

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2005.04.07

• 临床研究 •

# 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 II 期临床研究

王金万 孙燕 刘永煜 于起涛 张沂平 李凯 朱允中 周清华 侯梅  
管忠震 李维廉 庄武 王东林 梁后杰 秦凤展 卢辉山 刘晓晴 孙红 张燕军  
王杰军 罗素霞 杨瑞合 涂远荣 王秀问 宋恕平 周静敏 游丽芬 王竞 姚晨

**【摘要】** 背景与目的 Endostar<sup>TM</sup> (YH-16) 是中国烟台麦得津生物工程股份有限公司开发的新型重组人血管内皮抑素 (rh endostatin), 临床前研究结果显示该药能抑制血管内皮细胞增殖、血管生成和肿瘤生长。I、II 期临床结果证明该药单药临床应用安全有效。本研究的目的是评价 YH-16 联合长春瑞滨和顺铂 (NP) 治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效和安全性。方法 2003 年 4 月~2004 年 6 月, 493 例一般状况评分为 0~2, 经病理和细胞学确诊的 III/IV 期 NSCLC 患者进入 NP 联合 YH-16 与 NP 联合安慰剂的随机、双盲、对照、多中心临床研究。研究的终点目标是有效率 (RR)、临床受益率 (CBR)、肿瘤进展时间 (TTP)、生活质量 (QOL) 以及安全性。结果 486 例可评价疗效的患者中, 试验组和对照组的总 RR 分别为 35.4% 和 19.5% ( $P=0.0003$ ), 总 CBR 分别为 73.3% 和 64.0% ( $P=0.035$ ), 总的中位 TTP 分别为 6.3 个月和 3.6 个月 ( $P=0.0000$ )。对初治患者, 试验组和对照组的 RR 分别为 40.0% 和 23.9% ( $P=0.003$ ), CBR 分别为 76.5% 和 65.0% ( $P=0.023$ ), 中位 TTP 分别为 6.6 个月和 3.7 个月 ( $P=0.0000$ ); 对复治患者, 试验组和对照组的 RR 分别为 23.9% 和 8.5% ( $P=0.034$ ), CBR 分别为 65.2% 和 61.7% ( $P=0.68$ ), 中位 TTP 分别为 5.7 个月和 3.2 个月 ( $P=0.0002$ )。试验组的临床症状缓解率较对照组略高, 但无统计学差异 ( $P>0.05$ )。试验组与对照组疗后 QOL 评分比较有明显提高 ( $P=0.0155$ )。试验组与对照组在血液学及非血液学毒性方面, 中、重度不良反应的发生率均无统计学差异。结论 YH-16 与 NP 方案联合, 能明显提高晚期 NSCLC 的 RR 及中位 TTP, 且安全性较好, 具有较好的临床应用前景。

**【关键词】** 重组人血管内皮抑素 NP 方案 随机双盲对照 晚期和复发非小细胞肺癌 III 期临床研究

**【中图分类号】** R734.2; R730.53

**Results of randomized, multicenter, double blind phase III trial of rh endostatin (YH 16) in treatment of advanced non small cell lung cancer patients** WANG Jimwan\*, SUN Yan, LIU Yongyu, YU Qitao, ZHANG Yiping, LI Kai, ZHOU Yunzhong, ZHOU Qinghua, HOU Mei, GUAN Zhongzhen, LI Weilian, ZHANG Wu, WANG Donglin, LIANG Houjie, QIN Fengzhan, LU Huishan, LIU Xiaoping, SUN Hong, ZHANG Yanjun, WANG Jiejun, LUO Suxia, YANG Ruihe, TU Yuanrong, WANG Xiuwen, SONG Shuping, ZHOU Jingmin, YOU Lif en, WANG Jing, YAO Chen. \* Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, P. R. China

Corresponding author: SUN Yan, E-mail: suny@csc.org.cn

**【Abstract】 Background and objective** Endostar<sup>TM</sup> (rh endostatin, YH 16) is a new recombinant human endostatin developed by Medgenn Bioengineering Co. Ltd., Yantai, Shandong, P. R. China. Pre clinical study indicated that YH-16 could inhibit tumor endothelial cell proliferation, angiogenesis and tumor growth. Phase I and phase II studies revealed that YH-16 was effective as single agent with good tolerance in clinical use.

作者单位: 100021 北京, 中国医学科学院协和医科大学肿瘤医院 (王金万、孙燕、王竞), 辽宁省肿瘤医院 (刘永煜), 广西医科大学肿瘤医院 (于起涛), 浙江省肿瘤医院 (张沂平), 天津医科大学肿瘤医院 (李凯), 北京胸部肿瘤医院 (朱允中), 四川大学华西医院 (周清华、侯梅), 中山大学肿瘤医院 (管忠震), 天津第二中心医院 (李维廉), 福建省肿瘤医院 (庄武), 第三军医大学新桥医院 (王东林), 第三军医大学西南医院 (梁后杰), 安徽省肿瘤医院 (秦凤展), 福建医科大学协和医院 (卢辉山), 军事医学科学院附属医院 (刘晓晴), 西安交通大学第一医院 (孙红), 第四军医大学西京医院 (张燕军), 上海长征医院 (王杰军), 河南省肿瘤医院 (罗素霞), 河北省肿瘤医院 (杨瑞合), 福建医科大学第一附属医院 (涂远荣), 山东大学齐鲁医院 (王秀问), 山东省肿瘤医院 (宋恕平), 天津市胸科医院 (周静敏), 烟台麦得津生物工程股份有限公司 (游丽芬), 北京大学第一医院 (姚晨) (通讯作者: 孙燕, E-mail: suny@csc.org.cn)

