

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.06.015

· 临床研究 ·

血管内皮抑素联合影像引导放疗治疗非小细胞肺癌脑转移患者的效果

赵晓晖¹, 贾漪涛¹, 王志敏², 耿 玮³, 刘 斌¹(1. 河北省人民医院 肿瘤科, 河北 石家庄 050051; 2. 邢台市第一医院 腹部肿瘤科, 河北 邢台 054001; 3. 河北省人民医院 普外二科, 河北 石家庄 050051)

[摘要] 目的: 观察血管内皮抑素(rh-endostatin, 商品名恩度)联合影像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IG-RT)对非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)脑转移患者的近期疗效和毒性反应。方法: 收集河北省人民医院肿瘤科自2008年1月至6月确诊的非小细胞肺癌脑转移患者40例, 随机分为两组: 试验组(恩度+IGRT组)22例, 采用恩度联合IGRT治疗; 对照组(IGRT组)18例, 采用单纯IGRT治疗。按照RESICT标准评价近期疗效, 按照NCI CTC 3.0版标准评价毒性反应。结果: 恩度+IGRT组和IGRT组NSCLC脑转移患者总有效率(CR+PR)分别为77.3%和61.1% ($P < 0.05$), 临床受益率(CR+PR+SD)分别为90.9%和72.2% ($P < 0.05$)。所有患者毒性反应主要为白细胞减少、恶心、呕吐和乏力, 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。恩度+IGRT组和IGRT组患者中位无进展时间分别为11.6个月和11.3个月, 1年生生存率分别为54.5%和55.6%, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 恩度联合IGRT治疗NSCLC脑转移患者能够提高患者总有效率和临床受益率。

[关键词] 非小细胞肺癌; 脑转移; 血管内皮抑素; 影像引导放射治疗; 放射敏感性

[中图分类号] R734.2; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)06-0661-04

Endostar combined with image guided radiation therapy in treatment of non-small-cell lung cancer patients with brain metastasis

ZHAO Xiao-hui¹, JIA Yi-tao¹, WANG Zhi-min², GENG Wei³, LIU Bin¹(1. Department of Oncology, Provincial Hospital of Hebei, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 2. Department of Abdominal Oncology, The First People's Hospital of Xingtai, Xingtai 054001, Hebei, China; 3. Department of General Surgery, Provincial Hospital of Hebei, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the short-term efficacy and toxicity of Endostar combined with image guided radiation therapy (IGRT) in treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastasis. **Methods:** Forty NSCLC patients with brain metastasis, who were treated in the Department of Oncology of Provincial Hospital of Hebei during Jan. 2008 to Jun. 2008, were enrolled in the present study, and were randomly divided into trial group (22 cases) and control group (18 cases). The trial group received Endostar combined with IGRT (Endostar + IGRT group) and the control group received only IGRT at the same dosage (IGRT group). The short-term efficacy was evaluated by RESICT criteria and toxicity was evaluated according to NCI CTC Version 3.0 criteria. **Results:** The overall response rate was 77.3% in Endostar + IGRT group versus 61.1% in IGRT group ($P < 0.05$). The clinical benefit rates in the Endostar + IGRT group and IGRT group were 90.9% and 72.2%, respectively ($P < 0.05$). The main toxicities were leucopenia, nausea/vomiting and acratia, and their incidences in Endostar + IGRT group were similar to those in IGRT group ($P > 0.05$). The median free time to progression was 11.6 months in the Endostar + IGRT group and 11.3 months in the IGRT group ($P > 0.05$); the one year survival rates were 54.5% and 55.6%, respectively, with no difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Endostar combined with IGRT can increase the total effective rate and clinical benefit of NSCLC patients with brain metastasis.

[基金项目] 河北省卫生厅医学科学研究重点课题(No. 20090013)。Project supported by Medical Scientific Research Foundation of Health Bureau of Hebei Province (No. 20090013)

[作者简介] 赵晓晖(1976-),男,河北石家庄市人,医学学士,主治医师,主要从事恶性肿瘤的放射治疗。E-mail: winnerzhao@hotmail.com

[通信作者] 贾漪涛(JIA Yi-tao, corresponding author), E-mail: jiayitao1970@yahoo.cn

[**Key words**] non-small cell lung cancer; brain metastasis; endostatin; image guided radiation therapy; radiosensitivity
[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(6): 661-664]

原发性支气管肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,近年来在我国的发病率和病死率迅速上升,在城市中已居首位,在农村居第2位^[1]。我国肺癌患者大部分是非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC),多数患者就诊时已属Ⅲ~Ⅳ期。脑部是Ⅳ期 NSCLC 的常见转移部位,发生率达32%^[2]。NSCLC 脑转移的治疗方法主要有手术、放疗、化疗等。近年来,随着影像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IGRT)技术的开展和应用,放射治疗成为 NSCLC 脑转移最常用的方法,但其中位生存时间仅为3~6个月^[2],治疗失败的原因是肿瘤细胞对放射线产生抵抗,因而寻找提高肿瘤细胞对放疗敏感性的方法很有必要。

