

重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗在晚期非小细胞肺癌患者中的效果研究

李 兴¹, 马丽娜², 王美清¹, 崔荣龙¹

(中南大学湘雅医学院附属海口医院/海南省海口市人民医院:1. 肿瘤化疗科;2. 神经内科 570208)

摘要:目的 评价重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗在晚期非小细胞肺癌患者中的效果。方法 选取 68 例晚期非小细胞肺癌患者采用奇偶法分为试验组和对照组。对照组给予常规 DP 化疗(多西他赛+顺铂),试验组在对照组基础上行重组人血管内皮抑制素靶向治疗,对比两组临床疗效、CT 灌注成像参数及不良反应情况,并对两组患者生存率进行分析。结果 试验组和对照组临床疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且试验组总缓解率高于对照组($P < 0.05$);试验组 CT 灌注成像参数血流量(BF)、血容量(BV)和表面通透性(PS)显著低于对照组,而对比剂平均通过时间(MTT)显著高于对照组,两组间各项参数比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);试验组患者无进展生存期及 1 年累计生存率均明显高于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗可以有效改善晚期非小细胞肺癌近期疗效和远期生存率,CT 灌注成像能够有效评估肺癌患者治疗效果,值得推广应用。

关键词:重组人血管内皮抑制素; 靶向治疗; DP 化疗; 非小细胞肺癌; CT 灌注成像

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.23.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)23-3492-03

Effect of recombinant human endostatin targeting therapy combined with DP chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer

LI Xing¹, MA Lina², WANG Meiqing¹, CUI Ronglong¹

(1. Department of Tumor Chemotherapy; 2. Department of Neurology, Haikou Hospital Affiliated of Xiangya School of Medicine, Central South University/Municipal People's Hospital of Haikou, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To evaluate the curative effect of recombinant human endostatin targeting therapy combined with DP chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Sixty-eight cases of patients with advanced non-small cell lung cancer were selected and divided into experimental group and control group by the parity method. The control group were treated with DP chemotherapy, while the experimental group were treated with targeted therapy of recombinant human endostatin based on the control group. The clinical treatment effect, indexes of CT perfusion imaging, survival rates after 6 months, 12 months, 24 months of following-up and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The difference in the clinical treatment effect was statistically significant between the two groups ($P < 0.05$), and the total remission rate in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The blood flow (BF), blood volume (BV) and permeability surface (PS) levels in the experimental group were significantly lower than those in the control group, while the mean transit time (MTT) level was higher than that in the control group, and the differences in the indexes between the two groups were statistical significance ($P < 0.05$). Progression free survival and a year cumulative survival rates in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences in the incidence rates and grade distribution of adverse reactions between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Targeted therapy of recombinant human endostatin combined with DP chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer could effectively improve the short-term effect and long-term survival rate, which is worthy of promotion and application.

Key words: recombinant human endostatin; targeted therapy; DP chemotherapy; non-small cell lung cancer; CT perfusion imaging

肺癌是我国当前发病率最高、且病死率增长最快的恶性肿瘤,该病的病死率在全国城市人群中位居首位,其中超过 80% 以上的患者属于非小细胞肺癌^[1]。晚期非小细胞肺癌患者预后差,临床上常以化疗为主,但是效果并不理想,且多数患者往往由于长期治疗出现恶心呕吐、脱发、骨髓和免疫功能抑制,不得不中断治疗进程,也会影响治疗效果^[2]。近年来相关研究表明^[3],重组人血管内皮抑制素靶向治疗在晚期非小细胞肺癌患者中应用可以增强疗效、改善预后,还可延长生存期,具有良好应用价值。本研究为了进一步分析重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗方案在晚期非小细胞肺癌患者中应用的价值,特对本院收治的 68 例晚期非小细胞肺癌患者进行研究,

并采用 CT 灌注成像检查评估疗效,旨在为临床肺癌患者的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象为符合入选标准的 68 例晚期非小细胞肺癌患者,均为本院 2010 年 1 月至 2013 年 12 月收治的患者。纳入标准:(1)符合《现代肿瘤学》^[4]中非小细胞肺癌相关诊断标准,且经病理检查证实;(2)年龄 40~70 岁,且符合 TNM 分期标准中 III b 期或 IV 期;(3)签署知情同意书,且积极配合诊疗。排除标准:(1)合并其他部位原发性恶性肿瘤者;(2)合并自身血液系统、免疫系统疾病或严重感染者;(3)合并精神系统障碍或脏器功能不全者;(4)近 1 个月内接受过可能

