

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.01.015

• 临床应用 •

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

马会芳¹, 陆士新², 张伟杰¹, 王留兴¹**Short-term Effect of Endostar/Bevacizumab in Combination with Paclitaxel and Platinum for Advanced Lung Adenocarcinoma**MA Huifang¹, LU Shixin², ZHANG Weijie¹, WANG Liuxing¹*1. Ward One of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Department of Etiology, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China**Corresponding Author: WANG Liuxing, E-mail: wlx2246@126.com*

Abstract: Objective To observe the safety and short-term efficacy of endostar/bevacizumab combined with paclitaxel and platinum in the treatment for advanced lung adenocarcinoma. **Methods** We retrospectively analyzed 128 stage III B and IV lung adenocarcinoma patients confirmed histologically from January 2010 to June 2013, 48 patients in the chemotherapy alone group, 44 patients in the endostar plus chemotherapy group (endostar group) and 36 patients in the bevacizumab plus chemotherapy group (bevacizumab group). Then we observed the short-term efficacy and safety by Chi-square test and Ridit analysis. **Results** The objective response rates (ORR) and disease control rates (DCR) of endostar group and bevacizumab group were 31.8%, 59.1% and 36.1%, 80.5% superior to those of chemotherapy alone group (14.5%, 39.5%) ($P < 0.05$). There was no obvious difference in adverse reactions among three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Targeted drug combined with chemotherapy has good curative effect in the treatment for advanced lung adenocarcinoma and the untoward effect was tolerable. Bevacizumab is superior to endostar in controlling the progress of the disease.

Key words: Lung adenocarcinoma; Bevacizumab; Endostar; Paclitaxel; Cisplatin

摘要: 目的 观察恩度/贝伐单抗联合化疗治疗晚期肺腺癌的近期疗效差异和安全性。**方法** 回顾性分析郑州大学第一附属医院自2010年1月至2013年6月晚期肺腺癌(III B期或IV期)患者128例, 其中单纯化疗组48例, 恩度+化疗组(恩度组)44例, 贝伐+化疗组(贝伐组)36例, 运用 χ^2 检验和Ridit分析, 观察三组患者的近期疗效及安全性。**结果** 恩度组和贝伐组的客观缓解率和疾病控制率分别为31.8%、59.1%和36.1%、80.5%, 均优于单纯化疗组(14.5%, 39.5%) ($P < 0.05$)。三组间的不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 靶向药联合化疗治疗晚期肺腺癌疗效确切, 不增加不良反应; 在控制疾病进展方面贝伐单抗优于恩度。

关键词: 肺腺癌; 贝伐单抗; 恩度; 紫杉醇; 顺铂

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

0 引言

肺癌(lung cancer)是世界上最常见的恶性肿瘤之一。据世界卫生组织国际癌症研究中心发布的Globocan2012估计, 2012年全球的肺癌新发病例大约为182万例, 死亡约159万例, 居恶性肿瘤第一位^[1]。早期肺癌症状不明显, 确诊时大多已发展到III期或IV期, 错过了最佳手术治疗时期, 因此化疗及靶向治疗就成为晚期肺癌的最主要治疗手段。

贝伐单抗和恩度都是近几年研究出来的抗肿瘤血管生成药物。两种药物虽然都可以通过影响血管内皮生长因子(VEGF)来抑制肿瘤血管的生成, 但两者的作用机制略有差别。贝伐单抗主要抑制VEGF-A而发挥抑瘤作用, 恩度则对VEGF-A和VEGF-C均有抑制作用^[2]。目前国内外对这两种药物在治疗恶性肿瘤的临床疗效及不良反应上均有相关报道, Sandler等报道贝伐单抗联合化疗较单纯化疗能够提高临床疗效, 延长非小细胞肺癌的疾病无进展生存期^[3]。恩度联合化疗也能显著提高疾病治疗的客观疗效, 延长生存时间、改善生活质量^[4-6]。本研究经过统计分析, 对2010年1月至2013年6月就诊于郑州大学第一附属医院的肺腺癌患者治疗效果进行回顾, 进一步观察贝伐单抗/恩度联合化疗治疗晚期肺腺癌的近期疗效和不良反应。

