

• 临床研究 •

聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液联合 TC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的单中心、开放性 I 期临床安全性研究

陈 鹏, 李 凯, 梁 彦

天津医科大学附属肿瘤医院, 天津 300060

摘 要: **目的** 评价聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液 (PEGylated recombinant human endostatin solution for injection, M2ES) 在非小细胞肺癌患者中联合紫杉醇、卡铂化疗 (TC 方案) 多剂量给药的耐受性和安全性。**方法** 23 例经病理确诊的晚期非小细胞肺癌患者按入组标准进入本研究。M2ES 共包括 4 个剂量组: 7.5、10、12.5、15 mg/m², 每个剂量组至少含 3 例非小细胞肺癌患者; 第 1 天按 175 (±20%) mg/m² 给予紫杉醇, 第 2 天按 AUC=(5±0.5) mg/(mL·min) 给予卡铂, M2ES 按给药剂量组设定的剂量于第 3、10、17 天给药, 21 d 为 1 个周期, 共 2 个周期。观察治疗期间患者的耐受性和安全性, 治疗结束计算客观有效率和疾病控制率。**结果** M2ES 联合 TC 方案最常见的不良反应是白细胞下降 82.6%、心电图异常 34.8%、恶心 21.7%。剂量限制性毒性见于 15 mg/m² 剂量组, 表现为 1 例 IV 度皮疹、1 例 III 度黄疸和 IV 度转氨酶异常。M2ES 最大耐受剂量 (MTD) 为 15 mg/m², 推荐 II 期临床试验剂量为 12.5 mg/m²。根据 RECIST 标准评价肿瘤缓解程度, 治疗结束时 13 例患者病情稳定, 2 例患者部分缓解, 临床有效率为 13.3%, 临床受益率为 100%。**结论** M2ES 与 TC 联合并不明显增加化疗的不良反应, M2ES 的 MTD 为 15 mg/m², 推荐 II 期临床试验剂量为 12.5 mg/m²。

关键词: 聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液; 紫杉醇; 卡铂; 非小细胞肺癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)04-0553-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.021

Safety assessment of PEGylated recombinant human endostatin solution for injection combined with TC chemotherapy in phase I clinical study on advanced non-small cell lung cancer

CHEN Peng, LI Kai, LIANG Yan

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, China, 300060

Abstract: Objective To evaluate the tolerance and safety of PEGylated recombinant human endostatin solution for injection (M2ES) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by paclitaxel, carboplatin chemotherapy (TC regimen). **Methods** Cases (23) of patients with advanced NSCLC according to pathological diagnosis were carried into the study. M2ES consisted of four groups: 7.5, 10, 12.5, and 15 mg/m², and each dosage group contained at least three cases of NSCLC patients. On the first day, the patients were administered with paclitaxel, 175(±20%) mg/m², and on the second day, they were administered with carboplatin at AUC=(5±0.5) mg/(mL·min). They were administered with M2ES according to dosages which were set up on the 3, 10, 17 days of administration. The course of treatment was 21 d, lasted for 2 courses. The tolerance and safety of patients were observed, at the same time, the treatment response rate and the clinical benefit rate were calculated. **Results** The most common adverse reactions were leucopenia (82.6%), ECG abnormalities (34.8%), and nausea (21.7%). Dose-limiting toxicity appeared in the 15 mg/m² dosage group, and the performance included one patient with IV-degree rash, one patient with III-degree jaundice and IV-degree transaminase abnormalities. The maximum-tolerated dose (MTD) of M2ES was 15 mg/m². The recommended dosage for phase II clinical trial was 12.5 mg/m². According to RECIST standard to evaluate tumor remission rate, at the end of the treatment, 13 cases of patients were with stable disease, and 2 patients were with partial remission. The clinical effective rate was 13.3%, and the clinical benefit rate was 100%. **Conclusion** The combination therapy of M2ES and TC regimen can be tolerated in advanced NSCLC patients. The MTD of M2ES is

收稿日期: 2013-05-17

作者简介: 陈 鹏, 副主任医师, 医学博士, 研究方向为肺癌研究。Tel: 13702152241 E-mail: chenpengdoc@sina.com

15 mg/m². The recommended dose for phase II clinical trial is 12.5 mg/m².

