

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.012

重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期肺腺癌患者的疗效及安全性

袁 亮¹, 胡 勇²

陕西省汉中市中心医院:1. 肿瘤内科;2. 放疗科, 陕西汉中 723000

摘 要:**目的** 探讨重组人血管内皮抑制素联合化疗(培美曲塞+顺铂)治疗晚期肺腺癌的临床疗效,以及患者血清肿瘤标志物的变化及不良反应发生情况。**方法** 选取汉中市中心医院肿瘤内科 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 76 例驱动基因阴性的晚期肺腺癌患者作为研究对象,36 例对照组患者单纯采用化疗(培美曲塞+顺铂)进行治疗,40 例试验组患者采用重组人血管内皮抑制素+化疗(培美曲塞+顺铂)进行治疗,对比两组患者临床疗效[客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)]和疾病无进展生存期(PFS)、治疗后血清肿瘤标志物水平及不良反应发生情况。**结果** 试验组及对照组患者 ORR 分别为 50.0%和 27.8%,DCR 分别为 87.5%和 66.7%,差异有统计学意义($\chi^2=3.916, 4.736, P<0.05$)。试验组患者的 PFS 为(7.537±0.334)个月,显著高于对照组患者的(5.535±0.373)个月($t=14.187, P<0.05$)。治疗后试验组患者糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期肺腺癌疗效显著,可延长患者 PFS,降低肿瘤标志物水平,安全性良好,值得临床推广。

关键词:重组人血管内皮抑制素; 化疗; 肺腺癌; 安全性

中图法分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)02-0186-04

Efficacy and safety evaluation of endostar combined with chemotherapy for treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma

YUAN Liang¹, HU Yong²

1. Department of Medical Oncology; 2. Department of Radiation Oncology, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy, the changes of tumor markers and adverse reactions of endostar combined with chemotherapy (Pemetrexed Disodium+Cisplatin) for treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 76 patients with advanced lung adenocarcinoma who were treated in department of medical oncology of Hanzhong Central Hospital from January 2017 to January 2019 were enrolled in the study. Totally 36 patients in the control group who only accepted chemotherapy (Pemetrexed Disodium+Cisplatin), and 40 patients in the experimental group were treated with endostar combined with chemotherapy. The clinical efficacy [objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR)] and progression-free survival (PFS), serum tumor marker levels after treatment and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The ORR and DCR of experimental group were 50.0% and 87.5%, the ORR and DCR of control group were 27.8% and 66.7%, differences between the two groups were statistically significant ($\chi^2=3.916$ and $4.736, P<0.05$). The PFS of experimental group was (7.537±0.334) months, which was higher than that of control group [(5.535±0.373) months], the difference between the two groups was statistically significant ($t=14.187, P<0.05$). The levels of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) after treatment of experimental group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The adverse reactions between the two groups had no statistically significance ($P>0.05$). **Conclusion** Endostar combined with chemotherapy for treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma has good effect, which could significantly prolong the PFS, reduce the levels of serum tumor markers, as well as has better safety, which is worthy of promotion.

Key words: endostar; chemotherapy; lung adenocarcinoma; safety

作者简介:袁亮,男,主治医师,主要从事肿瘤学方面的研究。
本文引用格式:袁亮,胡勇. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期肺腺癌患者的疗效及安全性[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 186-188.

