

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.01.026

重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期 NSCLC 近期疗效观察

徐慧婷¹, 臧爱华¹, 张海琳², 冉凤鸣¹, 王志军¹, 于 丁¹

Observation of Short-Term Effects of Rh-endostatin Combined with Chemotherapy for Medium and Advanced Non-small Cell Lung Cancer

XU Hui-ting¹, ZANG Ai-hua¹, ZHANG Hai-ling², RAN Feng-ming¹, WANG Zhi-jun¹, YU Ding¹

1. Department of Medical Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China; 2. Department of Medicine, Zhijiang People's Hospital

Corresponding Author: ZANG Ai-hua, E-mail: aihuazang@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate and compare the short-term effect and safety of rh-endostatin(endostar) combined with chemotherapy and conventional chemotherapy for NSCLC. **Methods** One hundred and four 104 patients with advanced non-small cell lung cancer confirmed by histopathology or cytopathology, were divided into two groups. Forty-one patients were given rh-endostatin plus chemotherapy (trial group), and 63 patients were given chemotherapy only (control group). The efficacy and toxicity were evaluated after 2 cycles according to RECIST criteria and NCI CTC 3.0 respectively. **Results** Totally, data from the 104 patients were evaluable. The total response rate (RR) in two groups were 34.15% and 30.16%, and the total clinical benefit rate (CBR) were 73.17% and 71.43%, respectively. The RR of untreated patients was 34.78% and 39.02%, CBR was 73.91% and 80.49%. The RR of retreated patients was 33.33% and 13.64%, CBR was 72.22% and 54.55%. The RR of squamous cell carcinoma was 27.27% and 28.00%, CBR was 81.82% and 72.00%. The RR of adenocarcinoma was 36.67% and 31.58%, CBR was 70.00% and 71.05%. There was no significant difference in patients' quality of life in two groups, and the incidence rates of side effect showed no statistical difference between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The chemotherapy combined with rh-endostatin tended to show a better efficacy than chemotherapy alone and was well-tolerated in patients with non-small cell lung cancer, especially for the retreated patients.

Key words: Rh-endostatin; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Short-term effect

摘要:目的 观察抗肿瘤新药重组人血管内皮抑素注射液联合化疗治疗晚期 NSCLC 的有效性和安全性。**方法** 经组织学或细胞学确诊的 III b~IV 期 NSCLC 患者 104 例,分为 2 组。试验组 41 例接受重组人血管内皮抑素加常规化疗药物联合治疗,对照组 63 例接受单纯常规化疗。按照 RECIST 标准评价近期客观疗效,按照 NCI CTC 3.0 版的分级标准评价药物毒性。治疗 2 周期后评价毒性和近期疗效。**结果** 所有 104 例患者均可评价疗效。试验组和对照组的总临床有效率(RR)分别为 34.15%和 30.16%,实验组较对照组高,总临床获益率(CBR)分别为 73.17%和 71.43%;初治患者 RR 分别为 34.78%和 39.02%,CBR 分别为 73.91%和 80.49%;复治患者 RR 分别为 33.33%和 13.64%,CBR 分别为 72.22%和 54.55%;腺癌比鳞癌效果好,在同一病理类型中试验组与对照组疗效相似,鳞癌患者 RR 分别为 27.27%和 28.00%,CBR 分别为 81.82%和 72.00%;腺癌患者 RR 分别为 36.67%和 31.58%,CBR 分别为 70.00%和 71.05%。试验组与对照组患者在症状、Karnofsky 评分、体重三方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组与对照组均未出现严重不良反应,III~IV 度不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期 NSCLC 耐受性好,可以提高化疗的有效率,用于复治时疗效提高更为显著。

关键词: 重组人血管内皮抑素;非小细胞肺癌;化疗;近期疗效

中图分类号: R730.53; R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2011)01-0090-03

收稿日期: 2009-08-28; **修回日期:** 2009-10-11

作者单位: 1. 430079 武汉,湖北省肿瘤医院内科; 2. 枝江市人民医院

通信作者: 臧爱华, E-mail: aihuazang@hotmail.com

作者简介: 徐慧婷(1980-),女,博士,住院医师,主要从事临床肿瘤内科

0 引言

血管内皮抑制素 (endostatin) 是胶原 XVIII C 末端的一个相对分子质量为 20kD 的片段, 能特异性抑制内皮细胞的增殖及血管生成, 使肿瘤处于休眠状态, 从而抑制肿瘤生长, 使肿瘤血管内皮细胞的增殖与凋亡重新恢复到平衡状态且无细胞毒性^[1-3]。采用大肠杆菌作为蛋白表达体系生产出的重组人血管内皮抑素 (rh-endostatin, endostar) 是我国自主研发的重组人血管内皮抑制素, 前期的 I、II、III 期临床试验已经证实了重组人血管内皮抑素治疗肺癌的有效性和安全性^[4-6]。现将我院 2007 年 6 月—2009 年 7 月可评估疗效的中晚期 NSCLC 患者 104 例随机分为试验组 (重组人血管内皮抑素联合化疗) 及对照组 (单纯化疗组), 进行对比观察, 结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择及一般资料

