

重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[△]

汪露*, 江涛[#](重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

中图分类号 R979.1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4361-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.15

摘要 目的:观察重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨和奈达铂序贯给药治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。方法:将48例NSCLC患者随机分为观察组与对照组。观察组采用序贯给药方案:重组人血管内皮抑制素7.5 mg/m²(d1~d14)+吉西他滨1 000 mg/m²(d4、d11)+奈达铂80 mg/m²(d4)。对照组单用化疗方案:吉西他滨1 000 mg/m²(d1、d8)+奈达铂80 mg/m²(d1)。21 d为1个周期,治疗2个周期后评价有效率(RR)、疾病控制率(DCR)、药品不良反应。对于稳定期和有效的患者继续给予化疗2~4个周期直至疾病进展,随访生存时间。结果:观察组RR为33.3%,显著高于对照组的8.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组DCR为87.5%,高于对照组的70.8%,但差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组与对照组的中位生存时间分别为14、11个月,两组生存曲线比较观察组优于对照组($P < 0.05$)。在不良反应方面两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨和奈达铂序贯给药方案可提高患者的临床疗效及生存期,安全性好。

关键词 重组人血管内皮抑制素;吉西他滨;奈达铂;晚期非小细胞肺癌;疗效观察

Clinical Observation of Recombinant Human Endostatin Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

WANG Lu, JIANG Tao (The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of sequential dosage regimen of recombinant human endostatin combined with gemcitabine and platinum in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS:** 48 NSCLC patients were randomly divided into observation group and control group. Observation group received sequential dosage regimen: recombinant human endostatin 7.5 mg/m² on d1-d14, gemcitabine 1 000 mg/m² on d1 and d11 and platinum 80 mg/m² on d4. Control group received chemotherapy alone: gemcitabine 1 000 mg/m² on 1d and 8 d, platinum 80 mg/m² on d1. A treatment course lasted for 21 days. Response rate (RR), disease control rate (DCR) and ADR were evaluated after 2 courses of treatment. The patients on the stable and effective phase continued to accept 2-4 courses until disease progression, and survival time was followed up. **RESULTS:** RR of observation group was 33.3%, which was significantly higher than that (8.3%) of control group; there was statistical significance ($P < 0.05$). DCR of observation group was 87.5%, which was significantly higher than that (70.8%) of control group; there was no statistical significance ($P > 0.05$). The median survival time of 2 groups were 14 months and 11 months, respectively; the survival curve of observation group was better than that of control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the occurrence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Sequential dosage regimen of recombinant human endostatin combined with gemcitabine and platinum can improve clinical efficacy and survival time with good safety.

KEYWORDS Recombinant human endostatin; Gemcitabine; Platinum; Advanced non-small cell lung cancer; Therapeutic efficacy observation

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),65%~80%以上的患者在诊断时已为Ⅲb或Ⅳ期,失去了手术治疗机会。化疗是晚期NSCLC患者可选的治疗方式,标准一线化疗方案多为以铂类为基础、联合第三代细胞毒药物的双药方案,有效率为20%~30%,中位生存期为8~10

个月,在一定程度上可延长晚期NSCLC患者生存期,但疗效已达到平台期^[1-2]。因此,为提高晚期NSCLC患者生存期及有效率,亟需研发新的化疗药物及化疗方案。重组人血管内皮抑制素(Recombinant human endostatin)是我国学者自主研发的一种新型重组人血管内皮抑制药物,该药通过特异性地作用于新生血管的内皮细胞并抑制内皮细胞的迁移,诱导其凋亡;同时可通过调节肿瘤细胞表面血管内皮生长因子的表达发挥

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△ 基金项目:国家临床重点专科专项经费资助课题(No.2012-649)

* 硕士研究生。研究方向:肺癌的诊治。电话:023-89012704。

E-mail:252174867@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:肺纤维化的基础研究与诊治、肺癌的诊治。电话:023-89012704。E-mail:j.tcq@163.com