影响本研究结果治疗者；(5)拒绝配合本研究或不方便跟踪随访者。采用奇偶法将其分为试验组和对照组,各 34 例。其中试验组男 20 例,女 14 例;年龄 41~68 岁,平均(57.24±4.32)岁;TNM 分期:Ⅲb 期 16 例,Ⅳa 期 12 例,Ⅳb 期 6 例。对照组男 18 例,女 16 例;年龄 43~67 岁,平均(56.97±4.35)岁;TNM 分期:Ⅲb 期 18 例,Ⅳa 期 11 例,Ⅳb 期 5 例。两组患者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 所有患者全胸部螺旋平扫,均于化疗前及化疗结束后,采用 256 层螺旋 CT 扫描,平扫范围以锁骨上窝到膈下为主,仪器参数:120 kV,50 mA,重建层厚 5 mm,螺旋因子 53,探测器准直 0.5 mm×64 排,采集野直径 400 mm,球管旋转速度 0.5 秒/周。CT 灌注扫描:根据平扫确定肿瘤中心层面作为灌注扫描中心,采用“S&S”轴面动态扫描程序,探测器准直为 8 mm×4 排。采用优维显 300 作为扫描对比剂,浓度为 300 mg/mL,用量为 50 mL,注射速度为 5 mL,灌注扫描总时长为 50 s,共扫描 50 次,共获得 200 幅图像。完成肿瘤灌注扫描后,追加对比剂量 50 mL,实施全胸部螺旋增强扫描。扫描结束后灌注原始数据传输到 Vitaea2 工作站,采用分析软件自动计算出处理后获得血流量(BF)、血容量(BV)、到达峰值时间(TP)、对比剂平均通过时间(MTT)和表面通透性(PS)。

1.2.1 对照组 对照组采用常规 DP 化疗:第 1 天给予多西他赛,静脉滴注,剂量为 75 mg/m²;第 1~3 天给予顺铂,静脉滴注,总剂量为 75 mg/m²,分 3 d 使用,每 21 d 记为 1 个化疗周期,共持续治疗 4 个周期。

1.2.2 试验组 试验组在对照组基础上联合给予重组人血管内皮抑制素靶向治疗:DP 化疗方案和时间同对照组,另于每个化疗周期前 14 d 开始给予重组人血管内皮抑制素,静脉滴注,剂量为 15 mg,1 次/天。

1.2.3 对症处理 所有患者给药期间均给予水化、镇痛、止吐及营养等对症支持治疗,必要时可采用间断抽吸减压方法抽取胸水,若不良反应无法耐受,则停止给药,退出本研究。

1.3 观察指标 (1)观察临床疗效,参照实体瘤疗效评价标

准^[5]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR:所有可见病灶完全消失,且维持时间至少为 4 周;SD:所有可见病灶最大直径均减少≥50%,且维持时间至少为 4 周;MR:所有可见病灶最大直径均减少大于等于 25%,但小于 50%,且无新病灶出现;PD:未达上述标准。总缓解率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。(2)观察两组患者治疗前后 CT 灌注参数,主要观察指标为 BF、BV、TP、MTT 和 PS。(3)观察治疗后 6、12、24 个月生存率,所有患者均于治疗后给予跟踪随访,观察并记录不同时刻的生存期和生存率。(4)观察治疗不良反应:记录两组患者治疗过程中不良反应情况,包括恶心呕吐、骨髓抑制、腹泻便秘、肝功能损害等。

1.4 统计学处理 利用 SPSS20.0 处理数据,计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;用乘积极限法(Kaplan-Meier)对两组患者生存情况进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 两组中均无患者退出,且试验组和对照组 CR、PR、SD 和 PD 比较差异有统计学意义($P<0.05$);试验组总缓解率远高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 CT 灌注成像检查结果 治疗前两组患者 CT 灌注参数 BF、BV、MTT、PS、TP 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 BF、BV、PS、TP 值均比治疗前有明显降低,MTT 均比治疗前有明显上升,其中试验组 BF、BV、PS、TP 显著低于对照组,MTT 值显著高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总缓解
试验组	34	16(40.06)	9(26.47)	5(14.71)	4(11.76)	25(73.53)
对照组	34	9(26.47)	7(20.59)	10(29.41)	8(23.53)	16(47.06)
χ^2			4.021			3.931
P			0.016			0.047

