

# 培美曲塞联合贝伐珠单抗对非鳞状非小细胞肺癌维持期治疗的有效性分析



扫码阅读电子版

张宇祥<sup>1</sup> 郝登荣<sup>2</sup><sup>1</sup>延安大学附属医院呼吸内科 716000; <sup>2</sup>榆林市第一医院胸心外科 719000

通信作者: 郝登荣, Email:hdeng83r@163.com

**【摘要】** **目的** 比较培美曲塞联合贝伐珠单抗和单用培美曲塞方案对非鳞状非小细胞肺癌维持期治疗的优劣。**方法** 收集2011年2月至2013年4月延安大学附属医院呼吸内科和榆林市第一医院胸心外科就诊的非鳞状非小细胞肺癌患者105例,其中经过诱导期化疗后能进行后期研究的维持期治疗的患者48例,根据维持期不同用药按照1:1随机分为培美曲塞+贝伐珠单抗组(PB组,  $n=24$ )和培美曲塞组(OP组,  $n=24$ )。统计维持治疗后的不良事件和生存时间,以评估2种用药方式的安全性和疗效差异。**结果** PB组的3~5级高血压发生率( $\chi^2=4.364, P=0.037$ )和1~2级尿蛋白发生率( $\chi^2=4.752, P=0.029$ )均高于OP组;PB组的无进展生存时间高于OP组( $\chi^2=4.265, P=0.044$ ),PB组和OP组的总生存时间差异无统计学意义( $\chi^2=0.694, P=0.405$ )。**结论** 培美曲塞联合贝伐珠单抗方案对非鳞状非小细胞肺癌患者的维持治疗具有一定的效益,但安全性未占优势,后期治疗中应严密监控。

**【关键词】** 培美曲塞; 贝伐珠单抗; 癌, 非小细胞肺, 非鳞状

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.08.002

## Curative effect of pemetrexed combined with bevacizumab on maintenance of non-squamous non-small cell lung cancer

Zhang Yuxiang<sup>1</sup>, Hao Dengrong<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China; <sup>2</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, the First Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

Corresponding author: Hao Dengrong, Email:hdeng83r@163.com

**【Abstract】** **Objective** To compare the advantages and disadvantages of pemetrexed combined with bevacizumab and pemetrexed alone in the maintenance of non-squamous non-small cell lung cancer. **Methods** 105 patients with non-squamous non-small cell lung cancer were collected from Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University and Department of Cardiothoracic Surgery, the First Hospital of Yulin from February 2011 to April 2013. Among them, 48 patients were able to undergo maintenance treatment after induction chemotherapy, who were randomly divided into pemetrexed+bevacizumab group (PB group,  $n=24$ ) and pemetrexed group (OP group,  $n=24$ ) according to the different medications used during maintenance period. The adverse events and survival time of maintenance treatment were counted and the difference of safety and efficacy between the two groups was evaluated. **Results** The incidences of grade 3-5 hypertension ( $\chi^2=4.364, P=0.037$ ) and grade 1 and 2 urine protein ( $\chi^2=4.752, P=0.029$ ) in the PB group were higher than those in the OP group. The progression free survival in the PB group was higher than that in the OP group ( $\chi^2=4.265, P=0.044$ ). There was no statistical difference in the overall survival between the PB group and the OP group ( $\chi^2=0.694, P=0.405$ ). **Conclusions** Pemetrexed combined with bevacizumab has certain benefits for the maintenance of non-squamous non-small cell lung cancer patients, but the safety is not dominant, and should be

closely monitored in the later treatment.

