

二甲双胍对局限性小细胞肺癌同步放化疗预后的影响

李丹明¹, 王 黎², 穆庆霞¹, 孙新臣¹

(¹南京医科大学第一附属医院放射治疗科, 江苏 南京 210029; ²南京市建邺医院内科, 江苏 南京 210019)

[摘要] 目的: 回顾性研究二甲双胍对局限性小细胞肺癌(limited small cell lung cancer, LSCLC)同步放化疗中临床效果的影响。方法: 分析 2011 年 10 月~2014 年 11 月行同步放化疗的 97 例病理确诊的 LSCLC 患者的临床资料, 依据病史分为无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组和糖尿病二甲双胍组, 分析所有患者临床资料及随访结果, 探讨二甲双胍对 LSCLC 同步放化疗临床疗效的影响。结果: 无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组及糖尿病二甲双胍组的中位局部复发时间分别为 9.3 个月(95%CI: 8.1~10.5)、9.8 个月(95%CI: 8.3~11.3)和 10.6 个月(95%CI: 7.4~13.8); 中位远处转移时间分别为 12.7 个月(95%CI: 10.5~14.9)、14.2 个月(95%CI: 11.0~17.4)和 11.5 个月(95%CI: 7.3~15.7); 无进展生存期分别为 11.3 个月(95%CI: 8.0~14.6)、10.5 个月(95%CI: 7.1~13.9)和 10.6 个月(95%CI: 8.8~12.2); 中位总生存期分别为 20.1 个月(95%CI: 15.9~24.3)、18.2 个月(95%CI: 12.5~23.5)和 19.4 个月(95%CI: 16.2~21.8)。3 组患者的 4 项指标之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 二甲双胍的使用与行同步放化疗的伴有糖尿病 LSCLC 患者的局部复发率、总生存率、远处转移率和无进展生存率没有关系。

[关键词] 局限性小细胞肺癌; 二甲双胍; 糖尿病

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)06-841-03

doi: 10.7655/NYDXBNS201500616

局限性小细胞肺癌 (limited small cell lung cancer, LSCLC) 恶性程度高、进展迅速, 其复发率和转移率较高。同步放化疗是 LSCLC 患者的标准治疗^[1]。二甲双胍是临床常用降糖药物, 一些细胞实验、动物实验研究表明, 其对多种类型肿瘤细胞有抑制作用, 还能增强肿瘤对化疗药物的敏感性、逆转化疗药物耐药、提高化疗效果及增强放疗敏感性等作用^[2-3]。另外, 二甲双胍具有潜在增强肿瘤对放疗的敏感性^[4]、抑制肿瘤增殖的作用, 其机制为抑制放射损伤修复、调节细胞周期分布、促进细胞凋亡、抑制肿瘤血管新生、调节活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 等。有关二甲双胍对肺癌发生风险之间关系的研究报道并不一致, 分歧较大, 目前可查到的有关肺癌与二甲双胍的报道主要是非小细胞肺癌, 对于单纯小细胞肺癌的临床报道较少。众所周知, LSCLC 与非小细胞肺癌的生物特性完全不同, 因此, 本研究回顾性分析了 97 例行同期放化疗 LSCLC 患者, 观察了服用二甲双胍组和未服用二甲双胍组对 LSCLC 患者总生存 (overall survival, OS)、无进展生存 (progression-free survival, PFS)、远处转移 (distant metastatic, DM) 和局部复发 (loco-regional recurrence, LRR) 的影响, 以明确二甲双胍在临床中对 LSCLC 同步放化疗效果的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

2011 年 10 月~2014 年 11 月, 南京医科大学第一附属医院放射治疗科收治的 97 例 LSCLC 患者, 其中男 65 例, 女 32 例。发病年龄 37~71 岁, 中位年龄 54.5 岁。所有患者均经细胞学或病理学证实为导管腺癌, Karnofsky 评分(KPS) ≥ 70 分。97 例患者根据其临床情况分为 3 组, 分别为无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组和糖尿病二甲双胍组。患者一般情况如表 1。

