

[文章编号] 1007-3949(2009)17-07-0551-04

• 临床研究 •

恩度联合紫杉醇和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及心血管毒性

文美玲¹, 李宝秀², 梁庆模¹

(1 南华大学附属南华医院, 湖南省衡阳市 421002 2 广州市第一人民医院, 广东省广州市 510180)

[关键词] 恩度; 紫杉醇; 顺铂; 晚期非小细胞肺癌; 抗肿瘤血管形成

[摘要] 目的 观察抗肿瘤新药重组人血管内皮抑素注射液恩度联合紫杉醇、顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及心血管毒性。方法 43例晚期非小细胞肺癌患者接受恩度联合紫杉醇和顺铂方案治疗, 每3周为1个周期。用药1周期后评价毒性, 2周期后评价疗效。结果 总共完成的治疗周期数为166个, 平均3.86个周期, 完全缓解为4.6%(2/43), 部分缓解为44.19%(19/43), 总有效率为48.79%, 疾病控制率为81.4%(35/43), 一年生存率为51.2%; 中位总生存期12.2月。有67.44%的患者(29/43)生活质量改善, 仅14.0%(6/43)的患者出现生活质量下降。G3/4级的毒性有19例次, 主要是血液学毒性, 有5例在治疗后出现了心电图变化, 表现为T波和ST-T段改变及一过性室上性心动过速; 停药后自动恢复正常, 行心脏彩超及心肌酶谱、肌钙蛋白等检查均无异常。6例出现了轻至中度血压升高, 主要为既往有高血压的患者在用药期间出现的血压波动, 1例出现重度高血压, 多可以通过降压药物控制, 未见长期血压升高者。结论 恩度联合紫杉醇和顺铂方案一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效可靠, 对心血管的毒性可以耐受, 该方案毒性低、安全性好。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Therapeutic Effect and Cardiovascular Adverse Reaction of Endostar Combined with Paclitaxel and Cisplatin on Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

WEN Mei-Ling¹, LI Bao-Xiu², and LIANG Qing-Mo¹

(1 Affiliated Nan Hua Hospital of University of South China, Hengyang 421002, China; 2 the First Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China)

[KEY WORDS] Endostar, Paclitaxel, Cisplatin, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Antiangiogenesis

[ABSTRACT] **Aim** To observe the therapeutic effect and cardiovascular adverse reaction of rh-endostatin injection (YH-16 Endostar) combined with paclitaxel and cisplatin on advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Endostar combined with paclitaxel and cisplatin were administered to 43 advanced non-small-cell lung cancer cases of stage Ⅲ-Ⅳ. Every course lasted 3 weeks, and all cases were evaluated after 2 courses at least, and safety was evaluated after one course. **Results** The objective response rate (ORR) was 48.79% (21/43) and disease control rate (DCR) was 81.4% (35/43), 1-year overall survival rate was 51.2%, median survival time was 12.2 months. The quality of life (QOL) were improved on 29 cases (67.44%), decreased on 6 cases (6/43). The occurrence rates of G3/4 toxicities were low, including neutropenia (11.63%, 5/43), thrombocytopenia (6.98%, 3/43), nausea/vomiting (4.65%, 2/43). These toxicities were mainly related with the chemotherapy agents. **Conclusion** Endostar combined paclitaxel and cisplatin as the first line on advanced non-small-cell lung cancer is highly effective and safe. The QOL of patients with advanced lung cancer may be improved by endostar combined with the paclitaxel and cisplatin chemotherapy. It indicates that endostar has synergetic effects on some of cytotoxic agents or reverses tumor drug resistance such as paclitaxel and cisplatin. It is worthy of clinical generalization and further clinical observation.

当前, 肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤, 全世界范围内肺癌的发病率和死亡率均占第一位, 肺癌的五年总生存率很低, 约为 15%^[1]。大多数肺癌一经诊断即已近晚期, 患者一旦进入晚期转移性

阶段将不可治愈, 治疗手段以内科化疗、分子靶向治疗或最佳支持治疗为主。重组人血管内皮抑素注射液恩度是我国学者自主创新研发的新型人血管内皮抑素, 能够特异性地强烈抑制血管内皮细胞增殖和肿瘤生长。本研究观察应用恩度联合常规 FDA 批准的标准化疗方案 TP (紫杉醇 + 顺铂) 方案治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 43 例, 效果较好, 心血管毒性可以接受, 现总结报道如下。

[收稿日期] 2009-07-07 [修回日期] 2009-07-10

[作者简介] 文美玲, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为肿瘤化疗及分子靶向治疗。通讯作者李宝秀, 硕士, 主治医师, E-mail: libaoxiu@csc.org.cn。梁庆模, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为肿瘤的靶向治疗及生物学治疗。

