

## 重组人血管内皮抑制素联合卡铂与 依托泊苷治疗晚期小细胞肺癌的临床观察

陈建华, 罗永忠, 周文伟, 周辉, 王伟

(湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 肿瘤内科, 湖南长沙, 410013)

**摘要:** 目的 研究重组人血管内皮抑制素联合卡铂与依托泊苷方案(CE方案)治疗晚期小细胞肺癌的临床疗效。方法 将43例晚期小细胞肺癌患者随机分为2组,对照组24例给予CE方案化疗,观察组19例在CE方案基础上加用重组人血管内皮抑制素。治疗2个周期后,比较2组患者的疗效及安全性。结果 观察组和对照组的缓解率、中位无进展时间分别为84.2%、50.0%和7.9、6.1个月,2组比较差异显著;观察组和对照组的的中位生存期分别为11.1和11.0个月,差异无统计学意义;2组患者化疗药物毒副作用比较,差异无统计学意义。结论 重组人血管内皮抑制素联合CE方案治疗晚期小细胞肺癌具有较好的近期疗效和耐受性。

**关键词:** 小细胞肺癌; 重组人血管内皮抑制素; 卡铂; 依托泊苷

**中图分类号:** R 734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)05-026-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201305007

## Clinical observation of recombinant human endostatin combined with carboplatin and etoposide for advanced small - cell lung cancer

CHEN Jianhua, LUO Yongzhong, ZHOU Wenwei, ZHOU Hui, WANG Wei

(Hunan Provincial Tumor Hospital Affiliated to Xiangya Medical School of Central South University, Changsha, Hunan, 410013)

**ABSTRACT: Objective** To study the clinical effects of recombinant human endostatin combined with carboplatin and etoposide regime (CE regime) in the treatment of advanced small - cell lung cancer. **Methods** Forty - three patients with advanced small - cell lung cancer were randomly divided into control group and observation group. The control group ( $n = 19$ ) was administered CE regime, whereas the observation group ( $n = 24$ ) was added with recombinant human endostatin based on CE regime. After 2 cycles of treatment, the clinical effects and safety of 2 groups were compared. **Results** The remission rates and median progression - free survivals (MPFS) of the observation group and the control group were respectively 84.2% and 50.0% as well as 7.9 months and 6.1 months, and there were both significant differences between both groups. The median survival time (MST) of 2 groups was 11.1 months and 11.0 months, respectively, but there was no significant difference. There was also no marked difference between both groups in terms of toxic and side effects exerted by chemotherapeutics. **Conclusion** In the treatment of advanced small - cell lung cancer, recombinant human endostatin combined with CE regimen has better short - term therapeutic effects and tolerance.

**KEY WORDS:** small - cell lung cancer; recombinant human endostatin; carboplatin; etoposide

小细胞肺癌约占肺癌总数13%,是一种高度恶化的肿瘤<sup>[1]</sup>。其细胞易广泛扩散、转移,且倍

增时间短,临床上通常采用顺铂/卡铂联合依托泊苷方案(CE方案)进行治疗,但此种治疗方案具

收稿日期: 2012-11-22

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11320038)

通信作者: 罗永忠, Email: luo-yz@sohu.com

有效率低、耐药性易复发等缺点。研究<sup>[2]</sup>表明,约20%~40%局限期小细胞肺癌及5%广泛期小细胞肺癌的患者生存期不超过2年。因此,加强控制全身及局部肿瘤发生率,提高化疗疗效成为改善患者预后的重点。重组人血管内皮抑制素是一种高效的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(TKI),特异性地作用于内皮细胞,具有抑制肿瘤血管生成和转移的作用<sup>[3]</sup>。本研究采用重组人血管内皮抑制素联合CE方案治疗晚期小细胞肺癌患者,取得了较好的临床疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2010年10月—2012年7月本院收治的晚期小细胞肺癌患者43例,所有患者均经细胞学、病理组织学确诊,行为状态评分(KPS)≥60分。治疗开始前1周完成基线评估,且至少具有1个可评价病灶,预计生存期≥3个月。将患者随机分为2组,其中观察组19例,男15例,女4例,年龄40~70岁,平均(56±1.8)岁,临床分期:局限期4例,广泛期15例;对照组24例,男19例,女5例,年龄39~69岁,平均(57±2.3)岁,临床分期:局限期9例,广泛期15例。2组患者年龄、性别、肺癌临床类型等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