抗血管生成的作用,从而达到抑制血管内皮细胞增殖、抑制新生血管生成和抑制肿瘤生长的目的^[3]。Ⅲ期临床研究结果表明,重组人血管内皮抑制素联合细胞毒药物治疗晚期NSCLC安全、有效^[4-6]。但关于重组人血管内皮抑制素联合化疗药物序贯给药、远期疗效的研究报道较少。因此,本研究比较了重组人血管内皮抑制素联合第三代化疗药物吉西他滨和奈达铂序贯给药化疗方案与单用吉西他滨和奈达铂化疗方案治疗晚期NSCLC的近期疗效、生存期和安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 入选标准、排除标准及退出标准

1.1.1 入选标准。均经病理组织学和(或)细胞学检查确诊的Ⅲb或Ⅳ期NSCLC;卡氏(KPS)评分 ≥ 70 分;有可测量的临床或影像学观察指标,预计生存期 > 3 个月;未接受过任何抗肿瘤治疗;无化疗禁忌证。

1.1.2 排除标准。患者合并其他疾病,且影响本次治疗。

1.1.3 退出标准。未按期治疗、随访;因发生严重不良反应不能继续治疗。

1.2 资料来源

收集2011年7月—2013年4月在我院呼吸内科或肿瘤科接受住院治疗的48例晚期NSCLC患者。按随机数字表法将患者随机分为观察组与对照组,两组患者在性别、年龄、组织学、病情等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者基本情况比较

项目	观察组(n=24)	对照组(n=24)	t	P
年龄,岁	57.8 \pm 9.48	60.5 \pm 8.17	1.269	0.211
性别,例			0.820	0.365
男	14	17		
女	10	7		
组织学,例			0.562	0.572
鳞癌	9	12		
腺癌	11	10		
非小细胞癌	4	2		
分期,例			0.000	1.000
Ⅲb	3	2		
Ⅳ	21	22		
KPS评分,例			0.257	0.797
70	2	2		
80	8	9		
90	14	13		

1.3 治疗方法

观察组为重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨及奈达铂化疗方案,即采用重组人血管内皮抑制素先使用3 d,再加用化疗药物的序贯疗法:重组人血管内皮抑制素7.5 mg/m²(d1~d14)+吉西他滨1 000 mg/m²(d4,d11)+奈达铂80 mg/m²(d4)。对照组采用第三代化疗方案:吉西他滨1 000 mg/m²(d1,d8)+奈达铂80 mg/m²(d1)。两组患者均给予止吐、对症支持治疗,21 d为1个周期,至少化疗2个周期。

1.4 观察指标和疗效评价

①所有患者均至少接受2个周期的化疗。②不良反应按照世界卫生组织(WHO)抗肿瘤药急性和亚急性分级标准进行评估,分成0~Ⅳ级。③近期疗效评价标准按照WHO实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。以(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 计算有效

率(RR);以(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 计算疾病控制率(DCR)。④远期疗效则随访肿瘤进展时间(TTP)、中位生存时间(MST)。⑤完成2个周期后评价近期疗效,对于SD或有效的患者继续给予2~4个周期的化疗。

1.5 随访

治疗结束后,采用门诊定期复查、电话随访等方式对所有患者进行随访,直至患者死亡或失访。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。采用卡方检验进行率的比较,采用Kaplan-Meier法分析生存时间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

以患者入组时间到死亡时间为患者生存期,因每位患者入组时间不同,生存期不同,故随访时间亦可能不同,随访到每位患者的死亡时间为每例随访截止时间。本研究最终病例随访截止日期为2014年5月21日,所有48例患者均至少完成2个周期既定化疗方案,其中对照组2例未按期复查,故无法评价TTP,余均随访到患者死亡时间。所有病例随访到死亡时间,故随访时间可能 < 2 年。

2.2 近期疗效

两组患者均完成前2个周期化疗,故48例患者均可评价近期疗效。观察组RR为33.3%,显著高于对照组的8.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组DCR为87.5%,高于对照组的70.8%,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组患者近期疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR, %	DCR, %
观察组	24	0	8	13	3	33.3	87.5
对照组	24	0	2	15	7	8.3	70.8
P						0.033	0.155

