部控制率与总有效率 (63.6%、81.8%) 均高于对照组 (40.9%、61.4%),  $P < 0.05$ ; 观察组治疗后 QLQ-C30 问卷的整体功能评分  $[(65.9 \pm 6.1) \text{ 分}]$  高于对照组  $[(54.7 \pm 5.4) \text{ 分}]$ , 且特异症状评分  $[(17.8 \pm 3.9) \text{ 分}]$  低于对照组  $[(25.3 \pm 3.2) \text{ 分}]$ ,  $P < 0.05$ ; 观察组治疗后的肿瘤特异性生长因子、癌胚抗原、细胞角蛋白 19  $[(60.7 \pm 12.1) \mu\text{g/L}, (92.6 \pm 8.8) \mu\text{g/L}, (124.7 \pm 10.2) \mu\text{g/mL}]$  均低于对照组  $[(79.4 \pm 10.5) \mu\text{g/L}, (112.8 \pm 11.3) \mu\text{g/L}, (149.2 \pm 7.8) \mu\text{g/mL}]$ ,  $P < 0.05$ ; 观察组的不良反应发生率 (31.8%) 与对照组 (27.3%) 相当,  $P > 0.05$ 。**结论** 培美曲塞与贝伐珠单抗治疗老年肺腺癌患者的总有效率高, 可明显改善患者的生命质量, 降低肿瘤标志物水平; 与单纯培美曲塞治疗不良反应相当。

**【关键词】** 肺腺癌; 培美曲塞; 贝伐单抗; 治疗结果; 老年人

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.04.018

**Efficacy and safety of pemetrexed and bevacizumab in the treatment of elderly patients with lung adenocarcinoma** Zhao Tianxiang, Huang Shiming, Wu Gongguo, Chen Weixian, Zhu Jun, Chen Shanming (Department of Oncology, the Second Hospital of Jiande City, Jiande 311604, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of pemetrexed and bevacizumab in the treatment of elderly patients with lung adenocarcinoma, in order to explore the effective treatment of the disease. **Methods** 88 elderly patients with lung adenocarcinoma diagnosed and treated in our hospital from January 2019 to January 2020 were divided into control group and observation group according to different treatment plans, 44 cases in each group; both groups were treated with platinum chemotherapy, while the control group was treated with pemetrexed (intravenous drip, 500 mg/m<sup>2</sup>, d1), and the observation group was treated with pemetrexed and bevacizumab (intravenous drip pemetrexed, 500mg/m<sup>2</sup>, d1) After treatment, the clinical efficacy, quality of life (QLQ-C30 score), tumor markers (tumor specific growth factor, carcinoembryonic antigen, cytokeratin 19) and adverse reactions (fatigue, hair loss, blood glucose rise, transaminase rise) were compared between the two groups. **Results** The local control rate and total effective rate (63.6%, 81.8%) in the observation group were higher than those in the control group (40.9%, 61.4%),  $P < 0.05$ ; the overall function score (65.9 ± 6.1) in the observation group after treatment was higher than that in the control group (54.7 ± 5.4), and the specific symptom score (17.8 ± 3.9) was lower than that in the control group (25.3 ± 3.2),  $P < 0.05$ ; the tumor specific growth factor, carcinoembryonic antigen, cytokeratin 19  $[(60.7 \pm 12.1) \mu\text{g/L}, (92.6 \pm 8.8) \mu\text{g/L}, (124.7 \pm 10.2) \mu\text{g/mL}]$  in the observation group were lower than those in the control group  $[(79.4 \pm 10.5) \mu\text{g/L}, (112.8 \pm 11.3) \mu\text{g/L}, (149.2 \pm 7.8) \mu\text{g/mL}]$ ,  $P < 0.05$ ; the incidence of adverse reactions in the observation group (31.8%) was similar to that in the control group (27.3%),  $P > 0.05$ . **Conclusion** Compared with pemetrexed alone, pemetrexed and bevacizumab can improve the quality of life and reduce the level of tumor markers in the

基金项目: 浙江省杭州市科技发展计划项目 (2018NY04)

作者简介: 赵天祥, 主治医师, Email: 17817445@qq.com

elderly patients with lung adenocarcinoma, which has similar adverse reactions. The clinical efficacy and safety are higher, and it is worth carrying out.

