

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.02.021

恩度联合 GP 方案治疗晚期 NSCLC 的近期疗效

陈 群¹, 谢 强¹, 石 琴¹, 肖 松²

Short-term Efficacy of YH-16 Combined with GP Regimen for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Qun¹, XIE Qiang¹, SHI Qin¹, XIAO Song²

1. Department of Tumour, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian Medical College Teaching Hospital, Fuzhou 350008, China; 2. Department of Medical, The Han Jiang Hospital

Abstract: Objective To investigate the short-term efficacy and toxicity of YH-16 combined with GP regimen for NSCLC. **Methods** The patients were divided into GP + YH-16 (trial group) and GP (control group), and the efficacy and toxicity were evaluated after 2 cycles according to RECIST criteria. **Results** The trial group's effective rate was 45.5% while the control group was 34.3%, $P > 0.05$. For three other results: the disease control rate symptomatic relief rate and QOL improvement rate, they were 90.9%, 81.8% and 63.6% in the trial group and 71.4%, 60.0% and 40.0% in the control group respectively, $P < 0.05$. Side effects were almost grade 1/2 and concerned with chemotherapy. 4 patients in the trial group suffered cardiopalmus and arrhythmias. **Conclusion** The combination of YH-16 with GP regimen could improve the disease control rate of advanced NSCLC obviously, relieving metastasis focus of tumor, reducing the serous pleural effusion, improving lung function. Besides, side effects was less than those of others.

Key words: YH-tumor preigen; Non-small cell lung cancer; Endostartin; GP regimen

摘要:目的 观察恩度(重组人血管内皮抑素, YH-16)联合 GP 方案(吉西他滨+顺铂)治疗晚期非小细胞肺癌的近期临床疗效,评价恩度临床应用的安全性和耐受性。**方法** GP + YH-16 (治疗组)和 GP (对照组)方案化疗两周期。**结果** 治疗组客观有效率为 45.5%, 疾病控制率为 90.9%, 症状缓解率为 81.8%, 生活质量改善率为 63.6%; 对照组分别为 34.3%, 71.4%, 60.0%, 40.0%; 除客观有效率比较差异无统计学意义外($P > 0.05$), 其余指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应多数是 1/2 级, 主要与化疗有关, 治疗组出现 4 例心悸和心率失常。**结论** 恩度与 GP 方案联合应用, 能提高晚期 NSCLC 的疾病控制率, 能在一定程度上缓解弥漫性肺小结节转移灶和浆膜腔积液, 从而改善肺功能和生活质量, 且安全性较好。

关键词: 内皮抑素; 非小细胞肺癌; 恩度; GP 方案

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2011)02-0199-03

0 引言

恩度联合化疗方案已被《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南(中国版)》2006 年第一版推荐作为非小细胞肺癌(NSCLC)的一线治疗方案。我科采用血管内皮抑制素(恩度)联合抗肿瘤药物治疗晚期 NSCLC 68 例, 取得了较好的近期疗效, 现将其中 33 例恩度联合 GP 方案临床治疗 NSCLC 分析如下。

收稿日期: 2010-02-09; 修回日期: 2010-07-07

作者单位: 1. 350008 福州, 福建医科大学教学医院福州肺科医院肿瘤科; 2. 福建省莆田市涵江医院内科

作者简介: 陈群(1965-), 男, 学士, 主任医师, 主要从事呼吸疾病鉴别诊断和肺部肿瘤的诊治

1 资料和方法

1.1 临床资料

2006 年 10 月—2009 年 4 月我院肿瘤科就诊的经病理学证实, 不能手术, 且未经抗癌治疗的晚期 NSCLC 患者 68 例, 随机分为治疗组 33 例, 对照组 35 例; 临床分期采用 1997 年国际抗癌联盟(UICC)的 NSCLC 标准; 均有可测量或可评价的临床观察指标; 血象、肝肾功能、血糖及心电图均正常; 预计存活期超过 3 月; 两组一般情况比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 68 例入组 NSCLC 患者的临床资料