The current study was to compare the response rate, median time to progression (TTP), clinical benefit and safety in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), who were treated with YH-16 plus vinorelbine and cisplatin (NP) or placebo plus NP. **Methods** Four hundred and ninety three histologically or cytologically confirmed stage IIIB and IV NSCLC patients, with life expectancy > 3 months and ECOG performance status 0-2, were enrolled in a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial, either trial group: NP plus YH-16 (vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and day 5, cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> on days 2 to 4, YH-16 7.5 mg/m<sup>2</sup> on days 1 to 14) or control group: NP plus placebo (vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and day 5, cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> on days 2 to 4, 0.9% sodium chloride 3.75 ml on days 1 to 14) every 3 weeks for 2-6 cycles. The trial endpoints included response rate, clinical benefit rate, time to progression, quality of life and safety. **Results** Of 486 assessable patients, overall response rate was 35.4% in trial group and 19.5% in control group ( $P=0.0003$ ). The median TTP was 6.3 months and 3.6 months for trial group and control group respectively ( $P<0.001$ ). The clinical benefit rate was 73.3% in trial group and 64.0% in control group ( $P=0.035$ ). In untreated patients of trial group and control group, the response rate was 40.0% and 23.9% ( $P=0.003$ ), the clinical benefit rate was 76.5% and 65.0% ( $P=0.023$ ), the median TTP was 6.6 and 3.7 months ( $P=0.0000$ ), respectively. In pretreated patients of trial group and control group, the response rate was 23.9% and 8.5% ( $P=0.034$ ), the clinical benefit rate was 65.2% and 61.7% ( $P=0.68$ ), the median TTP was 5.7 and 3.2 months ( $P=0.0002$ ), respectively. The relief rate of clinical symptoms in trial group was higher than that of those in control group, but no significance existed ( $P>0.05$ ). The score of quality of life in trial group was significantly higher than that in control group ( $P=0.0155$ ) after treatment. There were no significant differences in incidence of hematologic and non-hematologic toxicity, moderate and severe side effects between trial group and control group. **Conclusion** The addition of YH-16 to NP regimen results in significantly and clinically meaningful improvement in response rate, median time to tumor progression, and clinical benefit rate compared with NP alone in advanced NSCLC patients. YH-16 in combination with chemotherapy shows a synergic activity and a favorable toxic profile in advanced cancer patients.

**【Key words】** Recombinant human endostatin NP regimen Randomized double blind placebo control Advanced and relapsed non-small cell lung cancer Phase III clinical trial

1971 年 Folkman 提出肿瘤生长依赖血管形成的观点, 开创了一个新的研究领域。通过抑制新生血管达到控制肿瘤的目的, 三十多年来各国学者为此做了大量有益的工作<sup>[1,2]</sup>。

血管内皮抑素(endostatin), 最初是从鼠的成血管细胞瘤株培养液中分离提纯得到的一种内源性糖蛋白, 它与细胞外基质胶原 X VIII 的羧基末端具有同源性, 具有抗血管生成作用<sup>[1]</sup>。近来的研究表明, endostatin 通过特异性地作用于新生血管的内皮细胞并抑制内皮细胞迁移, 同时诱导其凋亡, 从而发挥抗血管生成作用; 另外, 还通过调节肿瘤细胞表面血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达及蛋白水解酶的活性, 多靶点发挥抗血管生成作用, 间接导致肿瘤休眠或退缩<sup>[3,4]</sup>。美国 Entremed 公司采用酵母作为表达体系生产了重组人血管内皮抑制素(rh-endostatin), 并于 1999 年 9 月和 2002 年 10 月分别进行了 I 期和 II 期临床试验<sup>[5,6]</sup>。烟台麦得津生物工程股份有限公司采用大肠杆菌作为表达体系生产出了新型重组人血管内皮抑制素(YH-16) 2001 年 8 月中

国医学科学院肿瘤医院进行了 YH-16 I 期临床试验, 结果表明人体对 YH-16 注射液耐受性良好<sup>[7]</sup>。2002 年 3 月 YH-16 进入 II 期临床试验, 初步观察到 YH-16 单药应用有一定的抗肿瘤作用, 联合长春瑞滨和顺铂(NP 方案)对肺癌有较好的疗效<sup>[8]</sup>。为验证 YH-16 联合化疗在晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的作用, 自 2003 年 4 月到 2004 年 6 月间由中国医学科学院肿瘤医院牵头, 组织全国 24 所大型综合医院及专科医院进行了随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心 II 期临床试验。

## 1 资料与方法

**1.1 病例资料** 入选病例为年龄 18~75 岁, 经病理学和/或细胞学证实为 III/IV 期的 NSCLC 初治或复治患者(包括既往接受 NP 方案治疗有效但停药 6 个月以上, 亚硝基脲类和丝裂霉素化疗停药 6 周以上, 其它化疗停药 1 个月以上者), 东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 身体状况评分(performance status PS) 0-2 并且有可测量的病灶

受试者均能理解本研究并签署知情同意书,且无重要器官的功能障碍,血常规、肝肾功能及心脏功能基本正常,预计生存期 3 个月以上。

排除标准:既往有生物制剂过敏史,正在接受其他抗癌治疗,无可测量病灶,中枢神经系统转移灶未控,有重要脏器功能不全和严重心脏病,包括充血性心力衰竭、不能控制的心率失常、需长期药物治疗的心绞痛、心瓣膜疾病、心肌梗塞以及顽固性高血压患者。妊娠或哺乳期妇女、感染性伤口迁延不愈者、有不易控制的精神病史者。