经病理组织学和/或细胞学检查确诊的 III b 期 ~ IV 期初治或复治需经化疗的 NSCLC 患者; 至少具有一个可评估病灶 (螺旋 CT 或 MRT 扫描病灶 $\geq 10\text{mm}$); KPS ≥ 70 分, 符合化疗的指征和基本要求, 包括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 月。

试验组可评估患者 41 例, 完成治疗周期数为 2 ~ 6 个, 共完成治疗周期数为 132 个, 平均 3.2 个/例。试验组患者中男 22 例, 女 19 例; 年龄 33 ~ 70 岁, 中位年龄 54 岁; 其中鳞癌 11 例, 腺癌 30 例; 初治 23 例, 复治 18 例。对照组可评估患者 63 例, 完成治疗周期数 2 ~ 6 个, 共完成治疗周期数为 222 个, 平均 3.5 个/例; 对照组男 33 例, 女 30 例; 年龄 31 ~ 72 岁, 中位年龄 55 岁, 其中鳞癌 25 例, 腺癌 38 例; 初治 41 例, 复治 22 例。

1.2 治疗方法

试验组病例采用重组人血管内皮抑素加常规化疗药物联合治疗。其中重组人血管内皮抑素剂量为 (8.3 ~ 10) mg/m^2 , 总量 15 mg, 加入 0.9% 氯化钠溶液 500 ml 中缓慢静脉滴注 (3 ~ 4) h, 第 1 ~ 14 天连续给药; 同时按 NCCN 指南推荐的含铂化疗方案给予化疗药物联合治疗。含铂的两药化疗方案主要为: NP 方案 (NVB 25 mg/m^2 静脉推注, d1、8; DDP 75 mg/m^2 , 静脉滴注, d1 和 GP 方案 (GEM 1250 mg/m^2 , 静脉推注, d1、8; DDP 75 mg/m^2 静脉滴注, d1 天给药)。对照组仅给予 NCCN 指南推荐的含铂化疗方案治疗。

1.3 观察指标

按照 RECIST 标准评价近期客观疗效, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。临床有效率 (RR) = (CR + PR) / 总例数 $\times 100\%$, 临床获益率 (CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数 $\times 100\%$ 。按照 Karnofsky 评分及体重评价生活质量, Karnofsky 评分增加 ≥ 10 分为改善, 变化 < 10 分为稳定, 减少 ≥ 10 分为降低; 体重增加 $\geq 2\text{kg}$ 为改善, 变化 $< 2\text{kg}$ 为稳定, 减少 $\geq 2\text{kg}$ 为降低。按照 NCI CTC 3.0 版的分级标准评价药物毒性。

1.4 统计学方法

所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两组间计数资料采用 χ^2 检验。所有的统计数据均采用 SPSS17.0 软件进行处理。

2 结果

2.1 近期疗效

经分层分析各组数据间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但试验组复治 RR 和 CBR 有上升趋势, 见表 1。

表 1 试验组与对照组近期疗效 [n(%)]

Table 1 The short-term effects between experimental group and control group [n(%)]

Items	Experimental group	Control group
Total RR	14(34.15)	19(30.16)
Total CBR	30(73.17)	45(71.43)
RR of the first-treated patients	8(34.78)	16(39.02)
CBR of the first-treated patients	17(73.91)	33(80.49)
RR of the retreated patients	6(33.33)	3(13.64)
CBR of the retreated patients	13(72.22)	12(54.55)
RR of the patients with squamous carcinoma	3(27.27)	7(28.00)
CBR of the patients with squamous carcinoma	9(81.82)	18(72.00)
RR of the patients with adenocarcinoma	11(36.67)	12(31.58)
CBR of the patients with adenocarcinoma	21(70.00)	27(71.05)

2.2 生活质量

试验组与对照组患者生活质量在症状、Karnofsky 评分、体重三方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 试验组与对照组生活质量[n(%)]

Table 2 The QOL of experimental group and control group [n(%)]

Item	Group	Improved	Stable	Worsen
Symptom	control	23(56.1)	16(39.0)	2(4.9)
	experimental	33(52.4)	25(39.7)	5(7.9)
Karnofsky	control	7(17.1)	27(65.9)	7(17.1)
	experimental	12(19.0)	40(63.5)	11(17.5)
Body weight	control	10(24.4)	19(46.3)	12(29.3)
	experimental	11(17.5)	35(55.5)	17(27.0)