[**Keywords**] Adenocarcinoma of lung; Pemetrexed; Bevacizumab; Treatment outcome; Aged

肺癌为临床常见的恶性肿瘤,肺腺癌是肺癌的主要类型之一<sup>[1]</sup>。由于该病的初期症状不明显,大多数患者就诊时已是晚期,预后较差,死亡率高<sup>[2]</sup>。针对肺腺癌的治疗,一般采取以化疗为主的综合疗法,但效果不佳,以铂类为基础的联合化疗的有效率不高<sup>[3]</sup>。近年来,随着靶向药物治疗研究的不断深入,其在肺腺癌治疗中的疗效与安全性得到了认可<sup>[4]</sup>。本研究为了进一步探讨老年肺腺癌患者的有效疗法,对本院 88 例患者的病历资料进行分析,并对比培美曲塞治疗与培美曲塞联合贝伐珠单抗治疗的效果差异。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取本院 2019 年 1 月到 2020 年 1 月诊治的 88 例老年肺腺癌患者,根据不同治疗方案分为对照组与观察组,每组 44 例。对照组:男 23 例,女 21 例;年龄范围 60~86 岁,年龄(70.5±3.7)岁。观察组:男 24 例,女 20 例;年龄范围 60~85 岁,年龄(70.7±3.6)岁。两组一般资料具有可比性, $P>0.05$ 。

#### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄≥60 岁;②经影像学检查、病理结果等确诊,临床上出现一定程度的呼吸困难、胸闷、吐血等症状;③对研究知情且同意。排除标准:①血液传染性疾病;②全身免疫性疾病;③严重器官功能不全;④精神疾病;⑤对本研究药物过敏。

#### 1.3 方法

两组基础治疗:均予以铂类方案化疗,即静滴顺铂(齐鲁制药有限公司产)75 mg/kg,治疗后第 1 天至第 2 天或治疗后第 1 天至第 3 天;或静滴卡铂(昆明贵研药业有限公司产),AUC 为 5,治疗后第 1 天;或静滴奈达铂(江苏奥赛康药业有限公司产)80 mg/m<sup>2</sup>,治疗后第 1 天/治疗后第 1 天至第 3 天。

对照组:在基础治疗同时予以培美曲塞(南京医药股份有限公司产)治疗,静滴,500 mg/m<sup>2</sup>,治疗后第 1 天。

观察组:在基础治疗同时予以培美曲塞与贝伐珠单抗治疗,培美曲塞用法用量同对照组,贝伐珠单抗[Roche Pharma (Switzerland) Ltd. 产,瑞士]静滴,7.5 mg/kg,治疗后第 1 天。

两组均采用 3 周方案,即每 21 天给药 1 次,治

疗 6 次后进行疗效评价;治疗前均提前至少 5 d 开始口服多维元素片(惠氏制药有限公司产),直至最后 1 次化疗结束;初次化疗前肌注维生素 B<sub>12</sub>(山东方明药业集团产),1 mg/次,每 3 周重复 1 次;培美曲塞使用前 1 天、当日、第 2 天均口服地塞米松(广东华南药业集团有限公司产),4 mg/次,2 次/d,常规预处理以防过敏。治疗期间每周监测血常规,每月复查胸部 CT,评价病灶变化情况。

#### 1.4 观察指标

(1)临床疗效:①完全缓解为肿瘤彻底消失;②部分缓解为肿瘤直径缩小 50% 以上;③稳定为肿瘤直径变化小于 25%;④进展为肿瘤直径增大 25% 以上;局部控制率=(完全缓解+部分缓解)/ $n\times 100\%$ ;总有效率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/ $n\times 100\%$ <sup>[5]</sup>。(2)生命质量:以肿瘤生命质量核心问卷(QLQ-C30)展开评估,该问卷主要分为整体功能和特异症状两大部分,整体功能模块的评价内容包括躯体、角色、情绪、认知、社会 5 个项目,满分 100 分,得分越高提示生命质量越佳;特异症状模块的评价内容包括疲劳、恶心呕吐、疼痛、气促、睡眠障碍、食欲不佳、便秘、腹泻 8 个项目,得分越低提示症状越轻微<sup>[6]</sup>。(3)肿瘤标志物:包括肿瘤特异性生长因子、癌胚抗原、细胞角蛋白 19。(4)不良反应发生情况:包括疲劳、脱发、血糖升高、转氨酶升高。