2.3 生存期

观察组MST为14个月,其中半年生存率为100%,1年生存率为91.7%(22/24),1.5年生存率为20.8%(5/24),2年生存率为4.2%(1/24);对照组MST为11个月,其中半年生存率为100%,1年生存率为41.7%(10/24),1.5年生存率为12.5%(3/24),2年生存率为0。两组患者1年生存率比较 $P < 0.001$ 。其中观察组中颅内转移者2例,平均生存期为16个月;对照组中颅内转移者3例,平均生存期为12个月。两组生存曲线比较,观察组优于对照组(Log-rank检验, $P = 0.033 < 0.05$),见图1。

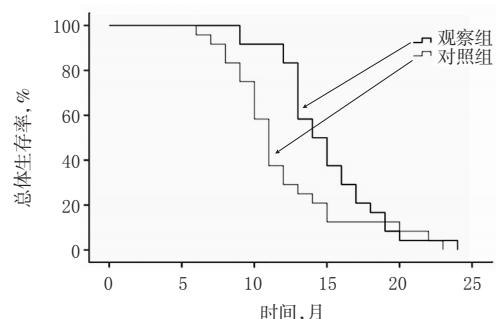


图1 两组患者生存曲线比较

Fig 1 Comparison of survival curves between 2 groups

2.4 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是骨髓抑制(白细胞数、血红蛋白减少等)和消化道反应(恶心、呕吐、腹泻等),其次为肝肾功能轻度损害。观察组中肾功能损害1例、药疹1例、四肢口唇麻木1例,均经治疗后好转。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组患者不良反应比较

Tab 3 Comparison of ADR between 2 groups

不良反应及程度	观察组(n=24)					对照组(n=24)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
白细胞计数下降	16	2	2	4	0	6	15	2	1	0
消化道反应	11	9	1	3	0	11	11	1	1	0
肝功能损害	23	1	0	0	0	23	1	0	0	0
肾功能损害	22	2	0	0	0	24	0	0	0	0
皮疹	23	1	0	0	0	24	0	0	0	0
周围神经病变	23	1	0	0	0	24	0	0	0	0

3 讨论

目前,肺癌因其发病率高、死亡率高、生存期短,已然成为严重威胁人类健康和生命的恶性肿瘤之一。然而,对于晚期NSCLC的治疗效果并不理想,单纯以化疗为主的治疗方法已进入瓶颈期。自20世纪90年代以来,随着靶向治疗研究的不断深入,现目前已取得了快速的进展,并成为肿瘤全身治疗的重要手段。肿瘤的靶向治疗初步可分为两大类,一类为抑制肿瘤细胞生长,另一类为抗血管生成靶向治疗。

自从1971年Judah Folkman教授提出“肿瘤的生长依赖于新生血管生成”的观点以来,抗血管生成治疗越来越成为研究的热点。重组人血管内皮抑素作用于肿瘤的机制在于:(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)减少血管内皮细胞核间质细胞或细胞间的接触,使血管内皮细胞更容易受到化疗药物的攻击而发生凋亡^[7]。吉西他滨是第三代抗代谢药,主要作用于肿瘤细胞的DNA合成期,在一定的条件下可以使DNA链断裂,致肿瘤细胞死亡,对非小细胞肺癌有较强的抗癌活性^[8]。研究表明,重组人血管内皮抑制素与化疗药物具有协同作用,可协同杀伤肿瘤细胞,增强抗肿瘤效应,提高疗效^[9-11]。已发表的文献多采取重组人血管内皮抑制素和化疗药物同时给药方式,对于序贯给药的临床报道较少。Huang G等^[12]认为,抗血管生成药可将原本排列混乱的肿瘤血管网“梳理整齐”,畅通血流,令更多药物和氧进入,提高抗肿瘤药的敏感性。据此“血管正常化”假说,最佳次序应为抗血管生成先于化疗。Tong RT等^[13]研究结果发现,使用重组人血管内皮抑制素处理后4~6 d产生了正常化时间窗,这时与化疗药物联合可产生最佳效果。

