

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2009. 10. 015

重组人内皮抑素联合化疗治疗晚期 NSCLC 近期疗效观察

胡广原,周 宁,刘 灿,胡国清,梅 齐

Rh-endostatin in Combination with Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

HU Guang-yuan,ZHOU Ning, LIU Can, HU Guo-qing, MEI Qi

The Cancer Center of Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding Author:MEI Qi, E-mail: boris@medmail. com. cn

Abstract: Objective To evaluate the treatment efficacy and safety with the combination of rh-endostatin (YH-16) and chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** 34 patients with advanced non-small cell lung cancer confirmed by histopathology or cytopathology were administered with YH-16 7. 5mg/m² (day 1~14) and routine chemotherapy every 3 weeks. The dosage of (8. 3~10)mg/m² (15mg/time) of rh-endostatin solved in 500ml normal saline was slowly intravenously dropped for 3~4 hours from 1 to 14 days, repeated after 7days. The overall response and toxicity were observed. **Results** Totally, 34 patients were entered and all of these patients were evaluated. Partial response was observed in 9 patients, stable disease was observed in 19 patients and progressive disease was observed in 6 patients. Overall response rate was 26. 47% (9/34), Clinical benefit rate was 82. 35% (28/34). For the untreated patients and the pretreated patients, the response rate was 42. 86% and 15% ($P<0. 05$), Clinical benefit rate was 92. 86% and 75% ($P<0. 05$), respectively. No serious adverse event was observed. **Conclusion** The rh-endostatin combined with chemotherapy tends to show a better treatment efficacy than chemotherapy alone and is well tolerated in patients with advanced non-small cell lung cancer patients, especially in the front line treatment.

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

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Ⅳ期 NSCLC 患者 34 例接受重组人血管内皮抑素加常规化疗药物联合治疗,重组人血管内皮抑素剂量为(8. 3~10)mg/m²,总量 15 mg,加入生理盐水 500 ml 中缓慢静脉滴注(3~4)小时,滴注过程中给予心电监护,第 1~14 天连续给药;同时联合给予 NCCN 指南推荐的化疗药物治疗,每 3 周重复。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 1 周期后评价毒性,2 周期后评价疗效。**结果** 所有 34 例患者均可评价疗效,其中 PR9 例,SD19 例,PD6 例,临床有效率为 26. 47% (9/34),临床受益率为 82. 35% (28/34),初治和复治患者的 RR 率为 42. 86% 和 15% ($P<0. 05$),CBR 率分别为 92. 86% 和 75% ($P<0. 05$),未出现严重不良反应。**结论** 重组人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,用于一线治疗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

中图分类号: R730. 53; R734. 2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2009)10-0869-03

0 引言

内皮抑素是 1997 年发现的胶原蛋白 XⅧC 末

端非胶原区片段,分子量大小为 20kD,是目前最强烈的血管生成抑制剂,基础研究中表现出抑制血管内皮增殖和抗肿瘤作用,且未发现明显毒副作用及耐药现象^[1]。随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床研究结果显示,重组人内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 可以明显提高患者临床缓解率及 1 年生存率,延长中位肿瘤进展时间,改善生活质量^[2],

收稿日期:2009-01-20;修回日期:2009-07-23
作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心
通信作者:梅齐,E-mail:boris@medmail. com. cn
作者简介:胡广原(1971-),男,硕士,主治医师,主要从事恶性肿瘤的综合治疗研究

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。我院于 2006~2008 年应用重组人内皮抑素联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者 34 例,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

全组 34 例患者中男 19 例,女 15 例,年龄(41~70)岁,中位年龄 54 岁,均经组织学确诊为 NSCLC,已出现远处转移或复发。其中鳞癌 18 例,腺癌 16 例。KPS≥70 分,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,具有 CT 可评估病灶。其中一线治疗 14 例(3 例为辅助治疗复发后首次治疗),二线治疗 13 例,三线及以上 7 例。

1.2 治疗方案

全组病例均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/m²,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,滴注过程中给予心电监护,第 1~14 天连续给药;同时按 NCCN 指南推荐的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/m²,静脉推注,第 1 及 8 天给药;PDD 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天给药)、DP 方案(DTX 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天给药;PDD 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天给药)。每 3 周重复,每周期评价毒性及生活质量,每 2 周期进行影像学复查评价疗效。

1.3 疗效评价

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:(CR+PR)/总例数×100%,临床受益率:(CR+PR+SD)/总例数×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≥2 kg 为改善,变化<2 kg 为稳定,减少≥2 kg 为降低。按照 NCI CTC 3.0 版的分级标准评价药物毒性。

2 结果

34 例患者均接受至少 2 周期的治疗并能较好耐受,共完成治疗 118 周期,平均 3.47 周期/例。所有病例均可评价疗效、生活质量及安全性。

临床疗效评价,见表 1。

表 1 本组病例疗效情况

Table 1 Response rate of this group

	<i>n</i>	PR	SD	PD	Total effective rate	Clinical benefit response rate
Gender						
Male	19	5	12	2	26.32%	89.47%
Female	15	4	7	4	26.67%	73.33%
Schema						
Front line	14	6	7	1	42.86%	92.86%
Other	20	3	12	5	15.00%	75.00%
Pathology						
Squamous carcinoma	18	6	8	4	33.33%	77.78%
Adenocarcinoma	16	3	11	2	18.75%	87.50%
Total	34	9	19	6	26.47%	82.35%