#### 1.5 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行成组  $t$  检验,组内前后比较行配对  $t$  检验;计数资料以例数及%表示,采用 $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 临床疗效对比

观察组的局部控制率与总有效率均高于对照组, $P<0.05$ 。见表 1。

| 组别         | 例数 | 完全缓解<br>(例) | 部分缓解<br>(例) | 稳定<br>(例) | 进展<br>(例) | 局部控制<br>[例(%)] | 总有效<br>[例(%)] |
|------------|----|-------------|-------------|-----------|-----------|----------------|---------------|
| 对照组        | 44 | 3           | 15          | 9         | 17        | 18(40.9)       | 27(61.4)      |
| 观察组        | 44 | 7           | 21          | 8         | 8         | 28(63.6)       | 36(81.8)      |
| $\chi^2$ 值 |    |             |             |           |           | 4.555          | 4.526         |
| $P$ 值      |    |             |             |           |           | 0.033          | 0.033         |

表 2 两组老年肺腺癌患者 QLQ-C30 评分对照表(  $\bar{x} \pm s$ , 分)

| 组别         | 例数 | 整体功能评分     |            |            |            | 特异症状评分     |            |            |            |
|------------|----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |    | 治疗前        | 治疗后        | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 治疗前        | 治疗后        | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 对照组        | 44 | 47.3 ± 6.4 | 54.7 ± 5.4 | 3.362      | 0.002      | 31.7 ± 4.0 | 25.3 ± 3.2 | 5.815      | <0.001     |
| 观察组        | 44 | 47.0 ± 6.6 | 65.9 ± 6.1 | 21.994     | <0.001     | 31.5 ± 4.3 | 17.8 ± 3.9 | 15.943     | <0.001     |
| <i>t</i> 值 |    | 0.216      | 9.119      |            |            | 0.226      | 9.862      |            |            |
| <i>P</i> 值 |    | 0.829      | <0.001     |            |            | 0.822      | <0.001     |            |            |

表 3 两组老年肺腺癌患者治疗前后肿瘤标志物情况(  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别         | 例数 | 肿瘤特异性生长因子( $\mu\text{g/L}$ ) |             |            |            | 癌胚抗原( $\mu\text{g/L}$ ) |              |            |            | 细胞角蛋白 19( $\mu\text{g/mL}$ ) |              |            |            |
|------------|----|------------------------------|-------------|------------|------------|-------------------------|--------------|------------|------------|------------------------------|--------------|------------|------------|
|            |    | 治疗前                          | 治疗后         | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 治疗前                     | 治疗后          | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 治疗前                          | 治疗后          | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 对照组        | 44 | 96.3 ± 8.1                   | 79.4 ± 10.5 | 5.550      | <0.001     | 129.6 ± 14.5            | 112.8 ± 11.3 | 8.017      | <0.001     | 176.1 ± 6.9                  | 149.2 ± 7.8  | 17.667     | <0.001     |
| 观察组        | 44 | 96.7 ± 8.0                   | 60.7 ± 12.1 | 9.629      | <0.001     | 130.0 ± 14.3            | 92.6 ± 8.8   | 27.262     | <0.001     | 176.5 ± 6.8                  | 124.7 ± 10.2 | 45.211     | <0.001     |
| <i>t</i> 值 |    | 0.233                        | 7.743       |            |            | 0.130                   | 9.355        |            |            | 0.274                        | 12.656       |            |            |
| <i>P</i> 值 |    | 0.816                        | <0.001      |            |            | 0.897                   | <0.001       |            |            | 0.785                        | <0.001       |            |            |

