

贝伐珠单抗对 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者肿瘤标志物水平的影响与安全性分析

梁海凤

(玉林市红十字会医院呼吸内科, 广西 玉林 537006)

摘要: **目的** 研究贝伐珠单抗对表皮生长因子受体 (EGFR) 突变型非小细胞肺癌患者肿瘤标志物水平的影响与安全性。**方法** 依据随机数字表法将 2019 年 9 月至 2020 年 8 月玉林市红十字会医院收治的 60 例 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者分为对照组和观察组, 每组 30 例。对照组患者实施靶向药物治疗, 观察组患者在对照组的基础上实施贝伐珠单抗治疗, 21 d 为 1 个周期, 两组患者均治疗 3 个周期。比较两组患者治疗后临床疗效; 比较两组患者治疗前后生活质量评分与肿瘤标志物水平; 比较两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者社会、认知、角色、情绪、躯体方面的生活质量评分及总分平均值均升高, 且观察组高于对照组; 而两组患者血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均降低, 且观察组低于对照组; 观察组患者不良反应总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗可延缓 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者病情进展, 提高治疗效果, 同时降低体内肿瘤标志物水平, 抑制肿瘤进程, 并提升生活质量, 降低不良反应发生风险, 具有良好的临床应用安全性。

关键词: 表皮生长因子受体突变型; 非小细胞肺癌; 贝伐珠单抗; 肿瘤标志物; 安全性

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.06.0075.03

肺癌按组织病理学特征可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌的发病率较高, 而表皮生长因子受体 (EGFR) 突变又在非小细胞肺癌患者中较为常见, 瘤细胞的转移和浸润等均由 EGFR 突变引发, 进而形成肿瘤, 对患者生命健康造成严重威胁^[1]。临床主要采用以铂类药物为基础的化疗和分子靶向治疗, 其中分子靶向治疗具有选择性、低毒性、高效性等特点, 吉非替尼是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 其可阻碍肿瘤的生长、转移及血管生成, 缓解患者病情, 但单一用药效果不佳, 且易产生耐药性^[2]。作为血管内皮生长因子 (VEGF) 的单克隆抗体, 贝伐珠单抗可抑制新生血管形成, 并阻止肿瘤生长, 进而改善患者生活质量^[3]。本研究旨在探讨贝伐珠单抗对 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者肿瘤标志物水

平的影响与安全性, 现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 依据随机数字表法将 2019 年 9 月至 2020 年 8 月玉林市红十字会医院收治的 60 例 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者分为对照组和观察组, 每组 30 例。对照组中男、女患者分别为 22 例、8 例; 肿瘤直径 1.8~5.6 cm, 平均 (3.32 ± 0.77) cm; 年龄 45~70 岁, 平均 (55.73 ± 5.71) 岁。观察组中男、女患者分别为 23 例、7 例; 肿瘤直径 1.5~5.8 cm, 平均 (3.54 ± 0.92) cm; 年龄 45~70 岁, 平均 (54.94 ± 5.41) 岁。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。院内医学伦理委员会批准本研究, 且患者或家属对本研究知情同意。纳入标准: 患者均符合《中华医学会肺癌临床诊

作者简介: 梁海凤, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科相关疾病的诊疗。

- 133.
- [3] 李琦, 刘克强, 齐新, 等. 冠心病心力衰竭病人 NYHA 心功能分级和血清 NT-proBNP 及 HRV 各项指标的关系 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(14): 2058-2060.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 3-10.
- [5] 聂秋平, 刘美霞. 利尿剂治疗心力衰竭的研究现状 [J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(5): 429-432.
- [6] 李静, 高天林, 宋辉. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦对射血分数保留性心力衰竭患者左心室功能的影响 [J]. 安徽医学, 2018, 39(12): 92-95.
- [7] 王莉丽, 李付强, 杜佩珊, 等. 重组人脑利钠肽治疗对 AMI 心力衰竭患者心功能及血清指标的影响 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(16): 77-80.
- [8] 熊三军, 马江伟, 乔增勇. 重组人脑利钠肽治疗心力衰竭临床效果及对患者尿量、心功能、炎症指标的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(1): 99-101.

