

重组人血管内皮抑素联合吉西他滨及顺铂治疗 晚期非小细胞肺癌的临床分析

阿力木江·赛提瓦尔地,张涛,帕提古丽·阿尔西丁,刘莉
(新疆医科大学附属肿瘤医院内一科,乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 探讨重组人血管内皮抑素(YH-16)联合吉西他滨和顺铂(GP方案)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及不良反应。**方法** 将80例晚期NSCLC患者随机分为观察组(40例)和对照组(40例),观察组给予YH-16联合GP方案化疗,对照组则单纯实施GP方案化疗;2个周期化疗结束后评价两组近期疗效,观察不良反应,并随访远期疗效。**结果** 观察组与对照组临床获益率分别为32.5%和25.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$);但两组远期疗效及不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** YH-16联合GP方案治疗晚期NSCLC,可以提高患者的近期疗效,但不增加不良反应发生率。

关键词: 癌,非小细胞肺;重组人血管内皮抑素;吉西他滨;顺铂;化疗

中图分类号:R734.2 **文献标志码:**A

Clinical analysis of recombinant human endostatin combined with gemcitabine and cisplatin therapy in advanced non-small cell lung cancer

ALIMUJIANG · Stiwaerdi, ZHANG Tao, PATIGULI · Aexiding, LIU Li

(First Department of Internal Medicine, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of recombinant human endostatin (YH-16) in combination with gemcitabine and cisplatin (GP) in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 80 cases of advanced NSCLC were randomly divided into the observation group (40 cases) and the control group (40 cases). The observation group were treated with YH-16 combined with GP, and the control group accepted GP. After 2 cycles of chemotherapy, the curative effect and adverse reactions were evaluated. The long-term efficacy of the two groups was evaluated during follow-up. **Results** The clinical benefit rates in the observation group and the control group were 32.5% and 25.0% respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). But the long-term efficacy and adverse reactions in the two groups were similar ($P > 0.05$). **Conclusion** YH-16 in combination with GP in the treatment of advanced NSCLC improves the patient's curative effect, but does not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Non-small cell lung cancer; Recombinant human endostatin; Gemcitabine; Cisplatin; Chemotherapy

肺癌是目前全球范围内死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中约有80%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),但65%以上的患者在诊断时已为Ⅲb~Ⅳ期,丧失了手术治疗机会。晚期NSCLC患者以化疗为主要治疗手段,其标准的治疗

方案是4~6周期铂类联合第3代细胞毒药物,有效率为20%~30%,中位生存期为8~10个月,疾病进展时间(time to progression, TTP)为3~5个月,在一定程度上可延长NSCLC患者生存期,但疗效已达到平台期^[1]。因此,为了提高晚期NSCLC患