基于以上试验基础,本次研究将重组人血管内皮抑制素及吉西他滨、奈达铂序贯运用于晚期NSCLC患者中,观察序贯给药疗效。本研究48例NSCLC患者总化疗周期106个,其中近期疗效显示观察组RR较对照组显著提高(33.3%, 8.3%),观察组有效率略高于龙建林等^[14]所做的同时给药临床研究(29.4%),但因本研究样本量较小、化疗药物不同,仍需要更多大样本两种给药时间对比的临床对照研究。从生存期看,观察组中位生存时间较对照组延长了3个月(14个月 vs. 11个月),1年生存率分别为91.7%和41.7%,差异有统计学意义。

本研究中观察组颅内转移者2例、平均生存期为16个月,对照组颅内转移者3例,平均生存期为12个月,观察组高于对照组,但因本研究病例数较少,差异无统计学意义。颅脑转移的晚期NSCLC患者与其他部位转移的晚期NSCLC患者预后不同,国内刘秀峰等^[15]报道重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗多种恶性肿瘤,结果发现部分病例脑转移灶缩小、甚至消失。下一步研究可设计对比颅脑转移与非颅内转移的晚期NSCLC患者,评估重组人血管内皮抑制素是否对脑血管具有更高的亲嗜性。

从不良反应分析,本研究中未发生严重不良反应事件或患者不能耐受而改变治疗方案的情况,同文献^[16-17]报道的系统评价结果一致,化疗药物主要的不良反应为白细胞计数下降、消化道反应,两组之间差异无统计学意义。观察组中有肾功能损害1例、皮疹1例、周围神经损伤1例,均经治疗后好转,发生率在两组间差异亦无统计学意义。由此说明,重组人血管内皮抑制素与第三代化疗药物及铂类序贯作用于晚期NSCLC,可以提高患者的近期疗效,延长中位生存期,但不增加不良反应的发生率。

关于重组人血管内皮抑制素使用的时间窗、使用疗程、是否需要维持治疗等问题仍是当今争论热点。此外,重组人血管内皮抑制素联合用药的最佳方案、联合用药的最低剂量、给药途径、如何联合放疗、如何建立恰当的疗效评价体系以及毒性防治标准等,均期待着进一步地积极探索和解决。相信随着临床经验的积累和有关研究进展,我们将更为全面地了解 and 掌握重组人血管内皮抑制素这一新药,更好地应用重组人血管内皮抑制素注射液,以使更多的患者能够从中获益。

参考文献

- [1] 程颖,李鑫,刘文超.现行晚期非小细胞肺癌治疗策略[J].现代肿瘤医学,2011,19(5):1 014.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71.
- [3] 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,2011,35(7):477.
- [4] 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.
- [5] 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].中国新药杂志,2004,13(6):548.
- [6] 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.
- [7] Zhuang HQ, Yuan ZY. Process in the mechanisms of endostatin combined with radiotherapy[J]. Cancer Lett, 2009, 282(1):9.
- [8] 魏启宏,丁惠珍.盐酸吉西他滨与卡铂联合香菇多糖治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中国现代临床医学杂志,2005,3(15):1 502.
- [9] 蔡莉,孙立春,杨春雨,等.恩度联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国实用内科杂志,2007,27(19):1 541.
- [10] 刘文静,曾宪涛,刘晓晴,等.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(11):1 268.

复方甘草酸苷预防消化道肿瘤化疗后肝脏和血液系统毒性的临床观察[△]

张星星*, 吴 坚, 徐 艺, 邹 玺#, 胡守友(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

中图分类号 R975[·]5; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4364-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.16