收稿日期: 2014-06-23; 修回日期: 2014-07-22

作者单位: 1. 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院肿瘤一科; 2. 100021 北京, 中国医学科学院肿瘤医院病因室

通信作者: 王留兴, E-mail: wlx2246@126.com

作者简介: 马会芳(1987-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤内科基础与临床研究

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2010年1月至2013年6月郑州大学第一附属医院收治的经病理学确诊的晚期肺腺癌（ⅢB期或Ⅳ期）患者128例，入组患者病理类型均为腺癌，高分化25例、中分化43例、低分化60例，EGFR突变50例；至少有一个可供测量的病灶；男61例、女67例；有吸烟史者44例；ⅢB期58例、Ⅳ期70例；初治53例、复治75例；年龄在40~78岁；Karnofsky评分>70分；无明显化疗禁忌证。化疗前完善血常规、肝肾功能、电解质、心电图、肿瘤标志物、CT等常规检查，必要时行MRI、骨扫描等影像学检查。ⅢB期患者中有25例在治疗过程中联合放疗；紫杉醇加顺铂85例、紫杉醇加奈达铂43例。各组间的年龄、男女比例、分期、分化程度、放化疗结合数及初治人数等均无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表1。

表1 三组晚期肺腺癌患者一般情况的比较

Table1 The comparison of general condition among the three groups of advanced lung adenocarcinoma patients

General condition	Chemotherapy group	Endostar group	Bevacizumab group
Average age	58.63	58.79	60.24
ⅢB stage	23	15	18
Ⅳ stage	25	21	26
Initial treatment	21	17	15
Male	22	20	19
Female	26	24	17
Smoking history	17	14	13
Poor differentiation	24	20	16
EGFR mutation	20	17	13
Radiotherapy	10	8	7
Paclitaxel and Cisplatin	33	29	23

Notes: $\chi^2=5.109$, $P=0.163$

1.2 用药方法

单纯化疗组（化疗组）：紫杉醇175 mg/m²，静脉滴注，d1，顺铂75 mg/m²或奈达铂75 mg/m²，静脉滴注，d1；贝伐+化疗组（贝伐组）：贝伐单抗7.5 mg/kg，静脉滴注，化疗前一天使用。首次应用贝伐单抗输注时间应持续90 min，以后可缩短至60 min，化疗药物同化疗组；恩度+化疗组（恩度组）：恩度7.5 mg/m²，静脉滴注，连用14天，每次滴注时间3~4 h，化疗药物同化疗组。以上方案均21天为一周期。化疗前给予常规抗过敏、止吐等处理，铂类充分水化，化疗期间若出现骨髓抑制、消化道不适等不良反应给予对症处理。

1.3 观察指标及疗效评价

每化疗两周期复查肿瘤标志物、CT，进行疗效评价。根据WHO实体瘤疗效评价标准分为完全缓解（complete remission, CR）、部分缓解（partial remission, PR）、病情稳定（stable disease, SD）、疾病进展（progressive disease, PD）。以CR+PR计算客观缓解率（ORR），以CR+PR+SD计算疾病控制率（DCR）。对获得CR或PR的患者2周后再一次确认。化疗期间监测各治疗组的患者所出现的不良反应，对不同用药组所出现的不良

反应进行评价。

1.4 统计学方法

采用SPSS17.0软件进行统计分析。各组间一般情况及不良反应的比较采用 χ^2 检验，各组间疗效的比较采用Ridit分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