**【Key words】** Pemetrexed; Bevacizumab; Carcinoma, non-small cell lung, non-squamous

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.08.002

肺癌是严重威胁人类健康的疾病,其发病率和病死率位居各类恶性肿瘤之首<sup>[1-2]</sup>。临床上非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的80%~85%,约2/3的NSCLC患者确诊时已处于晚期,失去手术机会,因此化疗成为其主要治疗手段<sup>[3]</sup>。目前大多数晚期NSCLC患者在完成一线化疗后均停止化疗,直到疾病进展再进行二线化疗。但由于一线化疗后未进行治疗,患者整体状况恶化,据统计约50%的患者不能接受二线化疗,因此为维持患者健康,增加接受二线化疗的概率,患者在一线化疗后接受维持治疗是有必要的<sup>[4-5]</sup>。培美曲塞是一种抗代谢类抗肿瘤药物,美国食品药品监督管理局批准用于治疗非鳞状NSCLC患者,其药效高于其他抗叶酸药物<sup>[6]</sup>。贝伐珠单抗是瑞士一家制药公司研发的抗癌新药,研究表明其本质是一种重组人源化单克隆抗体,无论单药还是与其他传统化疗药物联合使用,均可以抑制肿瘤血管生成<sup>[7-8]</sup>。因此,本研究将培美曲塞联合紫杉醇/卡铂的一线化疗方案作为基础化疗<sup>[9]</sup>,探究培美曲塞联合贝伐珠单抗方案对非鳞状NSCLC患者维持期的疾病控制疗效。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2011年2月至2013年4月于延安大学附属医院呼吸内科和榆林市第一医院胸心外科就诊的非鳞状NSCLC患者105例,化疗前患者的血常规、肝肾功能及心电图检查基本正常。其中经过诱导期化疗后能进行后期研究的维持期治疗的患者48例,男32例,女16例,年龄(52.95±11.52)岁,年龄范围为21~70岁。经过一线治疗的患者依据维持期用药的不同按照1:1随机分为培美曲塞+贝伐珠单抗组(PB组)和培美曲塞组(OP组),每组24例。PB组男15例,女9例,年龄(53.40±12.36)岁,年龄范围为22~68岁;OP组男17例,女7例,年龄(52.49±10.67)岁,年龄范围为21~70岁。2组间性别和年龄差异均无统计学意义。纳入标准:年龄≥18岁;组织学或病理学确诊的不能手术的晚期NSCLC;美国东部肿瘤协作组体能状况评分为0~1分;无既往系统化疗和靶向治疗史;血液学功能、肝功能、

肾功能均耐受治疗;无严重的心血管疾病等。排除标准:咯血等级≥Ⅱ;晚期癌细胞转移大脑,持续性高血压[收缩压>150 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压>100 mmHg]等无法进行临床治疗的并发症;近期或正在服用阿司匹林(>325 mg/d);有持续性或活动性感染、活动性间质性肺病或其他疾病、神经性或者代谢性功能障碍。本研究获得医院伦理道德委员会的批准,所有数据仅用于科学研究。所有患者均签署了知情同意书。

**1.2 方法** 105例非鳞状NSCLC患者均经过诱导治疗(一线化疗)方案:三代化疗药物培美曲塞或紫杉醇联合卡铂,具体为静脉滴注培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>,紫杉醇175 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注3 h,卡铂(曲线下面积为6.0)静脉滴注15~30 min,每3周为1个周期,治疗4个周期。诱导期治疗4个周期结束后按照实体瘤疗效评价标准分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展,获得完全缓解、部分缓解、疾病稳定的患者共48例,按照1:1随机分为PB和OP组进行后期的维持治疗,直至出现疾病进展、无法控制的不良反应或患者撤销知情同意。维持治疗方案:PB组静脉滴注培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>,贝伐珠单抗15 mg/kg,每3周为1个周期;OB组静脉滴注培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>,每3周为1个周期。治疗期间给予患者地塞米松预防过敏,并按照说明书给予维生素B<sub>12</sub>及叶酸降低不良反应的发生。对于进展期的患者,采用多西他赛联合顺铂治疗方案,即多西他赛第1天60 mg/m<sup>2</sup>,第2天或分次给药,顺铂70~75 mg/m<sup>2</sup>,每3~4周为1个周期,连用2~4个周期。结束后由专人进行1年的随访,统计无进展生存时间(progression free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS)。

**1.3 观察指标** 基线检查于治疗开始前2周内进行,治疗后采用相同的影像学检查手段进行疗效评价。远期疗效评价分为PFS和OS。PFS定义为从开始接受维持治疗起至疾病发生进展的时间。OS定义为从开始接受维持治疗起至死亡的时间。按照美国国立研究所制定的常见毒性判定标准(NCI-CTC) 3.0版对不良事件进行分级。

**1.4 统计学分析** 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 运用 Log-rank 检验两组的差异。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 一般资料比较** 2 组患者年龄、性别、吸烟、共患病等比较, 差异均无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ ), 因此可以进行后边的单变量研究。见表 1。

**2.2 不良事件分析** 如表 2 所示, 患者在维持期治疗发生的不良事件中, PB 组的 3~5 级高血压发生率和 1~2 级尿蛋白发生率高于 OP 组 ( $\chi^2$  值分别为 4.364、4.752,  $P$  值均  $< 0.05$ ), 其他不良事件发生率差异均无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。

