

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.016

· 临床研究 ·

贝伐珠单抗联合顺铂治疗肺癌恶性胸水的临床疗效

昂冰¹, 武乐², 周彩云¹(1. 葫芦岛市中心医院 肿瘤科, 辽宁 葫芦岛 125000; 2. 中国人民大学 统计学院, 北京 100872)

[摘要] **目的:**比较贝伐珠单抗联合顺铂与单药顺铂两组方案治疗肺癌恶性胸水的安全性和有效性。**方法:**选取2014年11月至2017年11月葫芦岛市医院肿瘤内科27例确诊为肺癌恶性胸水的患者,其中14例采用贝伐珠单抗联合顺铂治疗方案、13例采用顺铂方案,比较两组临床疗效及不良反应。**结果:**治疗前两组患者的一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);贝伐珠单抗联合顺铂组患者的近期疗效优于顺铂组(92.9% vs 61.5%, $P<0.05$)。治疗过程中不良反应主要为骨髓抑制和消化道不适反应等,两组患者不良反应发生率相近,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**与单药顺铂方案相比,应用贝伐珠单抗联合顺铂方案治疗肺癌恶性胸水患者具有更好的近期疗效,两种方案的不良反应相当。

[关键词] 贝伐珠单抗; 顺铂; 肺癌; 胸水

[中图分类号] R730.51;R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1176-04

Clinical efficacy of bevacizumab combined with cisplatin regimen in the treatment of malignant pleural effusion in lung cancer patients

ANG Bing¹, WU Yue², ZHOU Caiyun¹(1. Department of Oncology, the Central Hospital of Huludao, Huludao 125000, Liaoning, China; 2. School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the safety and efficacy of bevacizumab plus cisplatin and cisplatin alone in the treatment of malignant pleural effusion of lung cancer patients. **Methods:** From November 2014 to November 2017, 27 patients diagnosed with lung cancer complicated with malignant pleural effusion at the department of Oncology, the Central Hospital of Huludao, were enrolled in this study. Fourteen patients received bevacizumab plus cisplatin and thirteen patients received cisplatin alone. The clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in the general condition between the two groups before treatment($P>0.05$). The bevacizumab group had better short-term efficacy than the cisplatin group and the difference was statistically significant(92.9% vs 61.5%, $P<0.05$). The main adverse reactions during the treatment were bone marrow suppression and gastrointestinal discomfort, etc. The incidence of adverse reactions was similar between the two groups, with no statistically significant difference($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with cisplatin alone, bevacizumab combined with cisplatin has better short-term efficacy in the treatment of lung cancer patients with malignant pleural effusion. The adverse reactions were quite similar.

[Key words] Bevacizumab; cisplatin; lung cancer; pleural effusion

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1176-1179. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.016]

作为呼吸系统最常见的恶性肿瘤,我国肺癌的发病率和病死率均很高,居恶性肿瘤第一位^[1]。因早期症状不明显,很多患者就诊时已属Ⅲ期或Ⅳ期,手术效果差或无法行根治性手术,且肺癌晚期常由于转移结节累及胸膜堵塞淋巴管和毛细血管引起恶性胸水,导致患者胸闷、胸痛、呼吸困难,加速疾病进展^[2]。故制定安全有效的肺癌恶性胸水治疗方案乃是改善晚期肺癌患者生活质量及延长生存时间的重要手段。为此葫芦岛市中心医院回顾分析了该院2014年11月至2017年11月27例确诊为肺癌晚期恶性胸水的患者病历资料,比较了贝伐珠单抗联合顺铂与单用顺铂两组方案治疗肺癌胸水患者的安全性

和有效性,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取葫芦岛市中心医院自2014年11月至2017年11月收治的27例肺癌合并胸水患者的病历资料进行回顾性分析,入组患者经组织学或细胞学

[作者简介] 昂冰(1986-),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤内科的临床治疗研究,E-mail:able12ab@163.com

[通信作者] 周彩云(ZHOU Caiyun, corresponding author),主任医师,主要从事肿瘤的基础与临床研究,E-mail:zhoucaiyun123@aliyun.com

证实为肺癌, 结合影像学检查存在胸水, 评估为不适合手术治疗; 患者预计生存期>3个月, 无心、脑、肝、肾等器官严重功能障碍, 无凝血功能障碍, 治疗前外周血白细胞大于 $4.0 \times 10^9/L$ 、血小板 $>100 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $>90 g/L$, 无明显治疗禁忌; 患者治疗过程中依从性好, 能顺利完成各项诊疗措施; 患者治疗过程中无严重并发症出现。排除一般情况差, 存在其它器官严重器质性病变者。对符合标准的27例患者根据治疗方案的不同分为贝伐珠单抗联合顺铂(14例)组和顺铂组(13例), 对两组患者治疗前的临床资料进行比较, 两组差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 详见表1。

表1 两组患者临床资料比较($n=27$)

Tab.1 Comparison of the clinical data of two groups($n=27$)

