

长春瑞滨加顺铂联合 COX-2 抑制剂 治疗晚期非小细胞肺癌临床分析

熊建萍, 项晓军, 张 凌, 钟陆行, 陈文艳, 余 峰

A Phase Study of Vinorelbine/ Cisplatin with or without Cox-2 Inhibitor in First-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

XIONG Jianping, XIANG Xiao-jun, ZHANG Ling, ZHONG Lu-xing, CHEN Wen-yan, YU Feng

Department of Oncology, The First Affiliated of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of vinorelbine/cisplatin (NP) with COX-2 inhibitor (celecoxib) in the first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty patients with NSCLC were randomly assigned to receive NP regimen with or without celecoxib 400 mg twice daily, for 2 cycles at least, meanwhile the expression of COX-2 receptor from their specimen were detected by IHC. **Results** Response rate (RR) were 43.3% for patients treated with celecoxib and 40% for those treated with chemotherapy alone, Median survival time (MST) were 9.8 and 9.5 months respectively ($P > 0.05$). The main toxicities in the two arms were nausea and vomiting, myelosuppression, without any significant difference. **Conclusion** Compared with NP alone, celecoxib combined with NP was not able to improve efficacy or prolong survival, nor did it increase toxicities.

Key words: Vinorelbine; Cisplatin; Cox-2 inhibitor (celecoxib); NSCLC; Chemotherapy

摘 要:目的 探讨长春瑞滨加顺铂 (NP 方案) 联合 COX-2 抑制剂 (塞来昔布) 一线治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的临床疗效和不良反应, 以及 COX-2 受体表达高低不同对患者预后的影响。方法 入组晚期 NSCLC 初治患者, 采用免疫组化方法检测其标本中 COX-2 受体是否为高表达 (阳性) 或低表达 (阴性), 随机分为试验组或对照组 (各 30 例), 分别给予塞来昔布 400 mg, 2 次/日联合 NP 方案化疗或单纯化疗, 至少 2 周期。结果 试验组与对照组的有效率 (RR) 分别为 43.3% 和 40%, 中位生存期 (MST) 分别为 9.8 和 9.5 月 ($P > 0.05$), 不良反应主要为恶心呕吐、骨髓抑制等, 两组无显著差异; 受体表达阳性组及阴性组 RR 分别为 42.1% 和 40.9% ($P > 0.05$), MST 为 9.9 和 9.4 月; 在受体表达阳性患者中, 联合组和单纯化疗组的 RR 分别为 45% 和 38.9%, MST 分别为 10.1 和 9.6 月 ($P > 0.05$)。结论 NP 方案联合塞来昔布一线治疗晚期 NSCLC 较单纯化疗相比, 未能显著增加疗效及生存期, 不良反应相似; COX-2 受体表达程度对预后影响有待进一步研究。

关键词: 长春瑞滨; 顺铂; COX-2 抑制剂/ 塞来昔布; 非小细胞肺癌; 化疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578 (2008) 03-0201-03

0 引言

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 临床上 70% ~ 80% 的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者在确诊时, 已属晚期。近年来 NSCLC 的诊疗进展很快, 但 5 年生存率仍低于 20%。新近研究发现, NSCLC 中 COX-2 受体的表达高低与患者的预后有直接的关系, 化疗同时加 COX-2 抑制剂治疗 NSCLC 可能提高疗效。从 2003 年 1 月至 2006 年 1 月, 我们选取了 60

例晚期 NSCLC 初治患者, 检测其标本中 COX-2 受体的表达, 并随机分组给予塞来昔布联合 NP 方案化疗或单纯化疗。现将治疗结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有患者按入组先后顺序编号, 采用随机数字表的方法分为试验组和对照组。两组各 30 例患者, 年龄 33 ~ 70 岁, B ~ 期, 均经病理诊断证实。所有患者治疗前血象正常, 无肝、肾功能和心电图异常, 预计生存期 > 3 个月。无脱落病例。两组患者基础数据差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

1.2 结果判定 COX-2 的表达检测采用免疫组化

收稿日期: 2007-04-09; 修回日期: 2007-09-11

基金项目: 江西省科技计划课题资助项目

作者单位: 330006 南昌大学第一附属医院肿瘤科

作者简介: 熊建萍 (1961-), 女, 教授, 主任医师, 主要从事肿瘤临床及临床基础研究

SP 法。COX-2 胞浆染色出现棕黄色颗粒。在高倍镜下取 4 个不同视野各计数 200 个癌细胞,阳性细胞数 $\geq 10\%$ 判断为阳性。阳性细胞 $< 10\%$ 或不表达为阴性。

