

恩度同步放化疗在局部晚期非小细胞肺癌治疗中的疗效及毒副作用观察

刘宏博^{1*}, 张瑞程², 丁晓³, 曹伟², 巩佃霞², 马济⁴, 陆海军^{1#}

¹青岛大学附属医院放疗科, 山东 青岛

²青岛大学医疗集团莒县人民医院肿瘤科, 山东 日照

³青岛大学附属医院口腔科, 山东 青岛

⁴青岛市中心医院肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

目的: 探讨重组人血管内皮抑制素(恩度)联合同步放化疗(Concurrent chemoradiotherapy, CCRT)与单独使用CCRT在局部晚期非小细胞肺癌治疗中的疗效评价及毒副作用。方法: 收集自2021年5月至2022年5月经病理证实的符合入组标准的局部晚期不可切除非小细胞肺癌患者50例, 按照随机双盲法将其分为实验组与对照组, 实验组25例患者采用持续泵注恩度联合多西他赛和顺铂同步放化疗治疗, 对照组25例患者予以多西他赛和顺铂同步放化疗治疗, 观察两组患者的近期疗效及毒副作用。结果: 实验组患者的客观缓解率(ORR)高于对照组(92% vs. 80%, $P < 0.05$)。两组不良反应多为0~1级, 患者出现2~3级不良反应后予以对症治疗后未影响治疗, 两组差异无统计学意义。生活质量评分(QOL)于治疗前实验组较前对照组无差异($P > 0.05$), 治疗结束后实验组较对照组高, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。结论: 恩度联合CCRT可提高近期疗效, 改善患者生存质量, 毒副作用无明显增加。

关键词

非小细胞肺癌, 恩度, 顺铂, 生存质量

*第一作者。

#通讯作者 Email: lhj82920608@163.com

Efficacy and Toxic Effects of Endostar Combined with Concurrent Chemoradiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Hongbo Liu^{1*}, Ruicheng Zhang², Xiao Ding³, Wei Cao², Dianxia Gong², Ji Ma⁴, Haijun Lu^{1#}

¹Department of Radiotherapy, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Oncology, Ju County People's Hospital, Qingdao University Medical Group, Rizhao Shandong

³Department of Stomatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Department of Oncology, Qingdao Central Medical Group, Qingdao Shandong

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and toxic side effects of recombinant human vascular endothelin (Endostar) combined with concurrent chemoradiotherapy (CCRT) and CCRT alone in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** From May 2021 to May 2022, 50 patients with locally advanced incisive small cell lung cancer who met the admission criteria were collected, and divided into experimental group and control group according to random double-blind method, 25 patients in the experimental group were treated with continuous pump injection grace combined with docetaxel and cisplatin synchronous radiotherapy, and 25 patients in the control group were treated with docetaxel and cisplatin synchronous radiotherapy, and the short-term efficacy and toxic side effects of the two groups were observed. **Results:** The objective response rate (ORR) of patients in the experimental group was higher than that in the control group (92% vs. 80%, $P < 0.05$). Grade 0 or 1 adverse responses predominated in both groups. After grade 2~3 adverse reactions, symptomatic therapy had no effect on the course of treatment, and there was no statistically significant difference between the two groups. There was no difference in quality of life score (QOL) between the experimental group before treatment and the previous control group ($P > 0.05$), and the experimental group was higher than the control group after treatment, with $P < 0.05$, and the difference was statistically significant. **Conclusion:** Endostar unites CCRT can improve the short-term efficacy, improve the quality of life of patients, and there is no significant increase in toxic side effects.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Endostar, Cisplatin, Quality of Life

