

重组人血管内皮抑制素联合伊立替康和洛铂治疗晚期复发小细胞肺癌的临床观察

肖 钢^{1*}, 刘沫然², 徐忠玲¹, 郑 广¹, 王 英¹(1. 齐齐哈尔医学院附属第三医院肿瘤一科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔医学院附属第三医院检验科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2843-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.31

摘要 目的: 观察重组人血管内皮抑制素联合洛铂和伊立替康治疗晚期复发小细胞肺癌(SCLC)的临床疗效及安全性。方法: 将我院收治的晚期复发SCLC患者88例, 按照随机数字表法分为对照组(41例)和观察组(47例)。对照组患者给予伊立替康注射液+注射用洛铂治疗。观察组患者在对照组基础上加用重组人血管内皮抑制素注射液15 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL中, ivgtt, qd, 持续14 d, 间隔14 d。28 d为1个周期, 两组患者均治疗2个周期。观察两组患者临床疗效、治疗前后血清癌胚抗原(CEA)水平、体力状态(ECOG)和生存质量(QOL)评分。并比较两组患者生存情况及不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率为59.6%, 高于对照组的43.9%, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前, 两组患者血清CEA水平及ECOG和QOL评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者血清CEA水平均较治疗前显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者ECOG评分显著降低、QOL评分较治疗前显著升高, 且显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者总生存期(OS)为16.8个月, 显著高于对照组的11.5个月, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者血小板下降发生率显著高于对照组, 白细胞下降、肝功能异常的发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论: 重组人血管内皮抑制素联合伊立替康和洛铂能改善患者血清CEA水平和患者生存质量, 延长生存时间。

关键词 伊立替康; 洛铂; 重组人血管内皮抑制素; 小细胞肺癌; 复发

Clinical Observation of Recombinant Human Endostatin Combined with Irinotecan and Lobaplatin in the Treatment of Advanced Recurrent Small Cell Lung Cancer

XIAO Yin¹, LIU Moran², XU Zhongling¹, ZHEN Guang¹, WANG Ying¹ (1. Dept. One of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161000, China; 2. Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Heilongjiang Qiqihar 161000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy and safety of recombinant human endostatin (rh-endostatin) combined with Lobaplatin for injection and irinotecan injection in the treatment of advanced recurrent small cell lung cancer (SCLC). **METHODS:** A total of 88 patients with advanced recurrent SCLC in our hospital were divided into control group (41 cases) and observation group (47 cases) according to random number table. Control group was given Irinotecan injection + Lobaplatin for injection. Observation group was additionally given Recombinant human endostatin injection 15 mg added into 0.9% Sodium chloride injection 250 mL, ivgtt, qd, for consecutive 14 d, every 14 d. A treatment course lasted for 28 d, and both groups were treated for 2 courses. The clinical efficacy, the levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), the scores physical state (ECOG) and quality of life (QOL) before, after treatment were observed in the two groups, and the survival and adverse reactions of the two groups were compared. **RESULTS:** The total response rate of observation group was 59.6%, which was higher than 43.9% of control group, but there was no statistical significance ($P>0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum CEA levels, ECOG scores or QOL scores, between 2 groups ($P>0.05$); after treatment, the serum CEA levels of the two groups were significantly decreased, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistically significant ($P<0.05$). In observation group, ECOG scores decreased while QOL scores increased significantly, and significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The overall survival (OS) of observation group was 16.8 months, which was significantly higher than 11.5 months of control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of leucopenia in observation group was significantly higher than control group; the incidence of leucopenia and abnormal liver function were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Rh-endostatin injection combined with lobaplatin and irinotecan can improve serum CEA levels and the quality of living as well as prolong the survival time.

* 主治医师。研究方向: 肿瘤学。电话: 0452-26972414。E-mail: 15946494903@163.com

KEYWORDS Irinotecan; Lobaplatin; Recombinant human endostatin; Small cell lung cancer; Recurrence

