

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.010

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.010

## 恩度联合 EGFR-TKI 治疗老年非小细胞肺癌的临床观察

林秋菊<sup>1</sup>, 张敏<sup>2</sup>, 李文慧<sup>1</sup>, 程鑫<sup>1</sup>, 魏红梅<sup>3</sup>

(青岛市肿瘤医院 1. 内二科; 2. 健康管理中心; 3. 肿瘤综合二科, 山东 青岛 266042)

**[摘要]** 目的: 评价恩度联合靶向治疗药物[表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI), 易瑞沙或特罗凯]一线治疗晚期老年非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床价值。方法: 纳入符合入组条件的晚期NSCLC患者90例, 均经过EGFR检测(19, L858突变), 45例患者给予易瑞沙250 mg, 1次/d或特罗凯150 mg, 1次/d口服, 同时给予恩度30 mg静脉滴注(d1~7), 与45例单用EGFR-TKI的晚期老年NSCLC患者进行对比分析。结果: 联合用药组45例患者可评价疗效, 其疾病控制率(disease control rate, DCR)较对照组明显提高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合用药组患者的生活质量改善, 明显优于单用EGFR-TKI组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。患者对皮疹及腹泻等不良反应可耐受。结论: 患者一线应用恩度联合EGFR-TKI的DCR高, 生活质量改善, 且不良反应可耐受。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 靶向药物; 抗血管生成药物; 恩度

## Clinical observation of Endostar combined with EGFR-TKI in the treatment of elderly non-small cell lung cancer

LIN Qiuju<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>2</sup>, LI Wenhui<sup>1</sup>, CHENG Xin<sup>1</sup>, WEI Hongmei<sup>3</sup>

(1. Second Department of Internal Medicine; 2. Health Management Centre; 3. Second Department of Comprehensive Oncology, Qingdao Cancer Hospital, Qingdao Shandong 266042, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the clinical value of Endostar combined with targeted therapy [epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), Iressa, or Tarceva] in the treatment of advanced elderly non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Ninety patients with advanced NSCLC who met the enrollment conditions were all tested for EGFR (19, L858 mutation). 45 patients were given oral Iressa 250 mg qd or Tarceva 150 mg, once a day orally, and 30 mg, once a day of Endostar were administered as intravenous drip (d1-7), a comparative analysis was performed with 45 elderly patients with advanced NSCLC who received EGFR-TKI alone as a control group. **Results:** Forty-five patients in the combined drug group evaluated the efficacy, and the disease control rate (DCR) rate was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The improvement in quality of life was significantly better than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In addition, patients were tolerable to adverse reactions such

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-14

通信作者 (Corresponding author): 魏红梅, Email: 13001776675@163.com

as rash and diarrhea. **Conclusion:** First-line application of Endostar combined with EGFR-TKI has high disease control rate, improved quality of life, and tolerable side effects.

**Keywords** non-small cell lung cancer; targeted drugs; anti-angiogenic drugs; Endostar

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一,也是我国常见的呼吸系统恶性肿瘤,病死率居全球恶性肿瘤第1位<sup>[1]</sup>。其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)是肺癌最常见的病理类型,占有肺癌患者的85%以上<sup>[2]</sup>。国家癌症中心(National Cancer Center, NCC)<sup>[3]</sup>发布的最新一期全国癌症统计数据表明:恶性肿瘤发病率随着年龄增加而上升,发患者数分布主要集中在60岁以上,到80岁达到高峰。由于老年患者自身体质差及其他原因,不能耐受放化疗。因此药物治疗是这部分患者的首选。随着基因检测技术的进步和新药研发速度的提升,生物靶向治疗现已覆盖晚期NSCLC的晚期治疗。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)作为最常见的驱动基因,按照敏感突变的不同亚型(L858R或19del)去选择不同治疗模式:表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)单药、TKI联合抗血管药物,TKI联合化疗已成为共识。雷莫芦单抗作为一种抗血管生成药物,在RELAY研究中<sup>[4]</sup>,有学者将其与厄洛替尼进行联合,发现与单药厄洛替尼相比,疾病进展风险下降41%,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为19.4个月和12.4个月(HR 0.59,  $P < 0.0001$ )。目前临床上多采用靶向药物、抗血管药物、免疫药物、放疗、化疗互相联合的原则。恩度是我国自主研发的新型重组人血管内皮抑素,可以通过自身的抑制作用对肿瘤新生血管进行抑制,达到了断绝肿瘤细胞营养供给而杀死肿瘤细胞的目的。其在临床治疗中晚期NSCLC患者中效果显著,得到了广泛的认同<sup>[5]</sup>。但关于恩度联合EGFR-TKIs治疗晚期肺腺癌伴EGFR突变是否可提高临床治疗效果,目前尚未见大规模的研究。因此笔者采用恩度联合一代EGFR-TKI(易瑞沙或特罗凯)治疗晚期老年NSCLC 45例,现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入2013~2015年青岛市中心医院就诊的90例