Parameter	Bevacizumab group	Cisplatin group	<i>P</i>
Gender			1
Male	8	7	
Female	6	6	
Age(year)			1
≥ 60	8	8	
< 60	6	5	
Clinical stage			1
III B	7	4	
IV	7	9	
Pathological type			0.9103
Squamous cell carcinoma	3	2	
Adenocarcinoma	6	7	
Small cell carcinoma	5	4	

1.2 治疗方法

嘱患者坐位, 超声定位后行胸腔穿刺术, 充分引流排净胸水后行胸腔药物灌注, 治疗结束后嘱患者适当变换体位促进药物与胸膜接触。贝伐珠单抗联合顺铂方案: 贝伐珠单抗 $200 mg$ +顺铂 $60 mg/m^2$ 胸腔灌注, d1, 2次/周。顺铂方案: 顺铂 $60 mg/m^2$ 胸腔灌注, d1, 2次/周。完成3次治疗后分析不良反应并进行临床疗效评定。

1.3 近期疗效评价和不良反应

疗效评价: 根据WHO疗效评价标准判定疗效。完全缓解(CR): 胸腔积液完全消失, 维持4周以上; 部分缓解(PR): 胸水显著减少1/2或者更多, 维持4周以上; 缓解不明显(NC): 胸水减少不到1/2或者无明显变化; 进展(PD): 治疗后胸水量增加, 症状加重。不良反应: 治疗期间监测各治疗组的患者所出现的不良反应, 不良反应以NCI-CTC(美国国立癌症研究所通用毒性标准)为标准进行评价, 对不同用药组所出现的不良反应进行分析评价。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用*t*检验; 等级有序分类变量采用秩和检验, 非有序计数资料采用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

所有27例患者至少完成3周期的药物胸腔灌注治疗。治疗期间疾病进展更改治疗方案者按病情进展处理。两组患者间近期疗效如表2所示, 贝伐珠单抗联合顺铂组的近期有效率(92.9%)显著高于顺铂组(61.5%), 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

表2 两组患者间近期疗效的比较(n)

Tab.2 Comparison of recent curative effect between two groups of patients (n)

Group	<i>N</i>	CR	PR	NC/PD	ORR (%)	<i>P</i>
Bevacizumab group	14	10	3	1	92.9	0.006
Cisplatin group	13	2	6	5	61.5	

2.2 不良反应

两组治疗方案的不良反应主要表现为骨髓抑制、恶心呕吐和腹泻等, 主要为I、II度不良反应, III、IV度不良反应少见。贝伐珠单抗联合顺铂组中有1例患者于治疗期间出现鼻出血, 对症处理后缓解。如表3所示, 本研究主要针对几种常见的不良反应进行比较分析, 结果两组间的不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。此外, 两组患者均定期监测治疗过程

中及治疗后出现的不良反应, 给予及时的评估和相应的治疗, 无任何患者出现因并发症引起的终止治疗或死亡等不良事件发生。

3 讨论

肺癌晚期患者常伴发恶性胸水, 主要是由于血液和淋巴液回流受阻, 毛细血管通透性增加以及血管内皮生长因子(VEGF)分泌增加所致, 而VEGF的

增加除了会促进肿瘤血管生成还会进一步增加血管通透性,使得大分子物质如血浆白蛋白穿过血管进入胸腔^[3]。大量的胸腔积液不仅会导致呼吸困难还会影响心脏功能,甚至使患者丧失生活自理能力,极大地降低了患者生活质量并缩短了生存时间。因此在恶性肿瘤无法根治的情况下,控制或减少胸腔积液,是改善患者生存质量的重要医疗措施。作为抗肿瘤血管生成药物,贝伐珠单抗主要通过抑制 VEGF-A 而发挥抑瘤作用。近些年来在传统的单药顺铂胸腔灌注的基础上,联用 VEGF 靶向药物使得肺癌恶性胸水的疗效有了较大的提高,同时因为局部给药全身不良反应较少,患者耐受性和依从性较好,在临床上得到了迅速的推广,大大改善了患者生存质量,提高了疾病治疗的客观疗效,延长了患者生存时间。本研究通过回顾分析本院采用不同方案治疗肺癌恶性胸水患者的病理资料发现,贝伐珠单抗联合顺铂组的近期有效率为 92.9%,而单用顺铂组的近期有效率为 61.5%,联用效果明显高于单用顺铂治疗

的效果,这与目前国内外很多研究已证实的贝伐珠单抗联合顺铂能显著提高晚期肺癌患者治疗的有效率和疾病控制率是一致的^[4-6],但由于贝伐珠单抗价格昂贵,选择使用的患者较少,导致本研究的样本量较小,存在一定偏倚,另外顺铂组有效率偏低也可能与其组内 IV 期患者较多有关。在不良反应方面,由于采用局部给药,没有经静脉输注全身治疗,药物不良反应大大降低,本研究中顺铂导致的常见副作用包括乏力、恶心、呕吐及骨髓抑制等,较静脉给药程度明显减低,多为 I、II 度不良反应,很少能达到 III-IV 度,且多数能自愈或经对症处理后缓解。有研究^[7-9]称贝伐珠单抗会产生高血压、肺出血和血栓引起乏力等不良反应,有时还会出现蛋白尿,表现出一定心脏毒性,部分表现为心绞痛、心力衰竭等,因此有凝血功能障碍者禁用。本研究由于采用局部给药方式并未观察到上述反应,仅 1 例出现鼻出血症状、1 例出现轻度蛋白尿,经对症处理后均缓解并完成治疗。