按以上标准,2003 年 4 月至 2004 年 6 月共有 493 例 III/IV 期 NSCLC 患者随机进入临床研究。所有患者均可评价安全性,其中 486 例患者可评价疗效。在意向性治疗人群中对照组 164 例,试验组 322 例。在性别、年龄、ECOG 评分、病理类型、临床分期、转移情况、既往治疗情况方面,试验组和对照组的组间分布平衡( $P$  值均  $> 0.05$ ),具有可比性(表 1)。

表 1 可评价疗效患者的一般特征( $n = 486$ )

Tab 1 General characteristics in trial group and control group ( $n = 486$ )

Item	Trial group ( $n = 322$ )	Control group ( $n = 164$ )
Age(years old)		
Median (range)	57(18-76)	55(32-76)
Sex		
Male	229(71.1%)	117(71.3%)
Female	93(28.9%)	47(28.7%)
ECOG PS score		
0	65(20.2%)	31(18.9%)
1	205(63.7%)	95(57.9%)
2	52(16.1%)	38(23.2%)
Histology		
Squamous cell carcinoma	129(40.1%)	55(33.5%)
Adenocarcinoma	165(51.2%)	98(59.8%)
Others	28(8.7%)	11(6.7%)
TNM stage		
IIIA	51(15.8%)	30(18.3%)
IIIB	86(36.7%)	45(27.4%)
IV	185(57.5%)	89(54.3%)
No. of metastatic organs		
0	35(10.9%)	20(12.2%)
1	150(46.6%)	81(49.4%)
2	92(28.6%)	41(25.0%)
$\geq 3$	45(14.0%)	22(13.4%)
Treatment history		
Surgery	36(11.2%)	23(14.0%)
Radiotherapy	35(10.9%)	24(14.6%)
Chemotherapy	92(28.6%)	47(28.7%)
Chemotherapy naïve	230(71.4%)	117(71.3%)

1.2 研究设计 采用随机、双盲、安慰剂平行对照的多中心 II 期临床试验。随机数字表利用 SAS 软件产生。试验按 2:1 比例对初治、复治患者进行随机分组,试验组与对照组随机分配比例为 2:1。试验组接受 NP+ YH-16 治疗,对照组接受 NP+ 安慰剂治疗。

NP 方案:长春瑞滨  $25 \text{ mg/m}^2$ , 100 ml 生理盐水滴注 30 min, 第 1、5 天给药;顺铂  $30 \text{ mg/m}^2$ , 500 ml 生理盐水滴注 2 h, 第 2~4 天给药;21 天为一个周期。YH-16:  $7.5 \text{ mg/m}^2$ , 250 ml 生理盐水静滴,滴注时间 3~4 h, 第 1~14 天给药。安慰剂:0.9% 生理盐水加适量人白蛋白  $3.75 \text{ ml}$ ,用法同 YH-16。

试验组和对照组受试者均按计划完成 2~4 个周期的治疗。但至少治疗两个周期以后方进行疗效评价。在治疗结束四周后还需进行疗效的确认。总结时统一请与该试验无关的肺癌和影像学专家委员会(Ir-dependent experts evaluation committee, IEEC)集体评定疗效,锁定后开盲。

1.3 研究终点目标 主要疗效指标包括有效率(response rate, RR)、临床受益率(clinical benefit rate, CBR)、疾病进展时间(time to progression, TTP)。次要疗效指标包括生活质量(quality of life, QOL)、临床症状缓解率、药物的安全性和毒性。疗效及毒性评价参照 WHO 标准<sup>[9]</sup>。CBR 定义为完全缓解、部分缓解和疾病稳定病例数在可评价疗效患者中的百分比。

1.4 统计学处理 所有的统计数据均采用 SAS 软件进行处理。所有的统计检验均采用双侧检验, $P$  值  $\leq 0.05$  为有统计学意义。RR、CBR、TTP 及 QOL 组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,采用 Wilcoxon 秩和检验对两组疗效进行比较,采用 Log-Rank 检验方法比较 TTP, RR 的多因素分析采用 Logistics 回归,TTP 的多因素分析采用 Cox 比例风险模型。

## 2 结果

2.1 疗效情况 试验组和对照组均无完全缓解的病例,两组疗效比较见表 2。与对照组比较,试验组总的中位 TTP 延长了 2.7 个月(6.3 个月和 3.6 个月, $P = 0.0000$ ),总的 RR 提高 15.9% (35.4% 和 19.5%, $P = 0.0003$ ),总的 CBR 增加 9.3% (73.3% 和 64.0%, $P = 0.035$ );按初复治分组后,除了复治患者的 CBR 无显著性差异外( $P = 0.68$ ),试验组的其余指标亦均优于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。意向性治疗人群治疗 2 周期后,试验组和对照组患者的肿瘤进展率曲线开始发生分离,试验组肿瘤进展率明显低于对照组(图 1)。按

在治疗 2 周期后开始发生分离, 试验组患者肿瘤进展率明显低于对照组(图 2、3)。

**2.2 影响疗效的单因素分析** 对可能影响中位 TTP 的因素(年龄、性别、ECOG 评分、转移病灶数、病理类型、临床分期、既往治疗情况)进行分层分析表明, 试验组与对照组相比, 中位 TTP 有显著性差异(表 3)。

对可能影响 RR 的上述因素进行分层分析表明, 试验组与对照组相比, 在年龄  $\geq 40$  岁、男性、ECOG 评分 0~1 分、病理类型为鳞癌和腺癌、临床分期为 IV 期、转移器官数 1~2 个以及初治和复治的患者中, RR 有显著性差异(表 4)。