中晚期NSCLC患者,年龄大于70岁。

纳入标准:1)病理诊断为肺腺癌且伴有EGFR基因突变;2)心、肝、肾等功能无明显异常;3)年龄 $\geq 70$ 岁,预计存活期超3个月,ECOG评分0~2;4)均有可测量病灶;5)配合治疗,依从性较高。排除标准:1)有常见的慢性疾病,如高血压、冠心病、糖尿病,且难以控制者;2)既往接受过抗肿瘤治疗者;3)重度感染者;4)严重造血功能障碍,肝、肾功能差难以耐受药物治疗者。

两组一般情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。本研究经青岛市中心医院医学伦理委员会审批,患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

联合治疗组恩度(先声药业集团有限公司)30 mg入液静脉滴注d1~7,同时口服易瑞沙250 mg,1次/d或特罗凯150 mg,1次/d。对照组单纯口服易瑞沙250 mg,1次/d或特罗凯150 mg,1次/d。所有患者至少完成4个周期后评价疗效及不良反应。

### 1.3 评价标准

按照RECIST标准,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。CR+PR为总有效率(overall response rate, ORR),CR+PR+SD为疾病控制率(disease control rate, DCR)。以卡氏功能状态评价标准(Karnofsky performance status, KPS)进行评价,与治疗前相比,KPS降低 $\geq 10$ 分判断为下降,下降或增高不足20分为稳定,增高 $\geq 10$ 分判断为改善,生活治疗改善率=改善例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

联合组有效率为73.33%，对照组有效率为71.11%，两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。联合组的DCR为93.33%，对照组的DCR为84.44%，两组差异有统计学意义( $P<0.05$ ，表2)。两组ORR对比，差异无统计学意义( $P>0.05$ ，表2)。

### 2.2 不良反应

两组均无治疗相关死亡，两组的不良反应相似，差异无统计学意义( $P>0.05$ ，表3)。

### 2.3 生活质量改善

治疗2个周期后，联合治疗组的生活质量改善率优于常规TKI组，差异有统计学意义( $P<0.05$ ，表4)。

表1 患者一般资料对比

Table 1 Comparison of general data of patients

项目	治疗组	对照组	$\chi^2/t$	P
年龄/岁	74 ± 3.8	73 ± 2.7	1.221	0.098
性别/[例(%)]			0.002	0.847
男	24 (53.3)	22 (48.9)		
女	21 (46.7)	23 (51.1)		
分化程度/[例(%)]			0.314	0.865
低	17 (37.8)	15 (33.3)		
中	13 (28.9)	14 (31.1)		
高	15 (33.3)	16 (35.6)		
肿瘤位置			0.653	0.241
左肺	23 (51.1)	20 (44.4)		
右肺	22 (48.9)	25 (55.6)		
临床分期/[例(%)]			2.154	0.154
III期	18 (40)	17 (37.8)		
IV期	27 (60)	28 (62.2)		
ECOG评分			1.241	0.755
0	22 (48.9)	24 (53.3)		
1~2	23 (51.1)	21 (46.7)		

表2 两组疗效对比( $n=45$ )

Table 2 Comparison of efficacy between the 2 groups ( $n=45$ )

类别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	DCR/%	ORR/%
联合治疗组	2	31	9	3	93.33	73.33
常规TKI组	0	32	6	7	84.44	71.11
$\chi^2$					2.149	4.357
P					0.025	0.583

表3 两组患者不良反应发生率比较( $n=45$ )Table 3 Comparison of adverse reaction rates between the 2 groups ( $n=45$ )

组别	白细胞下降/[例(%)]	淋巴细胞下降/[例(%)]	中性粒细胞下降/[例(%)]	血小板下降/[例(%)]
治疗组	17 (37.8)	15 (33.3)	15 (33.3)	8 (17.8)
对照组	15 (33.3)	14 (31.1)	11 (24.4)	5 (11.1)
$\chi^2$	0.375	0.254	1.127	0.654
P	0.145	0.452	0.133	0.105

  

组别	血红蛋白下降/[例(%)]	恶心呕吐/[例(%)]	肝功能损害/[例(%)]	骨髓抑制/[例(%)]
治疗组	10 (22.2)	18 (40.0)	12 (26.7)	5 (11.1)
对照组	12 (26.7)	14 (31.1)	14 (31.1)	2 (13.2)
$\chi^2$	0.534	0.432	0.245	1.648
P	0.586	0.564	0.394	0.312

表4 治疗后生活质量比较( $n=45$ )Table 4 Comparison of quality of life after treatment ( $n=45$ )