2.3 不良反应

试验组与对照组均未出现严重不良反应,Ⅲ~Ⅳ度不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。

表 3 不良反应比较[n(%)]

Table 3 The comparison of adverse reactions [n(%)]

Adverse reactions	Ⅲ~Ⅳ adverse reactions	
	Experimental group	Control group
Toxicity to blood		
WBC	8(20.0)	10(15.9)
HB	2(5.0)	3(4.8)
PLT	2(5.0)	4(6.3)
General toxicity		
Feeling sick and vomit	3(7.5)	5(7.9)
Diarrhea	0	0
Exceptional function of liver and kidney	0	1(1.6)
Toxicity to cardiovascular		
Increase in blood press	0	0
Arrhythmia	0	0
ST-T change	0	0

3 讨论

肺癌是严重威胁人类健康的最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在大多数国家明显上升,男性肺癌中肺癌居首位,女性居第二三位,占癌症总死亡率的 33.3%,死亡人数较乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的总和还多,80%~90%的肺癌病人最终死于肺癌。NSCLC 治疗协作组研究证实以铂类为基础的化疗可将肺癌患者 5 年生存率提高 5%,并且能提高患者的生活质量(QOL),缓解症状。即使含铂双药联合治疗肺癌,中位生存期也仅仅为 8~11 月,1 年和 2 年的生存率分别为 35%和 10%~15%,一旦进展,最佳支持治疗的中位生存期仅为 4.6 月,很明显临床上需要新的治疗方案。

1971 年 Folkman 首先提出肿瘤生长依赖血管形成的观点,并提出通过阻断肿瘤细胞营养的供给,从而达到抑制或消除肿瘤细胞的学说。重组人血管内皮抑素为内源性抗血管生成因子,特异性作用于内皮细胞,尤其是微血管的内皮细胞,抑制其迁移,

诱导其凋亡,从而抑制血管生成和肿瘤生长。利用 CT 灌注成像分析发现,在重组人血管内皮抑素联合化疗的患者中发现部分病灶内出现空洞,肿瘤内部血供处于抑制状态,此外,治疗后患者的外周血循环血管内皮细胞(aCECs)水平也显著下降^[7]。血管抑制剂与化疗的联合应用,无论是关于 Avastin 的 ECOG4599 试验,还是重组人血管内皮抑素的Ⅲ期临床研究均证实其中位生存时间均超过 1 年^[3,8]。国内重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 的多中心Ⅲ期临床研究表明,重组人血管内皮抑素与化疗联合是一种安全、有效的治疗方案,不仅提高了疗效,而且使一年生存率从 31%提高到 62.75%,具有令人鼓舞的临床应用前景^[6]。2005 年该药已被我国 SFDA 批准用于非小细胞肺癌的治疗,并被 NCCN NSCLC 临床实践指南(中国版)推荐为一线治疗药物。

本研究结果显示,重组人血管内皮抑素联合化疗对于初治患者近期疗效相似,没有显示出明显优越性,但生存时间有待进一步观察。对于复治的二、三线化疗患者,联合使用重组人血管内皮抑素可以使临床有效率(RR)和临床获益率(CBR)分别由 13.64%、54.55%提升至 33.33%、72.22%,这种趋势可能随着临床例数的增加而更加明显。同时,联合使用重组人血管内皮抑素不影响患者的生活质量,不增加化疗的不良反应,对于初治和复治的晚期 NSCLC 患者都是有效、安全的治疗方式。

参考文献:

- [1] Shichiri M, Hirata Y. Antiangiogenesis signals by endostatin [J]. FASEBJ, 2001, 15(6): 1044-1053.
- [2] Abdollahi A, Hlatky L, Huber PE. Endostatin: the logic of antiangiogenic therapy[J]. Drug Resist Updat, 2005, 8(1-2): 59-74.
- [3] Huang X, Wong MK, Zhao Q, et al. Soluble recombinant endostatin purified from Escherichia coli: antiangiogenic activity and antitumor effect[J]. Cancer Res, 2001, 61(2): 478-481.
- [4] 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]. 中华新药杂志, 2004, 13(6): 548-552.
- [5] 杨林,王金万,孙燕,等.重组人血管内皮抑制素 YH-16 治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(2): 138-141.
- [6] 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.
- [7] 黄纯,王柳春,肖建宇,等.重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌中肿瘤空洞形成的意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(9): 712-715.
- [8] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550.

[编辑:刘红武;校对:朱宇泽]