128例患者均完成至少2周期的化疗。化疗期间疾病进展者更改化疗方案，按病情进展处理。三组间近期疗效统计结果见表2。恩度组的客观缓解率和疾病控制率分别为31.8%和59.1%，均高于单纯化疗组（分别为14.5%和39.5%），差异有统计学意义（ $P=0.001$ ， $P=0.037$ ）；贝伐组的客观缓解率和疾病控制率（36.1%和80.5%）也较单纯化疗组要高（ $P=0.000$ ， $P=0.02$ ）。贝伐组与恩度组相比，其客观缓解率及疾病控制率均较高，差异有统计学意义（ $P=0.025$ ， $P=0.045$ ）。

表2 三组晚期肺腺癌患者间近期疗效的比较

Table2 The comparison of short-term efficacy among the three groups of advanced lung adenocarcinoma patients

Efficacy	Chemotherapy group	Endostar group	Bevacizumab group
CR	0	1	1
PR	7	13	12
SD	12	12	16
PD	29	18	7
ORR	7(14.5%)	14(31.8%)	13(36.1%)
DCR	19(39.5%)	26(59.1%)	29(80.5%)

Notes: Chemotherapy group: $\bar{R}=0.603$, 95%CI(0.53,0.67); Endostar group: $\bar{R}=0.480$, 95%CI(0.39,0.56); Bevacizumab group: $\bar{R}=0.388$, 95%CI(0.30,0.46)

2.2 不良反应

三组中最多见的不良反应主要有脱发、乏力、血液毒性、消化道不适反应、肌痛、肝功能损害等，其余还见皮疹、静脉炎、出血、高血压、蛋白尿、周围神经症等。主要为Ⅰ、Ⅱ度不良反应，Ⅲ、Ⅳ度不良反应少见。贝伐组有1例患者于化疗期间出现严重咯血，中途停用贝伐单抗改用其他方案继续治疗，按病情进展处理。本实验主要就几种多见的不良反应进行比较分析，结果三组间的不良反应差异无统计学意义（ $P=0.115$ ），见表3。

3 讨论

本研究比较了恩度联合化疗与贝伐单抗联合化疗在治疗晚期非小细胞肺癌中是否存在差异。研究结果提示贝伐单抗/恩度联合化疗较单纯化疗均能够提高患者的客观缓解率及疾病控制率，这与目前国内外很多研究已证实的贝伐单抗/恩度联合化疗能显著提高晚期肺癌患者治疗的有效率和疾病控制率^[3,7-12]是一致的；而贝伐单抗在控制疾病进展方面则优于恩度（ $P<0.05$ ）。本研究中贝伐组的有效率和疾病控制率与Reynolds等^[13]的研究

表3 三组晚期肺癌患者间不良反应的比较[n(%)]

Table3 The comparison of adverse reactions among the three groups of advanced lung adenocarcinoma patients[n(%)]

Common adverse reactions	Chemotherapy group(%)	Endostar group(%)	Bevacizumab group(%)
Nausea and vomiting	24(50.0)	24(54.5)	17(47.2)
Granulocytopenia	19(39.6)	19(43.1)	15(41.6)
Thrombocytopenia	2(4.1)	2(4.5)	1(2.7)
Alopecia	47(97.9)	42(95.4)	36(100)
Feeble	13(27.0)	11(25.0)	10(27.7)
Myalgia	10(20.8)	12(27.2)	10(27.7)
Transaminase lifts	7(14.5)	6(13.6)	4(11.1)
Hemorrhage	1(2.0)	0(0.0)	3(8.3)
Albuminuria	3(6.2)	4(9.0)	7(19.4)
Hypertension	0(0.0)	1(2.2)	4(11.1)

Notes: remove the row or column of small frequency, $\chi^2=10.334$, $P=0.115$

结果基本一致，但恩度组的疾病控制率较相关文献报道^[3,10]略低，可能与本研究中Ⅳ期及复治患者数较多有关。牛牛等^[2]通过小鼠实验得出重组人血管内皮抑制素（恩度）和贝伐单抗在体内实验中均表现出了抑制肿瘤生长的作用，贝伐单抗的作用更加明显（52.36% vs. 38.68%）。联合使用可获得更好的效果（64.15%）。本临床观察所得结果在一定程度上与该实验结论一致，但本研究对象为人，而上述实验对象则为小鼠，在某些方面可能仍会存在某些差别。由于经济原因和患者对药物的耐受性限制，临床上极少有两种靶向药物同时应用的案例，因此两药联合疗效是否有叠加作用，尚待进一步临床研究。