组别	下降/[例(%)]	稳定/[例(%)]	改善率/%
常规TKI组	16 (35.56)	20 (44.40)	20.00
联合治疗组	6 (13.33)	21 (46.67)	40.00
$\chi^2$			4.031
P			0.025

### 3 讨论

在NSCLC患者中, 60%~70%的患者诊断时已是晚期<sup>[6]</sup>, 失去手术机会。放化疗是传统的治疗方式, 晚期NSCLC患者使用放化疗治疗后的中位生存时间约为1年。老年晚期NSCLC患者因其自身的病理及生理学特点, 身体差, 并发症多, 如慢性阻塞性肺疾病、心脑血管病和糖尿病、免疫功能差、骨髓造血功能差, 对化疗的耐受性较差, 不良反应大。因此不良反应小且疗效好的药物为老年患者的首选。

恩度能够特异性阻断新血管生成, 抑制血管内皮细胞增殖, 同时诱导癌细胞凋亡, 减少血管内皮细胞和间质细胞间的接触, 增加血管内皮细胞对化疗药物的敏感性, 进而抑制肿瘤细胞的生长、增殖和转移<sup>[7]</sup>。而靶向抗肿瘤药物直接作用于肿瘤细胞, 而对正常细胞无影响, 具有靶向性与非细胞毒性的特点<sup>[8]</sup>。TKI是目前研究和应用最广的靶向药物, 其作用机制主要是与ATP竞争性结合ATP受体酪氨酸激酶, 使细胞内自身底物不能发生磷酸

化, 阻断下游信号转导, 进而抑制肿瘤细胞。但随着EGFR-TKI药物的应用, 不少相关的耐药情况的报道也逐渐出现。

抗血管生成药物、靶向药物是治疗NSCLC的有效措施, 随着研究的深入和经验的积累, 作用于这2条通路的方法已成为克服耐药、增加疗效的有效方法之一。笔者从恩度和EGFR-TKI联合临床使用效果出发, 证明恩度和EGFR-TKI联合使用可以从多个方面抗肿瘤生长, 增加治疗效果。

本研究结果表明: 治疗组的DCR(93.33%)高于对照组(84.44%), 且患者治疗后的生活改善度优于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且不良反应未明显增加( $P>0.05$ ), 表明恩度联合EGFR-TKI治疗并未增加患者的不良反应, 患者对该治疗方案可耐受。分析其原因: 恩度能够直接作用于肿瘤血管有关的内皮细胞, 在肿瘤部位维持较高的血药浓度, EGFR-TKI通过抑制EGFR酪氨酸激酶活性区, 从而切断肿瘤增殖信号转导, 进而抑制肿瘤的生长, 而2种药物发挥协同作用, 可以更好地抑制肿瘤细胞, 并且减缓耐药现象的发生, 从而减

缓肿瘤疾病的进展。

综上, 恩度联合EGFR-TKI是治疗晚期老年NSCLC患者的一种安全、有效的方案, 能够明显改善患者的生活质量, 患者耐受性较好, 不良反应较小, 在临床可控范围之内, 具有令人鼓舞的临床应用前景, 值得推广。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
2. Lu S, Yu Y, Yang Y. Retrospect and prospect for lung cancer in China: clinical advances of immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S21-S30.
3. Wu C, Li M, Meng H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. *Sci China (Life Sci)*, 2019, 62(5): 640-647.
4. 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.
5. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(Suppl 16): 15-18.
6. Cui YQ, Hu Y. Efficacy and safety of combination therapy with everolimus in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Modern Oncol*, 2016, 24(24): 3920-3923.
7. 王强, 马玲, 陶洁, 等. 恩度联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清EPO、EPO-R mRNA水平的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(6): 38-40.  
WANG Qiang, MA Ling, TAO Jie, et al. Effects of Endu combined with chemotherapy on serum EPO and EPO-R mRNA levels in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Shandong Medicine*, 2017, 57(6): 38-40.
8. 张娜, 王文彤, 陶遵威. 非小细胞肺癌分子靶向治疗的最新研究进展[J]. *天津药学*, 2015, 27(1): 44-46.  
ZHANG Na, WANG Wentong, TAO Zunwei. Recent advances in molecular targeted therapy for non-small cell lung cancer[J]. *Tianjin Pharmacy*, 2015, 27(1): 44-46.

**本文引用:** 林秋菊, 张敏, 李文慧, 程鑫, 魏红梅. 恩度联合EGFR-TKI治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(10): 2560-2564. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.010

**Cite this article as:** LIN Qiju, ZHANG Min, LI Wenhui, CHENG Xin, WEI Hongmei. Clinical observation of Endostar combined with EGFR-TKI in the treatment of elderly non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(10): 2560-2564. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.010