表 2 两组患者的主要疗效指标比较 (n = 486)

Tab 2 Comparison of response rate between two groups (n = 486)

Item	Trial group	Control group	$\chi^2$ value	P value
RR	35.4%	19.5%	15.89	0.0003
1st line	40.0%	23.9%	16.15	0.003
Relapsed	23.9%	8.5%	14.82	0.034
CBR	73.3%	64.0%	9.27	0.035
1st line	76.5%	65.0%	11.56	0.023
Relapsed	65.2%	61.7%	3.52	0.68
Median TTP (month)	6.3	3.6	56.37	0.0000
1st line	6.6	3.7	44.83	0.0000
Relapsed	5.7	3.2	13.97	0.0002

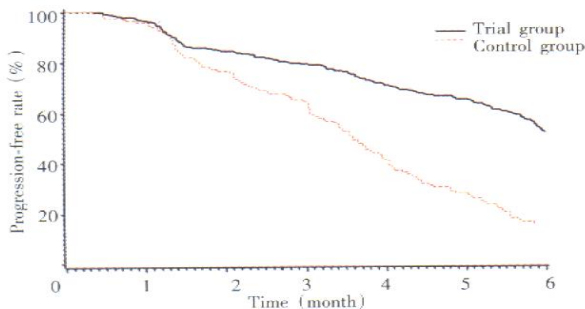


图 1 意向性治疗患者各时点肿瘤无进展率的 Kaplan-Meier 分析  
Fig 1 Kaplan-Meier analysis of progression free rate in overall intention to treat patients

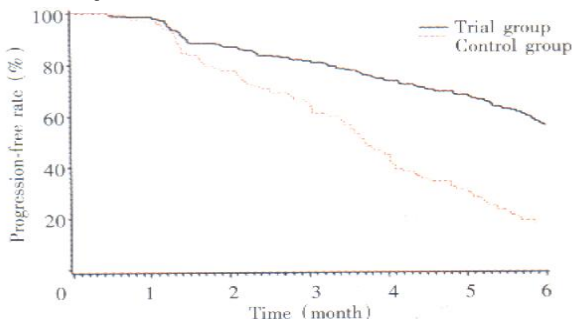


图 2 初治患者各时点肿瘤无进展率的 Kaplan-Meier 分析  
Fig 2 Kaplan-Meier analysis of progression free rate in chemotherapy naïve patients

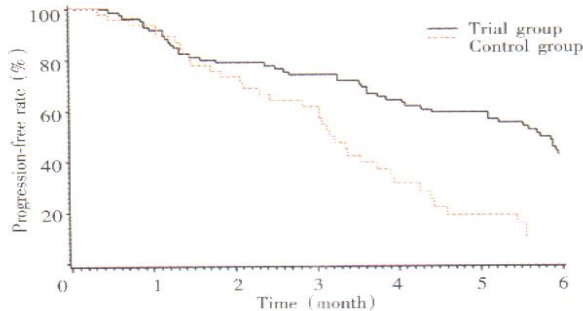


图 3 复治患者各时点肿瘤无进展率的 Kaplan-Meier 分析  
Fig 3 Kaplan-Meier analysis of progression free rate in relapsed patients

表 3 影响两组患者中位 TTP 的因素比较

Tab 3 Comparison of the factors influencing median TTP between two groups

Item	Trial group	Control group	P value
Age (years old)			
< 40	6.3	3.8	0.15
40-60	6.0	3.5	0.0000
> 60	6.7	3.8	0.0000
Sex			
Male	5.9	3.5	0.0000
Female	6.6	4.0	0.0000
ECOG PS score			
0	7.1	3.2	0.0000
1	6.4	3.8	0.0000
2	4.5	2.8	0.032
Histology			
Squamous cell carcinoma	6.5	3.5	0.0000
Adenocarcinoma	6.5	3.6	0.0000
Others	5.3	5.1	0.87
TNM Stage			
IIIA	7.2	4.1	0.0000
IIIB	6.7	3.6	0.0000
IV	5.8	3.4	0.0000
No. of metastatic organs			
0	7.2	4.0	0.0051
1	6.5	3.7	0.0000
2	5.9	3.4	0.001
$\geq 3$	5.3	2.8	0.031
Treatment history			
Chemotherapy naïve	6.6	3.7	0.0000
Relapsed	5.7	3.2	0.0002

对影响 CBR 的因素进行分层分析表明, 在初治和 ECOG 评分为 0 的患者中, 试验组和对照组的 CBR 有统计学差异。初治患者的 CBR 分别为 76.5% 和 65.0% ( $P = 0.023$ ); PS 评分为 0 者的 CBR 分别为 84.6% 和 54.8% ( $P = 0.002$ )。