表 2 CT 灌注成像检查结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BF[mL/(100 mg·min)]		BV(mL/100 mg)		MTT(s)		PS[mL/(100 mg·min)]		TP(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	34	59.36±6.58	40.14±6.78	7.92±1.36	6.64±2.02	10.98±1.64	14.69±1.02	20.76±5.64	15.64±2.13	24.86±4.45	23.45±4.15
对照组	34	58.69±7.13	53.69±5.07	7.74±1.62	6.97±2.13	11.05±1.35	13.14±1.05	19.86±6.04	17.17±2.21	25.79±5.24	25.12±4.26
t		0.403	27.102	0.496	0.656	0.192	6.174	0.635	2.907	0.789	1.637
P		0.687	<0.05	0.670	0.512	0.848	<0.05	0.525	0.004	0.431	0.102

2.3 生存率 试验组患者无进展生存期为 11.82 个月,1 年累计生存率为 53.12%;对照组患者无进展生存期为 8.42 个月,1 年累计生存率为 23.52%,Log Rank 检验统计量为 9.90,差异有统计学意义($P=0.002$)。

2.4 不良反应 试验组治疗期间发生恶心呕吐、骨髓抑制、腹泻便秘和肝功能损害分别为 24、26、24、19 例,对照组分别为 21、24、24、17 例,试验组不良反应发生率均稍高于对照组,但两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

晚期非小细胞肺癌患者长期遭受疾病折磨,自身耐受性较差,且目前尚无特效治疗方案,常规的放疗并无法达到预期疗效,使得患者生存质量受到严重威胁。DP 化疗方案是晚期非小细胞肺癌患者经典治疗方案,该方案以多西他赛化疗为

主,消化道反应轻,从而改善治疗依从性^[6-7]。但是临床研究发现^[8],DP 化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者已达治疗平台,且在远期生存率改善方面效果仍不理想。另有相关报道显示^[9],抗血管生成可以有效阻断病情发展,通过对新生血管内皮细胞产生特异性作用而有效抑制其迁移,另一方面还可诱导其发生凋亡,故而应当将抗血管生成作为晚期非小细胞肺癌患者治疗目标之一。

重组人血管内皮抑制素是由我国开发的一种新型化疗药物,对血管生成具有良好的抑制作用。该药物生物活性相较于其他抗血管生成药物明显增加,且具有较高稳定性。在老年晚期非小细胞肺癌患者中,采用重组人血管内皮抑制素联合 DP 化疗既可以有效抵抗血管生成,还可减轻免疫功能损害程度,从而改善临床疗效和患者耐受性^[10-11]。此外,有学者通过对

47 例晚期非小细胞肺癌患者跟踪随访发现,采用联合方案治疗患者和以多西他赛为主的 DP 化疗方案化疗患者近期生存率差异无统计学意义($P>0.05$),但随访 2 年和随访 3 年后,前者生存率远远高于后者,提示重组人血管内皮抑制素联合 DP 化疗方案在此类患者中应用还可显著延长生存期,改善远期疗效^[12-13]。本研究结果显示,试验组近期疗效、无进展生存期均显著优于对照组,提示重组人血管内皮抑制素联合 DP 化疗可有效改善晚期非小细胞肺癌患者近期疗效和远期生存率。

CT 灌注成像是临床常用的非小细胞肺癌影像学诊断和检查方法,具有良好的效果和较高的价值。和常规影像学检查方法相比较,CT 灌注成像无疑是理想、合理的评估晚期非小细胞肺癌患者临床疗效的有利手段。该手段所得参数 BF、BV 和肿瘤组织内氧浓度具有明显关联,为临床诊治提供丰富、有效的信息。此外 PS 和 MTT 均可有效反映肿瘤组织内相关生理学指标变化情况,对毛细血管通透性判断也有一定应用价值。另一方面,通过 CT 灌注成像还可明确肿瘤内血管密集度,也是其应用价值之一^[14]。

本研究通过采用 CT 灌注成像评估重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗方案在晚期非小细胞肺癌患者疗效结果发现,两组患者 BF、BV、PS 及 TP 值均比治疗前有明显降低,MTT 均比治疗前有明显上升,且试验组患者 CT 灌注参数 BF、BV、MTT、PS、TP 值改善效果明显优于对照组,此结果进一步表明,重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗治疗晚期非小细胞肺癌可有效改变肿瘤血管高灌注、高渗透性特点,从而促使肿瘤血管正常化,最终达到增强疗效的目的,同时也说明 CT 灌注参数值能够全面反映肿瘤内部的血流状态,可作为评价肿瘤治疗疗效的一个重要指标,为临床疾病的治疗提供更多信息。但是由于 CT 灌注扫描成像技术属于功能成像,此种技术在临床应用中难免会出现与事实不相符的情况,同时 CT 灌注测量的影响因素也较多,因此很容易造成结果的偏差,另外由于肿瘤组织内部存在异质性,血管在不同时间和空间均会有所不同,因此对灌注结果的准确性和数据的可重复性带来一定的影响,因此采用 CT 灌注成像评价肿瘤治疗疗效存在不确定性,仍需要借助其他方法评价肿瘤治疗的效果。