1.2 方法

1.2.1 化疗方法

参考文献[5], 患者诱导化疗 2~6 个周期(中位数

表 1 97 例 LSCLC 患者的临床基本情况

Table 1 Clinical characteristics of 97 patients with LSCLC

| 临床特征 | 无糖尿病组 | 糖尿病未用二甲双胍组 | 糖尿病二甲双胍组 | P 值 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| 年龄(岁) | 52.0(39~71) | 55.5(43~67) | 53.0(42~70) | 0.167 |
| 性别(例) | | | | 0.541 |
| 男 | 23 | 17 | 14 | |
| 女 | 18 | 10 | 15 | 0.717 |
| Karnofsky 评分(分) | 80(70~90) | 70(70~100) | 80(70~90) | |
| 同步化疗方案(例) | | | | 0.734 |
| EP 方案 | 36 | 25 | 25 | |
| IP 方案 | 5 | 2 | 4 | |

3个周期),化疗方案包括EP方案:VP-16 100 mg/m²,第1~3天;顺铂 70 mg/m²,第1天,每3周重复。IP方案:伊立替康 60 mg/m²,第1、8、15天;顺铂 70 mg/m²,第1天,每4周重复。所有患者放疗后行巩固化疗,化疗1~4个周期(中位数2个周期)。化疗时间间隔为3~4周。

1.2.2 放疗方法

利用瑞典 ELEKTA 公司的 Precise treatment system 治疗计划系统,在定位 CT 图像上勾画放疗靶区^[3],大体靶区体积(gross target volume, GTV)包括肺部病灶和纵隔肿大淋巴结,在肺窗对 GTV 进行修改。临床靶区(clinical target volume, CTV)在 GTV 基础上外放 0.5 cm,并包括诱导化疗前影像学证实转移的淋巴结所在的整个淋巴引流区,计划靶区(planning target volume, PTV)在 CTV 基础上向各方向均匀外扩 0.5 cm。处方剂量 PTV 为 60 Gy/放疗 30 次,单次剂量为 2.0 Gy。95%PTV 体积接受大于等于其处方剂量。正常器官限量:脊髓最大剂量 <45 Gy;肺 V₂₀<30%(同步化疗 V₂₀<28%),平均肺剂量 <15 Gy;食管 V₃₀<50%;心脏 V₃₀<40%。所有患者采用 IMRT 技术。

1.2.3 随访

通过门诊和电话方式进行随访,末次随访时间为 2014 年 11 月 30 日。OS 时间为疾病确诊至患者死亡或随访截止日的时间间隔,84 例(56.8%)患者出现死亡,中位随访时间为 20.1 个月。计算全部患者及各组 OS、PFS、DM 和 LRR。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,多组间计数资料比较采用卡方检验,计量资料比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,OS、PFS、DM 和 LRR 的比较采用 Kaplan-Meier 的 Log-rank 检验进行统计学检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组远处转移情况的比较

无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组及糖尿病二甲双胍组的 DM 分别为 12.7 个月(95%CI:10.5~14.9)、14.2 个月(95%CI:11.0~17.4)和 11.5 个月(95%CI:7.3~15.7),3 组之间无明显统计学差异($P = 0.946$,图 1A)。

2.2 3组局部复发情况的比较

无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组及糖尿病二甲双胍组的中位 LRR 分别为 9.3 个月(95%CI:

8.1~10.5)、9.8 个月(95%CI:8.3~11.3)和 10.6 个月(95%CI:7.4~13.8),3 组之间无明显统计学差异($P = 0.437$,图 1B)。