肺癌是呼吸系统常见的恶性肿瘤,其中小细胞肺癌(SCLC)约占肺癌患者的20%^[1]。虽然SCLC的发病率远远低于非小细胞肺癌,但其具有肿瘤细胞倍增时间短、易耐药、恶性程度高、易远处转移等特点,故临床治疗效果和患者预后较差。SCLC患者一般在初诊时就存在局部或远处转移,因此错过了最佳手术时机。化疗是晚期SCLC患者最佳治疗手段,SCLC对化疗具有很高的敏感性,但缓解期很短;约80%的局限期SCLC患者经一线化疗后会出现复发或病情进展,广泛期SCLC患者几乎全部复发^[2];大部分SCLC患者死于疾病的复发转移,且患者5年生存率极低^[3]。因此,复发SCLC的二线治疗方案越来越引起临床的重视。目前已有大量研究表明,伊立替康联合铂类的二线治疗方案对晚期复发SCLC患者具有较好的临床疗效,且毒副作用较小,重组人血管内皮抑制素具有特异性内皮细胞增殖和肿瘤生长的作用^[1-2]。为了进一步探究其二线治疗方案,本研究观察了重组人血管内皮抑制素联合伊立替康和洛铂治疗晚期复发SCLC的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准^[4]:(1)经细胞学或组织病理学确诊为SCLC;(2)均为晚期复发;(3)均接受过一线抗肿瘤治疗(化疗、放疗),但未接受过肺癌手术治疗;(4)患者卡氏(KPS)评分>60分,预计生存期>3个月;(5)心电图、血常规、肝肾功能未见明显异常,无化疗禁忌证。

排除标准:(1)临床观察判断有活动性感染者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)对试验药物过敏者;(4)合并心、脑、肾及造血系统等严重原发性疾病患者。

1.2 研究对象

选取我院2013年7月—2014年7月收治的晚期复发SCLC患者88例,按照随机数字表法分为观察组(47例)和对照组(41例)。其中,观察组男性26例,女性21例;年龄48~75岁,平均年龄(56.1±4.7)岁,病程3.6~5.0年,平均病程(3.7±1.1)年;对照组男性24例,女性17例,年龄51~72岁,平均年龄(52.3±5.1)岁,病程3.1~6.4年,平均病程(3.1±0.9)年;两组患者的年龄、性别、病程之间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予伊立替康注射液[Pfizer(Perth) Pty Limited,注册证号:H20120529,规格:5 mL]+注射用洛铂[海南长安国际制药有限公司,批准文号:国药准字H20050308,规格:50 mg(以无水物计)]治疗。治疗方法为:伊立替康注射液65 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液

250 mL中,ivgtt,第1,8,15天;注射用洛铂30 mg/m²加入5%葡萄糖注射液500 mL中,ivgtt,第1~3天。观察组患者在对照组基础上加用重组人血管内皮抑制素注射液(山东先声麦得津生物制药有限公司,批准文号:国药准字S20050088,规格:3 mL:15 mg)15 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,ivgtt,qd,持续14 d,间隔14 d。28 d为1个周期,两组患者均治疗2个周期。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者近期疗效。参照WHO 1989年制定的标准^[5]判定近期疗效——完全缓解(CR):电子计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)等检查提示肿瘤消退、无新病灶产生且肿瘤标志物正常,且4周内无复发;部分缓解(PR):病灶面积缩小超过30%,且4周内病灶无进展;病情稳定(SD):病灶面积缩小在30%以下;病情进展(PD):病灶面积基本不缩小或者有新病灶产生。总有效=CR+PR。(2)观察两组患者治疗前后血清癌胚抗原(CEA)水平、体力状态(ECOG)和生存质量(QOL)评分。ECOG评分越低,说明体力状态越好;QOL评分标准:满分为60分,良好51~60分,较好41~50分,一般31~40分,较差21~30分,极差<20分。(3)观察两组患者生存情况及不良反应发生情况。生存情况包括无进展生存期(PFS)、中位生存期和总生存期(OS),并计算6个月和1年的中位PFS率及1、2年的生存率。PFS指从化疗开始到疾病进展或任何原因死亡的时间;中位生存期指将所有入选患者从化疗开始至死亡或未次随诊的时间按照由短到长排列,其中间值即为中位生存时间^[6]。不良反应主要包括骨髓抑制、消化道反应、脱发、皮疹、肝肾功能损害等方面。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的数据采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床总有效率比较

观察组患者临床总有效率为59.6%,高于对照组的43.9%,但差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床总有效率比较

Tab 1 Comparison of total response rates between 2 groups

组别	n	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	总有效率,%
观察组	47	6	22	14	5	59.6
对照组	41	0	18	13	10	43.9

2.2 两组患者治疗前后血清CEA水平比较

治疗前,两组患者血清CEA水平比较,差异无统计

学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清CEA水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血清CEA水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Tab 2 Comparison of serum CEA levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	47	26.18 ± 1.13	11.51 ± 1.35**
对照组	41	26.32 ± 2.01	17.03 ± 2.16*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后生存质量比较