Table 1 General characteristics of patients

Groups	Cases	Age	Median age	Gender		TNM			Pathotype			Pleural effusion	PS
				M	F	III A	III B	IV	Ad	Sq	Adeno-squamous		
Trial	33	42~75	63	20	13	7	20	6	22	9	2	10	0~2
Control	35	44~75	65	21	14	8	21	6	22	11	2	11	0~2

表 2 两组晚期 NSCLC 患者近期疗效比较

Table 2 The short-term response rates of the therapy

Groups	Cases	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)	Symptom relief rate	Improvement rate of QOL
Trial	33	0	15	15	3	45.5	90.9	81.8%	63.6
Control	35	0	12	13	10	34.3	71.4	60.0%	40.0
χ^2						0.885	4.169	3.895	3.780
P						0.347	0.041	0.048	0.050

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组采用江苏豪森制药有限公司生产的吉西他滨(泽菲, GEM) + 顺铂(DDP)的 GP 方案, 即泽菲 1 000 mg/m² 静脉滴注 d1, 8, 顺铂 80 mg/m² 静脉滴注 d1, 21 天为 1 个周期。治疗组化疗方案同对照组, 并于第 1~14 天每天给予恩度(山东烟台先声麦得津生物工程有限公司生产)剂量为 7.5 mg/m², 一般为每次 15 mg, 加入 0.9% 氯化钠溶液 500 ml 中缓慢静脉滴注, 滴注时间为 3~4 h, 第 1~14 天连续给药, 间歇 7 天重复。化疗期间常规给予止吐、水化、利尿等治疗。

1.2.2 观察指标 化疗 2 个周期后进行影像学复查及肿瘤病灶测量, 客观疗效按照实体瘤评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD), CR + PR 为有效率(RR), CR + PR + SD 为疾病控制率(DCR); 生活质量(QOL)参考 KPS 评分变化, 以治疗后 KPS 增加 ≥ 10 分为 QOL 改善, 所占比例为 KPS 改善率, 变化 < 10 分为 QOL 稳定, 减少 ≥ 10 分为 QOL 降低; 以咳嗽、咳痰、气喘、胸痛等临床症状减轻为症状缓解, 所占比例为症状缓解率。化疗期间每周查血常规 2 次, 化疗后复查血常规、凝血、肝肾功能、心电图等项目, 并详细记录化疗引起的各种不良反应。按照 NCI CTC 3.0 版的分级标准评价, 分为 0~4 级。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行分析, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组晚期 NSCLC 患者近期临床疗效比较

两者间 RR 差异无统计学意义, 而 DCR、症状缓解率、QOL 改善率比较差异均有统计学意义, 见

表 2。

2.2 不良反应

两组晚期 NSCLC 患者主要的不良反应多为 1/2 级, 3/4 级少见, 除治疗组有 4 例心悸外, 其余指标两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组晚期 NSCLC 患者治疗主要不良反应比较

Table 3 The toxicities of the therapy

Toxicities	Toxicities occurrence (cases)									
	Trial					Control				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Neutropenia	16	6	9	1	1	16	8	8	2	1
Haemoglobinia	20	4	8	1	0	21	4	8	1	1
Thrombocytopenia	15	7	8	2	1	16	9	8	1	1
Nausea	15	7	8	2	1	14	10	10	1	0
Votmit	29	3	1	0	0	30	3	2	0	0
Local reaction	30	2	1	0	0	30	2	3	0	0
Thrombophlebitis	30	1	2	0	0	31	2	2	0	0
Alopecia	21	4	7	1	0	21	5	7	1	1
Weak	14	8	6	3	2	13	10	10	1	1
Astriction	23	6	4	0	0	25	7	3	0	0
Rash	28	2	3	0	0	29	4	2	0	0
Fever	28	4	1	0	0	30	4	1	0	0
Creatinine rised	31	1	1	0	0	32	2	1	0	0
Urea rised	31	1	1	0	0	32	2	1	0	0
Transaminase rised	30	1	2	0	0	31	2	2	0	0
Cardiopalmus	29	3	1	0	0	35	0	0	0	0
Arrhythmias	29	3	1	0	0	35	0	0	0	0