**2.3 影响疗效的多因素分析** 对可能影响 RR 的因素进行多因素 Logistic 回归分析, 治疗分组、性别、既往治疗、ECOG 评分、体重指数都是影响疗效的相关因

素(表 5)。对可能影响中位 TTP 的因素进行多因素 Cox 回归分析,只有治疗分组是对 TTP 有显著意义的因素。

表 4 两组疗效的分层比较

Tab 4 Comparison of response rate between two groups by different stratification

Item	Trial group No. (%)	Control group No. (%)	P value
Age (years old)			
< 40	9(32.1)	3(27.3)	0.77
40-60	66(40.2)	18(20.5)	0.002
> 60	39(30.0)	11(16.9)	0.049
Sex			
Male	74(32.3)	19(16.2)	0.001
Female	40(43.0)	13(27.7)	0.08
ECOG PS score			
0	32(49.2)	5(16.1)	0.002
1	70(34.1)	22(23.2)	0.055
2	12(23.1)	5(13.2)	0.23
Histology			
Squamous cell carcinoma	49(38.0)	10(18.2)	0.009
Adenocarcinoma	54(32.7)	17(17.3)	0.007
Others	11(39.3)	5(45.5)	0.72
TNM Stage			
IIIA	17(33.3)	5(16.7)	0.11
IIIB	29(33.7)	10(22.2)	0.17
IV	68(36.8)	17(19.1)	0.003
No. of metastatic organs			
0	11(31.4)	4(20.0)	0.4372
1	51(34.0)	18(22.2)	0.0021
2	39(42.4)	6(14.6)	0.0388
≥3	13(28.9)	4(18.2)	0.7145
Treatment history			
No	92(40.0)	28(23.9)	0.003
Yes	22(23.9)	4(8.5)	0.034

表 5 影响疗效的多因素 Logistic 回归分析

Tab 5 Logistic regression analysis of multiple factors influencing response

Factor	P value	RR	95% CI
Treatment grouping	0.0006	0.44	0.28-0.71
Age	0.18	0.99	0.97-1.00
Sex	0.018	1.73	1.04-2.71
Body index	0.025	0.92	0.86-0.99
ECOG PS score	0.012	0.64	0.45-0.91
Complicated diseases	0.25	0.70	0.39-1.28
Ill course	0.59	0.99	0.97-1.02
TNM stage	0.69	1.00	0.54-1.95
Metastasis status	0.68	0.86	0.44-1.78
Naïve or relapsed	0.0032	0.43	0.24-0.75

2.4 次要疗效情况 分析了所有可评价疗效患者的生活质量评分表,共 486 份。与基线数据表明,试验组和对照组在食欲、睡眠、疼痛、疲乏等临床症状方面无显著性差异。试验组和对照组患者治疗后的 QOL 均有所提高 治疗结束时 试验组比对照组的 QOL 评

分显著提高( $P = 0.0155$ )。试验组治疗后的临床症状(包括咳嗽、咳痰、咯血、胸痛)缓解率略高于对照组,但无统计学差异( $P > 0.05$ )。

2.5 安全性和不良反应 493 例可评价不良反应的患者总共接受了 1075 周期的治疗,试验组和对照组患者接受治疗的周期数分别为 716 和 359,中位治疗时间分别为 48 天和 43 天。在试验组,患者接受 YH-16 的平均总量为  $230 \text{ mg/m}^2$ 。总共有 5 例患者发生严重不良事件死亡,其中试验组有 3 例(3/326, 0.92%),死亡的原因分别为剧烈腹痛、骨髓抑制引起的严重感染,对照组有 2 例(2/167, 1.20%),死亡的原因分别为严重感染和呼吸功能衰竭。两组的死亡率无统计学差异( $P = 1.00$ )。与治疗相关的其它不良事件(包括下肢水肿、皮疹、心绞痛、心律失常、心电图异常)发生率在试验组和对照组中分别为 5.83% 和 4.19%,两组间比较无统计学差异( $P = 0.53$ )。发生率大于 10% 的不良反应主要包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、恶心/呕吐、便秘、脱发、疲乏、疼痛,但两组间比较亦无统计学差异(表 6)。

### 3 讨论

肺癌是当前严重威胁人类健康的最常见的肿瘤之一<sup>[10]</sup>。晚期 NSCLC 的化疗效果仍然不够理想,尽管新药(吉西他滨、紫杉类、长春瑞滨)和铂类联合组成的第三代化疗方案疗效有一定提高,但患者的生存受益仍然有限<sup>[9,11]</sup>。因此,临床肿瘤学家仍在不断寻找新的治疗手段和方法以提高疗效。近年来,抗血管生成治疗已经成为治疗肿瘤侵袭和转移的一个重要研究领域<sup>[12,13]</sup>。越来越多的资料表明,抗血管生成药物与化疗药联合有可能提高疗效,带来生存受益。最令人鼓舞的是抗 VEGF 单抗 bevacizumab(Avastin) 联合化疗治疗 813 例初治的大肠癌患者,与单纯化疗比较,联合治疗的中位生存期、中位 TTP、中位缓解期和 RR 均有提高,并且治疗的相关毒性也是可控制的<sup>[14]</sup>。国内的研究表明, YH-16 能够与增殖旺盛的血管内皮细胞受体核仁素结合,从而有效抑制肿瘤,但同时其毒性低下<sup>[15]</sup>。

我们对 493 例 III/IV 期 NSCLC 患者使用 NP+ YH-16 和 NP+ 安慰剂进行了随机、双盲、安慰剂平行对照的 II 期临床研究。在可评价疗效的 486 例意向性治疗患者中, NP+ YH-16 和 NP+ 安慰剂的总 RR 分别为 35.4% 和 19.5% ( $P = 0.0003$ ),总 CBR 分别为 73.3% 和 64.0% ( $P = 0.035$ ),总的中位 TTP 分别为 6.3 月和 3.6 月( $P = 0.0000$ )

表 6 两组间不良反应比较 (n = 493)

Tab 6 Comparison of adverse reactions between two groups (n = 493)