血管内皮抑素(rh-endostatin,商品名恩度)是我国自主开发的抗肿瘤新药,其作用机制是通过选择性抑制血管内皮细胞的增殖和迁移,抑制肿瘤血管形成^[3]。恩度与放疗联用对小鼠肺癌移植瘤有增敏作用^[4],但目前尚不清楚恩度与放疗联合应用对 NSCLC 脑转移的治疗效果。本研究观察了恩度联合 IGRT 治疗 NSCLC 脑转移的近期疗效和毒性反应,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集河北省人民医院肿瘤科自2008年1月至6月确诊的40例 NSCLC 脑转移患者,肺部病变均经病理学确诊,颅内转移病变均经头颅 CT 或 MRI 证实,治疗前常规行血常规、肝肾功能、胸腹部 CT、头颅 CT 或 MRI、骨扫描、心电图检查,所有患者的体力状况 KPS 评分 ≥ 70 分;除脑转移外,出现其他部位转移的患者均排除。考虑恩度对心血管方面的毒性反应,有高血压、心脏病史的患者也均排除。所有患者随机分为试验组(恩度+IGRT组)和对照组(IGRT组):恩度+IGRT组22例,其中男14例、女8例,年龄42~65岁,中位年龄52岁;IGRT组18例,其中男12例、女6例,年龄44~67岁,中位年龄55岁。两组患者的一般资料均衡,差异无统计学意义。所有受试患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方案

恩度+IGRT组与IGRT组患者放射治疗均是全脑放疗,剂量40 Gy,2 Gy/次,1次/d,常规分割照

射,共4周;然后对颅内转移灶行局部野推量治疗,2 Gy/次,1次/d,总剂量达46~54 Gy。恩度+IGRT组采用恩度联合IGRT治疗,IGRT组采用单纯IGRT放疗,治疗期间两组患者均常规给予甘露醇及地塞米松等防治脑水肿。恩度购自山东烟台先声麦得律生物工程有限公司(国药准字S20050088),剂量为15 mg/次,加入500 ml生理盐水中缓慢静脉滴注,滴注时间为3 h。放疗当天开始静脉滴注恩度,连续给药14 d,间歇7 d为1周期;连续用药2周期。

1.3 评价标准

试验组与对照组均在放射治疗结束后4周分别行脑部CT或MRI。根据RESICT标准评价近期疗效,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD),总有效率为CR+PR,临床受益率为CR+PR+SD。毒性反应按照NCI CTC 3.0版标准评价,中位无进展时间是指从开始对肿瘤进行针对性治疗直至50%的患者出现肿瘤进展的时间。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行分析,两组间率的比较采用 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-meier法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 恩度联合 IGRT 治疗 NSCLC 脑转移的效果

所有 NSCLC 脑转移患者顺利完成治疗。恩度+IGRT组患者总有效率(CR+PR)为77.3%(17/22),临床受益率(CR+PR+SD)为90.9%(20/22);IGRT组患者总有效率为61.1%(11/18),临床受益率为72.2%(13/18)。两组间总有效率和临床受益率比较差异有显著统计学意义($P < 0.05$)。说明恩度联合IGRT治疗NSCLC脑转移能够提高患者总有效率和临床受益率。

2.2 恩度联合 IGRT 治疗 NSCLC 脑转移患者的安全性

恩度+IGRT组和IGRT组患者的不良反应主要表现在消化道和血液方面,包括白细胞减少,全部为Ⅰ、Ⅱ级,无Ⅲ、Ⅳ级。其他的反应为恶心、呕吐和乏力,患者可以耐受,对症处理后缓解。恩度+IGRT组患者均未出现心慌、胸闷、胸痛及心电图异常改变。毒性反应的发生率见表2。两组间比较差异

无统计学意义($P > 0.05$)。说明恩度联合 IGRT 治疗组患者未出现明显毒性作用。

表 1 恩度联合 IGRT 对 NSCLC 脑转移患者的总有效率和临床受益率

Tab.1 Total effective rate and clinical benefit rate of Endostar combined with IGRT in treatment of NSCLC patients with brain metastasis

Group	N	Effective (n)				CR + PR (%)	CR + PR + SD (%)
		CR	PR	SD	PD		
Endo + IGRT	22	4	13	3	2	77.3	90.9
IGRT	18	2	9	2	5	61.1	72.7