2019 年 1 月,国家癌症中心(NCC)发布了最新一期的全国癌症统计数据,显示恶性肿瘤发病率随年龄增加而上升,40 岁以后快速升高,发病人数主要集中在 60 岁以上,其中肺癌位居我国恶性肿瘤首位,约占全球 1/3,肺癌病死率在所有恶性肿瘤中最高,高达 26%^[1]。目前根据肺癌组织病理类型可分为两大类,分别是小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),其中 NSCLC 占比达 85%,NSCLC 又可分为腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌、类癌等,其中腺癌和鳞癌约占 NSCLC 的 70%^[2]。由于大多数肺癌患者初期症状不明显,检查不及时,导致绝大部分患者在明确诊断时已属于晚期,错失早期手术治疗机会,故我国肺癌 5 年生存率较低,仅为 15.6%,其中晚期肺癌的 5 年生存率仅为 1%~2%^[3]。鉴于肺癌具有高发病率和病死率,因此,寻找合适、有效的抗肿瘤方案具有重要的意义。目前指南推荐驱动基因阴性[表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)及 ROS1 未突变]的晚期 NSCLC 患者一线使用化疗或者化疗+抗血管生成药物治疗^[4]。重组人血管内皮抑制素是我国自主研发的治疗晚期 NSCLC 的一线用药^[5-6]。本文通过对 76 例晚期肺腺癌患者采用重组人血管内皮抑制素联合化疗进行治疗,探讨其对肺腺癌的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院肿瘤内科 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 76 例驱动基因阴性的晚期肺腺癌患者作为研究对象,随机分成两组。对照组 36 例,其中男 23 例,女 13 例;年龄 45~80 岁,平均(58.56±7.69)岁。试验组 40 例,其中男 26 例,女 14 例;年龄 45~80 岁,平均(59.90±8.04)岁;两组患者的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合肺腺癌的病理诊断标准;(2)驱动基因阴性,即 EGFR、ALK 及 ROS1 基因检测未突变患者;(3)临床分期为Ⅳ期的肺腺癌患者;(4)卡式功能状态评分(KPS 评分)≥60 分;(5)预计生存期≥3 个月。排除标准:(1)合并其他部位肿瘤者;(2)不能耐受化疗或有化疗禁忌证。

1.2 方法 对照组患者单纯采用化疗(培美曲塞+顺铂)进行治疗,用法为静脉滴注培美曲塞(江苏豪森药业集团有限公司,规格:每支 0.2 g),500 mg/m²,第 1 天;静脉滴注顺铂,75 mg/m²,第 1 天。21 d 为 1 个治疗周期。

试验组患者采用重组人血管内皮抑制素+化疗(培美曲塞+顺铂)进行治疗。静脉滴注重组人血管内皮抑制素(山东先声麦得津生物制药有限公司,规格:15 mg×3 mL);取 7.5 mg 加入 500 mL 生理盐水中,1 次/天,使用 2 周暂停 1 周,即 21 d 为 1 个治疗周期。所有患者治疗 2 个周期后进行疗效评估,如病情进展者不再进行后续临床观察。试验组及对照组

均给予 4 个周期的治疗。随后进行定期复查。

1.3 评价标准 对比两组患者临床疗效和疾病无进展生存期(PFS)以及治疗前后血清肿瘤标志物水平。(1)临床疗效在治疗 2 个周期后进行评估,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。CR 为靶病灶消失,未见新病灶产生,且持续时间大于或等于 4 周。PR 为靶病灶减少大于或等于 30%,且持续时间大于或等于 4 周。SD 为靶病灶未见缩小,也未见增大。PD 为靶病灶增加大于或等于 20%或新病灶产生。观察客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR), $ORR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。 $DCR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数} + SD \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。(2)PFS:对所有有效患者随访 12 个月,记录患者 PFS。(3)血清肿瘤标志物:检测两组患者治疗 4 个周期前后糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)水平的变化情况。

1.4 不良反应 记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。按照通用不良事件术语 4.0 版(CTC v4.0)评价不良反应,分为 0~Ⅳ级。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,组间比较采用 Log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 试验组 CR 共 2 例(5.0%),PR 共 18 例(45.0%),SD 共 15 例(37.5%),PD 共 5 例(12.5%),ORR 为 50.0%,DCR 为 87.5%。对照组无 CR 患者,PR 共 10 例(27.8%),SD 共 14 例(38.9%),PD 共 12 例(33.3%),ORR 为 27.8%,DCR 为 66.7%。试验组 ORR 及 DCR 显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.916, 4.736, P<0.05$),见表 1。

表 1 试验组与对照组疗效对比[n(%)]					
组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD
试验组	40	2(5.0)	18(45.0)	15(37.5)	5(12.5)
对照组	36	0(0.0)	10(27.8)	14(38.9)	12(33.3)

2.2 两组 PFS 比较 两组患者随访 12 个月后,试验组 PFS 为(7.537±0.334)个月,对照组 PFS 为(5.535±0.373)个月,试验组 PFS 较对照组 PFS 明显延长,差异有统计学意义($t=14.187, P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后肿瘤标志物水平变化情况对比 治疗 4 个周期后,试验组血清中 CEA、CYFRA21-1、CA125 水平较对照组明显降低,差异均有统计学意义

($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组不良反应发生情况对比 试验组与对照组 不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 治疗前后患者血清 CEA、CYFRA21-1、CA125 水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