表 3 两组患者间不良反应的比较[n]

Tab.3 Comparison of adverse reactions between two groups of patients[n]

Group	Common adverse reactions	Toxicity				P
		0	I	II	III	
Bevacizumab group (n=14)	Granulocytopenia	6	3	3	2	0.943
	Nausea and vomiting	7	5	2	0	0.685
	Diarrhea	11	2	1	0	0.83
	Hemorrhage	13	1	0	0	0.756
	High blood pressure	12	1	1	0	0.756
	Proteinuria	13	1	0	0	0.756
Cisplatin group (n=13)	Granulocytopenia	5	4	3	1	
	Nausea and vomiting	8	3	2	0	
	Diarrhea	11	1	1	0	
	Hemorrhage	13	0	0	0	
	High blood pressure	12	1	0	0	
	Proteinuria	13	0	0	0	

本研究采用分子靶向药物贝伐珠单抗与化疗药物顺铂联用对肺癌晚期患者进行胸腔灌注治疗恶性胸水,近期有效率明显优于单用顺铂组。两组治疗过程中不良反应发生率和严重程度相似,患者耐受性和依从性较好。在减少胸腔灌注次数的基础上贝伐珠单抗联合顺铂可以显著减少胸腔积液量,明显提高患者生存质量,且安全性和耐受性良好,可以作为治疗肺癌胸水的优选。但本研究病例数相对较少,需要扩大样本量拉长随访时间观察其有效性和安全性。随着基因检测技术的推广应用,越来越多的肺癌突变位点及相应的靶向药物被研发出来^[10],使

得无法手术或化疗不敏感的患者有了更多的选择,如在亚洲无吸烟史的女性患者中发现腺癌及 EGFR 突变比例很高^[11-12],针对此靶点的药物研发有很大的研发潜力,此外免疫检查点抑制剂抗 CTLA-4 和抗 PD-1 及 PD-L1 的应用也让一部分肿瘤突变负荷(TMB)高的肺癌患者临床获益^[13-15],但距离制定出有效安全合理的治疗方案还有很长的一段路要走。

[参考文献]

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/

- caac.21338.
- [2] ASCIAK R, RAHMAN N M. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics[J]. *Clin Chest Med*, 2018,39(1):181-193. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.11.004.
- [3] BRADSHAW M, MANSFIELD A, PEIKERT T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion[J]. *Curr Oncol Rep*, 2013,15(3): 207-216. DOI: 10.1007/s11912-013-0315-7.
- [4] RUSSO A E, PRIOLO D, ANTONELLI G, et al. Bevacizumab in the treatment of NSCLC: patient selection and perspectives[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017, 8: 259-269. DOI: 10.2147 / LCTT.S110306.
- [5] FUKUSHIMA T, WAKATSUKI Y, KOBAYASHI T, et al. Phase II study of cisplatin / pemetrexed combined with bevacizumab followed by pemetrexed/bevacizumab maintenance therapy in patients with EGFR-wild advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81 (6): 1043-1050. DOI: 10.1007/s00280-018-3573-0.
- [6] CHEN D, SONG X, ZHANG Y, et al. Optimizing intrapleural bevacizumab dosing in non-small-cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion: less is more[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2131-2138. DOI: 10.2217/fo-2018-0089.
- [7] LI F, CHEN G, JIAO S. Bevacizumab combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. *Hepatology*, 2015, 62(140): 797-801.
- [8] FAN Y, HUANG Z, MAO W. Bevacizumab treatment for advanced non-small cell lung cancer: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6): 1779-1783. DOI: 10.3892/ol.2013.1603.
- [9] 张涛, 袁帅飞, 王子平, 等. 贝伐单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌的 meta 分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, (2): 82-90. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.02.05.
- [10] WORMALD S, LERCH A, MOURADOV D, et al. Somatic mutation footprinting reveals a unique tetranucleotide signature associated with intron-exon boundaries in lung cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(2): 225-231. DOI: 10.1093/carcin/bgx133.
- [11] TOMASELLO C, BALDESSARI C, NAPOLITANO M, et al. Resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer: clinical management and future perspectives[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123: 149-161. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.013.
- [12] LIM S M, SYN N L, CHO B C, et al. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65: 1-10. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.02.006.
- [13] WIEDER T, EIGENTLER T, BRENNER E, et al. Immune checkpoint blockade therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, pii:S0091-6749(18)30445-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.042.
- [14] PAKKALA S, OWONIKOKO T K. Immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 3):S460-460S467. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.51.
- [15] MOORADIAN M J, GAINOR J F. Putting the brakes on CTLA-4 inhibition in lung cancer?[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(Suppl 1): S35-35S38. DOI: 10.21037/tlcr.2018.01.05.

[收稿日期] 2018-06-13

[修回日期] 2018-09-20

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