Toxicity	Trial group (n = 326)		Control group (n = 167)	
	Grade I - IV	Grade III - IV	Grade I - IV	Grade III - IV
Neutropenia	171(52.45%)	93(28.53%)	85(50.90%)	47(28.14%)
Anemia	105(32.21%)	11(3.37%)	47(28.14%)	5(2.99%)
Thrombocytopenia	51(15.64%)	7(2.15%)	25(14.97%)	3(1.80%)
Hemorrhage	2(0.61%)	0(0)	1(0.60%)	0(0)
Nausea/vomiting	165(50.61%)	26(7.98%)	90(53.89%)	11(6.59%)
Mucositis	3(0.92%)	1(0.31%)	0(0)	0(0)
Diarrhea	12(3.68%)	1(0.31%)	8(4.79%)	2(1.20%)
Constipation	55(16.87%)	1(0.31%)	36(21.56%)	2(1.20%)
Transaminase increase	22(6.75%)	2(0.61%)	8(4.79%)	0(0)
Total bilirubin increase	6(1.84%)	1(0.31%)	1(0.60%)	0(0)
Serum creatinine increase	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Fever	6(1.84%)	0(0)	1(0.60%)	0(0)
Skin rash	2(0.61%)	1(0.31%)	2(1.20%)	1(0.60%)
Fatigue	104(31.90%)	12(3.68%)	61(36.53%)	3(1.80%)
Pain	38(11.66%)	2(0.61%)	18(10.78%)	4(2.40%)
Allergy	3(0.92%)	1(0.31%)	0(0)	0(0)
Peripheral nerve toxicity	3(0.92%)	0(0)	5(2.99%)	1(0.60%)
Alopecia	39(11.96%)	0(0)	23(13.77%)	2(1.20%)
Arrhythmia	21(6.44%)	1(0.31%)	6(3.59%)	0(0)

Le Chevalier 等<sup>[16]</sup> 报告 NP 方案治疗晚期 NSCLC 可使患者获得较长春花碱酰胺+ 顺铂更明显的生存受益, 并因此确立 NP 方案为晚期 NSCLC 的标准治疗方案。美国西南肿瘤协作组(SWOG) 进行的 II 期随机研究表明, NP 方案治疗晚期 NSCLC 的 RR 为 26%, 无进展生存时间为 4 个月<sup>[17]</sup>。国内孙燕、张湘茹等进行了临床研究报告, NP 方案治疗晚期 NSCLC 的 RR 为 42.0%~ 47.6%, 中位缓解期为 3.3 个月<sup>[18,19]</sup>。

本研究中, NP 方案的疗效和国外随机研究结果相似, RR 分别为 19.5% 和 26%, 中位 TTP 分别为 3.6 个月和 4.0 个月。本组 NP 方案的有效率比国内其它报告的偏低, 但在中位 TTP 上相似, 分别为 3.6 个月和 3.3 个月。这可能与本研究为双盲、安慰剂对照、多中心的 II 期临床研究, 并进行了严格的疗效确认有关。本研究中 NP 联合 YH-16 组总的 RR 和中位 TTP 均显著优于 NP+ 安慰剂组, 表明 NP 联合 YH-16 能提高晚期 NSCLC 患者的 RR 和延长中位 TTP。

对初治者作为一线治疗, NP+ YH-16 和 NP+ 安慰剂的 RR 分别为 40.0% 和 23.9% (P = 0.003), CBR 分别为 76.5% 和 65.0% (P = 0.023), 中位 TTP 分别为 6.6 个月和 3.7 个月 (P = 0.0000)。

复习文献, TAX326 研究中 NP 方案一线治疗晚期 NSCLC 的 RR 为 24.5%, 中位肿瘤进展时间为 3.1 个月<sup>[20]</sup> 本组观察到 NP 方案的有效率为 23.9% 与

TAX326 报道的结果非常接近。YH-16 联合 NP 较 NP 方案的 RR 提高 16.1%, 并且中位 TTP 也延长 2.9 个月, 虽然尚未观察到中位生存期和 1 年生存率, 但目前的资料已经表明 YH-16 + NP 作为晚期 NSCLC 的一线治疗方案的 RR 和中位 TTP 均优于 NP 方案。

国际上著名的 ECOG1594 研究表明, 采用第三代化疗方案(紫杉醇+ 顺铂, 紫杉醇+ 卡铂, 吉西他滨+ 顺铂, 多西紫杉醇+ 顺铂) 作为一线治疗, 总的 RR 为 19%, 总的中位 TTP 为 3.6 个月<sup>[21]</sup>。值得注意的是 ECOG1594 是一个大型的 II 期随机研究, 总共入组了 1207 例患者, 它代表目前晚期 NSCLC 的化疗现状。在本研究中, 所有疗效的判定均经过独立的专家委员会进行确认, NP 方案的 RR 和中位 TTP 与目前常用的第三代化疗方案的 RR 和中位 TTP 相似。此外, 作为一线治疗, NP+ YH-16 较 NP+ 安慰剂的 RR 明显提高, 中位 TTP 亦明显延长, 这些结果提示 YH-16+ NP 方案治疗晚期 NSCLC 的疗效有可能优于目前的第三代化疗方案, 但尚需进一步研究证实。

目前 NSCLC 的二线标准治疗是多西紫杉醇或 Alimita, RR 为 10% 左右, 中位 TTP 约为 6 个月, 1 年生存率约为 20%<sup>[22]</sup>。二线治疗使用的单药还包括异环磷酰胺、吉西他滨、长春瑞滨等, 但 RR 均低于 10%<sup>[23,24]</sup>。本研究中, 二线治疗单用 NP 方案的 RR 与目前标准二线治疗的结果相似 本组复治患者为既