另外通过对两组患者不良反应发生情况分析发现,两组患者不良反应发生例数和临床分级差异均无统计学意义($P>0.05$)。据国外 Abdullah 等^[13]研究表明,重组人血管内皮抑制素联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌患者时各项不良反应发生率和严重程度均高于以多西他赛为主的 DP 化疗方案,差异有统计学意义($P<0.05$),提示前者安全性远远不如后者,两者研究结论不符。结合既往工作经验和研究资料,分析其中原因可能为:(1)重组人血管内皮抑制素靶向治疗常见恶心呕吐、腹泻等消化系统不良反应^[15],可在一定程度上增加不良反应发生率和严重程度,但两项研究疗程不一,可能会导致结果出现一定偏差;(2)晚期非小细胞肺癌患者大多存在既往治疗史,而不同的治疗方案对身体损伤不一,采用两种治疗方案行临床研究时不良反应发生情况可能受既往治疗史的影响。因此今后在采用此种方案治疗晚期非小细胞肺癌中应加强对患者不良反应的预防和监测,以提高临床治疗的安全性。

综上所述,重组人血管内皮抑制素靶向治疗联合 DP 化疗在晚期非小细胞肺癌中应用可有效改善近期疗效、远期生存率,兼具抗血管生成靶向治疗和减轻免疫功能损害的双重功

能,显示出良好的应用前景。但是由于本研究纳入样本量较少,研究时间较短,因此此结果还有待大样本多中心研究。

参考文献

- [1] 李龙芸,钟巍,廖美琳,等.中国易瑞沙扩大用药项目中晚期非小细胞肺癌长期生存患者的研究[J].中国肺癌杂志,2012,15(6):332-339.
- [2] 吴剑卿.老年晚期非小细胞肺癌的化疗策略[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(2):456-488.
- [3] 单杨杨,姚反修,李晟磊.重组人血管内皮抑制素联合化疗对老年晚期非小细胞肺癌血清 MMP-2 的影响及疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(14):3470-3471.
- [4] 孙丽慧.现代肿瘤学[M].长春:吉林科学技术出版社,2011:237-239.
- [5] 刘秋华,林榕波.实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 版[C]//中国抗癌协会.第十二届全国临床肿瘤大会暨 2009 年 CSCO 学术年会论文集.厦门:中国抗癌协会,2009:451.
- [6] 宁柳青,李险峰.多西他赛联合顺铂同步适形放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌[J].中国卫生标准管理,2016,7(2):86-87.
- [7] 黄英连.多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].基层医学论坛,2016,20(9):1194-1195.
- [8] 马耀先,王绍义.比较不同含铂治疗方案在晚期非小细胞肺癌患者中的应用效果[J].中国实用医刊,2015,42(10):41-43.
- [9] 栾文强,毕文静,岳保红,等.非小细胞肺癌重组人血管内皮抑素治疗与循环内皮祖细胞水平研究[J].中国实用医刊,2012,39(10):60-62.
- [10] 杨冰静,董济民.血管内皮抑制素联合培美曲塞治疗中晚期非小细胞肺癌 68 例临床评价[J].中国药业,2015,24(20):44-46.
- [11] Kimura T, Taniguchi H, Watanabe N, et al. Phase II Study of Carboplatin and Pemetrexed in Advanced EGFR-wild-type Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: The Central Japan Lung Study Group Trial 0906[J]. Anticancer Res,2016,36(4):1767-1771.
- [12] 汪波.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 50 例临床观察[J].中国冶金工业医学杂志,2015,32(3):359-360.
- [13] Abdullah MM, Bhat A, Mohamed AK, et al. Gefitinib as first line therapy in Malaysian patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: A single-center retrospective study[J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2757-2762.
- [14] 郑心婷,林丽珠.应用 CT 灌注成像观察益气除痰方加减治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):155-159.
- [15] 刘元华.重组人血管内皮抑制素注射液联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌上的疗效及安全性[J].中国继续医学教育,2015,7(22):121-122.