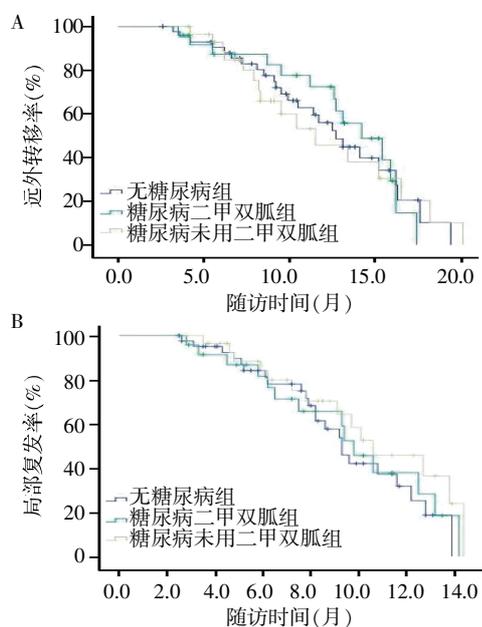


图1 3组患者局部复发率及远处转移率

2.3 3组总生存率的比较

无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组及糖尿病二甲双胍组的中位 OS 时间分别为 20.1 个月(95%CI:15.9~24.3)、18.2 个月(95%CI:12.5~23.5)和 19.4 个月(95%CI:16.2~21.8),3 组之间无明显统计学差异($P = 0.877$,图 2A)。

2.4 3组无进展生存率的比较

无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组及糖尿病二甲双胍组的中位 PFS 时间分别为 11.3 个月(95%CI:8.0~14.6)、10.5 个月(95%CI:7.1~13.9)和 10.6 个月(95%CI:8.8~12.2),3 组之间无明显统计学差异($P = 0.875$,图 2B)。

3 讨论

相比大多数放疗增敏剂及分子靶向药物,二甲双胍安全、价廉、不良反应较少,对人体正常细胞没有作用,因此患者对其耐受性好,这些特性使其有可能成为放射增敏剂而运用于临床。Birsoy 等^[6]对 13 种利用葡萄糖缺陷和线粒体 DNA 突变的细胞系进行了假设测试。结果发现与对照组相比,这些对低葡萄糖敏感 5~20 倍的细胞对于苯乙双胍(比二甲双胍更有效的双胍类药物)更为敏感。随后在移植低葡萄糖敏感癌细胞衍生肿瘤的小鼠中发现苯乙双胍抑制了肿瘤生长。他们认为可以利用线粒体