**2.3 生存分析** PB 组的 PFS 为 (16.69 ± 1.42) 个月 (95% CI: 13.90~19.48), 中位值为 14.44 个月; OP 组的 PFS 为 (12.00 ± 2.04) 个月 (95% CI: 8.00~16.00), 中位值为 8.62 个月。PB 组的 PFS 高于 OP 组 ( $\chi^2 = 4.265$ ,  $P = 0.044$ ), 见图 1。

**表 1** 2 组患者一般资料比较

变量	PB 组 (n=24)	OP 组 (n=24)	统计值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	53.40 ± 12.36	52.49 ± 10.67	<i>t</i> = 0.274	0.785
性别[例(%)]			$\chi^2 = 0.375$	0.540
男	15(62.50)	17(70.83)		
女	9(37.50)	7(29.17)		
吸烟[例(%)]				
绝不	8(33.33)	6(25.00)	$\chi^2 = 0.403$	0.525
偶尔	9(37.50)	11(45.83)	$\chi^2 = 0.343$	0.558
经常	7(29.17)	7(29.17)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
共患病[例(%)]				
高血压	4(16.67)	4(16.67)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
消化性溃疡	2(8.33)	1(4.17)	$\chi^2 = 0.201$	0.703
ECOG 评分[例(%)]			$\chi^2 = 0.223$	0.637
0 分	22(91.67)	21(87.50)		
1 分	2(8.33)	3(12.50)		
临床分期[例(%)]			$\chi^2 = 0.223$	0.637
Ⅳ期	22(91.67)	21(87.50)		
ⅢB期	2(8.33)	3(12.50)		
病理学[例(%)]			$\chi^2 = 0.356$	0.551
腺癌	23(95.83)	22(91.67)		
肺泡癌	1(4.17)	2(8.33)		

注: PB 组为培美曲塞+贝伐珠单抗组; OP 组为培美曲塞组; ECOG 为美国东部肿瘤协作组

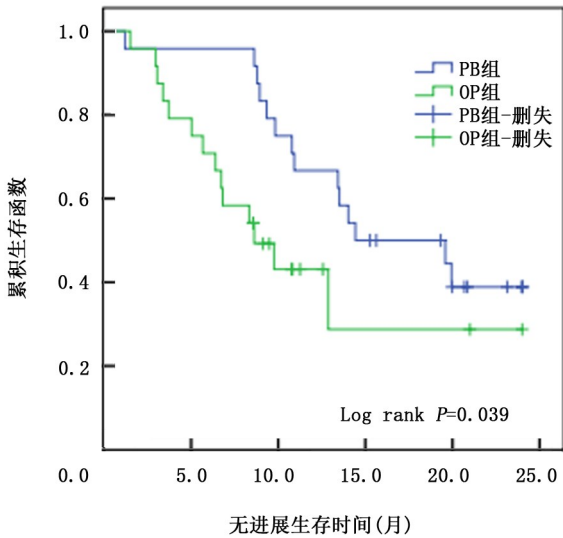
PB 组的 OS 为 (20.00 ± 1.11) 个月 (95% CI: 17.81~22.20), 中位值为 21.51 个月;