表 1 两组患者临床资料

	试验组 (n)	对照组 (n)
性别		
男	16	17
女	14	13
中位年龄	56.4	58.3
病理诊断		
腺癌	16	17
鳞癌	10	10
其他癌	4	3
分期		
b 期	12	14
期	18	16
PS 评分		
0 分	15	17
1 分	14	12
2 分	1	1
受体表达		
阳性	20	18
阴性	10	12

1.3 治疗方法 试验组:盖诺 25 mg/m² d1,8 静脉推注 + 顺铂 70 mg/m²,分 3 天静脉滴注,3 周一次,使用 2~6 周期;同时在首次化疗开始加服塞来昔布 400 mg,每日两次,直至全部化疗结束。对照组:单纯化疗,方法同试验组。

1.4 评估方法 治疗前 CT 记录可评价病灶;治疗过程监测血常规、血生化、心电图;2 周期末复查 CT。疗效评价依据 WHO 实体瘤疗效评价标准,不良反应按 NCI 毒性反应分级标准, K-P 法进行生存分析,log-rank 法检测不同组生存的相关性。

2 结果

2.1 疗效及生存分析

试验组和对照组的患者接受化疗的周期总数分别为 108 和 113 个,其客观有效率分别为 43.3% 和 40.0%;PFS 及 MST 分别为 5.2 和 5.0 月、9.8 和 9.5 月,差异均无统计学意义。进一步分析,在所有患者中,COX-2 受体表达阳性组和阴性组的有效率、PFS 及 MST 差异无统计学意义;而在 COX-2 受体表达阳性患者中,联合组与单纯化疗组的有效率、PFS 及 MST 差异也未见统计学意义,见表 2。

2.2 不良反应分析

两组的主要不良反应为乏力、恶心呕吐和骨髓抑制,白细胞下降两组都超过 50%,其中 ~ 级高达 20%;其次为神经毒性,其他反应较轻。两组不良反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

表 2 疗效综合分析

	n	CR	PR	SD	PD	ORR	PFS(m)	MST(m)
试验组	30	0	13	9	8	43.3%	5.2	9.8
对照组	30	0	12	9	9	40.0%	5.0	9.5
P						> 0.75	0.86	0.82
受体阳性组	38	0	16	11	11	42.1%	5.2	9.9
受体阴性组	22	0	9	7	6	40.9%	4.9	9.4
P						> 0.9	0.78	0.75
受体阳性联合组	20	0	9	6	5	45.0%	5.3	10.1
受体阳性化疗组	18	0	7	5	6	38.9%	5.0	9.6
P						> 0.50	0.81	0.71

表 3 两组方案的不良反应分析

不良反应	组别	0 级 n	~ 级 n (%)	~ 级 n (%)	合计 (%)	P
恶心、呕吐	试验组	14	11 (36.6)	5 (16.6)	53.3	0.592
	对照组	16	10 (33.3)	4 (13.3)	46.6	
乏力	试验组	15	12 (40.0)	3 (9.9)	50.0	0.921
	对照组	14	14 (46.6)	2 (6.6)	53.3	
血红蛋白下降	试验组	17	12 (40.0)	1 (3.3)	43.3	0.601
	对照组	19	11 (36.6)	0	36.6	
白细胞下降	试验组	13	11 (36.6)	6 (20.0)	56.6	0.969
	对照组	14	9 (30.0)	7 (23.3)	53.3	
血小板下降	试验组	26	4 (13.3)	0	13.3	0.690
	对照组	27	3 (10.0)	0	10.0	
神经毒性	试验组	22	8 (26.6)	0	26.6	0.767
	对照组	23	7 (23.3)	0	23.3	

3 讨论

长春瑞滨联合顺铂(NP 方案)是目前治疗晚期 NSCLC 标准一线化疗方案之一。Le Chevalier 等^[1]报道 NP 方案 RR 为 30%,MST 达 40 周;Vassilis G 等^[2]报道此方案 RR 为 39.2%,MST 为 9.7 个月。因此,本试验采用 NP 方案联合塞来昔布来观察患者的疗效。