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是目前当今社会发病率和死亡率最高的肿瘤，非小细胞肺癌约占肺癌的 85%，大多数患者确诊时已经是中晚期，失去了手术机会[1] [2]。目前针对局部晚期非小细胞肺癌的主要治疗手段是放化疗联合治疗，以获得更长的生存期[3]。放化疗能够杀死和抑制肿瘤细胞的生长与繁殖，但在治疗过程中，仍有部分患者治疗效果不佳。放疗的同时口服或静脉予以化疗药物，可以增强机体癌细胞对放射线的敏感性，同时可以杀灭潜在转移的癌细胞。恩度作为一种抗血管生成靶向药物，可以抑制肿瘤血管生成，减少营养物质的供应，从而抑制肿瘤细胞的生长与繁殖[4]。恩度联合同步放化疗(Concurrent chemoradiotherapy, CCRT)治疗已得到广泛认可，它能够提高患者的近期疗效，改善患者生活质量，并且毒副作用无明显增加[5] [6]。本研究旨在观察恩度联合同步放化疗在局部晚期非小细胞肺癌中的疗效及毒副作用。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2021 年 5 月~2022 年 5 月就诊于莒县人民医院的非小细胞肺癌患者 50 例。纳入标准：经病理学证实为局部晚期不可切除非小细胞肺癌；年龄 ≥ 18 岁；有可测量的指标；预计生存 3 个月以上；ECOG 体力状态评分为 0~2；心、肝、肾功能及血象正常；治疗前签署知情同意书。排除标准：任何其它疾病或状况为恩度或放化疗禁忌症；精神疾病患者；对本研究所用药物过敏者。所有患者随机分为实验与对照组，实验组中男性 15 例，女性 10 例；平均年龄(55.67 ± 1.50)岁；病理类型：鳞状细胞癌 13 例、腺癌 12 例；临床分期：IIIA 期 3 例，IIIB 期 7 例，IIIC 期 15 例，对照组中男性 14 例，女性 11 例；平均年龄(54.32 ± 2.20)岁；病理类型：鳞状细胞癌 15 例、腺癌 10 例；临床分期：IIIA 期 4 例，IIIB 期 8 例，IIIC 期 13 例。比较两组患者一般资料，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。实验方案是根据赫尔辛基宣言的伦理准则建立的，并由青岛大学医疗集团莒县人民医院伦理委员会批准，获得了所有受试者和/或其法定监护人的知情同意。

2.2. 方法

本研究采取简单的 1:1 随机对照研究，实验组患者采用恩度联合同步放化疗，恩度连续 3 天持续静脉泵注，每天 70 mg，d1~3，每 21 天 1 周期，多西他赛 20 mg/m²，d1，顺铂 25 mg/m² d1，每周 1 次，化疗药物使用前给予预处理，常用药物为地塞米松及苯海拉明等药物。治疗期间给予常规止吐治疗，使用重组人粒细胞刺激因子治疗骨髓抑制。放射治疗完整疗程的总剂量达 60~66 Gy，放疗技术采用 IMRT，常规分割，5 次/周，200 cGy/次。治疗前患者均使用热塑体模进行体位固定，然后进行 CT 定位扫描。定位后进行靶区勾画，靶区勾画要勾画出脊髓、心脏、食管、双侧肺组织等重要器官。靶区定义：GTV:CT 上可见肿瘤组织及短径大约 10 mm 的淋巴结，CTV:GTV 外放鳞癌 6 mm，腺癌 8 mm，正常组织器官记录限定如下：脊髓 MAX ≤ 45 Gy；双肺 V20 $\leq 28\%$ ，健侧肺 V20 $\leq 20\%$ ，V5 $\leq 60\%$ ，患侧肺 V20 $\leq 30\%$ ，V5 $\leq 65\%$ ；心脏 V30 $< 40\%$ ，V40 $< 30\%$ ，食管 V50 $< 50\%$ ，治疗期间每周进行 1 次 CBCT 验证，当 CTV 剂量达到 40~50 Gy 时带体网进行复查 CT，修改计划。对照组在实验组基础上未应用恩度，余治疗同实验组。

2.3. 观察指标

① 临床疗效：在完成放疗后 4 周(± 1 周)，通过 CT 评价近期疗效，按照 RECIST 1.1 标准[7]，分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)，客观缓解率(ORR)为 CR + PR。② 毒副作用：根据 NCI-CTCAE 5.0 版[8]评估，包括急性放射性肺炎、放射性食管炎、消化道反应、骨髓抑制及其他。③

生活质量：使用肿瘤患者生活质量评分(QOL) [9]评估，该量表共 12 个条目，每个条目 0~5 分法评定，总分 60 分，分数越高表明患者生活质量越高。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析，计数资料以百分数(%)表示，采用 χ^2 检验，因 QOL 质量评分不符合正态性检验，计量资料以“M (P25, P75)”表示，差异分析采用 wilcoxon rank-sum 检验。所有检验均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 实验组与对照组近期疗效比较

