

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.011

❖ 临床研究 ❖

贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的疗效及对血管生长因子水平的影响

孙虎,冯慧晶,杨晓玲,杨雪晶

(山西白求恩医院·山西医学科学院同济山西医院·山西医科大学第三医院肿瘤中心胸部肿瘤科,山西太原 030032)

【摘要】目的:探讨贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及对血管生长因子水平的影响。**方法:**选取 92 例 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者为研究对象,根据治疗方法不同分为单药组($n=48$)和联合组($n=44$)。单药组患者予以奥希替尼口服治疗;联合组患者予以贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗,均持续用药到病情进展。比较两组患者近期疗效(治疗 3 个月后)和安全性、治疗前和治疗 3 个月后血清肿瘤标志物[糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)及细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)]和血管生长因子[血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)]水平、生存期及不良反应发生情况。**结果:**治疗 3 个月后,联合组患者客观缓解率(ORR)为高于单药组(68.18% vs. 45.83%, $P<0.05$);血清 CEA、CA125、Cyfra21-1 及 VEGF、PDGF、bFGF 水平均低于单药组($P<0.05$)。联合组中位无进展生存时间和中位总生存时间相比单药组延长($P<0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 能降低患者血清血管生长因子水平,有助于获得较高的疾病缓解率,延长生存期。

【关键词】非小细胞肺癌;EGFR 突变;酪氨酸激酶抑制剂;奥希替尼;贝伐珠单抗;血管生长因子

【中图分类号】R730.53;R734.2 **【文献标志码】**A

Efficacy of bevacizumab combined with osimertinib in the treatment of advanced EGFR mutant NSCLC and its effect on the levels of vascular growth factor

SUN Hu, FENG Hui-jing, YANG Xiao-ling, YANG Xue-jing

(Department of Thoracic Oncology, Cancer Center, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, the Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, Shanxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy of bevacizumab combined with osimertinib in the treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on the levels of vascular growth factor. **Methods:** 92 patients with advanced NSCLC with EGFR mutation were divided into single drug group ($n=48$) and combined group ($n=44$) according to different treatment methods. The single drug group was treated with oral osimertinib alone, and the combined group was treated with bevacizumab on the basis of osimertinib. The short-term efficacy (after 3 months of treatment) and safety, the levels of serum tumor markers [include carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cytokeratin 19 fragment (Cyfra21-1)] and angiogenesis factors [include vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF)], survival time, and adverse reactions of the two groups were compared before treatment and after 3 months of treatment. **Results:** After 3 months of treatment, the objective response rate (ORR) of the combined group was 68.18%, which was significantly higher than 45.83% of the single drug group ($P<0.05$). Compared with the single drug group, the levels of serum CEA, CA125, Cyfra21-1, VEGF, PDGF and bFGF in the combined group after 3 months of treatment were lower ($P<0.05$). The median progression-free survival and median overall survival in the combined group were longer than those in the single drug group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Bevacizumab combined with osimertinib in the treatment of advanced NSCLC with EGFR mutation can reduce serum vascular growth factor level, improve disease remission rate and prolong survival time of patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; EGFR mutation; Tyrosine kinase inhibitors; Osimertinib; Bevacizumab; Vascular growth

基金项目: 山西省卫健委科研课题(2019014)