Key words: PEGylated recombinant human endostatin solution for injection; paclitaxel; carboplatin; non-small cell lung cancer

内皮抑制素是 O'Reilly 等在鼠血管内皮瘤培养物中分离出的一种相对分子质量为 2.0×10^4 的血管生成抑制剂, 具有抗血管生成作用^[1], 重组人血管内皮抑制素是一种在大肠杆菌中表达的用于治疗肿瘤的生物大分子药物^[2], 是一种特异的血管内皮细胞生长抑制因子; 通过抑制肿瘤血管内皮细胞生长, 阻止肿瘤新生血管的形成和肿瘤细胞的扩散, 切断肿瘤细胞血液的供应, 使肿瘤细胞营养缺失而萎缩以至消失而发挥抗肿瘤作用。报道显示重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌耐受性好, 可以提高化疗的有效率, 且安全性良好。

聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液 (PEGylated recombinant human endostatin solution for injection, M2ES), 其有效成分为聚乙二醇重组人血管内皮抑制素, 是经 PEG 单修饰的重组人血管内皮抑制素 (rh-endostatin)。研究显示, 通过 PEG 单一定点修饰, 在不影响药效的前提下, 延长内皮抑制素动物药代半衰期约 7 倍。临床前数据显示, M2ES 有可能实现每周给药一次, 从而减少用量, 可降低病人用药成本和痛苦。由天津医科大学附属肿瘤医院临床药理基地对聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液进行 I 期临床人体耐受性研究, 目的是考察晚期非小细胞肺癌患者对 M2ES 的耐受性, 同时确定人体的最大耐受剂量 (MTD), 以此推荐 II 期临床的试验剂量。

铂类是非小细胞肺癌细胞毒药物治疗的基础, 紫杉醇联合卡铂是目前非小细胞肺癌最常使用的化疗方案之一, 本临床研究中使用该方案具有较好的可行性和代表性。

1 资料与方法

1.1 入组病例选择

入选标准: (1) 经病理学和/或细胞学证实为 III/IV 期的非小细胞肺癌的初治或未用 TC 化疗方案治疗的复治患者。(2) 年龄 18~70 岁, ECOG 评分 0~2, 预期生存期在 3 个月以上。(3) 有明确的可评价病灶 (至少有 1 个单径可测量的病灶, 普通 CT 或 MRI 扫描 ≥ 20 mm, 螺旋 CT 扫描直径 ≥ 10 mm)。(4) 肺、肝、肾功能基本正常, 心电图基本正常。(5) 无手术史和抗肿瘤血管生成抑制剂使用史, 既往未使用过, 或距上次化疗、靶向药物 (如特罗凯)

治疗或靶病灶放疗结束至少 4 周, 蒽环类、亚硝基脲类药物或丝裂霉素治疗结束至少 6 周。(6) 自愿参加临床试验并能够签署知情同意书。

排除标准: 活动性肝炎患者, HBV 或 HCV 血清学检查阳性, HIV 阳性, 患有其他获得性、先天性免疫缺陷疾病; 任何无法控制的临床问题 (如严重的神经、心血管、呼吸、消化等系统疾病); 原发性脑瘤、未控制的脑转移患者或各种精神障碍者; 生物制品过敏史; 妊娠或哺乳期妇女; 目前正在接受其他抗肿瘤疗法、首剂量开始前 4 周内参加了任何临床研究或过去 4 周内靶病灶进行根治性放射治疗的患者; 每周饮酒超过 28 单位酒精 (1 单位: 285 mL 啤酒或 25 mL 烈酒或 1 玻璃杯葡萄酒)、每天过量饮用茶、咖啡饮料 (200 mL 以上) 者; 还原剂类药物使用者、正在接受肝素、丙酮卞羟香豆素以及抗血小板药物治疗者或经常使用镇静、安眠药或其他成瘾性药物者。