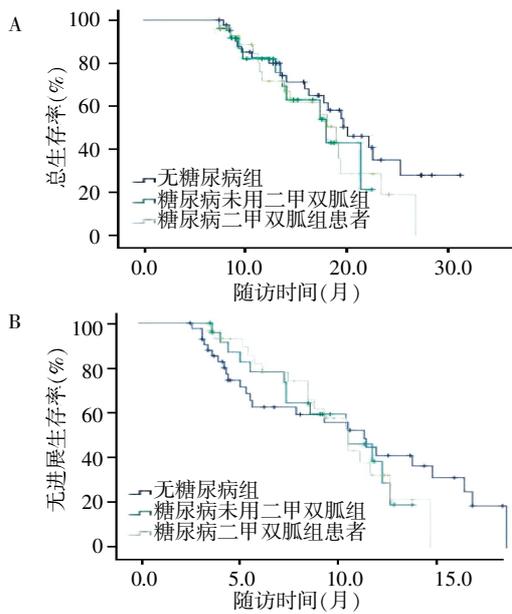


图 2 3 组患者总生存率曲线和无进展生存率曲线

DNA 突变和葡萄糖输入缺陷作为双胍类敏感性的生物标记物,从而确定癌症患者是否有可能从这些药物中获益。

包括二甲双胍和苯乙双胍在内的药物通过影响线粒体对癌细胞发挥直接细胞毒性效应。Hsieh 等^[7]在台湾人中发现 2 型糖尿病患者发生乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、肝癌和胰腺癌的风险增大,服用胰岛素和磺脲类降糖药物比服用二甲双胍的患者更可能发生结肠癌和肝癌。Libby 等^[8]的研究结果显示,在服用二甲双胍的 4 085 例糖尿病患者中肿瘤发生率为 7.3%,而在未服用二甲双胍的 4 085 例对照人群中发生率为 11.6%,中位发生肿瘤时间分别为 3.5 和 2.6 年,两者之间存在明显差异。肿瘤未调整风险率是 0.46(95%CI:0.40~0.53),对性别、年龄、体质指数、吸烟和药物使用情况进行调整后,服用二甲双胍组肿瘤发生率明显降低(RR=0.63, 95%CI:0.53~0.75)。王爱萍等^[9]发现 2 型糖尿病患者发生恶性肿瘤的危险性与年龄、性别的相关性较强;糖尿病至肿瘤病程的长短以及各类型肿瘤的特点决定了临床不同时期的筛查重点;二甲双胍可能会有效降低恶性肿瘤的患病率。

而有关二甲双胍对肺癌发生风险之间关系的研究报道并不一致。Mazzone 等^[10]在 93 939 例糖尿病患者中发现有 522 肺癌患者,而配对组使用二甲双胍和(或)胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)的比例更高,使用时间更长。值得注意的是,在这些肺癌患者中,单独服用二甲双胍与联合服用二甲双胍和 TZDs 的肿瘤类型不同,而且

更可能出现远处转移,生存期更短。Smiechowski 等^[11]研究发现使用口服降糖药(oral hypoglycemic agents, OHAs)的 115 923 例人群中,有 1 061 例在随访期间被诊断为肺癌(每年 2.0‰),二甲双胍的使用与肺癌发生风险的降低无关(RR=0.94, 95% CI:0.76~1.17)。据此作者认为在其他研究中有关风险降低的报道可能是由于方法学缺陷引起的偏差。

Zhang 等^[12]对 2009~2013 年涉及 4 个队列研究和 2 个病例对照研究、共 566 435 例患者的 Meta 分析表明:二甲双胍的使用明显降低了肺癌(RR=0.71, 95%CI:0.55~0.95, P=0.02)及呼吸系统其他肿瘤发生的风 险(RR=0.85, 95%CI:0.75~0.96, P=0.01),但该研究存在中等的异质性(I² > 50%),主要异质性为肿瘤原发部位和吸烟,吸烟调整前的相对风险是调整后的 1.16 倍。

本研究结果表明,从无糖尿病组、糖尿病未用二甲双胍组及糖尿病二甲双胍组的 LRR、DM、PFS 和 OS 的结果来看,没有发现二甲双胍对 LSCLC 患者的上述指标产生明显影响,3 组之间的曲线几乎完全一致。笔者认为本研究存在以下几个方面的缺陷:首先此次研究对象的样本例数过少,特别是作为试验组的糖尿病二甲双胍组患者人数仅有 29 例;其次患者服用二甲双胍的剂量、时间没有统一的标准;另外随访时间过短是影响结果的一个重要因素,最长的随访时间仅有 31.2 个月。

综上所述,二甲双胍对提高 LSCLC 的同步化疗效果没有作用,以前的有关报道可能存在偏倚,还需进一步分层分析,特别是将非小细胞肺癌和小细胞肺癌分开进行研究。

[参考文献]

- [1] Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1):78-98
- [2] 郑文亭, 兰玲, 钱玮, 等. 降糖药二甲双胍对甲状腺未分化癌细胞增殖及凋亡的作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2014, 34(4):442-445
- [3] 皇甫建林, 马向华, 卢珊, 等. 胰岛素及其类似物单独或联合二甲双胍对人乳腺癌细胞系(MCF-7)增殖的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2012, 32(7):923-927
- [4] 李海文, 徐祖敏, 余忠华. 二甲双胍在肿瘤放射增敏治疗中研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(4):315-317
- [5] 刘维帅, 赵路军, 关勇, 等. 局限期小细胞肺癌诱导化疗疗效与放疗时机的关系探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(1):73-77

(下转第 848 页)