治疗前,两组患者ECOG和QOL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者ECOG评分显著减低,QOL评分显著升高,且显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而对照组患者治疗前后ECOG和QOL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.4 两组患者生存情况比较

观察组患者的中位PFS为9.2个月,6个月PFS率为57.01%,1年的PFS率为36.17%;对照组患者的中位

表3 两组患者治疗前后生存质量评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 3 Comparison of ECOG and QLI scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时期	ECOG评分	QOL评分
观察组	47	治疗前	1.41 ± 0.46	42.18 ± 5.31
		治疗后	1.02 ± 0.13**	53.25 ± 4.14**
对照组	41	治疗前	1.38 ± 0.51	42.36 ± 4.93
		治疗后	1.32 ± 0.41	45.65 ± 3.89

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

PFS为5.8个月,6个月PFS率为25.18%,1年的PFS率为10.26%,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者OS为16.8个月,1年生存率为60.28%,2年生存率为40.13%;对照组患者OS为11.5个月,1年生存率为37.88%,2年生存率为13.12%,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 不良反应

两组患者血红蛋白下降、肾功能异常、脱发、恶心呕吐、腹泻、皮疹等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者血小板下降发生率显著高于对照组,白细胞下降、肝功能异常的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 4 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups

组别	n	分级	白细胞下降,例	发生率,%	血小板下降,例	发生率,%	血红蛋白下降,例	发生率,%	肝功能异常,例	发生率,%	肾功能异常,例	发生率,%	脱发,例	发生率,%	恶心呕吐,例	发生率,%	腹泻,例	发生率,%	皮疹,例	发生率,%
观察组	47	I	8		6		7		5		6		4		6		1		2	
		II	5	44.7*	8	38.3*	4	34.0	3	17.0*	5	23.4	2	12.8	9	36.2	2	6.3	3	10.6
		III	6		3		5		0		0		0		2		0		0	
		IV	2		1		0		0		0		0		0		0		0	
对照组	41	I	7		4		6		6		5		3		8		2		3	
		II	9	61.0	5	22.0	4	31.7	5	26.8	4	22.0	2	12.2	7	39.0	1	7.3	1	9.8
		III	6		0		3		0		0		0		1		0		0	
		IV	3		0		0		0		0		0		0		0		0	

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

3 讨论

SCLC是肺癌中恶性程度最高的一种类型^[7],虽然经一线治疗后病情会有所好转,但仍有大部分患者会出现复发的情况。为了进一步提高晚期复发性SCLC患者的生存质量,诸多专家学者进行了相关研究,但单药二线疗法的临床效果并不理想,且具有较严重的骨髓抑制等副作用。王淑芳等^[8]、张楠^[9]、邱麟等^[10]的研究均表明,伊立替康联合铂类药物的二线治疗方案可以提高患者的生存质量,并能降低化疗产生的副作用,因此其在SCLC的治疗中占有重要的地位。近年来有研究表明,重组人血管内皮抑制素注射液对肺癌、胃肠癌、肝癌等多种癌症均具有很好的抗肿瘤作用^[11]。

伊立替康是一种半合成的喜树碱类衍生物,属于DNA拓扑异构酶I抑制剂,且为细胞周期S期特异性药物,因此可以与拓扑异构酶I-DNA复合物相互作用,进而阻止DNA复制,抑制RNA合成,促使细胞分裂停止,导致细胞分裂死亡^[12]。伊立替康抗肿瘤活性强,与铂类没有交叉耐药。铂类药物是肺癌化疗的基础,洛铂是1,2-二氨甲基-环丁烷-乳酸合铂,对多种动物和人肿瘤细胞株有明确的细胞毒作用,洛铂与伊立替康联合应用有协同作用^[13]。重组人血管内皮抑制素是全球首个血管内皮抑制素抗癌新药,通过阻止形成血管内皮细胞的迁移,从而抑制肿瘤新生血管的生成,阻断肿瘤细胞的营养供给,抑制肿瘤增殖或转移^[14]。虽然王斌等^[15]研究表明重

组人血管内皮抑制素与放化疗联合治疗肺癌疗效较好,安全性亦较高;但本研究结果显示,观察组总有效率(59.6%)与对照组总有效率(43.9%),差异无统计学意义($P>0.05$),原因可能是由于本研究样本量不足,或者是患者对伊立替康存在个体敏感性和疗效差异。但治疗后,观察组患者血清CEA水平、ECOG和QOL评分均显著改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明重组人血管内皮抑制素联合伊立替康和洛铂能明显降低晚期复发SCLC患者血清CEA,改善患者体力状态和生存质量。对照组患者生存质量未见明显改善,可能与化疗过程中的不良反应影响有关。