往未用过 NP, 或用过 NP 方案且有效但停药已达 6 个月以上者, NP+ YH-16 与 NP+ 安慰剂比较, RR 提高 15.4% (23.9% 比 8.5%,  $P=0.034$ ), 中位 TTP 也延长 2.5 个月 (5.7 个月比 3.2 个月,  $P=0.0002$ ), 表明 YH-16 与 NP 在复治患者中亦有协同作用, 疗效优于 NP+ 安慰剂组, YH-16 与化疗联合可能会改变目前 NSCLC 二线治疗使用单药的现状。

晚期 NSCLC 的治疗目的是缓解症状、延长生存期及提高生存质量<sup>[25]</sup>。本研究中, 与对照组比较, 试验组治疗后 QOL 评分亦有明显提高 ( $P=0.0155$ )。

在对 RR 进行的分层分析中, 我们注意到 PS 评分为 2 的患者, 治疗组与对照组比较, RR 无明显差异 (23.1% 比 13.2%,  $P=0.23$ ), 但是这些患者的中位 TTP 有显著性差异 (4.5 个月比 2.8 个月,  $P=0.032$ )。尽管许多大型的随机研究表明含铂方案主要使 PS 为 0 或 1 的患者从治疗中受益<sup>[26, 27]</sup>, 但我们观察到 NP+ YH-16 也给 PS 为 2 的患者带来生存受益。

目前对于功能状态良好的患者两药联合化疗已成为标准治疗模式。然而, 对于老年晚期 NSCLC 的患者支持使用联合化疗的临床资料还很有限。大型 II 期临床随机试验的亚组分析表明<sup>[28, 29]</sup>, 功能状态良好的老年患者也能像年轻患者一样接受联合化疗。本研究分层分析表明对年龄大于 60 岁的患者, 试验组与对照组的 RR 分别为 30.0% 和 16.9% ( $P=0.049$ ), 有边缘统计学意义; 中位 TTP 上, 试验组与对照组分别为 6.7 个月和 3.8 个月 ( $P=0.0000$ ), 有显著的统计学差异。因此本研究结果显示 YH-16+ NP 也使年龄大于 60 岁的老年患者生存受益。

文献报道, 影响化疗疗效的因素主要包括患者的功能状态和疾病的分期。影响预后的因素包括体重下降、性别、乳酸脱氢酶水平升高、肝或骨转移<sup>[30]</sup>。外周血内皮抑素的测定对预后可能也有一定重要意义<sup>[31]</sup>。本研究对影响 RR 的因素进行了多因素 Logistic 回归分析, 结果表明治疗分组是最重要的因素 ( $P=0.0006$ ), 初治或复治次之 ( $P=0.0032$ ), 然后是 ECOG 评分、体重指数、性别 ( $P$  值分别是 0.012、0.025、0.018)。

近期疗效的评价标准是 RR 和 CBR, 远期疗效的评价标准是生存受益。生存期是生存受益的终点指标, 其最佳的替代指标是 TTP, 因为 TTP 与生存期呈正相关。因此我们对可能影响 TTP 的因素进行多因素 Cox 回归分析, 结果表明 YH-16 加化疗是影响 TTP 的最重要因素。从单因素分析中得出并在多因素中进一步证实的是 YH-16 与化疗联合不仅可提高

晚期 NSCLC 患者的 RR 和中位 TTP, 而且是影响疗效的最显著因素。

从安全性角度分析, 试验组和对照组患者在各观察时点的心率、呼吸、血压等生命体征的变化均无显著性差异, 安全性相当。试验过程中共 5 例患者死亡, 两组间的死亡率无统计学差异。与治疗相关的不良事件 (包括下肢水肿、皮疹、心绞痛、心律失常、心电图异常) 发生率在两组间亦无统计学差异。整个治疗过程中, 未发生与 YH-16 治疗相关的严重不良事件。本研究还观察到, 发生率大于 10% 的不良反应主要包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、恶心/呕吐、便秘、脱发、疲乏、疼痛, 但两组间比较亦无统计学差异。

国外 rh-endostatin 的 I 期临床和我们的 I、II 期临床试验均发现 rh-endostatin 可导致室上性心动过速。在 II 期临床试验中, 我们观察到在试验组中心律失常的发生率略高于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P=0.391$ )。因此 YH-16 是否有加重心率失常的不良反应, 有待今后进一步研究。

综上所述, YH-16 联合 NP 治疗晚期 NSCLC 的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心 II 期临床研究表明, YH-16+ NP 能显著提高晚期 NSCLC 总 RR、CBR、中位 TTP 和 QOL。YH-16 与 NP 联合具有协同作用, 且不明显增加化疗的不良反应, 但对既往有心脏疾患的患者使用 YH-16 要慎重。YH-16 与化疗联合是一安全、有效的晚期 NSCLC 治疗方案, 也是化疗与靶向治疗药物联合应用的成功典范, 具有令人鼓舞的临床应用前景。当然, 在现有条件下, 如果还能测定肿瘤的受体和周围血内皮抑素的水平, 使靶向性进一步提高, 其临床疗效无疑将会有相应的改善。