**表 2** 2 组患者不良事件比较 [例 (%)]

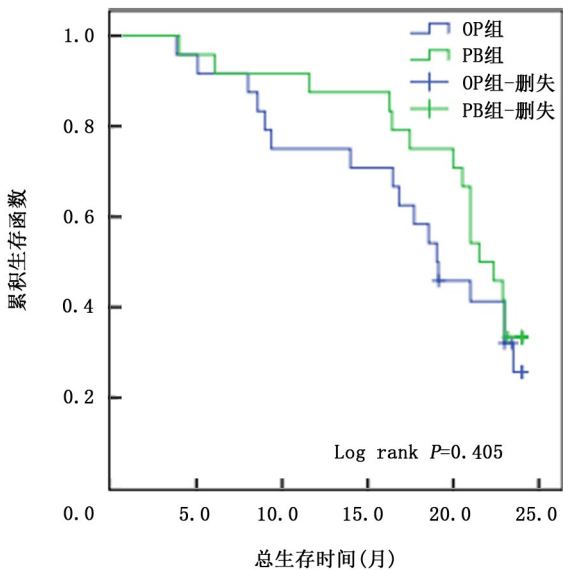
组别	例数	白细胞减少		中性粒细胞减少		贫血		血小板减少		腹泻	
		1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级
PB 组	24	5(20.83)	1(4.17)	6(25.00)	2(8.33)	11(45.83)	2(8.33)	6(25.00)	1(4.17)	0(0.00)	0(0.00)
OP 组	24	7(29.17)	2(8.33)	7(29.17)	2(8.33)	8(33.33)	0(0.00)	4(16.67)	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)
$\chi^2$ 值		0.444	0.356	0.105	0.000	0.784	2.087	0.505	1.021	1.021	-
<i>P</i> 值		0.505	0.551	0.745	1.000	0.376	0.149	0.477	0.312	0.312	-
组别	例数	恶心		呕吐		便秘		疲倦		发烧	
		1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级
PB 组	24	9(37.50)	1(4.17)	1(4.17)	0(0.00)	3(12.50)	0(0.00)	7(29.17)	1(4.17)	1(4.17)	0(0.00)
OP 组	24	6(25.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(16.67)	0(0.00)	6(25.00)	1(4.17)	1(4.17)	0(0.00)
$\chi^2$ 值		0.873	1.021	1.021	-	0.167	-	0.105	0.000	0.000	-
<i>P</i> 值		0.350	0.312	0.312	-	0.683	-	0.745	1.000	1.000	-
组别	例数	口腔黏膜炎		鼻出血		胃肠出血		咯血		高血压	
		1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级
PB 组	24	1(4.17)	0(0.00)	5(20.83)	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	8(33.33)	4(16.67)
OP 组	24	1(4.17)	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	4(16.67)	0(0.00)
$\chi^2$ 值		0.000	-	3.048	-	1.021	-	0.000	-	1.778	4.364
<i>P</i> 值		1.000	-	0.081	-	0.312	-	1.000	-	0.182	0.037
组别	例数	尿蛋白		消化道穿孔		肺炎		肺脓肿		呼吸困难	
		1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级	1~2 级	3~5 级
PB 组	24	11(45.83)	1(4.17)	1(4.17)	1(4.17)	1(4.17)	1(4.17)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
OP 组	24	4(16.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(4.17)	1(4.17)	1(4.17)	0(0.00)	1(4.17)	1(4.17)
$\chi^2$ 值		4.752	1.021	1.021	1.021	0.000	0.000	1.021	-	1.021	1.021
<i>P</i> 值		0.029	0.312	0.312	0.312	1.000	1.000	0.312	-	0.312	0.312

注: PB 组为培美曲塞+贝伐珠单抗组; OP 组为培美曲塞组

OP 组的 OS 为 (17.64 ± 1.36) 个月 (95% CI : 14.97 ~ 20.31), 中位值为 19.04 个月。PB 组和 OP 组的 OS 比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.694$ ,  $P = 0.405$ ), 见图 2。



注: PB 组为培美曲塞+贝伐珠单抗组; OP 组为培美曲塞组  
图 1 无进展生存时间曲线



注: PB 组为培美曲塞+贝伐珠单抗组; OP 组为培美曲塞组  
图 2 总生存时间曲线

### 3 讨论

在维持治疗中, 选择适合的化疗药物至关重要, 这不仅关系到药效, 还关系到患者安全问题。本研究从安全性和有效性 2 个方面评估培美曲塞联合贝伐珠单抗和单用培美曲塞 2 种方案在非鳞状 NSCLC 患者一线化疗后维持治疗的优劣。现有的研究结果显示培美曲塞+贝伐珠单抗组 3~5 级高血压发生率、1~2 级尿蛋白发生率和 PFS 均显著

