

奥曲肽治疗晚期肝胰肿瘤对血清 VEGF 的影响

王榕生, 束永前, 黄普文, 刘凌翔, 顾艳宏, 卢凯华, 殷咏梅, 刘平

王榕生, 束永前, 黄普文, 刘凌翔, 顾艳宏, 卢凯华, 殷咏梅, 刘平, 南京医科大学第一附属医院肿瘤生物治疗中心 江苏省南京市 210029

项目负责人: 王榕生, 210029, 江苏省南京市广州路 300 号, 南京医科大学第一附属医院肿瘤生物治疗中心, wangrongsheng@cscs.org.cn

电话: 025-83957001

收稿日期: 2004-06-24 接受日期: 2004-07-15

摘要

目的: 评价奥曲肽治疗晚期原发性肝癌及胰腺癌的临床受益反应(CBR)及其对肿瘤患者血清 VEGF 的影响, 探讨奥曲肽的抗肿瘤作用机制。

方法: 治疗经组织学或细胞学证实的SSTR(+)晚期原发性肝癌患者12例及胰腺癌患者19例, 使用奥曲肽0.2 mg, sc, q12h, 连续使用直到病情进展或不能耐受治疗为止。综合评估临床受益反应; 并采用人血管内皮生长因子(VEGF)定量ELISA试剂盒统一测定所有患者治疗前及治疗1 mo后血清中 VEGF 浓度, 观察奥曲肽对患者血清中 VEGF 的影响。

结果: 全临床受益反应率为61.3%, VEGF明显下降22例(71.0%), 治疗前为 196.2 ± 88.6 ng/L, 治疗后1 mo为 87.2 ± 57.4 ng/L; 前后比较有非常显著差异($P < 0.01$)。12例肝癌中位生存期12 mo, 19例胰腺癌患者中位生存期10.1 mo。

结论: 本研究提示奥曲肽能明显降低SSTR(+)原发性肝癌及胰腺癌患者血清中 VEGF 的水平, 抑制肿瘤的生长, 使患者获得临床受益反应, 并对中位生存期的提高有所裨益。

王榕生, 束永前, 黄普文, 刘凌翔, 顾艳宏, 卢凯华, 殷咏梅, 刘平. 奥曲肽治疗晚期肝胰肿瘤对血清 VEGF 的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2206-2207 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2206.asp>

0 引言

原发性肝癌及胰腺癌是我国常见的恶性消化道肿瘤, 化疗有效率不高, 大部分患者发现时已是晚期, 生存期短。且大部分患者随疾病进展而伴随严重的疼痛、恶心呕吐、厌食、质量减轻及全身虚弱等症状。近来人们发现生长抑素类药物奥曲肽能够抑制肿瘤细胞增生, 无论在体内或体外均能抑制消化道恶性肿瘤细胞的生长^[1]。2002-09/2004-04 我们采用奥曲肽治疗 SSTR(+)原发性肝癌及胰腺癌患者共31例, 观察临床受益反应及其对患者血清中 VEGF 的影响如下。

1 材料和方法

1.1 材料 不能手术切除或术后复发, 无介入适应证的晚期原发性肝癌和胰腺癌的患者31例, 入组病例有明确的病理、组织学和临床诊断; 通过^{99m}Tc-奥曲肽 iv

后, 用ECT全身扫描进行生长抑素受体检测, SSTR(+); 具有可测量的病灶或可评价的指标; 年龄大于14岁; 一般状况评分 KPS>40分, 预计生存期>3 mo; 血常规、心、肝、肾功能正常; 初治或放、化疗间歇期在1 mo以上者; 患者及家属知情同意。全组31例均有疼痛、恶心呕吐、厌食、体重减轻及全身虚弱等肿瘤相关症状, 男25例, 女6例, 中位年龄63(45-73岁), 其中原发性肝癌12例, 胰腺癌19例。有25例(80.6%)既往接受过一种或一种以上常规治疗(包括手术、介入、化疗及生物治疗等), 其中手术者12例次(38.7%), 介入者8例次(25.8%), 化疗者11例次(35.5%), 生物治疗者3例次(9.7%), 接受2种以上治疗的6例(19.4%), 余3例(9.7%)为初治患者, 31例均属于III、IV期患者, 且患者又拒绝接受常用的治疗方法而入组。

1.2 方法 采用开放式研究, 奥曲肽0.2 mg, sc, q12h。治疗前后详细记录病史, 体格检查及血常规、尿常规、肝肾功能、心电图各1次, 观察临床症状改变及毒副作用, 并详细记录。观察临床受益反应(clinical benefit response, CBR)。疼痛阳性: 疼痛强度降低超过50%, 止痛剂用量减少50%; 阴性: 疼痛程度加重, 止痛剂用量增加; 稳定: 疼痛程度及止痛剂用量无变化。KPS评分阳性: 较治疗前提高20以上; 阴性: 较治疗前降低20以上; 稳定: 治疗前后无明显变化。以上任一项阳性超过4 wk, 其他指标没有持续恶化即归为临床受益者。若CBR主要评估指标即疼痛和KPS评分均处于稳定状态, 则体重增加幅度超过7%持续4 wk也视为阳性。测定中位生存期。毒副作用根据WHO1981年通用标准评价。