3 讨论

恩度是新型重组人血管内皮抑素, 不仅抑制肿瘤血管生成和肿瘤转移, 使肿瘤细胞凋亡, 而且不产生耐药, 不良反应轻^[1-2]。目前, 已报道的多数是恩度与 NP 方案联合治疗晚期 NSCLC 的研究, 临床试验结果显示, 恩度联合 NP 方案能提高晚期

NSCLC 的有效率及中位疾病进展时间(TTP),且安全性很好^[3]。本研究采用恩度联合 GP 方案治疗晚期 NSCLC,结果表明虽然治疗组客观有效率与单纯 GP 方案比较差异无统计学意义,但治疗组 DCR、症状缓解率、QOL 改善率比较差异均有统计学意义,与恩度研究联合 NP 方案临床研究疗效大体一致^[3]。

此外,治疗组中 5 例出现胸腔积液的患者使用恩度联合化疗方案前,均经皮胸腔穿刺术,置管引流,每日引流量 >1 000ml,使用恩度后,未作腔内注射,胸水渐行吸收。3 例在恩度给药 14 d 后,间歇 7 d 时,再次出现程度不等的渗出,复用恩度后 3~4 d 即止。单纯 GP 方案全部病例化疗后均要配合胸腔局部用药方能控制积液。其原因可能是:恶性胸水的机制之一是病变胸膜血管内皮生长因子(VEGF)分泌明显增加^[4],VEGF 又称为血管通透因子,导致血管内大分子物质的渗出,是已知最强的血管渗透剂,对血管通透性比组胺大 50 000 倍,VEGF 与受体结合后,通过一系列信号转导机制导致血管内皮细胞分裂增殖,同时增加了血管通透性,使血浆蛋白外渗,为胸腔积液形成提供了合适的微环境。因此 VEGF 强大的渗透作用也成为诱发恶性胸腔积液的主要原因。当前恶性胸腔积液的治疗手段主要为胸膜粘连,对有效控制症状,提高患者生活质量还远远不够。胸膜粘连和胸腔引流虽有一定作用,但不良反应常见,而且将近一半的患者不能作胸膜粘连术^[5]。VEGF 使我们增加了对胸腔积液形成的了解。抗 VEGF 代表一种新的以减少血管渗漏为目标的治疗理念,有助于扩大适用范围,减少胸膜粘连,保护肺功能等,将是恶性胸腔积液治疗的新方向^[6]。

治疗组中 4 例肺部合并有转移性结节灶,无论靶病灶变化如何,副病灶(小结节)吸收明显。其原因:(1)与恩度能阻断 VEGF 信号转导的因素有关,

即阻断 VEGF 促进肿瘤血管生成及肿瘤侵袭的效应。(2)与微小转移肿瘤即使发展到血管期通常仍缺乏侧支血管,对阻断血供的反应极为敏感,损伤少量内皮细胞即能封堵毛细血管,产生明显的反应有关。这在研究报告中得到证实^[7],以血管抑素联合环磷酰胺治疗 Lewis 肺癌的基础研究发现,血管抑素与环磷酰胺联合对原发肿瘤的影响与单用环磷酰胺相比无明显差异,而肺转移的数目与单用环磷酰胺相比明显减少。

本研究在血液毒性、非血液毒性、相关生化指标方面,两组比较 $P < 0.05$,差异无统计学意义;上述方面 3/4 不良反应差异亦无统计学意义;治疗组患者中有 4 例(12.1%)在治疗后出现心悸,心电图表现为心律失常,使用心电监测和输液微泵控制滴速即可。说明恩度联合 GP 治疗晚期 NSCLC 并不会增加不良反应的发生。

参考文献:

- [1] O'Reilly MS, Bohem T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. *Cell*, 1997, 88(2): 277-285.
- [2] 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[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(6): 548-553.
- [3] 王金万,孙燕,刘永煜,等. 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 III 期临床研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283-290.
- [4] Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, et al. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281(1): L119-125.
- [5] Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions[J]. *Respirology*, 2004, 9(2): 148-156.
- [6] Grove CS, Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2002, 8(4): 294-301.
- [7] 高志强,韩宝惠. 新型抗血管生成药物在非小细胞肺癌中的作用[J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(3): 465-469.

[编辑:周永红;校对:刘红武]