治疗后实验组的 ORR 高于对照组(92.00% vs. 80.00%)，差异有统计学意义($P = 0.034$)，详见表 1。

Table 1. Comparison of short-term efficacy between the two groups [cases (%)]

表 1. 两组患者近期疗效比较[例(%)]

	例数	CR	PR	SD	PD	ORR
实验组	25	9 (36.00)	14 (56.00)	2 (8.00)	0 (0)	23 (92.00)
对照组	25	9 (36.00)	8 (32.00)	6 (24.00)	2 (8.00)	17 (80.00)

注：与对照组比较， $\chi^2 = 0.240$ ， $P = 0.034$ 。

3.2. 实验组与对照组毒副作用比较

两组患者在治疗期间急性放射性肺炎、放射性食管炎、消化道反应、骨髓抑制及其他情况比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，二者均未观察到 4 级不良反应，表明联合恩度治疗并不会增加相关毒副作用，见表 2。在整个治疗及随访期间共有 5 例患者出现 2~3 级急性放射性食管炎，其中 2 例在实验组，3 例在对照组，给予表面局麻药物和非麻醉类药物止痛，症状缓解，并顺利完成后续治疗。两组出现 2~3 级消化道反应及骨髓抑制，发现后给予对症处理，未影响后续治疗。

Table 2. Comparison of adverse reactions between the two groups [cases (%)]

表 2. 两组患者不良反应比较[例(%)]

	实验组	对照组	χ^2	P 值
例数	25	25		
急性放射性肺炎				
0~1 级	25	25	-	-
2~3 级	0	0		
放射性食管炎				
0~1 级	23	22	-	1.000
2~3 级	2	3		

Continued

消化道反应				
0~1 级	20	22	-	0.702
2~3 级	5	3		
中性粒细胞下降				
0~1 级	10	12	0.325	0.569
2~3 级	15	13		
血红蛋白下降				
0~1 级	15	16	0.085	0.771
2~3 级	10	9		
血小板下降				
0~1 级	18	16	0.368	0.544
2~3 级	7	9		

3.3. 实验组与对照组治疗前后生活质量比较

治疗前, 两组患者的 QOL 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 3 个月后, 实验组患者的 QOL 评分高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

Table 3. Comparison of QOL scores between the two groups after treatment (M (P25, P75), scores)

表 3. 两组患者治疗后 QOL 评分比较(M (P25, P75), 分)

	治疗前	治疗后	统计量	P
实验组	35.000 [33.000, 40.000]	50.000 [40.000, 50.000]	4.500	<0.001
对照组	40.000 [30.000, 40.000]	40.000 [40.000, 42.000]	11.500	<0.001
统计量	76.500	46.000		
P	1.000	0.009		

4. 讨论

目前, 同步 CCRT 是局部晚期非小细胞肺癌的标准治疗。然而, 几十年来同步 CCRT 的反应率已经达到了一个稳定水平, 部分患者对 CRRT 治疗不敏感, 难以取得突破性进展。因此, 在如何克服肺癌患者对放化疗的抵抗和提高 CCRT 的疗效方面需要进一步研究。

在肿瘤进展过程中, 正常静止的脉管系统不断发芽新血管, 有助于维持不断扩大的肿瘤生长[10]。20 世纪 90 年代的研究表明, 胶原 XVIII 因子水解片段(内皮抑素)可以作为血管生成的内源性抑制剂[11]。当内皮抑素生成增多时, 肿瘤生长受到抑制, 提示内皮抑素可能作为早期肿瘤血管持续生成的因素[12]。恩度是一种重组人内皮抑素, 是由我国开发的一种多靶点肿瘤细胞抑制剂[13]。它可以直接抑制血管内皮细胞增殖, 并通过多个靶点抑制肿瘤发展, 包括血管内皮生长因子(VEGF)、VEGF 受体-2 (VEGFR-2)和血小板源性生长因子受体。恩度的泛靶向抗血管生成作用影响肿瘤微环境中血管生成的动态平衡, 减少