摘 要 目的:观察复方甘草酸苷注射液预防消化道肿瘤化疗后肝脏和血液系统毒性的疗效。方法:回顾性分析在我院接受治疗的84例消化道肿瘤化疗患者,按所接受的治疗方案分为两组。对照组40例,给予常规化疗,基本化疗用药采用含有5-氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素、紫杉醇等药物的方案,包括TCF、FAM、DF、ECF等化疗方案各2~4个周期;治疗组44例,在对照组治疗基础上加用复方甘草酸苷注射液160 mg, qd。观察化疗前后两组患者呕吐、纳差、腹胀、肝区疼痛、乏力的症状、体征以及肝功能、血常规相关指标的变化。结果:与对照组比较,治疗组能显著改善患者的不适症状及体征,降低血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、谷氨酰转氨酶等肝功能指标,并升高白细胞、中性粒细胞数量,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:复方甘草酸苷可减轻消化道肿瘤化疗后的肝脏毒性和白细胞损伤。

关键词 复方甘草酸苷;消化道肿瘤;化疗;肝损伤;白细胞损伤

Clinical Observation of Compound Glycyrrhizinate for the Prevention of Liver and Hematological System Toxicity after Chemotherapy for Digestive Tract Cancer

ZHANG Xing-xing, WU Jian, XU Yi, ZOU Xi, HU Shou-you (The Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of Compound glycyrrhizinate injection for the prevention of liver and hematological system toxicity after chemotherapy for digestive tract cancer. METHODS: A total of 84 patients with digestive tract cancer treated by chemotherapy were analyzed retrospectively and then divided into 2 groups according to different treatment approaches. 40 patients in control group received routine chemotherapy, and chemotherapy drugs involved 5-fluorouracil, cisplatin, adriamycin, paclitaxel, etc., including 2-4 cycles of TCF, FAM, DF, ECF and other chemotherapy plans. 44 patients in treatment group were additionally treated with Compound glycyrrhizinate injection 160 mg, qd on the basis of control group. Symptoms and signs as vomiting, anepithymia, abdominal distension, hepatalgia and fatigue, related index of liver function and blood routine were observed in 2 groups before and after chemotherapy. RESULTS: Compared with control group, indisposed symptoms and signs of patients could be improved significantly in treatment group. ALT, AST, TBIL, GGT and other liver function indicators were lowered, while the number of white blood cell and neutrophile granulocyte were increased; there was statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Compound glycyrrhizinate can relieve the liver toxicity and white blood cell injury after chemotherapy for digestive tract cancer.

KEYWORDS Compound glycyrrhizinate; Digestive tract cancer; Chemotherapy; Liver injury; White blood cells injury

[11] 阿力木江·赛提瓦尔地,张涛,帕提古丽·阿尔西丁,等.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[J].山东大学学报:医学版,2013,51(3):95.

[12] Huang G, Chen L. Recombinant human endostatin improves anti-tumor efficacy of paclitaxel by normalizing tumor vasculature in Lewis lung carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(8): 1 201.

[13] Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, *et al.* Vascular normal-

ization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3 731.

[14] 龙建林,李璐,黄媚娟,等.恩度联合第3代含铂化疗方案治疗55例晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].*肿瘤*, 2010, 30(2): 156.

[15] 刘秀峰,秦叔逵,王琳,等.恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J].*临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(4): 241.

[16] 袁静,李凯.重组人血管内皮抑素与多西紫杉醇不同顺序用药调控移植瘤组织MMP及抗瘤效应观察[J].*中国肺癌杂志*, 2010, 13(6): 580.

[17] 曹德东,戈伟,王慧敏,等.重组人血管内皮抑素联合化疗与单纯化疗在晚期非小细胞肺癌中疗效比较的系统评价[J].*中国肺癌杂志*, 2011, 14(5): 404.

(收稿日期:2014-08-21 修回日期:2014-10-26)

[△]基金项目:2012年度国家中医药管理局课题-清热解毒、凉血活血法联合西药治疗重度溃疡性结肠炎的疗效评价研究(No.JDZX 2012082);2012年度国家中医药管理局课题-健脾益气法减轻胃癌化疗相关毒性的临床及机制研究(No.JDZX2012088)

* 主治医师,硕士。研究方向:消化病的中西医结合治疗。E-mail:693455714@qq.com

通信作者:副主任医师,博士后。研究方向:中西医结合肿瘤内科。E-mail:zxvery@126.com