Endo: Endostatin

表 2 恩度联合 IGRT 治疗 NSCLC 脑转移患者的毒性反应[n(%)]

Tab.2 Adverse effects of Endostar combined with IGRT in treatment of NSCLC patients with brain metastasis[n(%)]

Adverse effect	Endostar + IGRT	IGRT
	(N = 22)	(N = 18)
Leucopenia		
Stage I	6(27.3)	4(22.2)
Stage II	3(13.6)	2(11.1)
Nausea/vomiting	3(13.6)	3(16.7)
Acratia	5(22.7)	4(22.2)

2.3 恩度联合 IGRT 治疗 NSCLC 脑转移患者的生存期

恩度 + IGRT 组患者的中位无进展时间为 11.6 个月,1 年生存率为 54.5%;IGRT 组患者的中位无进展时间为 11.3 个月,1 年生存率为 55.6%;两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。恩度联合 IGRT 治疗未提高 NSCLC 患者中位无进展时间及 1 年生存率。

3 讨论

目前,肺癌占男性恶性肿瘤的第一位,占女性恶性肿瘤的第二位。其中,NSCLC 大约占全部肺癌患者的 80%。由于多种原因,许多 NSCLC 患者就诊时已属进展期,常发生脑等远处部位的转移。放疗是 NSCLC 脑转移治疗的基本措施,但迄今为止,NSCLC 脑转移的治疗效果并不令人满意,30% ~ 50% 患者的颅内病变不能控制或控制后复发^[5]。

研究^[6-7]证实,导致肿瘤细胞对放射线不敏感的

原因主要是实体瘤含有对放射线抵抗的低氧细胞,这种低氧诱导的放射抵抗性主要通过低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)及一系列其他信号分子实现。HIF 调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等的表达,是控制肿瘤血管生长、肿瘤耐药的关键分子^[8]。HIF 高表达提示肿瘤细胞对放射线抵抗,而放疗本身还可以进一步促进 HIF 的表达,促进肿瘤血管形成和肿瘤生长^[9]。如何解决低氧细胞的放射抵抗性,增强其放射敏感性,成为了目前国内外研究的热点。

NSCLC 脑转移标志着疾病已发展至晚期,患者的自然生存时间为 1 个月左右,手术及化疗的疗效有限,放射治疗为目前的主要治疗手段,放射治疗后患者的生存期可延长至 6 个月^[10]。但是放疗后有近一半 NSCLC 脑转移患者死于颅内肿瘤的复发,因此有必要结合其他治疗手段来提高 NSCLC 脑转移的治疗效果。本研究发现,恩度联合 IGRT 对 NSCLC 脑转移患者总有效率为 77.3%,临床受益率 90.9%,明显高于 IGRT 组。提示恩度可增强肺癌细胞对放射线的敏感性,这与文献报道一致。最近有学者^[11-12]在动物实验中发现,恩度还能够提高肺癌、喉癌等对放疗的敏感性。

恩度是我国开发的新型重组人血管内皮抑素,具有抗血管形成作用^[3]。内皮抑素在抑制肿瘤血管形成的同时,还增强肿瘤细胞对放疗、化疗的敏感性^[13]。但需要指出的是,本研究的病例是 NSCLC 脑转移而非原发脑癌,涉及恩度是否可以绕过血脑屏障而发挥作用或如何通过血脑屏障的问题。尽管传统的化疗药物由于无法通过血脑屏障而对 NSCLC 脑转移的疗效有限,但杨润祥等^[14]应用恩度联合 TP 治疗晚期 NSCLC 脑转移较单用 TP 方案疗效更好。且恩度对尼莫司汀治疗复发脑胶质瘤也有协同作用^[15]。有研究^[16]发现,放疗可以开放血脑屏障,且放疗开始 1 周至 1 个月是血脑屏障开放最明显的时期;脑转移病变也可能破坏血脑屏障,增加血脑屏障的通透性。因此,恩度可能通过这种开放或破坏的血脑屏障直接进入脑内,当然,其确切机制有待进一步深入探讨。

内皮抑素(包括恩度)对肿瘤细胞放疗增敏的机制还未完全阐明,但可以肯定的是这种抗血管形成药物是通过多种途径发挥作用的^[17]。Fukumura 等^[18]的研究发现,抗血管形成药物能短暂阻断某些肿瘤新生血管形成,抑制不成熟的血管生长分化,使分化成熟的血管增多,即达到“血管正常化”,肿瘤血供的改善有利于促进肿瘤的氧合作用。内皮抑素

还可抑制 HIF、VEGF 的表达,抑制放疗后的肿瘤细胞快速增长^[19]。由于 G₂/M 期细胞对放疗敏感, G₁ 期细胞中度敏感, S 期细胞耐受, 而部分放疗不敏感的细胞会生存下来成为将来复发的根源, 内皮抑素抑制肿瘤细胞增殖与周期无关, 可以弥补放疗的这一不足^[20]。