作者简介: 孙虎(1986-),男,硕士,住院医师。E-mail: S43792702@163.com

通讯作者: 杨雪晶。E-mail: 504082228@qq.com

factor

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)为主要类型,约占 80%,且约 3/4 的患者诊断时属于晚期,预后差,5 年生存率为 20% 左右。^[1]在 NSCLC 患者中,表皮生长因子受体(EGFR)常会出现突变。数据^[2]显示,亚洲人群中其突变率达 30% ~ 50%。在 EGFR 突变的 NSCLC 治疗中,与其他化疗药物相比,EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)有益于生存期延长,已成为个性化靶向治疗的一线标准药物^[3]。作为第三代 EGFR-TKIs,奥希替尼能同时阻断 EGFR 活化突变及 T790M 突变,较第一代 EGFR-TKIs 更具优势^[4]。然而,随着 EGFR-TKIs 治疗疗程的延长,获得性耐药不可避免,如何延缓或减少耐药,提高疗效,是目前治疗面临的一大难题。为应对获得性耐药,联合治疗成为重要手段。研究^[5-6]发现,贝伐珠单抗被很多联合 EGFR-TKIs 能够延长疾病控制时间,但联合奥希替尼的临床研究尚需进一步验证。本研究旨在探讨贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的疗效及对血管生长因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月山西白求恩医院收治的 92 例 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者为研究对象,根据治疗方法不同分为单药组($n = 44$)和联合组($n = 48$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)病理诊断 IIIB 或 IV 期 NSCLC,属于肺腺癌;(2)基因检测显示 EGFR 基因突变(外显子 19 或 21 突变);(3)初治患者;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力评分属于 0 ~ 2 分;(5)生存期预计不低于 3 个月;(6)年龄 ≥ 18 岁;(7)采用 EGFR-TKIs(奥希替尼)一线治疗。排除标准:(1)基因检测同时存在 EGFR 其他罕见突变者;(2)合并重要脏器(如心肺肾)功能不全者;(3)伴发其他癌症者;(4)严重凝血机制障碍者;(5)有活动性出血者;(6)联合放化疗等其他抗肿瘤治疗者;(7)有活动性脑转移者;(8)临床资料缺失者。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	ECOG 评分 0 ~ 1/2 分(例)	IIIB/IV 期(例)	19/21 外显子突变(例)	有/无吸烟史(例)
联合组($n = 44$)	18/26	62.15 \pm 9.47	26/18	9/35	23/11	15/29
单药组($n = 48$)	23/25	63.89 \pm 8.79	30/18	7/41	28/20	12/36
χ^2 值	0.456	0.914	0.112	0.551	0.734	0.915
P 值	0.499	0.363	0.738	0.458	0.392	0.339

1.2 方法

单药组予以奥希替尼(阿斯利康制药公司)80 mg 口服,1 次/d。联合组在奥希替尼治疗基础上,予以贝伐珠单抗(罗氏制药公司)治疗,每次 7.5 mg/kg,静脉输注,21 d 定为 1 个周期。两组患者均持续用药到病情进展。

1.3 观察指标

(1)近期疗效:治疗 3 个月后按实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[7]评估。目标病灶消失为完全缓解(CR);目标病灶肿瘤最大径退缩 $\geq 30\%$ 为部分缓解(PR);目标病灶肿瘤最大径增大 20% 或有新病灶出现为疾病进展(PD);未达到 PR,且不及 PD 为疾病稳定(SD)。客观缓解率(ORR) = (CR + PR)例数/总例数 $\times 100\%$;肿瘤控制率(DCR) = (CR + PR + SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)肿瘤标志物水平:治疗前和治疗 3 个月后采集患者空腹外周静脉血 5 mL,3 500 rpm 离心 10 min 分离血清,采

用电化学发光法检测细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)、癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 125(CA125)水平。(3)血管生长因子水平:治疗前和治疗 3 个月采用酶联免疫吸附法检测血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)水平。(4)生存预后:门诊或电话随访至 2022 年 6 月,以无进展生存时间(PFS)及总生存时间(OS)作为预后指标。(5)不良反应发生情况:包括消化道反应、皮疹、肝损害、肾损害、高血压等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 28.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料以 [n (%)]表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并行 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

联合组患者 ORR 高于单药组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者 DCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清 CEA、CA125 和 CYFRA21-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平均

降低($P < 0.05$),且联合组低于单药组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者近期疗效比较[$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
联合组($n=44$)	9(20.45)	21(47.73)	12(27.27)	2(4.55)	30(68.18)	42(95.45)
单药组($n=48$)	4(8.33)	18(37.50)	21(43.75)	5(10.42)	22(45.83)	43(89.58)
χ^2 值					4.666	-
P 值					0.031	0.438

“-”为 Fisher 确切概率法。

表 3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA125(U/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组($n=44$)	10.78 \pm 2.74	4.56 \pm 1.31 *	52.36 \pm 10.78	25.78 \pm 8.41 *	25.41 \pm 7.51	7.51 \pm 1.89 *
单药组($n=48$)	10.59 \pm 2.61	5.89 \pm 1.47 *	50.78 \pm 11.36	32.54 \pm 9.26 *	24.89 \pm 7.22	10.36 \pm 2.71 *
t 值	0.341	4.565	0.683	3.654	0.339	5.801
P 值	0.734	<0.001	0.497	<0.001	0.736	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.3 两组患者血管生长因子水平比较