收稿日期:2012-08-12

作者简介:阿力木江·赛提瓦尔地(1974-),男,主治医师,主要从事胸部肿瘤的诊断与内科治疗的研究。

通讯作者:刘莉(1978-),女,硕士,主治医师,主要从事胸部肿瘤的诊断与内科治疗的研究。E-mail:zhangtao578@163.com

者的生存期及有效率,需要尝试与现有治疗机制不同的新药和新的化疗方案。重组人血管内皮抑素(recombinant human endostatin, YH-16)又名恩度(endostar),是我国自主研发的一类具有广泛抗血管生成活性的新型抗肿瘤药物,其主要作用机制为抑制肿瘤新生血管的生成,阻断其营养供给,防止肿瘤细胞的增殖和转移^[2]。目前该药已广泛应用于晚期 NSCLC、鼻咽癌、某些胃肠道及妇科肿瘤的治疗中。前期研究表明^[2,4],YH-16 联合细胞毒药物治疗晚期 NSCLC 安全有效。本研究进一步比较了 YH-16 联合吉西他滨和顺铂(GP)方案与单纯 GP 方案治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2007年5月~2010年2月在本院接受住院治疗的晚期 NSCLC 患者 80 例。纳入标准:①均经病理学或细胞学明确诊断;②既往未行任何抗肿瘤治疗;③东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 1 分;④TNM分期为 III b 或 IV 期;⑤至少有 1 个可测量病灶;⑥预计生存期 ≥ 3 个月;⑦血常规、生化全项及心电图均未见明显异常;⑧均签署治疗知情同意书。排除伴有精神疾病、高血压及心血管疾病不能有效控制、凝血功能紊乱、有血管栓塞症状及其他重要脏器功能严重障碍的患者。其中男 43 例,女 37 例,37~75 岁,平均(58.8 \pm 9.5)岁;鳞癌 30 例,腺癌 49 例,大细胞癌 1 例。将 80 例患者随机分为观察组(40 例)和对照组(40 例),两组患者在性别、年龄、病理类型、TNM 分期及 ECOG 评分等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般基线资料对比[n(%)]

项目	观察组(n=40)	对照组(n=40)
年龄(岁)	58.3 \pm 9.6	59.2 \pm 9.5
性别		
男	22(55.0)	21(52.5)
女	18(45.0)	19(47.5)
组织学		
鳞癌	14(35.0)	16(40.0)
腺癌	25(62.5)	24(60.0)
大细胞癌	1(2.5)	0(0.0)
分期		
III b	7(17.5)	8(20.0)
IV	33(82.5)	32(80.0)
ECOG 评分		
0	14(35.0)	15(65.0)
1	26(37.5)	25(62.5)

1.2 方法 观察组给予恩度联合 GP 方案,对照组则单纯使用 GP 方案,具体剂量及使用方法如下:恩度(山东先声麦得津生物制药有限公司生产,国药准字 S20050088)15 mg/次,加入 500 mL 生理盐水中静滴,d1~14;吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司生产,国药准字 H20030104)1.0 g/m²,加入 250 mL 生理盐水中静滴,d1、d8;顺铂(江苏豪森药业股份有限公司生产,国药准字 H20010743),加入 500 mL 生理盐水中静滴,d1~3。21 d 为 1 个周期,每位患者至少完成 2 个周期上述治疗,每 2 个周期结束后复查胸部 CT 评价治疗效果,并观察不良反应。对于 2 个周期后病情进展的患者,予以终止治疗,进入随访期;对于可完成 4 个周期治疗的患者,也予以终止治疗,进入随访期。治疗结束后每月随访 1 次,随访期间不进行任何其他形式的抗肿瘤治疗。

1.3 评价标准 ①近期疗效采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),有效率(response rate, RR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,临床获益率(clinical benefit rate, CBR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$;②不良反应按照 WHO 抗肿瘤药物急性或亚急性表现进行评估,分为 0~IV 度;③远期疗效则随访 TTP 和总生存期(overall survival, OS),TTP 指化疗开始日至肿瘤进展时间,OS 指化疗开始日至死亡日或失访日。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件,定性数据以百分比表示,定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验比较生存资料, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 本研究随访截止日期为 2012 年 1 月 30 日,所有 80 例患者均至少完成 2 个周期既定化疗方案,失访 5 例(观察组 2 例,对照组 3 例),失访率为 6.3%。

2.2 近期疗效 两组均完成前 2 个周期化疗,故 80 例患者均可评价近期疗效。观察组 RR 为 32.5%,高于对照组的 25.0%,但差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组 CBR 为 85.0%,明显高于对照组的 65.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表2 两组患者近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	CR	SD	PD	RR	CBR
观察组	40	0(0.0)	13(32.5)	21(52.5)	6(15.0)	13(32.5)	34(85.0 [*])
对照组	40	0(0.0)	10(25.0)	16(40.0)	6(15.0)	10(25.0)	26(65.0)