1 对象和方法

1.1 临床资料

43例晚期非小细胞肺癌患者,其中男性 28例,女性 15例,年龄 28~72岁,均经病理组织学和(或)细胞学检查确诊,包括腺癌 16例,鳞癌 15例,大细胞癌 6例,腺鳞癌 6例。患者既往未接受过化疗。入组病例均有客观可测量病灶,经 CT、B超及 MRI证实。血常规、肝肾功能、心肺功能正常。KPS评分 ≥ 60 分,预计生存期 > 3 个月。患者均自愿接受恩度联合化疗治疗,签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有病例采用恩度(山东先声麦得津生物制药有限公司生产,国药准字 S20050088)加 TP方案联合治疗。恩度剂量为每次 15 mg 加入生理盐水 500 mL 中缓慢静脉滴注,滴注时间为 3~4 h,第 1~14天连续给药,间歇 7天重复。同时行心电监测,治疗前后检测心肌酶谱和心电图,首次治疗前行心脏彩超检查。使用恩度后接紫杉醇 175 mg/m² 第 1天,顺铂 75 mg/m² 第 1天,并水化 3天,严格行化疗前的预处理及止吐药物防止恶心呕吐。上述药物严格按说明书使用,并密切观察不良反应,每 3周为 1周期。紫杉醇使用过程中继续行心电检测 3 h。治疗 1周期后评价毒性,2周期后评价疗效。对于稳定及有效的病例继续应用该方案达 4个周期。

1.3 评价标准

近期疗效参照文献[2]实体瘤疗效评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。以 CR+PR+SD 为疾病控制率(DCR)。毒副反应按照 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分 0~Ⅴ度进行评估。生活质量参考 KPS评分变化,以治疗后 KPS增加 ≥ 10 分为生活质量改善,变化 < 10 分为生活质量稳定,减少 ≥ 10 分为生活质量降低。

1.4 随访

所有病例均由住院部或门诊记录,电话随访、信函随访 1年以上,至死亡日期为截止日期。随访中断的作为删失;总生存时间的计算为疾病确诊时间至死亡或末次随访时间间隔。随访至 2009年 6月,随访时间为 9~24个月,中位随访时间为 18个月。

1.5 统计学分析

中位总生存采用寿命表法,生存率统计采用 Kaplan-Meier 并用 log-rank 法对结果进行显著性检验。采用 SPSS15.0 统计软件。

2 结果

2.1 近期疗效

入组病例均可评价疗效及安全性。总共完成的治疗周期数为 166个,平均 3.86个周期,完全缓解为 4.6% (2/43),部分缓解为 44.19% (19/43),总有效率为 48.79%,疾病控制率为 81.4% (35/43)。

2.2 生活质量评价

43例可评价疗效的患者中,有 67.44% 的患者 (29/43)生活质量改善,仅 14.0% (6/43)的患者出现生活质量下降。

2.3 安全性评价

43例患者治疗过程中,多为轻中度血液学与非血液学毒性,出现 G3/4级毒性 19例次,包括白细胞下降 11.63% (5/43)、血小板下降 6.98% (3/43)、恶心或呕吐 4.65% (2/43)以及腹泻 2.33% (1/43),疲乏 4.65% (2/43),脱发 6.98% (3/43),关节肌肉酸痛 6.98% (3/43),未见严重过敏致呼吸困难及过敏性休克,亦未见严重心律失常及严重的外周神经毒性与脑白质病变。有 5例在治疗后出现心电图变化,表现为 T波和 ST-T段改变及一过性室上性心动过速,停药后自动恢复正常,心脏彩超及心肌酶谱、肌钙蛋白等检查均无异常。6例出现轻中度血压升高,主要为既往有高血压的患者在用药期间出现的血压波动,1例出现重度高血压,可以通过降压药物控制,未见长期血压升高者(表 1)。

表 1 恩度联合 TP方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的血液学及非血液学毒性(例)

毒副反应	毒性分级				
	0	iv	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
血液学毒性					
血红蛋白下降	26	9	8	0	0
白细胞下降	2	17	19	4	1
血小板下降	19	9	12	3	0
非血液学毒性					
肝功能损害	34	5	4	0	0
肾功能损害	41	1	1	0	0
出血	39	2	2	0	0
发热	40	2	1	0	0
皮疹	39	3	1	0	0
恶心/呕吐	20	15	6	2	0
腹泻	31	6	5	1	0
疲乏	30	7	4	2	0
脱发	29	8	3	3	0
关节肌肉酸痛	18	13	9	3	0
色素沉着	35	4	4	0	0
周围神经毒性	26	8	9	0	0
心律失常	38	3	2	0	0
血压升高	36	3	3	1	0