疗指南(2018版)》^[4]中的相关诊断标准;可耐受靶向药物治疗者;经细胞学和组织学检查确诊为EGFR突变型者等。排除标准:患者伴有精神障碍;妊娠期或哺乳期女性;患者伴有肝、肾重要脏器衰竭等。

1.2 方法 给予对照组患者靶向药物吉非替尼片[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20163465,规格:0.25 g/片]口服治疗,0.25 mg/次,1次/d。在对照组的基础上给予观察组患者贝伐珠单抗注射液(Roche Diagnostics GmbH,注册证号S20170035,规格:100 mg/瓶)治疗,按照15 mg/kg的剂量静脉滴注,1次/d。21 d为1个周期,两组患者均治疗3个周期。

1.3 观察指标 ①对比两组患者治疗后临床疗效,完全缓解(CR)即肿瘤消退>90%;部分缓解(PR)即肿瘤消退50%~90%;病情稳定(SD)即肿瘤消退50%以下;疾病进展(PD)即肿瘤增生或出现新病灶。总有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%^[4]。②对比两组患者治疗前后生活质量评分,采用癌症患者生命质量核心量表(EORTCQLQ-C30)^[5]评价,包括社会、认知、角色、情绪、躯体5个方面,其中每项分值为0~100分,并将5项结果相加后计算总分平均值,得分越高表示生存质量越高。③对比两组患者治疗前后肿瘤标志物水平,采集两组患者空腹静脉血4 mL,3 000 r/min离心10 min,取上清液,血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、血管内皮生长因子(VEGF)水平采用西门子自动电化学发光免疫系统检测。④对比两组患者治疗期间恶心呕吐、乏力、口腔溃疡、毒性(血液、神经)等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 运用SPSS 20.0统计软件处理数据,临床疗效、不良反应等计数资料以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;生活质量评分、肿瘤标志物水平以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 相较于对照组,治疗后观察组患者的临床总有效率明显提升,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	30	9(30.00)	11(36.67)	7(23.33)	3(10.00)	20(66.67)
观察组	30	12(40.00)	15(50.00)	3(10.00)	0(0.00)	27(90.00)
χ^2 值						4.812
P 值						<0.05

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:病情稳定;PD:疾病进展。

2.2 生活质量评分 与治疗前比,治疗后两组患者社会、认知、角色、情绪、躯体方面的生活质量评分及总分平均值均升高,且观察组升高幅度大于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 肿瘤标志物 相较于治疗前,治疗后两组患者血清CEA、CA125、VEGF水平均下降,且观察组下降幅度大于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 不良反应 相较于对照组,治疗期间观察组患者的不良反应总发生率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	恶心呕吐	乏力	口腔溃疡	毒性(血液、神经)	总发生
对照组	30	4(13.33)	3(10.00)	4(13.33)	1(3.33)	12(39.99)
观察组	30	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	0(0.00)	4(13.33)
χ^2 值						5.455
P 值						<0.05

3 讨论

随着环境污染的加剧、吸烟人数的增加,肺癌的发病

表2 两组患者生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	社会		认知		角色	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	58.55±6.68	75.61±8.72*	48.93±5.72	76.86±5.37*	62.15±7.38	68.38±4.66*
观察组	30	57.35±6.72	87.57±6.39*	47.25±5.28	88.64±4.62*	61.72±7.52	73.42±4.35*
t 值		0.694	6.060	1.182	9.108	0.224	4.330
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	情绪		躯体		总分平均值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	54.34±6.21	73.73±8.24*	46.64±6.67	77.68±5.75*	63.09±5.29	77.65±8.43*
观察组	30	54.72±6.73	81.43±6.11*	45.35±6.57	88.73±2.86*	61.13±5.34	86.37±6.14*
t 值		0.227	4.111	0.755	9.424	1.240	4.580
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA125(U/mL)		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	87.03 \pm 9.05	39.17 \pm 5.21*	465.76 \pm 43.60	342.77 \pm 41.52*	517.15 \pm 91.15	336.49 \pm 43.87*
观察组	30	89.14 \pm 9.03	31.16 \pm 7.03*	476.52 \pm 43.53	195.33 \pm 37.87*	518.94 \pm 89.68	228.17 \pm 39.76*
<i>t</i> 值		0.904	5.014	0.957	14.370	0.077	10.021
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。CEA：癌胚抗原；CA125：糖类抗原 125；VEGF：血管内皮生长因子。