临床上多数药物会有一定的毒副作用,轻度毒副作用容易耐受,而重度毒副作用不宜耐受甚至可能致死。本研究中两组患者都会出现一系列不良反应,但是大部分都能耐受,未出现危及生命的严重不良事件,包括严重感染、出血甚至死亡。本研究结果显示,消化系统常见不良反应的发生情况在两组中并无显著差别;观察组的治疗方案可以显著降低患者白细胞下降和肝功能异常的发生率,但与此同时也促进了血小板下降的发生率。分析上述结果出现的原因,主要跟药物的副作用密切相关,洛铂主要的限制性毒性是血小板减少,胃肠道及肾脏毒性较轻,伊立替康的不良作用主要是胃肠道反应,尤其是迟发型腹泻,腹泻机制考虑与伊立替康对消化道黏膜上皮的细胞毒作用,导致小肠吸收水、电解质障碍及小肠液过度分泌有关;其次是血液毒性;且本研究中的研究对象大多都是老年人,而且都是复发性SCLC,所有研究对象都接受过多次化放疗治疗,因此患者的骨髓造血和储备功能已经受损,在二线化疗中毒副作用有明显加重的趋势。此外,老年人自身的器官及机体系统开始退化,是二线药物治疗不良反应发生的易感人群。上述结果表明,观察组的方案对二线治疗的晚期复发性SCLC患者的不良反应较轻。

本研究还对两组患者的生存情况进行了比较,结果显示,观察组患者中位PFS和6个月、1年PFS率及OS和1、2年生存率显著高于对照组,说明观察组的治疗方案可显著延长患者的生存时间。

综上所述,重组人血管内皮抑制素注射液联合伊立替康注射液和注射用洛铂能改善晚期复发SCLC患者的血清CEA水平和患者生存质量,延长生存时间。

参考文献

[1] 张国政,南华.伊立替康联合顺铂治疗晚期小细胞肺癌临床观察[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(21):

170-171.

- [2] 刘玉娇.伊立替康联合顺铂与依托泊苷联合顺铂一线治疗广泛期小细胞肺癌的对比研究[D].大连:大连医科大学,2014.
- [3] Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, et al. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010,10(2):215-219.
- [4] 徐舒,马振,赵永心,等.洛铂联合伊立替康治疗复发性小细胞肺癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(7):640-642.
- [5] 李小峰,张亚华.顺铂联合吉西他滨与联合紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析[J].现代肿瘤医学,2014,22(5):1087-1089.
- [6] 石磊,杨卫兵.洛铂联合伊立替康治疗复发或进展广泛期小细胞肺癌的临床观察[D].遵义:遵义医学院,2012.
- [7] 任中海,张成辉,李明.伊立替康联合顺铂方案治疗复发性晚期小细胞肺癌23例临床观察[J].肿瘤基础与临床,2008,21(2):138-140.
- [8] 王淑芳,牛晓薇.伊立替康联合顺铂二线治疗晚期小细胞肺癌临床观察[J].中国社区医师(医学专业),2013,15(7):86-87.
- [9] 张楠.伊立替康联合顺铂治疗小细胞肺癌疗效观察研究[D].杭州:浙江大学,2012.
- [10] 郭麟,蒲兴祥,王倩之,等.伊立替康联合洛铂或卡铂二线治疗广泛期小细胞肺癌94例临床观察[J].肿瘤学杂志,2013,19(11):872-876.
- [11] 虞希晨,寿军,周权.重组人血管内皮抑制素在静脉输液中的稳定性研究[J].中国现代应用药学,2013,30(12):1299-1302.
- [12] 石磊,柏玉举,李宁,等.伊立替康联合洛铂或顺铂二线治疗复发或转移广泛期小细胞肺癌的对比观察[J].遵义医学院学报,2015,38(4):408-411.
- [13] 马晓,郭伟华,王俊杰,等.伊立替康联合顺铂治疗复发晚期小细胞肺癌29例[J].新乡医学院学报,2012,29(5):352-353.
- [14] 罗兴洪,赵岩,钱海波,等.重组人血管内皮抑制素治疗肺癌的研究进展[J].中国新药杂志,2014,23(13):1525-1531.
- [15] 王斌,张丽萍,张军,等.重组人血管内皮抑制素联合放化疗治疗肺癌临床研究[J].现代肿瘤医学,2012,20(6):1192-1194.

(收稿日期:2016-11-23 修回日期:2017-04-25)

(编辑:黄欢)