2.4 生存情况

随访 1 年时,有 22 例尚存活,1 年生存率为 51.2%。中位总生存期 12.2 月(图 1)。

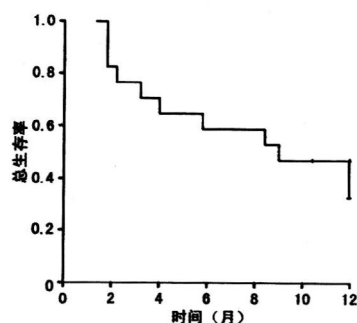


图 1 恩度联合紫杉醇和顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌对生存的影响

3 讨论

非小细胞肺癌是我国恶性肿瘤中的常见病、多发病,由于没有特异性的症状,大多数患者一旦诊断即为晚期肺癌。近年来一些新研制的三代化疗药物如紫杉类、健择、培美曲塞、喜树碱类等及分子靶向药物如针对 EGFR 和 VEGF 单克隆抗体等被应用于晚期转移性非小细胞肺癌的治疗,取得了一定的疗效,但仅能将患者的生存时间延长到 12 个月左右,1 年生存率为 30%~50%^[3-5]。因此晚期肺癌的预后仍不容乐观。晚期非小细胞肺癌手术切除率低,5 年生存率亦很低,治疗目的以减轻患者痛苦,延长生存时间及改善患者生存质量为目的。已有多个临床研究证实恩度单药应用有效且安全性好,Ⅲ~Ⅳ期临床研究中恩度与 NP 方案联合治疗晚期 NSCLC 能明显提高患者肿瘤缓解率及 1 年生存率,且未明显增加化疗的不良反应^[6]。

1971 年 Folkman 教授首先提出“肿瘤生长依赖于新生血管形成”的观点,奠定了控制肿瘤生长新的理论基础,即肿瘤细胞生存依赖肿瘤血管,肿瘤生长和血管生成是相互促进的。通过抑制新生血管可以达到控制肿瘤的目的,30 年来一直是肿瘤界努力的方向^[7]。血管内皮抑素最初是从小鼠的成血管细胞瘤培养液中分离提纯得到的一种内源性糖蛋白,它与细胞外基质胶原 Ⅲ 的羧基末端具有同源性,具有强效和选择性抗血管生成作用。血管内皮抑素能下调体内的促血管生成因子,上调体内的血管生成抑制因子,通过改变血管生成调节因子的平衡关系,发挥抗血管生成作用。多年的研究表明,重组人血管内皮抑素恩度为血管生成抑制类新生物制品。其作用机制是通过抑制形成血管的内皮细胞

迁移来达到抑制肿瘤新生血管的生成,阻断了肿瘤细胞的营养供给,从而达到抑制肿瘤增殖、浸润或转移目的,并可诱导肿瘤血管结构和功能的正常化使肿瘤组织流体静力压下降促进药物的输送有利于化疗药物更易进入肿瘤内部,同时肿瘤血管结构和功能正常化后暂时改善肿瘤乏氧状态从而增强了肿瘤细胞对放化疗的敏感性从而抗肿瘤,并可能逆转肿瘤细胞对化疗的耐药性,另有研究报道恩度可以改变非小细胞肺癌患者循环血中活化的内皮细胞及生存素的量从而改变肿瘤微环境达到抗肿瘤目的^[8-14]。恩度不是单纯的血管内皮抑素,是在内皮抑素母体上创造性的添加了 9 个氨基酸的新型内皮抑素,不仅使内皮抑素稳定性提高,半衰期延长,而且生物活性增加。恩度是纯度大于 99.9% 高纯生物制剂,人源化蛋白,不会诱导自身抗体产生;其蛋白非常稳定,可以室温放置一年仍然保持活性,而国外的同类产品需要 -80℃ 冷冻保存。因此降低成本且有效性提高。紫杉醇是新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂。体外实验证明紫杉醇具有显著的抗血管生成作用。顺铂为铂的金属络合物,作用似烷化剂,主要作用靶点为 DNA,作用于 DNA 链间及链内交链,形成 DDP~DNA 复合物,干扰 DNA 复制,或与核蛋白及胞浆蛋白结合。属周期非特异性药。三药联合在作用机制上符合联合用药原则。

我们应用恩度联合 TP 方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌的研究中,在可评价的 43 例患者中完全缓解为 4.6% (2/43),部分缓解为 44.19% (19/43),总有效率为 48.79%,疾病控制率为 81.4% (35/43),一年生存率 51.2%;中位总生存期 12.2 月。王金万等进行的 Ⅲ 期临床试验用恩度联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 总有效率 35.4%,初治总有效率为 40.0%,复治总有效率为 23.9%,总临床受益率 73.3%,Ⅲ 期临床试验结果显示恩度显著提高化疗近期疗效,改善患者 1 年生存率,对初治、复治患者均有效,且不增加化疗毒性。本组患者疗效较好,其机制是分子靶向药物恩度与放疗及化疗药物紫杉醇、顺铂等联用有协同作用,说明了恩度的抗血管生成和紫杉醇的抗血管生成的协同作用符合多靶点治疗理论。43 例可评价疗效的患者中,有 67.44% 的患者 (29/43) 生活质量改善,仅 14.0% (6/43) 的患者出现生活质量下降,远远高于刘秀峰等^[15] 报道的结果。且我们首次使用标准方案 TP 联合我国自主生产的抗血管生成药物恩度取得了比王金万等用恩度联合 NP 方案治疗非小细胞肺癌的更高的疗