对照组采用标准CE方案:依托泊苷100 mg,第1~5天;卡铂400~500 mg,第1天。观察组在对照组治疗基础上于每周期化疗的第1~14天

加入重组人血管内皮抑制素15 mg/d,静脉滴注,21 d为一个周期,每个患者至少完成2个周期化疗,且每周进行肝肾功能、心电图及血常规等检查,化疗2个周期后复查计算机断层扫描(CT),且每2个周期评价1次疗效。

### 1.3 疗效标准

根据世界卫生组织(WHO)实体瘤标准(RECIST)对临床疗效进行评价:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以(CR+PR)计算缓解率;具体毒副作用按照WHO抗癌药物毒副反应分度标准分为0~Ⅳ度。

## 2 结果

### 2.1 化疗完成情况

观察组完成2个化疗周期者6例,3个化疗周期者3例,4个化疗周期者3例,5个化疗周期者1例,6个化疗周期者6例;对照组完成2个化疗周期者5例,4个化疗周期者5例,5个化疗周期者2例,6个化疗周期者8例,7个化疗周期者2例,9个化疗周期者1例,15个化疗周期者1例。

### 2.2 临床疗效比较

观察组缓解率明显高于对照组,2组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。观察组与对照组中位无进展时间分别为7.9和6.1个月,2组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组与对照组中位生存期分别为11.1个月和11.0个月,2组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 2组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	缓解率/%
观察组	19	3(15.8)	13(68.4)	2(10.5)	1(5.3)	84.2
对照组	24	2(8.3)	10(41.7)	8(33.3)	4(16.7)	50.0

### 2.3 毒副反应

2组并未出现与不良反应相关的治疗中断或死亡病例,且2组患者化疗药物毒副作用比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

## 3 讨论

小细胞肺癌是一种恶性程度较高的肿瘤,大部分病人发现时已是晚期,极易发生远处转移,CE方案是其一标准化疗方案。石廷章等<sup>[4]</sup>报道CE方案对小细胞肺癌的总有效率为72.4%,

表2 2组患者毒副反应情况比较 例

毒副反应	对照组(n=24)		观察组(n=19)	
	I+II	III+IV	I+II	III+IV
白细胞减少	11	3	7	2
血小板减少	3	1	2	0
肝功能损害	3	1	2	1
肾功能损害	1	0	1	0
胃肠道反应	10	3	6	1
心脏毒性	1	0	2	0

总体疗效不佳,其生存期短、易远处扩散转移及晚

期复发常常会导致化疗失败,因此,寻求新的化疗方案成为临床研究的重点。

肿瘤组织生长、转移的重要基础来源于肿瘤血管新生。新生的血管为肿瘤的生长提供营养物质,转运代谢产物,并且为其远处播散提供通道<sup>[5]</sup>。因此以肿瘤血管新生入手,将新生血管作为治疗靶点,可以有效抑制肿瘤的生长及远处转移。有研究<sup>[6-7]</sup>表明,重组人血管内皮抑制素可以抑制内皮细胞迁移而达到控制肿瘤新生血管生成,阻断肿瘤细胞营养供给,达到抑制肿瘤增殖、浸润及转移的目的,并可缓解肿瘤缺氧状态,促进肿瘤组织对放化疗的敏感性。此外,研究<sup>[8-13]</sup>也显示,重组人血管内皮抑制素对内皮细胞能起到特异性作用,可使肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成和肿瘤转移,毒副作用轻,不产生耐药性,与化疗联合治疗肺癌并未增加严重不良反应发生率。

