

• 论 著 •

贝伐珠单抗注射液治疗非小细胞肺癌的临床效果

庞清清

柳州市工人医院肿瘤科 广西柳州 545005

【摘要】目的 探讨贝伐珠单抗注射液辅助规范化疗治疗非小细胞肺癌的疗效和不良反应。**方法** 既往接受过化疗或放疗或不能耐受化疗的患者,应用贝伐珠单抗注射液治疗,直至疾病进展或有不可耐受的不良反应时为止。**结果** 38例患者应用贝伐珠单抗注射液治疗,其中部分缓解7例(18.4%),疾病稳定21例(55.3%),疾病控制率达73.7%。平均随访时间11.3个月(0.3~25.5个月),中位无疾病进展时间为(5.1±1.4)个月C95可信区间(CI):2.34~7.86,中位生存时间为(12.9±1.9)个月(95%CI:9.15~16.65)。1年生存率为55.2%。不良反应主要为皮疹和腹泻,其中I~II级腹泻12例(31.6%),II~IV级腹泻2例(5.2%),需住院治疗,其中1例因不良反应退出治疗。I~II级皮疹发生率为63.1%(24例),主要为皮肤干燥、痤疮样皮疹。**结论** 贝伐珠单抗注射液可安全用于70岁以上晚期NSCLC患者。

【关键词】 非小细胞肺癌;贝伐珠单抗注射液;化疗;效果

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1009-3179(2019)03-032-02

非小细胞肺癌(NSCLC)发病率约占肺癌的70%以上,约30%的NSCLC患者确诊时年龄超过70岁,多数发现时已属晚期。临床研究显示,以铂类为基础的联合化疗对老年NSCLC患者安全、有效,但贝伐珠单抗注射液仍然是治疗NSCLC患者的一线用药,有关二线治疗的随机对照研究,虽然未排除老年患者,但仅限于部分一般情况好的患者。由于老年NSCLC患者对全身化疗的耐受性相对较差,至今尚无最佳治疗方案^[1]。我们对2017年12月至2018年12月我院38例70岁以上晚期NSCLC患者应用贝伐珠单抗注射液辅助规范化疗治疗情况进行了回顾性分析,旨在探讨该药的疗效和不良反应。

1 资料和方法

1.1 一般资料

38例NSCLC患者,中位年龄73岁(70~85岁),男性27例(71.1%),女性11例(28.9%)。腺癌23例(60.5%),鳞癌11例(28.9%),其他4例(10.5%)。美国东部肿瘤协作组(ECOG)功能状况评分(PS):0~1分29例(76.3%),≥2分9例(23.7%)。

1.2 入组标准

组织学或细胞学确诊的临床分期为III B期或IV期的NSCLC;年龄≥70岁;接受治疗前,正规的化疗或放疗无效或不适合放疗或化疗者;预计生存期在3个月以上;至少有1个可测量或可评估的肿瘤病灶;骨髓造血功能、肝肾功能基本正常。

1.3 方法

给予患者贝伐珠单抗法治疗,方法如下:贝伐珠单抗注射液,规格:每支10mg,批号:B6003B02,上海罗氏制药有限公司生产。贝伐珠单抗注射液10mg·kg⁻¹+0.9%氯化钠注射液100ml持续静脉滴注60min(第1次应用时长为90min),每2周1次^[2]。

1.4 疗效及不良反应评价标准

客观疗效按照RECIST 1.1(2009年)统一评定标准:完全缓解、部分缓解、稳定和进展。有效为完全缓解和部分缓解,疗效需维持在4周以上。不良反应按照WHO抗癌药物毒性反应分为0~IV级。