效。本组患者心血管毒性稍高于王金万报道的,但没有出现严重的急慢性心血管毒性,不良反应可以耐受。全组 43 例患者治疗过程中,出现 G3/4 级的毒性有 19 例次,包括白细胞下降 11 63% (5/43)、血小板下降 6 98% (3/43)、恶心 呕吐 4 65% (2/43) 以及腹泻 2 33% (1/43),疲乏 4 65% (2/43),脱发 6 98% (3/43),关节肌肉酸痛 6 98% (3/43),未见严重过敏致呼吸困难及过敏性休克,亦未见严重心律失常及严重的外周神经毒性与脑白质病变。有 5 例在治疗后出现了心电图变化,表现为 T 波和 ST-T 段改变及一过性室上性心动过速;停药后自动恢复正常,行心脏彩超及心肌酶谱、肌钙蛋白等检查均无异常。6 例出现了轻至中度血压升高,主要为既往有高血压的患者在用药期间出现的血压波动,一例出现重度高血压,多可以通过降压药物控制,未见长期血压升高者,未见心功能衰竭病例出现,随访 1~2 年期间本组患者未见慢性充血性心力衰竭及继发性高血压。说明本组患者使用恩度联合 TP 方案心血管毒性完全可以耐受。虽然本组患者出现 G3/4 级血小板下降,但未见出血现象。有必要在治疗中严密观察血小板以防严重出血。本研究中其他常见不良反应与化疗相关。未见严重的耳、肾及外周神经毒性反应。G3/4 级白细胞减少通过 G-CSF 治疗大多数在下次化疗前可以恢复正常。从以上结果分析,我们认为恩度通过抗肿瘤血管作用联合化疗提高化疗疗效,改善生活质量,改善患者预后。

总之,恩度联合 TP 三周方案一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效可靠,未见严重的不可恢复的近期及远期毒性,对心血管的影响可以耐受,改善和稳定晚期非小细胞肺癌患者的生活质量,其毒性低、安全性好值得临床进一步研究。

[参考文献]

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J*

Clin. 2008; **58** (2): 71-96

- [2] Atrick Therasse, Arbuck SG, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Bull Cancer*. 2000; **87**: 881-886
- [3] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomised phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*. 2004; **22** (11): 2184-191
- [4] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*. 2006; **355**: 2542-2550
- [5] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial [J]. *Lancet*. 2009; **373** (9674): 1525-531
- [6] 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 II 期临床研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2005; **8** (4): 283-290
- [7] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis [J]. *Semin Oncol*. 2002; **29** (6 Suppl 116): 15-18
- [8] Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy—endostatin and its mechanisms of action [J]. *Exp Cell Res*. 2006; **312**: 594-607
- [9] Tong RT. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors [J]. *Cancer Res*. 2004; **64**: 3731-736
- [10] Nyberg P, Hekkila P, Sorsa T, et al. Endostatin inhibits human tongue carcinoma cell invasion and intravasation and blocks the activation of matrix metalloproteinase-2, -9, and -13 [J]. *Biol Chem*. 2003; **278**: 22404
- [11] Wen QL, Meng MB, Yang B, et al. Endostar, a recombinant humanized endostatin, enhances the radioresponse for human nasopharyngeal carcinoma and human lung adenocarcinoma xenografts in mice [J]. *Cancer Sci*. 2009; [Epub ahead of print].
- [12] Ni Q, Ji H, Zhao Z, et al. Endostar, a modified endostatin inhibits non-small cell lung cancer cell in vitro invasion through osteopontin-related mechanism [J]. *Eur J Pharmacol*. 2009; **614** (1-3): 1-6
- [13] Wang J, Huang C, Wei XY, et al. Changes of activated circulating endothelial cells and survivin in patients with non-small cell lung cancer after antiangiogenesis therapy [J]. *Chin Med J (Engl)*. 2008; **121** (22): 2234-240
- [14] Lu N, Ling Y, Gao Y, et al. Endostar suppresses invasion through downregulating the expression of matrix metalloproteinase-2/9 in MDA-MB-435 human breast cancer cells [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008; **233** (8): 1013-020
- [15] 刘秀峰, 秦叔逵, 王琳, 钱军, 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): 241-245

(此文编辑 文玉珊)