本研究采用临床一线标准 CE 方案联合或不联合重组人血管内皮抑制素治疗晚期小细胞肺癌,结果发现,CE 方案联合重组人血管内皮抑制素治疗小细胞肺癌的近期缓解率优于单用 CE 化疗方案,二者比较差异显著;2 组患者化疗药物毒副作用比较差异无统计学意义,提示重组人血管内皮抑制素作为一种靶向药物增加了化疗的有效率,且不会导致严重的不良反应<sup>[14-16]</sup>。观察组和对照组中位无进展时间分别为 7.9 和 6.1 个月,具有显著性差异,提示 CE 方案联合重组人血管内皮抑制素较单用 CE 方案更能延长无病发展期。

重组人血管内皮抑制素对心脏有一定毒副作用,因此使用前应先评估心功能<sup>[17-18]</sup>。其反复给药不会产生诱导耐药,且肿瘤细胞分泌的多种促血管形成因子的结构也存在特异性,因此重组人血管内皮抑制素联合 CE 方案治疗小细胞肺癌能够使 2 种方法通过不同的抗肿瘤机制协同作用。

#### 参考文献

- [1] Hann C L, Rudin C M. Management of small cell lung cancer: incremental changes but hope for the future[J]. *Oncology*, 2008, 22(13): 1486.
- [2] G. Rosti, G. Bevilacqua, P. Bidoli, et al. Small cell lung cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2006, 17 (Suppl 2): ii5.
- [3] Lu N, Ling Y, Gao Y, et al. Endostatin suppresses invasion through downregulating the expression of matrix metalloproteinase 22/9 in MDA 2MB2 435 human breast cancer cells [J]. *Exp Boil Med(Maywood)*, 2008, 233(8): 2013.
- [4] 石廷章, 杨俊兰. 卡铂和足叶乙贰治疗 123 例肺癌的疗效评价[J]. *中华肿瘤杂志*, 1994, 16(5): 384.
- [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] Wilson R F, Morse M A, Pei P, et al. Endostatin inhibits migration and invasion on head and neck squamous carcinoma cells[J]. *Anticancer Research*, 2003, 23(2B): 1289.
- [7] Tanaka T, Konno H, Bnha S, et al. Prevention of imatie and perioneal metastases by the angiogenesis inhibitor FR - 118487 after removal of growing tumor in mice[J]. *Cancer Res*, 2001, 92(1): 88.
- [8] MacDonald N, Shivers W, Narum D, et al. Endostatin binds tropomyocin: a potential modulator of the antitumor activity of endostatin[J]. *J Boil Chem*, 2001, 276(27): 25910.
- [9] 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 期研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283.
- [10] 许建, 陈波, 曹建民, 等. 重组人血管内皮抑素联合吉西他滨、顺铂方案双途径给药治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 8(8): 709.
- [11] 韩立春, 邢德君. 重组人血管内皮抑制素联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(21): 1205.
- [12] 韩宝惠, 修清玉, 王慧敏, 等. 紫杉醇卡铂联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及生活质量分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(11): 854.
- [13] 段浩清, 王远东, 周明. 重组人血管内皮抑素联合培美曲塞治疗复治进展期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(2): 160.
- [14] 赵玉魁. 30 例非小细胞肺癌患者联合放化疗的临床体会[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(11): 1752.
- [15] 宿利清, 付秀华, MRP1 及 Topo II 的表达与肺癌耐药性的关系[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(9): 1343.
- [16] 李殿明, 宫蓓蕾, 宣爱丽, 等. 伊立替康联合顺铂治疗复发性小细胞肺癌的临床观察[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(8): 1182.
- [17] 杨力宝, 黄松华, 李超, 等. 重组人血管内皮抑素联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(23): 97.
- [18] 郭维新, 杨权烈. 恩度联合 DP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(21): 81.