组别	n	CEA(ng/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)		CA125(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	25.05(5.14,47.45)	2.25(1.36,5.33)	29.23(20.12,44.50)	3.55(2.10,12.75)	67.5(43.67,240.25)	28.06(12.00,50.25)
对照组	36	26.11(5.68,34.91)	13.55(2.96,38.92)*	22.60(6.25,34.42)	12.50(4.78,33.00)*	72.50(43.67,255.25)	44.50(23.75,66.50)*

注:与试验组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

表 3 试验组与对照组不良反应发生情况对比

不良反应	试验组						对照组						χ^2	P
	0(n)	I(n)	II(n)	III(n)	IV(n)	总发生率(%)	0(n)	I(n)	II(n)	III(n)	IV(n)	总发生率(%)		
血液系统损害	29	7	2	2	0	27.50	27	5	3	1	0	25.00	0.061	0.805
消化系统损害	31	8	1	0	0	22.50	29	5	2	0	0	19.40	0.106	0.744
乏力	34	4	2	0	0	15.00	31	5	0	0	0	13.80	0.019	0.891
高血压	38	2	0	0	0	5.00	35	1	0	0	0	2.70	<0.001	1.000
出血	38	2	0	0	0	5.00	35	1	0	0	0	2.70	<0.001	1.000
心律失常	39	1	0	0	0	2.50	36	0	0	0	0	0.00	<0.001	1.000

3 讨 论

近年来,靶向治疗的快速发展,使得驱动基因阳性的晚期肺腺癌的 PFS 显著延长、ORR 明显提高,并且能改善患者的生活质量^[7-9]。但对于驱动基因阴性的患者,目前主要以化疗为主。国外有研究对非鳞癌 NSCLC 患者采取培美曲塞+卡铂治疗,在总生存率方面要显著优于吉西他滨+卡铂,但对于鳞癌,后者的治疗效果要显著优于前者^[10]。因此,对于驱动基因阴性肺腺癌患者,指南推荐首选培美曲塞+铂类进行化疗。近年来有研究者采用化疗和抗血管生成药物联合应用的治疗方案,如贝伐珠单抗联合培美曲塞+铂类,在肺腺癌中有很好的效果^[11-12],因此,也被指南推荐将其用于肺腺癌的一线治疗。

重组人血管内皮抑制素是我国自主研发的抗肿瘤血管生成的分子靶向药物,作为一种血管生成的抑制剂,其主要是通过抑制血管内皮细胞的迁移,达到抑制肿瘤新生血管的生成,进而达到减少或者阻断肿瘤细胞的营养供给,以及抑制肿瘤增殖或转移的目的^[13-14]。由于重组人血管内皮抑制素通过抑制新生血管生成而发挥抑制肿瘤生长的作用,故其很难使肿瘤迅速缩小,但与化疗具有协同作用^[15]。

本研究结果显示,试验组 ORR 及 DCR 显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组 PFS 为(7.537±0.334)个月,对照组 PFS 为(5.535±0.373)个月,试验组显著延长了 PFS,差异有统计学意义($P<0.05$),原因主要为重组人血管内皮抑制素作为一种抗血管生成药物,可对肿瘤新生血管进行抑制,并使肿瘤血管正常化,促进肿瘤微环境改变,与化

疗具有协同作用,与化疗联用,能够起到更好的抗肿瘤作用。

CEA、CYFRA21-1、CA125 作为肺腺癌的肿瘤标志物,在临床抗肿瘤治疗过程中被作为病情评估的重要参考指标。在试验组及对照组中,血清学指标水平对比显示,治疗后试验组患者 CEA、CYFRA21-1、CA125 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对不良反应统计结果显示,试验组发生了 2 例Ⅲ度血液系统损害,对照组中发生了 1 例Ⅲ度血液系统损害,考虑这与培美曲塞+顺铂化疗的骨髓毒性相关。同时,在试验组中,心律失常、高血压及出血发生率较对照组略升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),且无严重不良反应发生。总体而言,重组人血管内皮抑制素联合化疗方案的有效性和安全性均较好。

综上所述,驱动基因阴性的晚期肺腺癌患者在一线化疗基础上增加重组人血管内皮抑制素较单独化疗疗效更好,可提高 ORR 及 DCR,明显延长 PFS,降低肿瘤标志物水平,同时安全性良好,未见严重不良反应事件发生,值得临床推广。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. Ca A Cancer J Clin, 2017, 67(3):177-193.