自 2009 年 5 月至 2010 年 10 月, 共 23 例患者按入组条件进入本研究。其中男性 13 例, 女性 10 例; 年龄 40~70 岁, 中位年龄 60 岁; ECOG 评分均 ≤ 2 分; 其中肺鳞癌 12 例、腺癌 7 例、腺鳞癌 2 例, 大细胞癌和不能分类的非小细胞癌各 1 例。该临床研究经天津医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审查通过 (E2009051A)。所有参加患者均被详细告知并经充分考虑后签署知情同意书。

1.2 研究药物

M2ES 由北京普罗吉生物科技发展有限公司生产, 为无色透明液体, 规格 15 mg/支, 产品批号 201020401; 紫杉醇由上海施贵宝公司生产, 规格 30 mg/5 mL, 批号 DA57303; 卡铂由上海施贵宝公司生产, 规格 50 mg/15 mL, 批号 WO26853AA。

1.3 研究设计

1.3.1 剂量的确定 剂量限制性毒性 (dose limited toxicity, DLT) 指在研究期间出现下列任何一种与 M2ES 应用可能或很可能相关的 II° 或以上的神经毒性; III° 或以上的血液毒性; III° 或以上的非血液学毒性, 不包括脱发、恶心/呕吐、具有确定原因的发热 (如肿瘤感染) 以及碱性磷酸酶升高。

如果该剂量组中由于安全性原因脱落的受试者数量大于该组设定受试者总数的 30% 时, 则可终止

试验。反之,应逐渐提高剂量、直至得到最大安全剂量为止,该剂量为最大耐受剂量(MTD)。

本研究剂量设计参考前期北京协和医院临床药理中心健康受试者与中山大学肿瘤防治中心肿瘤患者M2ES I期临床试验中期总结(未公开发表)。初始剂量:M2ES共分6个剂量组,依次为7.5、10、12.5、15、30、60 mg/m²。起始剂量拟定为7.5 mg/m²,受试者如无DLT出现,则可开始下一剂量组给药试验。

1.3.2 给药方法 使用紫杉醇和卡铂时均采用国际公认的方法进行预处理和对症治疗,给药方法严格遵循药品说明书的规定。M2ES加入到生理盐水中,配置成给药剂量组设定的剂量,静脉滴注2 h,滴注体积为250 mL,于第3、10、17天给药。

1.3.3 评价标准 监测患者生命体征,观察有无不良反应发生,按NCI-CTCAE 3.0标准对毒副反应进行分级。第6周对试验者进行初步疗效评估,按照实体瘤疗效评价标准RECIST 1.1进行疗效评价。总体疗效分为:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD)。治疗结束,计算客观有效率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR);所有患者每两个治疗周期后评价疗效。

$$\text{ORR}=\text{CR}+\text{PR}$$

$$\text{DCR}=\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}$$

2 结果

2.1 初步疗效观察

本临床研究23例受试患者中,8例不可评价疗效,其中4例中途自动出组,2例因毒性反应未完成治疗计划,2例治疗结束后失访;因此只有15例可进行初步疗效评价,在治疗结束后2~3周进行。根据RECIST的抗肿瘤药物疗效标准,13例患者病情稳定,2例患者部分缓解,客观有效率为13.3%(2/15),疾病控制率为100%。

2.2 不良反应

23例患者中17例完成用药计划,其中2例治疗结束出院后失访;4例患者中途退出试验;2例因出现剂量限制性毒性而中止用药,包括1例IV度皮疹的患者和1例III度黄疸、IV度转氨酶异常的患者。15 mg/m²剂量组中7例患者入组,1例中途退出,其中2例因出现剂量限制性毒性而中止用药,包括1例IV度皮疹的患者和1例III度黄疸、IV度转氨酶异常的患者。所有受试者均纳入毒性评价。