*P < 0.05 vs 对照组。

2.3 不良反应 经2个周期既定方案全身化疗后,两组患者出现的不良反应主要为骨髓抑制和消化道反应,其次为肝肾功能的轻度损害,但是两组患者不良反应的发生率相差不明显(P > 0.05);观察组治

疗过程中出现3例心电图改变,主要表现为T波或ST段的改变,与对照组比较差异无统计学意义(P > 0.05),见表3。

表3 两组患者不良反应比较[n(%)]

不良反应	观察组(n=40)			对照组(n=40)		
	I~II级	III~IV级	合计	I~II级	III~IV级	合计
白细胞减少	20(50.0)	5(12.5)	25(62.5)	18(45.0)	3(7.5)	21(52.5)
贫血	8(20.0)	2(5.0)	10(25.0)	6(15.0)	3(7.5)	9(22.5)
血小板减少	11(27.5)	3(7.5)	14(35.0)	9(22.5)	2(5.0)	11(27.5)
胃肠道反应	22(55.0)	5(12.5)	27(67.5)	21(52.5)	4(10.0)	25(62.5)
肝肾损害	5(12.5)	1(2.5)	6(15.0)	3(7.5)	0(0.0)	3(7.5)
心电图改变	3(7.5)	0(0.0)	3(7.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	0(0.0)	0(0.0)

2.4 远期疗效 观察组中位TTP为6个月(95%CI:5.3~6.7个月),对照组为5.2个月(95%CI:4.6~5.7个月),两组差异无统计学意义(P > 0.05),见图1。观察组中位OS为13.5个月(95%CI:12.6~14.3个月),对照组为13.0个月(95%CI:11.8~14.1个月),两组差异无统计学意义(P > 0.05),见图2。

3 讨论

吉西他滨是一类具有独特抗肿瘤机制的脱氧胞苷类似物,主要杀伤DNA合成期(S期)细胞,也可以阻断细胞由G1期向S期进展。其抗肿瘤谱较为广泛,对肺癌、乳腺癌、胰腺癌及卵巢癌均有一定疗效,且与顺铂联合可产生协同作用,因此,GP方案是目前有效治疗NSCLC的一线方案。但其有效率仅为30%~49%^[5],大部分患者从中不能得到临床获益,故需要新的药物和治疗方案来提高患者的生存期。YH-16是一类具有广泛抗血管生成活性的新型抗肿瘤药物,主要作用机制为^[6]:①抑制肿瘤血管内皮细胞的增殖和迁移,从而消退肿瘤血管;②使肿瘤血管正常化,抑制转移部位的微血管形成;③减少血管内皮细胞和间质或细胞间的接触,使血管内皮细胞更容易受到化疗药物的攻击而发生凋亡。因此,YH-16是目前公认的最有效的血管生成抑制剂,可在肿瘤血管生成的一系列环节中发挥作用。有研究证实^[7-9],血管内皮抑素可使肿瘤血管正常化,使血管结构逐渐规则化,血管基底膜变得完整,血管周围支持组织增多,血管抗侵蚀能力增强,从而使化疗药物更容易作用于肿瘤。研究表明^[10-12],它与化疗具有协同作用,两者可能通过不同的抗肿瘤作用机制,协同杀伤肿瘤细胞,增强抗肿瘤效应,提高疗效;且两者同时给药的肿瘤抑制率高于序贯给药,这可能与影响细胞周期分布及诱导细胞凋亡有关。

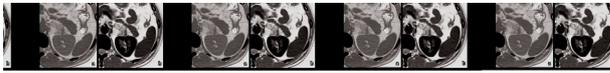


图1 两组TTP的Kaplan-Meier曲线
Fig.1 TTP Kaplan-Meier curves of the two groups

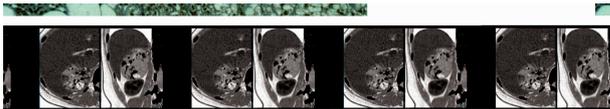
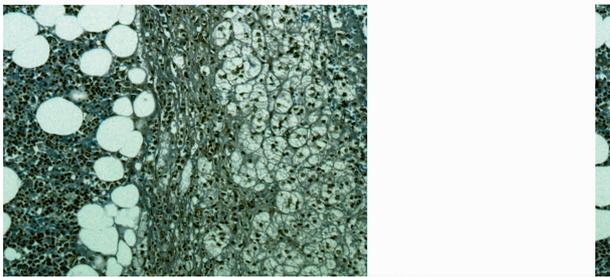