[2] YANG D, LIU Y, BAI C, et al. Epidemiology of lung cancer and lung cancer screening programs in China and the United States[J]. Cancer Letters, 2020, 468:82-87.

[3] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共(下转第 193 页)

参考文献

- [1] 苏国德,武怡,屈昌雪. 450 例重症社区获得性肺炎患儿痰液病原体分布及细菌耐药特点[J]. 蚌埠医学院学报, 2019,44(11):1477-1480.
- [2] 周丽,蒋鲲,王森,等. 2015—2017 年上海市儿童医院重症社区获得性肺炎比例与流行特点[J]. 实用预防医学, 2019,26(3):282-285.
- [3] FEIKIN D R, HAMMITT L L, MURDOCH D R, et al. The enduring challenge of determining pneumonia etiology in children: considerations for future research priorities [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(Suppl 3): S188-S196.
- [4] 陆芸芸,罗蓉,符州. 儿童重症社区获得性肺炎病原体分布及细菌耐药情况分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(9): 983-988.
- [5] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福堂实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:1254.
- [6] JAIN S, WILLIAMS D J, ARNOLD S R, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. children[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 835-845.
- [7] 曾静,靳蓉,陈敏,等. 贵阳地区 150 例儿童重症社区获得性肺炎呼吸道病原学分析[J]. 贵州医药, 2015(8): 730-732.
- [8] 许姜姜,舒林华,钟海琴,等. 不同感染类型的儿童社区获得性肺炎流行病学特征研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(16): 2909-2912.
- [9] 杨小青. 重庆地区儿童社区获得性重症肺炎 272 例临床分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2010.

- [10] 杨艳霞,刘纯义,黄卫东,等. 重症肺炎患儿细菌学病原谱及其耐药情况分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(11): 90-92.
- [11] SEO H, SI C, SHIN K M, et al. Relationship between clinical features and computed tomographic findings in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia[J]. Am J Med Sci, 2018, 356(1): 30-31.
- [12] 王惠霞,武万良,王维娟,等. 重症肺炎患儿 315 例细菌病原学及耐药性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(4): 474-476.
- [13] 陈璐,陈艳萍,黄建宝,等. 儿童社区获得性肺炎危险因素及病原微生物的药敏特征情况[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(1): 33-37.
- [14] 骆文龙,杨雨,韩徐芳,等. 富阳区儿童肺炎支原体感染及耐药分析[J]. 预防医学, 2018, 30(3): 257-259.
- [15] 蒲开彬,黄英. 重庆地区儿童重症肺炎病原学回顾性分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(4): 264-267.
- [16] 彭懿. 重庆地区 1 613 例 CAP 住院儿童病原变迁及耐药性分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药局办公室. 关于印发儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)的通知:国卫办医函[2019]138 号[EB/OL]. (2019-02-11) [2020-04-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653/201902/bfa758ad6add48a599bc74b588a6e89a.shtml>.

(收稿日期:2020-04-30 修回日期:2020-10-02)

(上接第 188 页)

- 识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 172-176.
- [4] 常建华,陈克能,陈明,等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南(2019)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:50.
- [5] 吕月. 重组人血管内皮抑制素联合 NP 化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效及对 T 细胞亚群、VEGF 的影响[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(6): 97-99.
- [6] 姚晓军,刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(8): 189-190.
- [7] 周彩存. 个体化治疗时代多靶点药物究竟何去何从:多靶点药物治疗非小细胞肺癌最新临床进展综述[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(11): 874-879.
- [8] KUMARAKULASINGHE N B, ZANWIJK N V, ROSS A S. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Respirology, 2015, 20(3): 370-378.
- [9] CHEN N, FANG W, ZHAN J, et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(6): 910-923.
- [10] SCAGLIOTTI G V, PARIKH P, PAWEL J V, et al.

- Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 李娜,金子良,刘竹君,等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合化疗多周期治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 12(33): 937-942.
- [14] HANSMA A H G, BROXTERMAN H J, VAN DER HORST I, et al. Recombinant human endostatin administered as a 28-day continuous intravenous infusion, followed by daily subcutaneous injections: a phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced cancer [J]. Ann Oncol, 2005, 16(10): 1695-1701.
- [15] JOU E, RAJDEV L. Current and emerging therapies in unresectable and recurrent gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(20): 4812-4823.

(收稿日期:2020-04-26 修回日期:2020-08-27)