异常血管生成, 重组和调节肿瘤血管, 促进肿瘤微环境正常化, 减少渗漏, 改善药物输送, 使其对放疗、化疗和免疫治疗更加敏感; 减少浆膜腔积液和肿瘤相关水肿的形成, 从而达到抑制肿瘤生长和转移, 延长生存期的目的患者时间[4]。诸多临床试验及回顾性分析已经证实恩度联合放疗和放化疗在 NSCLC 中的疗效。一项荟萃分析显示恩度联合同步放化疗相比单纯同步放化疗有着更高的 ORR 和疾病控制率 (DCR) [14]。本研究结果显示, 实验组较对照组有着更高的 ORR, 差别有统计学意义, 证实恩度联合应用可以提高临床疗效。

也有研究提出[15], 恩度联合同步 CRRT 对比单纯放化疗同步治疗, 能够改善患者的生活质量, 且安全性高, 无明显毒副作用增加, 是局部晚期肺癌治疗的有效方案。恩度每三周给药一次, 在我们的研究中被证实具有良好的耐受性。实验组较对照组毒副反应的差异无统计学意义, 证明联合应用并未增加毒副作用, 并且患者生活质量得到有效改善。最常见的急性毒性可归因于放化疗的毒副作用, 未发生严重的抗血管生成药物相关出血不良反应。

综上所述, 恩度联合同步 CCRT 可在不增加毒副作用的前提下, 提高疾病客观缓解率, 改善患者生活质量, 为局部晚期非小细胞肺癌治疗提供更有效的治疗手段。但是本研究的局限性绝不应被忽视。首先, 这是一项小样本量的回顾性研究。另一方面, 未来应进一步考虑参加临床试验的患者的异质性, 以减少潜在的选择性偏倚。此外, 应进一步研究和探索恩度联合 CCRT 治疗局部晚期非小细胞肺癌的最佳剂量, 频率和疗程, 使患者获得更好的预后。

基金项目

褐藻浓缩粉(富含岩藻多糖)对 NSCLC 的抑瘤作用及分子机制的研究(编号: SKL-BASS1804)。

参考文献

- [1] Nooreldeen, R. and Bach, H. (2021) Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 8661. <https://doi.org/10.3390/ijms22168661>
- [2] Fitzmaurice, C., Akinyemiju, T.F., Al Lami, F.H., et al. (2018) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, **4**, 1553-1568. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2706>
- [3] 杨威, 陆玉和, 唐世早, 等. 中晚期非小细胞肺癌行介入化疗与放疗联合治疗的效果观察[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 808-810.
- [4] Ling, Y., Yang, Y., Lu, N., et al. (2007) Endostar, a Novel Recombinant Human Endostatin, Exerts Antiangiogenic Effect via Blocking VEGF-Induced Tyrosine Phosphorylation of KDR/Flk-1 of Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **361**, 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.06.155>
- [5] 张莉娜. 恩度联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(23): 74-76.
- [6] 张梦茹, 曹德东, 戈伟. 恩度静脉持续泵入与滴注联合含铂双药方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性比较[J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(1): 20-25.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学, 2004(2): 85-90+111.
- [8] Edmunds, K., Tuffaha, H., Scuffham, P., et al. (2020) The Role of Exercise in the Management of Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Rapid Review. *Support Care Cancer*, **28**, 5661-5671. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05637-0>
- [9] 朱佳迎. 安宁护理联合希望理论干预对肿瘤晚期患者生活质量的影响[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(20): 44.
- [10] Hanahan, D. and Folkman, J. (1996) Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell*, **86**, 353-364. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80108-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80108-7)
- [11] Folkman, J. (2002) Role of Angiogenesis in Tumor Growth and Metastasis. *Seminars in Oncology*, **29**, 15-18. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.37263>

-
- [12] Nyberg, P., Xie, L. and Kalluri, R. (2005) Endogenous Inhibitors of Angiogenesis. *Cancer Research*, **65**, 3967-3979. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2427>
- [13] 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(4): 283-290.
- [14] Yuan, M., Zhai, Y., Men, Y., *et al.* (2021) Endostar (Rh-Endostatin) Improves Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thoracic Cancer*, **12**, 3208-3215. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14188>
- [15] 许文斌, 任绮. 恩度联合同步放化疗对晚期肺癌的临床疗效及患者生活质量的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(32): 62-64+68.