最常见的不良反应为白细胞下降 82.6%(19/23)、心电图异常 34.8%(8/23)、恶心 21.7%(5/23)、疼痛 17.4%(4/23)、转氨酶(ALT)升高 17.4%(4/23)、发热 13%(3/23)、便秘 13%(3/23)、皮疹 13%(3/23)、黄疸 13%(3/23)及血糖升高 13%(3/23),其他不良反应均低于10%,详见表1。

3 讨论

内皮抑制素通过特异性地作用于新生血管的内皮细胞并抑制内皮细胞迁移,同时可诱导其凋亡,从而发挥抗血管生成的作用;另外,还通过调节肿瘤细胞表面血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达及蛋白水解酶的活性,多靶点发挥抗血管生成作用,间接导致肿瘤休眠或退缩^[3]。M2ES有效成分为聚乙二醇重组人血管内皮抑制素,是经PEG单修饰的重组人血管内皮抑制素。重组蛋白PEG化修饰是目前蛋白质药物市场研发的重要发展方向,PEG无毒性、无抗原性,同时具有强生物相容性的蛋白修饰材料。经修饰过的蛋白质被酶解的机会减少,药物半衰期延长、稳定性提高、免疫原性降低,因此,在人体内的保留时间延长,而且蛋白溶解度增加,可以减少药物注射次数,使重组蛋白类药物变成长效制剂^[4-8]。

体外实验表明,M2ES对人微血管内皮细胞(HMEC)的迁移和管腔形成有明显的抑制作用,并且比未修饰的重组人血管内皮抑制素抑制作用更强。体内药效学采用人肿瘤动物模型,分别对胰腺癌、肺癌、肠癌、胃癌、前列腺癌、黑色素瘤的裸鼠移植瘤模型进行实验,以目前市场上的同类药物恩度(重组人血管内皮抑制素)作为阳性对照药。结果表明,M2ES对多种人体肿瘤裸鼠异种移植瘤的生长有明显的抑制作用,抑瘤率在45%~60%,量效关系明显,重现性好。

本临床研究共治疗23例肿瘤患者,患者最常见的不良反应为白细胞下降 82.6%、心电图异常 34.8%、恶心 21.7%、疼痛 17.4%、转氨酶升高 17.4%、发热 13%、便秘 13%、皮疹 13%、黄疸 13%及血糖升高 13%,考虑患者使用方案为M2ES联合TC方案,而常规TC方案化疗最常见的不良反应也是白细胞下降、恶心、转氨酶升高、发热、便秘、黄疸等,疼痛考虑与紫杉醇的神经毒性相关,血糖升高不排除与紫杉醇预防用药中使用激素相关,因此,本研究大部分不良反应考虑由TC方案化疗药物引起。而心电图异常发生率较高,需引起警惕,考虑

表 1 不良反应发生情况

Table 1 Adverse reactions

不良反应	分级	M2ES 剂量/(mg·m ⁻²)				发生率/%
		7.5	10	12.5	15	
白细胞	I	1	3	1	0	82.6
	II	1	1	0	0	
	III	2	1	1	4	
	IV	0	0	1	3	
心电图异常	I	1	2	2	2	34.8
	II	0	0	0	1	
恶心	I	0	1	0	1	21.7
	II	0	1	0	2	
疼痛	I	0	1	0	3	17.4
ALT	I	0	0	1	0	17.4
	II	0	0	0	1	
	III	0	0	0	1	
	IV	0	0	0	1	
发热	I	0	0	0	2	13.0
	II	0	0	0	1	
便秘	I	0	1	0	1	13.0
	II	0	0	0	1	
皮疹	I	0	0	1	1	13.0
	IV	0	0	0	1	
黄疸	II	0	0	0	2	13.0
	III	0	0	0	1	
血糖	I	0	1	1	0	13.0
	II	0	1	0	0	
脱发	I	0	0	1	1	8.7
贫血	I	0	0	0	2	8.7
血尿	I	0	1	1	0	8.7
GGT	I	0	0	1	0	8.7
	II	0	0	1	0	
麻木	I	0	1	0	1	8.7
神经毒性	I	0	0	1	0	4.3
咯血	I	0	0	1	0	4.3
PLT	II	0	0	0	1	4.3
ALP	I	0	0	0	1	4.3
LDH	I	0	0	0	1	4.3
低钙	I	0	0	0	1	4.3