SSTR受体的测定用^{99m}Tc^m-Sandostatin 991.6 ± 187.59 MBq, iv后采用ECT(Millennium VG, HAWKEYE GE)行平面及腹部断层显像, 经重建后同时获得匹配的发射-透射图像, 并获得融合图像。由核医学专业医生判断病灶作定性分析。抽取全组中患者于治疗前及治疗1 mo后各抽取静脉血2 mL, 分离成血清后冷藏于-70℃冰箱内, 采用人VEGF定量ELISA试剂盒统一测定。本研究采用双抗体夹心ELISA法, 抗人VEGF单抗包被于酶标板上, 标本和标准品中的VEGF会与单抗结合, 未结合物将被洗去。加入生物素标记的抗人VEGF, 他将与结合在单抗上的人VEGF结合而形成免疫复合物, 辣根过氧化物酶标记的亲合素与生物素结合。加入显色剂, 若反应孔中有VEGF, 将有蓝色出现, 加终止液变黄。在450 nm处测A值, VEGF浓度与A450值之间呈正比, 可通过绘制标准曲线求出标本中VEGF浓度。

统计学处理 采用 SPSS 统计软件进行, 计量资料采用 t 检验。

2 结果

全组 31 例中有 16 例患者的疼痛、恶心呕吐、腹胀、消瘦及全身虚弱等相关症状均有不同程度减轻, 参照 CBR 指标, 临床受益反应率为 61.3%(19/31)。中位生存期原发性肝癌为 12 mo, 胰腺癌为 10.1 mo。治疗后 VEGF 明显下降 22 例(71.0%), 其中肝癌 9 例(75.0%), 胰腺癌 13 例(68.4%)。患者 VEGF 治疗前为 196.2 ± 88.6 ng/L, VEGF 治疗后 1 mo 均值为 87.2 ± 57.4 ng/L; 前后比较有非常显著差异($P < 0.01$)。毒副反应主要表现为 I、II 度的胃肠道反应, 1 例使用了 2 wk 后发生了 II 度的心率失常, 停用后复常。

3 讨论

生长抑素对肿瘤细胞的抑制作用受到人们越来越多的关注, 奥曲肽是体外合成的一种生长抑素 8 肽, 同天然的生长抑素 14 肽相比, 具有作用更强、血浆半衰期长、作用时间更持久、使用方便等优点。近年来大量研究表明生长抑素及其类似物不仅能抑制内分泌肿瘤的增生, 对消化系实体肿瘤亦存在抑制作用^[1], 因而利用生长抑素来治疗消化道肿瘤的研究在近几年来愈来愈受到重视。随着生长抑素受体(SSTR)5个亚型的基因被成功地克隆, 因而对不同 SSTR 受体亚型的分布、作用有了进一步的研究, 这对于阐明 SSTR 与肿瘤的关系问题起了巨大的推动作用^[2]。目前认为奥曲肽的抑癌机制主要有两方面内容: 直接与肿瘤细胞存在生长抑素受体(SSTR)^[3]结合而抑制肿瘤细胞增生这种作用。间接通过抑制促肿瘤生长的激素及细胞因子, 间接抑制肿瘤细胞增生。奥曲肽还能抑制肿瘤血管生成, 减少瘤体血供, 进而抑制肿瘤的生长^[4]。VEGF是目前所知道的最强的促血管生成因子之一, 许多肿瘤可分泌 VEGF, VEGF可诱导肿瘤血管形成。Friess *et al*^[5]进行的一项大

剂量奥曲肽治疗胰腺癌的研究中, 中位生存期从 4 mo 延长至 6 mo, 伴有症状和临床改善。另一项将小剂量奥曲肽和最佳支持治疗进行对比的随机研究^[6]证实奥曲肽对病程有积极作用, 此研究中, 奥曲肽治疗组有显著的生存期优势, 疾病稳定的患者比例也显著高于对照组。还有一个奥曲肽单药治疗原发性肝细胞癌的随机对照试验^[7]。应用radioligand方法证实了肝细胞癌的肝活组织检查中有生长抑素受体。

本研究结果显示生长抑素类似物奥曲肽对晚期原发性肝癌和胰腺癌患者血清中 VEGF 水平有明显影响, 治疗后 VEGF 明显下降 22 例(71.0%), 其中肝癌 9 例(75.0%), 胰腺癌 13 例(68.4%)。患者 VEGF 治疗前为 196.2 ± 88.6 ng/L, VEGF 治疗后 1 mo 为 87.2 ± 57.4 ng/L; 前后比较有非常显著差异($P < 0.01$)。另外, 我们认为检测生长抑素受体有必要性, 我们把 SSTR 检测作为晚期原发性肝癌和胰腺癌对用奥曲肽治疗的筛选指标和对奥曲肽治疗反应的预测指标。总之, 该研究为一种非常有意义的临床探索, 提供了治疗肝癌和胰腺癌的新思路。

4 参考文献

- 1 陈艳珊, 王承党. 生长抑素对消化道肿瘤的调控作用. 世界华人消化杂志 2004;12:184-189
- 2 Davies N, Cooke TG, Jenkins SA. Therapeutic potential of octreotide in the treatment of liver metastases. *Anticancer Drugs* 1996;7(Suppl 1):23-31
- 3 Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:143-152
- 4 Albini A, Florio T, Giunciuglio D. Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. *FASEB J* 1999;13:647-655
- 5 Ebert M, Friess H, Beger HG. Role of octreotide in the treatment of pancreatic cancer. *Digestion* 1995;55(Suppl 1):48-51
- 6 Cascinu S, Del-Ferro G, Catalano G. A randomised trial of octreotide vs best supportive care only in advanced gastrointestinal cancer patients refractory to chemotherapy. *Br J Cancer* 1995;71:97-101
- 7 Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: A randomised controlled study. *Gut* 1998;42:442-447