塞来昔布,是一种 COX-2(环氧化酶-2)选择性抑制剂。COX-2 作为一种生长因子和可诱导的细胞因子基因,在许多不同肿瘤中包括结肠癌、胰腺癌、肺癌、以及头颈部肿瘤中过度表达。研究表明^[3]:COX-2 在肺癌的发生发展中可参与致癌物的代谢、抑制免疫反应、促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进肿瘤新生血管生成及促进肿瘤细胞侵袭转移。Khuri FR^[4]检测 160 例 期 NSCLC 切除标本中的 COX-2 表达,发现 COX-2 呈阳性、中弱阳性和阴性的 5 年生存率分别为 1.04、5.50、8.54 年,且所有 3 例 COX-2 高表达的患者都在 18 个月内死亡,提示 COX-2 在 NSCLC 中可成为预后不良的标志物之一。在体外,Hida 等^[5]发现 COX-2 特异性抑制剂尼美舒利能剂量依赖性地抑制 NSCLC 细胞株的增殖,且抑制作用与 COX-2 表达水平有关。Tsubouchi 等^[6]也发现 COX-2 选择性抑制剂美洛昔康能抑制 COX-2 阳性而 COX-1 阴性表达的癌细胞的生长。

临床实践中,Lilenbaum R 等^[7]使用多西紫杉醇+依立替康或吉西他滨+依立替康二线治疗 131 例 NSCLC,同时加或不加塞来昔布 400 mg,每天 2 次口服。结果发现,联合组和单纯化疗组的 MST 分别为 6.31 和 8.99 月,未见增加益处。Nuqent FW^[8]等联用多西紫杉醇和塞来昔布治疗含铂类化疗失败的 41 例晚期 NSCLC 患者,RR 为 10.2%、PFS 为 19.6 周、OS 达 11.3 月,结果令人鼓舞。在一项 29 例的 期临床试验中^[9],B 到 A 的肺癌患者术前经过 2 疗程的化疗(紫杉醇+卡铂),同时每天服用塞来昔布。RR 为 65%,其中 CR 为 17%,PR 为 48%,有 24%的患者术后病理仅能在显微镜下找到小病灶。

本研究中试验组与对照组的 RR 分别为 43.3%和 40%,PFS 为 5.2 和 5.0 月,MST 为 9.8 和 9.5 月。不良反应主要为乏力、恶心呕吐和骨髓抑制,白细胞下降两组都超过 50%,其中 ~ 级高达 20%。与既往文献报道 NP 方案的疗效及不良反应相近。试验组中加用塞来昔布并未增加疗效及生存益处,

但也未见不良反应增加。进一步分析,COX-2 受体表达阳性组及阴性组 RR 分别为 42.1%和 40.9%,MST 为 9.9 和 9.4 月,差异无统计学意义,似乎提示 COX-2 受体表达程度对预后无影响。对于 COX-2 受体表达阳性的患者,联合组与单纯化疗组的 RR 分别为 45%和 38.9%,MST 分别 10.1 和 9.6 月,差异无统计学意义,提示即使 COX-2 受体表达阳性的患者,加用塞来昔布未能显著提高有效率和生存期。

综上所述,NP 方案联合塞来昔布一线治疗晚期 NSCLC 较单纯化疗相比,未能增加疗效及生存期,不良反应相似;COX-2 受体表达程度对预后似乎无影响;塞来昔布联用化疗能否增加疗效,有待进一步增加病例数继续研究。

参考文献:

- [1] Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J Y, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(2):360-367.
- [2] Vassilis G, Alexandros A, Xanthi T, et al. Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Docetaxel Plus Gemcitabine in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Randomized Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(13):2937-2945.
- [3] Esteban J, Robert D, Costanzo A, et al. Lung cancer and cyclooxygenase-2 [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(4):1327-1335.
- [4] Khuri FR, Wu H, Lee JJ, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Cancer Res*, 2001, 7(4):861-867.
- [5] Hida T, Kozaki K, Muramat su H, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis and enhances cytotoxicity of various anticancer agents in non-small cell lung cancer cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5):2006-2011.
- [6] Tsubouchi Y, Mukai S, Kawahito Y, et al. Meloxicam inhibits the growth of non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(5):2867-2872.
- [7] Lilenbaum R, Socinski MA, Altorki NK, et al. Randomized phase II trial of docetaxel/irinotecan and gemcitabine/irinotecan with or without celecoxib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4825-4832.
- [8] Nuqent FW, Mertens WC, Graziano S, et al. Docetaxel and cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib for advanced non-small cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: a multicenter phase II trial [J]. *Lung Cancer*, 2005, 48(2):267-273.
- [9] Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, et al. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel and carboplatin in early stage non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14):2645-2650.

[编辑:贺文;校对:刘红武]