图2 两组OS的Kaplan-Meier曲线
Fig.2 OS Kaplan-Meier curves of the two groups



王金万等^[13]进行的一项随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床试验结果提示, YH-16联合NP方案与单用NP方案治疗晚期NSCLC比较, CBR明显升高(73.3% vs 64.0%, $P=0.035$), TTP显著延长(6.3个月 vs 3.6个月, $P=0.000$), 但未报道OS情况。本研究中, YH-16联合GP方案近期疗效比较, 疾病进展的患者人数少于单纯使用GP方案, 进一步使晚期NSCLC患者总的临床获益率显著提高, 但是两组患者的有效率相差无明显, 与王金万等^[13]的研究结果基本相符。同时, 经Log-rank检验比较两组患者TTP和OS, 发现YH-16联合GP方案并未使晚期NSCLC患者OS提高, 但并不除外本组研究样本含量偏少带来的偏倚, 同时也受到了患者后期治疗效果的影响。YH-16联合GP方案给晚期NSCLC患者带来的主要不良反应为骨髓抑制和消化道反应, 少数患者出现了肝功能损害及心电图改变, 但与单用GP方案化疗的患者比较, 差异无统计学意义。

综上所述, YH-16联合GP方案治疗晚期NSCLC, 可以提高患者的近期疗效, 但不增加患者不良反应的发生率, 值得进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] 张涛, 单利, 张东明. 分子靶向药物应用于非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(11):1045-1048.
- [2] Ge W, Cao D D, Wang H M, et al. Endostar combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced NSCLCs: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(11):2901-2907.
- [3] Xu H X, Huang X E, Qian Z Y, et al. Clinical observation of endostar® combined with chemotherapy in advanced colorectal cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(11):3087-3090.
- [4] Zhou N, Hu G, Mei Q, et al. Inhibitory effect of endostar in combination with radiotherapy in a mouse model of human CNE2 nasopharyngeal carcinoma[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2011, 31(1):62-66.
- [5] Lechevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes[J]. Lung Cancer, 2005, 47(1):69-80.
- [6] 蒋晓东, 戴鹏, 吴瑾, 等. 重组人血管内皮抑制素通过改善乏氧增强肺腺癌放射敏感性的体外实验研究[J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(12):5-9.
- [7] Zhang D W, Li H L, Yao Q, et al. The synergistic effect of recombinant human endostatin (YH-16) combined with oxaliplatin on human colorectal carcinoma[J]. J Int Med Res, 2010, 38(1):111-126.
- [8] Jia Y, Liu M, Huang W, et al. Recombinant human endostatin endostar inhibits tumor growth and metastasis in a mouse xenograft model of colon cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(2):315-323.
- [9] Jia Y, Liu M, Cao L, et al. Recombinant human endostatin, Endostar, enhances the effects of chemo-radiotherapy in a mouse cervical cancer xenograft model[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2011, 32(3):316-324.
- [10] 秦海峰, 高红军. 重组人血管内皮抑制素(恩度)治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 军事医学, 2011, 3(7):553-560.
- [11] 陈建清, 史涛, 陈玉强, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗对难治性晚期肺外恶性肿瘤的研究[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(5):475-477.
- [12] 洪滨, 王婉茹, 马业罡, 等. 恩度与化疗联合治疗非小细胞肺癌疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(11):2046-2047.
- [13] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑制素联合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.

(编辑:周英智)