治疗前,两组患者血清 VEGF、PDGF、bFGF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两

组患者 VEGF、PDGF、bFGF 水平均降低($P < 0.05$),且联合组低于单药组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血管生长因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	VEGF		PDGF		bFGF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组($n=44$)	528.25 \pm 76.41	245.25 \pm 64.12 *	2151.55 \pm 251.58	1089.71 \pm 334.69 *	254.23 \pm 34.78	129.36 \pm 17.58 *
单药组($n=48$)	521.57 \pm 71.29	336.78 \pm 69.31 *	2089.68 \pm 243.39	1541.25 \pm 367.52 *	248.71 \pm 33.15	168.42 \pm 24.36 *
t 值	0.434	6.557	1.199	6.142	0.779	8.749
P 值	0.666	<0.001	0.234	<0.001	0.438	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者生存预后比较

随访 4.6 ~ 40.4(中位数为 21.2)个月。联合组、单药组的中位 PFS 分别为 14.4、10.2 个月,前者优于

后者($\chi^2 = 19.892, P < 0.001$);联合组、单药组的中位 OS 分别为 24.9、20.3 个月,前者优于后者($\chi^2 = 9.654, P < 0.001$)。见图 1 及图 2。

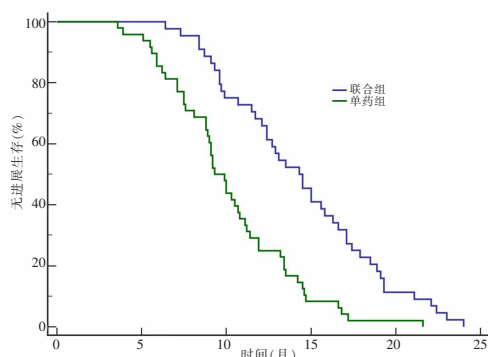


图 1 两组 PFS 曲线比较

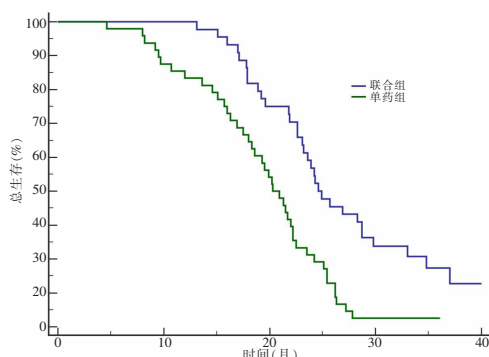


图 2 两组 OS 曲线比较

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者各种不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且均以 1~2 级为主,患者能够耐受。见表 5。

表 5 两组患者不良反应情况比较[n(%)]

组别	消化道反应	皮疹	肝损害	肾损害	高血压
联合组(n=44)	12(27.27)	13(29.55)	12(27.27)	8(18.18)	3(6.82)
单药组(n=48)	10(20.83)	9(18.75)	10(20.83)	5(10.42)	0
χ^2 值	0.523	1.470	0.523	1.141	-
P 值	0.625	0.225	0.469	0.285	0.105

“-”为 Fisher 确切概率法。

3 讨论

EGFR-TKI 获得性耐药是制约晚期肺癌疗效的重要因素,如何延缓耐药或减少耐药发生是临床迫切需要解决的问题,联合用药是当前研究的热点。研究^[8-9]表明,在肺癌血管形成中,VEGF 信号通路发挥着极为关键的作用,VEGF 表达上调有利于肿瘤转移,并可导致不良预后。抗 VEGF 药物能够抑制 VEGF 受体与 VEGF 的结合,使得血管新生受到抑制,进而产生抗肿瘤效应^[10]。EGFR-TKIs、抗 VEGF 药物分别对肿瘤生长的不同途径产生作用,二者联用可能有助于提高晚期肺癌的疗效。Seto 等^[11]研究显示,第一代 EGFR-TKI 厄洛替尼联合贝伐珠单抗一线治疗能延长 EGFR 突变晚期肺腺癌患者的 PFS(16.0 个月 vs. 9.7 个月)。多中心 III 临床试验^[12]也得到类似结果,联合用药使晚期肺癌患者 PFS 延长(16.9 个月 vs. 13.3 个月)。抗 VEGF 药物不管是联合第一代 EGFR-TKI 或是化疗均有着更好的疗效,而奥希替尼相比第一代 EGFR-TKI 对于晚期肺癌的控制率更优。但目前关于奥希替尼与贝伐珠单抗组成的“强强联合”治疗方案在晚期 NSCLC 中的临床应用鲜有文献报道。