率和病死率不断增长，严重影响患者的生活质量，威胁患者的生命安全。非小细胞肺癌具有肿瘤细胞生长速度快、侵袭力强的特点，其由多种因素共同导致。大多数非小细胞肺癌患者在确诊时已发展至晚期，EGFR 突变是非小细胞肺癌常见的驱动基因，其与肺癌的增殖、生长、运动、黏附、侵袭、转移、凋亡密切相关，导致临床治疗难度增大^[6]。近年来，分子靶向治疗逐渐成为治疗非小细胞肺癌患者的一项重要手段，吉非替尼可抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性，还可将信号通路传导阻断，对瘤细胞的增生、转移及侵袭起到抑制作用，但患者长期服用可出现耐药性，因此需要通过联合其他药物来提高整体疗效。贝伐珠单抗是 VEGF 阻滞剂，属于一种重组人免疫球蛋白 G1 (IgG1) 克隆抗体，通过与游离 VEGF 结合，可抑制肿瘤组织血管增生和形成，进而改变肿瘤组织微环境，抑制其增殖和转移^[7]。在本研究中，观察组患者临床总有效率高于对照组，表明贝伐珠单抗可延缓 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者病情进展，提高治疗效果。

若过度激活机体内的 EGFR 则可引发肿瘤细胞的侵袭、黏附等，使正常细胞周期出现紊乱，肿瘤细胞的凋亡也相应减少，导致肿瘤进展。CEA 是一种非特异性肿瘤标志物，在多种肿瘤中含量均较高；CA125 是一种多聚糖蛋白，主要用于卵巢癌的诊断和监测，但在肺癌患者的血清和胸腔积液中也显著升高；VEGF 可由多种肿瘤细胞释放，具有促进血管内皮细胞增殖的作用，可使肿瘤不断新生血管，导致病情加重，肿瘤转移风险增加。贝伐珠单抗可直接作用于促血管生长相关因子，从而控制肿瘤转移，其还可与内源性 VEGF 产生竞争性结合，且不受肿瘤组织学特性的影响^[8]。在本研究中，相较于对照组，治疗后观察组患者血清 CEA、CA125、VEGF 水平明显下降，表明贝伐珠单抗可降低 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者体内肿瘤标志物水平，抑制肿瘤进展。此外，贝伐珠单抗联合分子靶向药物可增强抗肿瘤治疗效果，促进患者生活质量改善，延长其生存期限，且患者耐受性较好，安全性较高^[9]。在本研究中，相较于对照组，观察组患者社会、认知、角色、情绪、躯体等生活质量评分及总分平均值明显升高，不良反应总发生率较低，表明贝伐珠单抗可提升 EGFR 突

变型非小细胞肺癌患者的生活质量，降低不良反应发生风险，具有良好的临床应用安全性。

综上，贝伐珠单抗可延缓 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者病情发展，提高治疗效果，同时降低体内肿瘤标志物水平，抑制肿瘤进程，并提升生活质量，降低不良反应发生风险，具有良好的临床应用安全性。

参考文献

- [1] 王志海, 彭宗玉, 杜国威, 等. EGFR 突变型转移性非小细胞肺癌的靶向治疗疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2017, 15(7): 771-773, 779.
- [2] 赵佳, 陈建业, 汤建才. 非小细胞肺癌吉非替尼耐药机制及治疗研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(6): 923-927.
- [3] 陈刚, 郭冬强. 贝伐珠单抗注射液辅助治疗老年局部非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(21): 1967-1970.
- [4] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版) [J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 793-824.
- [5] 万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介 [J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(4): 353-355.
- [6] RECK M, MOK T S K, NISHIO M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial [J]. Lancet Resp Med, 2019, 7(5): 387-401.
- [7] 林顺欢, 江冠铭, 刘淳, 等. 贝伐珠单抗联合 EGFR-TKI 治疗 EGFR 外显子 19 或 21 突变晚期非小细胞肺癌的疗效差异 [J]. 新医学, 2016, 47(7): 472.
- [8] 蒋友国, 王韬渊, 刘军涛, 等. 贝伐珠单抗联合埃克替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3259-3263.
- [9] 翁克贵, 蒋勇, 王颖. 贝伐珠单抗联合盐酸厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌 EGFR 不同外显子突变的疗效分析 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(7): 1019-1023.