高于培美曲塞组, 而 2 组的 OS 差异无明显统计学意义。

大量研究表明培美曲塞是一种在诱导和维持治疗中均显示有临床效益的药物, 且在晚期非鳞状 NSCLC 的维持治疗中培美曲塞被公认为标准药物<sup>[10]</sup>。贝伐珠单抗能够抑制新的和复发肿瘤的血管生成, 且可以使肿瘤周围的脉管系统正常化, 提高药物的扩散, 以此加强联合细胞毒性药物的效力<sup>[8,10-11]</sup>。在安全性方面, 本研究发现 PB 组的 3~5 级高血压发生率和 1~2 级尿蛋白发生率显著高于 OP 组, 其他不良事件 2 组间差异无统计学意义。顾蔚卿等<sup>[12]</sup>研究表明贝伐珠单抗的常见不良反应为高血压, 贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂治疗晚期非鳞状 NSCLC 患者的一线化疗中 3 级以上高血压发生率高达 2%, 且 45% 的患者并发蛋白尿, 3 级以上蛋白尿发生率为 5%。因此, 贝伐珠单抗可能诱导患者高血压和蛋白尿不良事件发生, 在治疗过程中应该严密监控、及时发现并给予适当处理<sup>[13]</sup>。本研究发现, PB 组 PFS 平均值比 OP 组高 4.69 个月, 并且 PB 组的 OS 略高于 OP 组, 但差异无统计学意义, 因此贝伐珠单抗的加入对于 NSCLC 患者维持期的治疗可能有一些效益。Barlesi 等<sup>[14]</sup>报道接受培美曲塞、顺铂、贝伐珠单抗联合一线化疗后的非鳞状 NSCLC 患者在维持治疗中, 与单用贝伐珠单抗的患者相比, 培美曲塞联合贝伐珠单抗的维持化疗更能显著延长患者的 PFS (95% CI : 0.35 ~ 0.66,  $P < 0.001$ )。张冠中等<sup>[15]</sup>将贝伐珠单抗加入化疗可使非鳞状 NSCLC 患者在客观缓解率和 PFS 方面获益。

综上所述, 与单用培美曲塞相比, 贝伐珠单抗联合培美曲塞进行维持期治疗非鳞状 NSCLC 患者能显著提高 PFS, 但其不良事件高血压和蛋白尿的发生率较高。因此, 贝伐珠单抗加入非鳞状 NSCLC 患者的维持治疗具有一定的效益, 但安全性欠佳, 后期治疗中应严密监控。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA Oncol. 2015, 1(4):505-527. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.0735.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12):2893-2917. DOI:10.1002/ijc.25516.
- [3] Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an

- international individual patient data meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(2):444-450. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.04.043.
- [4] 宋晓, 张志林, 席强, 等. 多西紫杉醇联合同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(22):1703-1706. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.22.006.
- [5] Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(24):3328-3330. DOI:10.1200/JCO.2011.36.0354.
- [6] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, 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]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3543-3551. DOI:10.1200/JCO.2007.15.0375.
- [7] 胡青, 肖志华. 贝伐珠单抗联合多西紫杉醇、5-FU 以及顺铂化疗治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2015(2):225-227. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2015.02.021.
- [8] Bruce JY, Kolesar JM, Hammers H, et al. A phase I pharmacodynamic trial of sequential sunitinib with bevacizumab in patients with renal cell carcinoma and other advanced solid malignancies [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(3):485-493. DOI:10.1007/s00280-013-2373-9.
- [9] 毛良平, 孙钢, 蒋朝旭. 培美曲塞联合卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌老年患者的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(17):95-97. DOI:10.7619/jcmp.201317034.
- [10] Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3):247-255. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70063-3.
- [11] 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):2542-2550. DOI:10.1056/NEJMoa061884.
- [12] 顾蔚卿, 兰文静, 陈斌, 等. 贝伐单抗联合紫杉醇/卡铂治疗晚期非鳞状细胞型非小细胞肺癌 44 例临床分析[J]. 肿瘤, 2013, 33(12):1081-1086. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2013.12.008.
- [13] Lima AB, Macedo LT, Sasse AD, et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2011, 6(8):e22681. DOI:10.1371/journal.pone.0022681.
- [14] Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089) [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(24):3004-3011. DOI:10.1200/JCO.2012.42.3749.
- [15] 张冠中, 杨纪华, 焦顺昌. 贝伐珠单抗联合化疗治疗非鳞状细胞非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(11):2464-2467. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2013.11.22.

(收稿日期:2018-06-02)

## 《急诊气道管理》已出版

人民军医出版社最近出版《急诊气道管理》, George Kovacs 和 J. Adam Law 主编, 刘双、朱光发主译, 全书共 20 章, 涵盖了紧急情况下气道管理的所有问题。本书翻译的目的就是希望让麻醉医师意外的临床医师(包括急诊医师、呼吸科医师、监护仪式、内科医师、外科医师、儿科医师、护士以及基层医务工作者)了解紧急情况下处理气道的相关知识, 掌握气道解剖、生理以及各种气管插管的设备和操作方法。该书是美国临床医师继续教育的一本使用的权威教科书。

各地新华社及医学专业书店有售, 定价每本 42 元。