2.2 生命质量对比 观察组治疗后 QLQ-C30 问卷的整体功能评分高于对照组,且特异症状评分低于对照组,  $P < 0.05$ 。见表 2。

2.3 肿瘤标志物对比 观察组治疗后的肿瘤标志物水平低于对照组,  $P < 0.05$ 。见表 3。

2.4 不良反应发生情况对比 观察组的不良反应发生率与对照组相当,  $P > 0.05$ 。见表 4。

表 4 两组老年肺腺癌患者不良反应发生情况

| 组别  | 例数 | 疲劳<br>(例) | 脱发<br>(例) | 血糖升高<br>(例) | 转氨酶升高<br>(例) | 总发生数<br>[例(%)] |
|-----|----|-----------|-----------|-------------|--------------|----------------|
| 对照组 | 44 | 4         | 2         | 3           | 3            | 12(27.3)       |
| 观察组 | 44 | 4         | 3         | 3           | 4            | 14(31.8)       |

注:两组不良反应发生率比较,  $\chi^2 = 0.218, P = 0.640$

3 讨论

对于老年肺腺癌患者而言,若不积极进行治疗,生存期极短,5 年生存期只有 15%<sup>[7]</sup>。放化疗在一定程度上延长了患者的生存期,其中铂类方案化疗可干扰细胞代谢,抑制 DNA 复制及细胞分裂,以此达到消除肿瘤细胞的治疗效果,对不同时期的肺腺癌均有一定的疗效<sup>[8-9]</sup>。但值得一提的是,化疗药物的客观缓解率低、缺乏靶向性,患者极易出现不良反应,常见如肾受损、骨髓抑制、免疫抑制等,这在一定程度上降低了患者的耐受性,也影响了治疗效果<sup>[10]</sup>。因此,探讨一种提高老年肺腺癌临床疗效且安全性高的治疗方案,成为医学界的研究重点。

近年来,随着医学分子生物学的不断发展,研究

人们对肿瘤发病机制的认识越来越清晰,分子靶向治疗成为临床治疗老年肺腺癌的新手段,且经临床实践证实其疗效确切<sup>[11]</sup>。培美曲塞属于细胞毒类药物,也是一种抗叶酸制剂,具有极强的抗肿瘤活性,可对多个叶酸依赖酶产生抑制作用,如二氢叶酸还原酶等,其作用机制为破坏细胞内叶酸的正常代谢,使细胞无法复制,进而抑制肿瘤生长<sup>[12-14]</sup>。贝伐珠单抗属于单克隆抗体,可抑制血管内皮生长因子与其受体结合,以此达到退化肿瘤新生血管、抑制血管再生的作用,因此能有效抑制肿瘤的生长与转移<sup>[15-17]</sup>。将两种药物联合用于治疗老年肺腺癌,可有效发挥其协同作用,提高患者对化疗的耐受性,并提升临床疗效,改善患者预后<sup>[18]</sup>。

本研究结果显示,观察组的局部控制率与总有效率分别为 63.6%、81.8%,与肖云华等<sup>[19]</sup>报道的总体缓解构成比(63.7%)、总有效构成比(81.3%)相近,且均明显高于对照组,提示观察组的临床疗效优于对照组。生命质量是评估肿瘤患者预后的重要指标,本研究结果显示,观察组 QLQ-C30 问卷的整体功能评分高于对照组,且特异症状评分低于对照组,提示观察组患者的整体功能明显改善,且特异症状明显减轻,由此证实,贝伐珠单抗对提高老年肺腺癌患者的生命质量具有一定的疗效。肿瘤特异性生长因子、癌胚抗原、细胞角蛋白 19 等肿瘤标志物是临床诊断肺腺癌以及评估肺腺癌疗效的主要参考指标。本研究发现,观察组治疗后的肿瘤标志物水平均低于对照组,提示联合贝伐珠单抗治疗可发挥更

好的疗效,分析原因,与贝伐珠单抗可改善肿瘤血管结构,增强化疗药物运送至病灶组织有关<sup>[20]</sup>。安全性方面,观察组的不良反应发生率与对照组相近,提示联合贝伐珠单抗治疗该病不会新增副作用,具有一定的安全性。

综上所述,培美曲塞与贝伐珠单抗治疗老年肺腺癌患者的总有效率高,可明显改善患者的生命质量,降低肿瘤标志物水平,与单纯培美曲塞治疗相比不新增不良反应,临床疗效与安全性均较高。