生活质量评价:所有患者中 Karnofsky 评分改善者 7 例,20 例稳定,7 例降低;体重改善者 9 例,稳定 18 例,降低 7 例。

安全性评价:所有患者均能较好耐受治疗,未出现严重不良反应。与恩度可能相关的主要不良事件发生在心脏毒性方面,发生率为 8.8%,多数程度比较轻,Ⅲ/Ⅳ级心脏毒性仅 1 例。24 例(70%)出现 WBC 减少;25 例(73%)出现中性粒细胞减少;9 例出现血小板减少(26%);16 例(47%)出现贫血,见表 2。

表 2 本组病例出现的主要不良反应

Table 2 Adverse event of this group

Adverse event	Grade I / II	Grade III / IV
Leukopenia	15	9
Neutropenia	15	10
Thrombocytopenia	7	2
Anemia	14	2
Emesis	18	4
Liver function disorder	8	1
Deadlimb	7	0
Hiccup	5	0
Diarrhea	4	0
Cardiac function disorder	2	1

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。晚期 NSCLC 的治疗效果不理想,目前临床常用的化疗方案为吉西他滨、紫杉类、长春瑞滨等与铂类联合组成,与第一二代化疗方案相比,疗效有一定的提高,但患者的生存受益仍然有限^[3-4]。近年来,抗血管生成治疗已经成为治疗肿瘤侵袭转移的一个重要研究领域^[5-6],以贝伐单抗为代表的抗血管生成药物相继在临床试验中获得了良好的疗效并成功上市^[7],在国内对 493 例Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC 患者使

用 NP+YH-16 和 NP+安慰剂的随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅲ期临床试验研究中,与单纯化疗比较,联合治疗的中位生存期、中位 TTP、总 CBR 和 RR 均有提高,此外尚有 30~40 种抗血管生成药物正在进行临床前研究或临床试验,肿瘤血管生成已成为人类战胜肿瘤的突破点之一^[8]。而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,带来生存收益。

NP 和 DP 方案用于晚期 NSCLC 的一线化疗时能够控制肿瘤进展,延长生存,且两者的近期有效率及对生存的改善相当,是目前 NCCN 指南推荐的首选一线化疗方案,文献报道两者有效率约为 23%~35%^[9-10]。本研究中患者遵循指南的推荐,对于身体情况能够耐受强烈化疗的患者,给予紫杉类/长春瑞滨+铂类作为一线化疗方案,在此基础上联合重组人血管内皮抑素治疗,观察结果,一线治疗的有效率达到42.86%,明显高于单纯化疗,提示重组人血管内皮抑素联合含铂化疗药物治疗晚期 NSCLC 具有良好的协同作用,可以提高化疗的有效率。本研究中,对恩度在心血管系统的不良反应进一步观察,发现恩度的不良反应较轻,并未明显增加化疗的不良反应。

本组病例中,重组人血管内皮抑素与化疗联合用于一线治疗的有效率为 42.86%,而用于二线和三线治疗的有效率则明显降低,仅为 15%,一线化疗敏感性好,有效率高,二三线治疗时肿瘤组织出现耐药,敏感性差,有效率降低。由此,重组人血管内皮抑素可能更适合于一线治疗。

总之,重组人血管内皮抑素联合标准化疗用于晚期 NSCLC 的治疗能够较好耐受,并可以产生协同作用,提高化疗的有效率^[11],初治患者的疗效优于复治患者。但本实验仅为临床疗效观察,远期疗效也还在随访之中,确切的结果还需要大样本的随机对照的临床试验来证实。

参考文献:

[1] 游震宇,王俊杰,赵勇,等. 重组人内皮抑素对肺鳞癌细胞抑制作用的体外实验[J]. 肿瘤防治研究,2009,36(1):5-8.

[2] 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.

[3] 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]. J Clin Oncol,2002,20(21):4285-4291.

[4] Sun Y. Prevalence, prevention and early diagnosis and early treatment of lung cancer[J]. Chin Med Tribune,2004,30(47):13.

[5] Heljasvaara R, Nyberg P, Luostarinen J, et al. Generation of biologically active endostatin fragments from human collagen XVIII by distinct matrix metalloproteases[J]. 2005,307(2):292-304.

[6] Yang W, Li XY. Anti-tumor effect of pEgr-interferon-gamma-endostatin gene-radiotherapy in mice bearing Lewis lung carcinoma and its mechanism[J]. Chin Med J (Engl), 2005,118(4):296-301.

[7] Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action[J]. Exp Cell Res,2006,312(5):594-607.

[8] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study[J]. J Clin Oncol, 2008,26(21):3523-3529.

[9] Soria JC,Brisgand D,Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? [J]. Ann Oncol,2001,12(12):1667-1670.

[10] 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]. J Clin Oncol,2001,19(13):3210-3218.

[11] 杨林,王金万,崔成旭,等. 重组人血管内皮抑制素 YH-16 联合用药治疗晚期非小细胞肺癌的多中心Ⅱ期临床试验[J]. 中国新药杂志,2005,14(2):204-207.

[编辑:刘红武;校对:周永红]