与 M2ES 有一定关联,而相关报道^[9-10]也指出,恩度可能会引起心脏毒性,因此在使用该药时应关注其心脏毒性,在选择患者时尽量排除有心脏基础疾病的患者。总体来说,M2ES 与 TC 联合并不明显

增加化疗的不良反应。临床观察到在 M2ES 使用剂量为 7.5、10、12.5 mg/m² 3 个剂量组中,每周给药一次静脉输注的剂量范围内,患者均可耐受。15 mg/m² 剂量组中 7 例患者入组,1 例中途退出,其

中2例因出现剂量限制性毒性而中止用药,包括1例IV度皮疹的患者和1例III度黄疸、IV度转氨酶异常的患者。患者出现剂量限制性毒性的比率为33.3% (2/6),达到MTD指标,根据以上观察结果和新药临床研究的技术要求,终止剂量爬升,确定M2ES MTD为15 mg/m²,推荐II期临床试验剂量为12.5 mg/m²。

王金万等^[9]报道的III期临床研究显示,M2ES联合NP方案化疗能明显提高晚期非小细胞肺癌患者的总缓解率、中位疾病进展时间和生活质量,且安全性较好。Han等^[10]报道恩度联合TC方案可以提高先前未经治疗的晚期非小细胞肺癌患者的客观有效率,且显示出良好的安全性。本研究23例受试患者中15例可进行初步疗效评价,疾病控制率为100%。研究结果显示,M2ES联合TC方案治疗晚期非小细胞肺癌初步显示出很好的疗效,且M2ES为每周一次输注,较恩度使用方法上有很大改进。

参考文献

- [1] O'Reilly, M.S, Boehm T, Shing Y, *et al.* Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. *Cell*, 1997, 88(2): 277-285.
- [2] 常国栋, 李壮林, 秦加阳, 等. 重组人血管内皮抑制素(rh2Endostatin)大肠杆菌表达体系发酵条件的优化 [J]. *生物工程学报*, 2005, 21: 662-666.
- [3] Li B, Wu X Y, Zhou H, *et al.* Acid-induced unfolding mechanism of recombinant human endostatin [J]. *Biochemistry*, 2004, 43(9): 2550-2557.
- [4] Bowen S, Tare N, Inoue T, *et al.* Relationship between molecule mass and duration of activity of polyethylene glycol conjugated granulocyte colony-stimulating factor mutein [J]. *Exp Hematol*, 1999, 27(3): 425-432.
- [5] Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin: rationale for use in solid tumor [J]. *Drugs*, 1997, 54(suppl 4): 15-21.
- [6] Harrington K J, Mohammadtaghi S, Uster P S, *et al.* Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(2): 243-254.
- [7] Johnston E, Crawford J, Blackwell S, *et al.* Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim inpatients receiving chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(13): 2522-2528.
- [8] Veronese F M. Peptide and protein PEGylation: a review of problems and solutions [J]. *Biomaterials*, 2001, 22(5): 405-417.
- [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期临床试验 [J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283-290.
- [10] Han B, Xiu Q, Wang H, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of paclitaxel-carboplatin alone or with endostar for advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(6): 1104-1109.