本研究显示,相比单药组,联合组 ORR 提高($P < 0.05$),且中位 PFS、OS 均延长($P < 0.05$),表明在 EGFR 突变 NSCLC 治疗中,贝伐珠单抗与奥希替尼联用有较好疗效,有益于患者生存期延长,可能与以下机制有关:(1)两种药物通过不同作用发挥抗肿瘤作用。奥希替尼对 EGFR 的磷酸化水平产生抑制作用,使肿瘤细胞生长信号通路受到阻滞,进而影响肿瘤的增殖;贝伐珠单抗对 VEGF 与其受体的结合过程产生阻断作用,使血管新生受到抑制,减少肿瘤生长过程中需要的血供,进而对肿瘤生长产生抑制作用^[13-14]。(2)两种药物有协同抗肿瘤效果。相关研究^[15-16]指出,EGFR 信号通路的激活状态对

VEGF 的表达有诱导作用,利于血管生长,而 VEGF 的高表达对 P13K/Akt 信号通路的激活有促进作用,能代替 EGFR 对肿瘤生长产生促进作用,故联用抑制 EGFR 信号通路的 EGFR-TKI 和抗 VEGF 药物能发挥协同抗肿瘤作用。(3)延缓 EGFR-TKI 耐药。研究^[17]发现,EGFR-TKIs 在抑制 EGFR 磷酸化时,会引起耐药细胞的 VEGF 表达上调,高表达的 VEGF 通过对磷酸化 ERK 和 AKT 而对 EGFR-TKI 的获得性耐药产生诱导作用,因此予以抗 VEGF 药物可能有助于延缓耐药的发生。

血管新生可为肿瘤增殖、转移创造有利的血管微环境^[18]。VEGF、PDGF、bFGF 均是重要的血管生长因子,能够刺激肿瘤血管新生,其表达水平与肿瘤侵袭、转移紧密关联。CEA、CA125、CYFRA21-1 均是常见的肿瘤标志物,表达水平对于疗效评估和预后判断有着重要意义。本研究结果显示,治疗 3 个月后,联合组血管生长因子和肿瘤标志物水平低于对照组($P < 0.05$),从分子水平再一次验证了联合用药的疗效。两组患者各种不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),且均以 1~2 级为主,患者能够耐受,提示本研究中联合用药方案不会增加毒副作用,安全性可接受。本研究存在不足在于纳入研究和统计分析的例数较少,难免会影响结论的外推,仍有待扩大样本量进一步验证。

综上,奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者辅可获得较好疗效,能有效下调肿瘤生长相关因子的表达,延长患者生存期,且安全性良好。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162.
- [3] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2443-2450.
- [4] Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(26): 2702-2709.
- [5] Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EG-

- FR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (5): 435 - 444.
- [6] Yamamoto N, Seto T, Nishio M, *et al.* Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized JO25567 study [J]. *Lung Cancer*, 2021, 151: 20 - 24.
- [7] Grimaldi S, Terroir M, Caramella C. Advances in oncological treatment; limitations of RECIST 1.1 criteria [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 62 (2): 129 - 139.
- [8] Medeiros B, Allan AL. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9): 2272.
- [9] 赵伟, 马英, 孔申嘉, 等. FGF2, VEGFA 表达水平与非小细胞肺癌转移的相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32 (1): 34 - 37.
- [10] 许子宜, 李峻岭. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物的联合治疗模式 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24 (5): 357 - 364.
- [11] Seto T, Kato T, Nishio M, *et al.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (11): 1236 - 1244.
- [12] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, *et al.* Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (5): 625 - 635.
- [13] 赵秋红, 闫春良, 任冠军. 贝伐珠单抗联合靶向药物治疗表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌的临床疗效 [J]. *癌症进展*, 2020, 18 (14): 1474 - 1476.
- [14] 丁萌, 廖海秀, 周楠楠, 等. 吉非替尼耐药肺癌细胞株建立及其 EGFR 信号通路改变 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36 (5): 634 - 639.
- [15] Gridelli C, Maione P, Rossi A, *et al.* The role of bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: current indications and future developments [J]. *Oncologist*, 2007, 12 (10): 1183 - 1193.
- [16] Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, *et al.* Antitumor Effects of ZD6474, a Small Molecule Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, with Additional Activity against Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase [J]. *Clinical Cancer Research*, 2003, 9 (4): 1546 - 1556.
- [17] Vilorio-Petit A, Crombet T, Jothy S, *et al.* Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (13): 5090 - 5101.
- [18] 窈妍, 姜达. 小分子抗血管生成药物在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24 (1): 663 - 667.

(收稿日期: 2022 - 09 - 01)

修回日期: 2022 - 10 - 07)