## 参 考 文 献

- 1 Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*, 2002, 29(6 Suppl 16): 15-18.
- 2 Li ST, Sun Y. Past, present and future of researches in angiogenesis inhibitors. *Progress Clin Oncol*, 2003, 1(1): 80-87. [李树婷, 孙燕. 肿瘤血管抑制剂的临床研究历史、现状和发展前景. *癌症进展*, 2003, 1(1): 80-87.]
- 3 Huang X, Wong MK, Zhao Q, et al. Soluble recombinant endostatin purified from *Escherichia coli*: antiangiogenic activity and antitumor effect. *Cancer Res*, 2001, 61(2): 478-481. Erratum in: *Cancer Res*, 2001, 61(15): 5956. *Cancer Res*, 2001, 61(10): 4297.
- 4 Li B, Wu XY, Zhou H, et al. Acid induced unfolding mechanism of recombinant human endostatin. *Biochemistry*, 2004, 43(9): 2550-2557.
- 5 Eder JP Jr, Supko JG, Clark JW, et al. Phase I clinical trial of recombinant human endostatin administered as a short intravenous

- infusion repeated daily. *J Clin Oncol*, 2002, 20(18): 3772-3784.
- 6 Kulke M, Bergsland E, Ryan DP, et al. A phase II, open label, safety, pharmacokinetic, and efficacy study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Proc ASCO*, 2003, 22: 958a.
- 7 Yang L, Wang JW, Tang ZM, et al. A phase I clinical trial for recombinant human endostatin. *Chin J New Drugs*, 2004, 13(6): 548-553. [杨林, 王金万, 汤仲明, 等. 重组人血管内皮抑制素 I 期临床研究. *中国新药杂志*, 2004, 13(6): 548-553.]
- 8 Yang L, Wang JW, Cui CX, et al. R1 endostatin (YH-16) in combination with vinorelbine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *Chin J New Drugs*, 2005, 14(2): 204-207. [杨林, 王金万, 崔成旭, 等. 重组人血管内皮抑制素 YH-16 联合药物治疗晚期非小细胞肺癌的多中心 II 期临床试验. *中国新药杂志*, 2005, 14(2): 204-207.]
- 9 Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21): 4285-4291.
- 10 Sun Y. Prevalence, prevention and early diagnosis and early treatment of lung cancer. *Chin Med Tribune*, 2004, 30(47): 13. [孙燕. 肺癌的发病、早期预防与早诊早治. *中国医学论坛报*, 2004, 30(47): 13.]
- 11 Gebbia V, Galetta D, Caruso M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide+ gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage III/IV non-small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer*, 2003, 39(2): 179-189.
- 12 Li H, Zhang P, Ren XB, et al. Relation of the amount of circulating endothelial cells in peripheral blood and the serum level of VEGF in tumor patients. *Chin J Cancer Biotherapy*, 2003, 10(3): 194-197. [李慧, 张澎, 任秀宝, 等. 肿瘤患者外周血循环血管内皮细胞数量与血清 VEGF 水平的关系. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2003, 10(3): 194-197.]
- 13 Zhou QH, Sun Y. More attention should be devoted to molecular target therapy of lung cancer in our country. *Chin J Lung Cancer*, 2004, 7(4): 267-269. [周清华, 孙燕. 加强我国肺癌分子靶向治疗基础和临床研究. *中国肺癌杂志*, 2004, 7(4): 267-269.]
- 14 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335-2342.
- 15 Shi HB, Huang YJ, Luo YZ, et al. Shuttle protein nucleolin is a receptor for endostatin signal network. To be published.
- 16 Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*, 1994, 12(2): 360-367.
- 17 Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1998, 16(7): 2459-2465.
- 18 Sun Y, Zhang XR, Zhang HP, et al. Vinorelbine in the management of advanced malignancies. Results of a phase III clinical trial in China. *Chin J New Drugs*, 1998, 7(4): 262-265. [孙燕, 张湘茹, 张和平, 等. 去甲长春花碱 III 期临床试用结果. *中国新药杂志*, 1998, 7(4): 262-265.]
- 19 Zhang XR, Sun Y, Kong WH, et al. Navelbine plus cisplatin combination therapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a report of 42 cases. *Chin J Oncol*, 1998, 20(1): 60-62. [张湘茹, 孙燕, 孔维红, 等. 去甲长春花碱加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 42 例. *中华肿瘤杂志*, 1998, 20(1): 60-62.]
- 20 Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*, 2003, 21(16): 3016-3024.
- 21 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- 22 Shepherd FA. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Edu Book Am Soc Clin Oncol*, 2003, 39: 650-653.
- 23 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000, 18(10): 2095-2103.
- 24 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12): 2354-2362. Erratum in: *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 209.
- 25 Luo J, Sun Y. Quality of life in cancer patients. In: Sun Y (ed). *Medical oncology*. Beijing: People's Health Publishers, 2001. 324-340. [罗健, 孙燕. 癌症患者的生活质量研究. 见: 孙燕主编. *内科肿瘤学*. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 324-340.]
- 26 Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin based combination therapy? *Ann Oncol*, 2001, 12(12): 1667-1670.
- 27 Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3210-3218.
- 28 Hennessy BT, Hanrahan EO, Breathnach OS. Chemotherapy options for the elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2003, 8(3): 270-277.
- 29 Gridelli C. Chemotherapy of non-small cell lung cancer in the elderly. *Lung Cancer*, 2002, 38 Suppl 3: S67-S70.
- 30 Feld R, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 1994, 11 Suppl 3: S19-S23.
- 31 Wang Y, Shi DP, Yu JM, et al. Serum endostatin levels in patients with primary lung cancer. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2003, 10(9): 925-927. [王颖, 石殿鹏, 于金明, 等. 原发性肺癌患者外周血内皮抑素检测意义. *肿瘤防治杂志*, 2003, 10(9): 925-927.]

(收稿: 2005-02-01 修回: 2005-03-16)

(本文编辑 张世雯)