### 参考文献

- [1] 刘凌枫,耿一超,欧阳伟伟,等. 基于倾向性评分匹配法比较培美曲塞或多西他赛联合顺铂治疗Ⅳ期肺腺癌的临床疗效[J]. 中国癌症防治杂志,2018,10(4):290-294.
- [2] 张伟萍,应海峰,尤匡掌,等. 培美曲塞注射剂联合卡铂注射液治疗表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂耐药后晚期肺腺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(19):2262-2265.
- [3] 曹云堡,胡强. 培美曲塞联合固本消癥方治疗吉非替尼或二线化疗失败后老年肺腺癌的疗效及对生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(27):3029-3032.
- [4] 刘相良,纪伟,李理,等. 盐酸厄洛替尼片及耐药后化疗联合贝伐珠单抗注射液治疗肺腺癌1例报告并文献复习[J]. 吉林大学学报(医学版),2017,43(5):1019-1024.
- [5] 唐纯丽,陈小波,谢佳星,等. 小剂量贝伐珠单抗联合培美曲塞治疗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.
- [6] 陈莉,刘道兰. 中晚期肺癌化疗患者症状群情况及其对患者日常生活中晚期肺癌化疗患者症状群情况及其对患者日常生活、生命质量的影响及干预对策[J]. 癌症进展,2019,17(12):1477-1480.
- [7] 杜风华,闵旭红,梅晓冬. 肺腺癌靶向治疗药物的应用及耐药机制[J]. 临床肺科杂志,2018,23(1):168-172.
- [8] 张克斌,李晓莹,杜杰,等. 培美曲塞联合奈达铂或顺铂治疗晚期肺腺癌的安全性的前瞻性临床研究——不良反应及毒副作用[J]. 系统医学,2019,4(20):20-25.
- [9] 顾玉琴,华燕艳,李杰. 培美曲塞联合PC化疗方案治

疗晚期肺腺癌的效果及对血清癌胚抗原和半乳糖凝集素1水平的影响[J]. 中国医药,2018,13(12):1826-1829.

- [10] 罗娟,李嵘,黄春梅,等. 培美曲塞二钠联合顺铂治疗晚期肺腺癌的疗效及对血清CYFRA21-1、CA125、CEA的影响[J]. 河北医学,2019,25(5):747-751.
- [11] 汤志谋,童波,王凌. EGFR-TKIs和培美曲塞序贯联合治疗与单药治疗EGFR-TKIs后缓慢进展晚期肺腺癌的疗效比较[J]. 实用癌症杂志,2019,34(12):1987-1990,2000.
- [12] 叶玉兰,刘单,邓述恺. 塞来昔布联合培美曲塞对人肺腺癌A549细胞株增殖、凋亡及PI3K/AKT信号通路相关蛋白的影响[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(7):18-23.
- [13] 白丽艳,韩军,王冬梅,等. 晚期肺腺癌胸苷酸合成酶和亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与培美曲塞化疗的临床效果[J]. 实用医学杂志,2019,35(4):520-524.
- [14] 王建芳,刘建江,孙彩萍,等. EGFR突变阴性肺腺癌寡转移培美曲塞联合顺铂同步化放疗序贯培美曲塞维持治疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(22):1588-1592.
- [15] 张倩,王伟,徐春华. 贝伐珠单抗联合培美曲塞/顺铂方案一线治疗EGFR野生型晚期肺腺癌的效果分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2019,24(4):359-363.
- [16] 李斯南,朱述阳,罗涛,等. 贝伐珠单抗联合培美曲塞加卡铂新辅助化疗方案对Ⅲa期肺腺癌手术安全的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(4):126-127.
- [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] 杨俊红,王洪海,李志英. 贝伐单抗联合培美曲塞和顺铂化疗方案治疗晚期肺腺癌的疗效及安全性[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(9):1220-1222.
- [19] 肖云华,李宝秀. 贝伐珠单抗联合培美曲塞及卡铂治疗晚期肺腺癌患者93例[J]. 现代医药卫生,2018,34(19):3028-3031.
- [20] 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:2020-03-17)