有研究报道贝伐单抗联合化疗的不良反应较单纯化疗重，主要表现在高血压、出血、血栓、蛋白尿等^[14]。本研究除有1例严重咯血外，高血压蛋白尿均较少见，可能与样本量较少或患者化疗耐受性较好有关。本研究结果提示恩度/贝伐联合化疗并未加重患者的不良反应（ $P>0.05$ ），患者对恩度以及贝伐的耐受性良好。

病情进展的患者多数选择更改化疗方案继续治疗，因此难以估计三组的远期疗效、生存率及死亡率，但国内外多项研究^[3,15]已表明靶向药物联合化疗或单纯使用靶向药物能够提高患者生存率，延长生存时间，尤其是针对存在基因突变的患者。目前对于靶向药物的研究仍需要进一步深入探讨。

参考文献:

- [1] GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012[EB/OL]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx, 2013-12-12.
- [2] Niu N, Li BL, Liu CY, *et al.* Combining bevacizumab with endostatin gets better antitumor efficacy *in vivo* in lung cancer animal model[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2013, 16(2): 61-6. [牛牛, 李宝兰, 刘朝阳, 等. 重组人血管内皮抑制素联合贝伐单抗体内抑瘤作用的效果及分析[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(2): 61-6.]
- [3] Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or

- with bevacizumab for non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-50.
- [4] Yang L, Wang JW, Tang ZM, *et al.* A Phase I clinical trial for recombinant human endostatin[J]. Zhongguo Xin Yao Za Zhi, 2004, 13(6): 548-53. [杨林, 王金万, 汤仲明, 等. 重组人血管内皮抑制素Ⅰ期临床研究[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(6): 548-53.]
- [5] Yang L, Wang JW, Cui CX, *et al.* Rh-endostatin(YH-16) in combination with vinorelbine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial[J]. Zhongguo Xin Yao Za Zhi, 2005, 14(2): 204-7. [杨林, 王金万, 崔成旭, 等. 重组人血管内皮抑制素YH-16联合用药治疗晚期非小细胞肺癌的多中心Ⅱ期临床试验[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2): 204-7.]
- [6] Wang JW, Sun Y, Liu YY, *et al.* Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin(YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2005, 8(4): 283-90. [王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑制素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4): 283-90.]
- [7] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, *et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2184-91.
- [8] Lu S, Zhu JQ. Assessment of the efficacy and safety of bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer[J]. Xun Zheng Yi Xue, 2006, 6(4): 211-2, 237. [陆舜, 朱建权. 贝伐单抗联合卡铂加紫杉醇在非小细胞肺癌中的疗效与安全性评价[J]. 循证医学, 2006, 6(4): 211-2, 237.]
- [9] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, *et al.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1227-34.
- [10] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, *et al.* Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL)[J]. Ann Oncol, 2010, 21(9): 1804-9.
- [11] Sun JF, Wu RR, Norris C, *et al.* Safety of chronic low-dose capecitabine as maintenance therapy in gastrointestinal cancers[J]. Gastrointest Cancer Res, 2009, 3(4): 134-40.
- [12] Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-50.
- [13] Reynolds C, Barrera D, Jotte R, *et al.* Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in first-line patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(12): 1537-43.
- [14] Wang T, Luo LL. A systematic review of bevacizumab for non-small lung cancer[J]. Zhongguo Shi Yong Yi Yao, 2008, 3(5): 1-2. [王艇, 罗黎力. 贝伐单抗治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国实用医药, 2008, 3(5): 1-2.]
- [15] Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, *et al.* Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer(NSCLC): BO17704[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18S): LBA7514.

[编辑: 安凤; 校对: 周永红]