1.5 统计学方法

统计分析采用SPSS19.0统计软件,失访病例或未次随访

时尚存活病例按统计分析要求列为截尾数据处理。应用方差分析确定基线因素对疗效及预后的影响;Log-rank检验进行分层分析。

2 结果

2.1 近期疗效

38例中有效7例,有效率为18.4%,均为部分缓解;稳定21例(55.3%),疾病控制率(DCR)达73.7%。38例中,2例服药不满21d未进行疗效评估;可评估疗效的36例中,进一步分析显示疗效与性别、病理类型、吸烟史相关。(1)女性治疗有效率45.5(11例中5例),高于男性的8.0(25例中2例),差异有统计学意义[P<0.05,OR=9.583,95%可信区间(CI):1.477~62.169];(2)腺癌患者有效率31.2%(22例中7例),优于非腺癌(14例均无效),差异有统计学意义(P<0.05,OR=1.933,95%CI:1.360~2.748);(3)不吸烟患者有效率36.8(19例中7例),吸烟患者17例均无效,差异有统计学意义(P<0.01,OR=2.417,95%CI:1.567~3.727)。(4)初治有效率为16.7%(12例中2例),一线治疗失败者中有效率为18.8%(16例中3例),二线治疗失败8例中,2例有效,疗效与患者既往是否接受过化疗无明显相关性。

2.2 不良反应

表1: 38例患者药物不良反应发生情况(例次)

不良反应	I~II级	III~IV级	合计
皮疹	24	2	26
腹泻	12	2	14
食欲不振	5	0	5
恶心、呕吐	4	0	4
鼻衄	4	0	4
ALT升高	1	1	2
乏力	1	0	1
咯血	1	0	1

38例共发生不良反应57例次,主要为皮疹26例次(68.4%)和腹泻14例次(36.89/5);其他包括食欲不振、恶心、呕吐、鼻衄及转氨酶升高、乏力、咯血等。不良反应一般较轻,I~II级52例次(91.2%),III~IV级仅5例次(8.8)。其中III~IV级谷丙转氨酶升高者1例,停药2周后恢复正常,继续

用药; III~IV 级腹泻者 2 例, 均需住院治疗, 1 例停药 20d 后继续治疗, 另 1 例因不良反应终止治疗; III~IV 级皮疹者 2 例, 给予对症处理, 均未停药。见表 1。

3 讨论

全球老年人肺癌的发病率和病死率逐渐上升。尽管目前研究显示, 年龄不是肺癌预后的独立影响因素, 但老年患者常因为化疗不良反应而不能顺利完成化疗。随着对肿瘤发病机制的研究和分子生物学的发展, 使得新的靶向治疗成为可能。由于表皮生长因子 (EGF) 介导的信号传导通路在肺癌发生、发展中具有重要作用, 已成为肿瘤治疗的重要靶分子, 也是当前研究的热点之一^[3]。贝伐珠单抗注射液是一种强有力的选择性 EGF 受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂, 两项大规模 II 期临床研究 (IDEAL1、IDEAL2) 显示, 应用贝伐珠单抗注射液治疗非小细胞肺癌患者, 有效率为 12~18%, 疾病控制率为 36~42%。其疗效腺癌优于非腺癌, 女性优于男性, 不吸烟者优于吸烟者, 日本患者疗效优于欧美患者。不良反应主要为皮疹和腹泻。我们通过扩大临床供药项目 (EAP) 治疗晚期 NSCLC 患者的疗效为 33%, 疾病控制率为 70%, 与日本报道相近, 高于欧美报道。

陶虹等^[4]共报道了 39 例晚期 NSCLC 高龄患者应用贝伐珠单抗注射液单药治疗, 疾病控制率为 46.2%。梅雪等^[5]分别报道了 40 例和 61 例晚期老年 NSCLC 患者应用贝伐珠单抗注射液治疗后, 有效率均为 5%, 疾病控制率为 50%。高龄患者应用贝伐珠单抗注射液治疗, 不良反应同样主要为 I~II 级皮疹及腹泻。由于贝伐珠单抗注射液副作用小, 为老年晚期肺癌患者的治疗提供了新思路。本研究中, 38 例 70 岁以上患

者接受贝伐珠单抗注射液单药治疗, 有效率为 18.4%, 疾病控制率为 73.7%, 高于国外报道, 略低于非老年组患者。疗效与性别、病理类型、吸烟状况相关, 女性、腺癌、不吸烟患者疗效优于男性、非腺癌及吸烟患者, 与非高龄患者一致。生存期与病理类型及临床疗效相关, 也与非高龄患者一致^[6]。

综上所述, 对非小细胞肺癌患者, 使用贝伐珠单抗注射液治疗, 不仅治疗效果理想, 而且降低了患者的病痛, 临床上应进一步推广和应用。

参考文献:

- [1] 蒋友国. 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.
- [2] 邢若, 王鹏, 刘玉豪. 贝伐珠单抗辅助常规化疗治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019(1):17-19.
- [3] 姜敏, 迟峰, 吴荣. 贝伐单抗联合卡铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2017(5):52-53.
- [4] 陶虹, 郭丽丽, 吴洪波. 贝伐珠单抗联合化疗对复治晚期非鳞非小细胞肺癌患者的疗效及预后分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(10):503-507.
- [5] 梅雪, 王豪勋, 马军. VEGFR2 基因多态性与贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效的关系 [J]. 肿瘤, 2018, 38(11):61-69.
- [6] 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(7):85-86.

(上接第 31 页)

形术中却具有重要的意义。天生重睑的人此层筋膜较为薄弱, 重睑皱襞下的皮肤呈现出很多很细的皱纹, 而单睑的人此层明显偏厚被认为是阻碍重睑形成的主要原因之一。在操作中, 切除设计的重睑线以下大部分睑板前联合筋膜包括松垂的深、浅筋膜是非常重要的步骤, 以便提供一个使睑板前组织与上睑提肌腱膜紧密贴附粘连的创面, 同时也能安全可靠地显露上睑提肌腱膜。

眶脂肪主要起到对眼球缓冲保护和充填上睑的作用。一般情况下只需去除外侧疝出的眶脂肪团, 去除时注意要与泪腺组织分辨, 勿把泪腺组织切除, 伴泪腺脱垂的将其会纳入眶内。对于上睑太厚的人往往需要切除更多的中内侧眶脂肪团, 切除厚如果仍显臃肿, 就应该切除眼轮匝肌深面的上睑筋膜组织 roof 层。切除时要掌握好切除量, 不能使骨膜显露出来。Roof 层在分布上内侧较少而外侧较多, 切除内侧 1/2 部位的 roof 层往往容易形成多重折, 需引起注意。切除 roof 层会引起更多的出血, 必须彻底的电凝止血术后加压包扎避免术后出现血肿影响最终的效果。

关于重睑皱襞的形成虽然有些不同看法但认为上睑提肌腱膜与其它筋膜层的融合形成上睑皱襞这一观点还是达成了共识。在皱襞水平上睑提肌腱膜与眶隔结合形成一个阻挡眶脂肪疝出的壁。在皱襞水平下方, 睑板前联合筋膜将皮肤肌肉与睑板贴连在一起, 因此人工形成重睑时也应基于这一解

剖结构。多数东方人, 重睑皱襞因眶脂肪往往脱垂到睑板前缘而较低垂, 表现为内双或单眼皮。传统的单纯切除皮肤、肌肉和脂肪或包括睑板前部分组织的重睑成形术方法, 并不能充分上提松垂的组织。故须在传统方式基础上, 创造一个平整的、高出睑板能与上睑提肌腱膜粘连的创面, 因此需切除睑板前联合筋膜及松垂至重睑线以下的深、浅筋膜, 以充分上提松垂的组织, 较大幅度地调整皱襞的高度, 并形成良好的皱襞。因粘连的区域广泛, 粘连牢固, 故效果稳定, 能适用于多种形态的眼睑^[4]。

对于睑板前上睑筋膜组织的切除需要注意的是不能在睑板以上提肌腱膜融合部位切除。上睑提肌腱膜在睑板上端由纤维带与睑板形成紧密连接, 切除后会导致腱膜与睑板上端断裂形成医源性上睑下垂。即使因为米勒肌发挥作用不会立刻引起上睑下垂, 但过一段时间以后还是会因为米勒肌的松弛或功能减弱等问题出现上睑下垂的情况。

参考文献:

- [1] 宋儒耀. 美容整形外科学 [M]. 北京出版社, 1992:194-205
- [2] Baker J Gordon H L, Mosienko P. Upper lid blepharoplasty [J]. Plast Reconstr Surg, 1977; 60: 692
- [3] Siegel R J. Advance lid upper lid blepharoplasty [J]. Clin Plast Surg, 1992; 19: 329
- [4] 李东, 夏兆骥, 张宗学. 上睑筋膜组织在重睑成形术的意义 [J]. 中华整形烧伤外科杂志 1994 年第 10 卷第 6 期