恩度联合 IGRT 治疗对 NSCLC 脑转移患者总有效率和临床受益率明显高于 IGRT 组, 但两组患者的生存率并无明显差别, 这可能与患者多合并其他部位转移或本组病例数较少和观察时间较短有关。与常用细胞毒性药物不同, 恩度的作用靶点是肿瘤血管内皮细胞, 其骨髓抑制、胃肠道反应非常轻微, 恩度联合 IGRT 治疗毒性反应轻微、可控, 患者可以耐受, 对提高晚期肺癌患者生活质量很有意义。目前, 恩度已被推荐为 NSCLC 治疗的一线方案, 但仅推荐与化疗联用。因此有必要进行大规模的随机临床观察, 以确定恩度与放疗联合使用的最佳方法, 如给药时间和剂量等, 从而更好地指导临床对肺癌患者的治疗。

【参考文献】

- [1] 孙燕, 石远凯, 王子平, 王兴元, 王宏羽, 王金万, 等. 临床肿瘤内科手册 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [2] 闻炳基, 周诚忠. 重组人血管内皮抑素联合全脑放疗治疗 NSCLC 脑转移 1 例 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(11): 1052-1053.
- [3] 隋黎丽, 王欣, 管乐静. 恩度联合化疗同步治疗非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(6): 560-561.
- [4] 何渡, 戈伟, 李长虎, 赵振宇, 徐细明, 杨芳. 重组人血管内皮抑制素联合放射治疗对 Lewis 肺癌小鼠的作用 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(4): 386-390.
- [5] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 胡逸民. 肿瘤放射治疗学 [M]. 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
- [6] Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Bradley LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the radiation therapy oncology group [J]. Cancer, 1987, 59(11): 1874-1881.
- [7] Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Kessler ML, Strawderman M, Turrisi AT, et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small-cell lung cancer patients [J]. Lung Cancer, 1999, 24(1): 31-37.
- [8] Diaz-Gonzalez JA, Russell J, Rouzaut A, Gil-Bazo I, Montuenga L. Targeting hypoxia and angiogenesis through HIF-1 alpha inhibition [J]. Cancer Biol Ther, 2005, 4(10): 1055-1062.
- [9] Harada H, Kizaka-Kondoh S, Li G, Itasaka S, Shibuya K, Inoue M, et al. Significance of HIF-1-active cells in angiogenesis and radioresistance [J]. Oncogene, 2007, 26(54): 7508-7516.
- [10] 韩非, 夏云飞, 卢丽霞, 刘慧. NSCLC 脑转移放疗 63 例预后分析 [J]. 癌症, 2002, 21(10): 1141-1144.
- [11] Wu H, Deng J, Yu S, Wang X, Chen Y. The inhibitory effects of rh-endostatin (YH-16) in combination with radiotherapy on lung adenocarcinoma A549 in mice and the underlying mechanisms [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2010, 30(1): 108-112.
- [12] Wen QL, Meng MB, Yang B, Tu LL, Jia L, Zhou L, 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, 100(8): 1510-1519.
- [13] Itasaka S, Komaki R, Herbst RS, Shibuya K, Shintani T, Hunter NR, et al. Endostatin improves radioresponse and blocks tumor revascularization after radiation therapy for A431 xenografts in mice [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(3): 870-878.
- [14] 杨润祥, 任宏轩, 庄莉, 高春林, 杨冠勤, 董超. 重组人内皮抑素联合 TP 方案治疗晚期 NSCLC 的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(5): 453-456.
- [15] 苗振静, 马晶洁, 马旭辉, 李霞. 恩度联合尼莫司汀治疗复发脑胶质瘤的临床观察 [J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(4): 416-417.
- [16] 任勇, 刘国龙. 放疗开放血脑屏障及其对化疗的意义 [J]. 中国神经肿瘤杂志, 2007, 5(1): 63-65.
- [17] Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, Butterfield CE, Barnés CM, Fannon M, et al. PPARalpha agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105(3): 985-990.
- [18] Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: Targets for anti-angiogenesis and normalization [J]. Microvasc Res, 2007, 74(2/3): 72-84.
- [19] Yasui H, Ogura A, Asanuma T, Matsuda A, Kashiwakura I, Kuwabara M, et al. Inhibition of HIF-1alpha by the anticancer drug TAS106 enhances X-ray-induced apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. Br J Cancer, 2008, 99(9): 1442-1452.
- [20] Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(4): 928-942.

【收稿日期】 2010-09-04

【修回日期】 2010-11-07

【本文编辑】 王莹