

## 重组人血管内皮抑制素超说明书用药专家共识

重组人血管内皮抑制素超说明书用药编写专家组

关键词：重组人血管内皮抑制素；超说明书用药；专家共识

中图分类号：R969.3

文献标志码：A

文章编号：1007-7693(2020)14-1665-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.001

引用本文：重组人血管内皮抑制素超说明书用药编写专家组. 重组人血管内皮抑制素超说明书用药专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1665-1673.

超说明书用药又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”，是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法。由于说明书的修改审批程序复杂耗时，因此说明书的更新存在滞后性。而对于一、二线标准治疗晚期肿瘤进展患者，则存在标准治疗方案匮乏的情况，加之肿瘤治疗药物研究进展较快，超说明书用药是临床常见的情况。然而，临床仍存在许多循证依据不足的超说明书用药，因此，整理超说明书用药的循证依据对于判断临床超说明书用药的合理性具有参考意义。

靶向抗血管生成药物在全球被广泛批准用于治疗各种肿瘤。此类药物主要通过抑制形成血管的内皮细胞迁移而抑制肿瘤新生血管的生成。国内批准临床应用的靶向抗血管生成药物包括贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑制素、索拉非尼、阿帕替尼、安罗替尼等。其中重组人血管内皮抑制素是我国第一个自主研发上市的静脉用抗血管生成靶向药物，原国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准的适应证为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)，但临床超适应证使用普遍。为更合理使用本药提供循证参考，本共识基于国内外药品说明书、已发表的文献证据、指南与专家共识，对重组人血管内皮抑制素的循证证据进行总结评价，为重组人血管内皮抑制素的超说明书应用提供参考。

### 1 药物简介

本药为血管生成抑制药，通过抑制形成血管的内皮细胞迁移而抑制肿瘤新生血管的生成，阻断肿瘤细胞的营养供给，从而抑制肿瘤增殖或转

移。上市时间为2005年9月12日。

### 2 说明书批准的适应证及用法用量

联合长春瑞滨加顺铂(avelblin and cisplatin, NP)化疗方案用于治疗初治或复治的III/IV期NSCLC患者<sup>[1]</sup>。用法用量：每次给予 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  ( $1.2 \times 10^5 \text{ U} \cdot \text{m}^{-2}$ )，每日1次，连续给药14 d，休息7 d，再继续下一周期治疗。通常可进行2~4个周期的治疗。临用时加入500 mL生理盐水中，匀速静脉点滴，滴注时间3~4 h。与NP化疗方案联合给药时，本品每天给药1次。

### 3 共识制定流程

本共识执笔作者检索已发表的临床研究证据、指南与专家共识，整理出共识初稿；之后经过4轮专家组会议讨论和修改共识初稿，并最终确定本共识。

检索策略：检索Pubmed、知网、万方数据库。在Pubmed使用的检索式为(endostar[Title/Abstract]) OR (endostatin[Title/Abstract])，在万方和知网使用的检索式为(标题：“恩度”或“重组人血管内皮抑制素”或“重组人血管内皮抑素”)，主题选“临床研究”或“近期疗效”或“临床疗效”。检索时间范围为开库至2020年1月。Pubmed中检索得到并最终纳入的文献资料包括所有前瞻性临床研究(I期除外)、meta分析和系统评价，未纳入回顾性研究。知网与万方数据库纳入的文献资料包括II期和III期的临床研究，发表在中华系列杂志上的meta分析。详见检索流程图1。此外，检索所有的中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南以及专家共识，并对指南与共识中的参考文献进行二次检索与筛选纳入，对纳入的文献进行证据级别评价，评价标准参考CSCO指南采用标准，具体见表1~2。

表 1 证据类别评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria of evidence category

类别	水平	来源	专家共识度
1A类	高	严谨的 meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识(支持意见≥80%)
1B类	高	严谨的 meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识, 但争议小(支持意见 60%~80%)
2A类	稍低	一般质量的 meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	一致共识(支持意见≥80%)
2B类	稍低	一般质量的 meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	基本一致共识, 但争议小(支持意见 60%~80%)
3类	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大(支持意见<60%)

表 2 证据推荐等级和标准

Tab. 2 Evaluation criteria and recommended evidence level

推荐等级	标准
I级推荐	1A类证据和部分 2A类证据 一般情况下, 将 1A类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A类证据作为I级推荐
II级推荐	1B类证据和部分 2A类证据 将 1B类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A类证据作为II级推荐
III级推荐	2B类证据和 3类证据 对于正在探索的诊治手段, 虽然缺乏强有力的循证医学证据, 但是专家组具有一致共识的, 可以作为III级推荐供医疗人员参考
不推荐/反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的, 甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术, 专家组具有一致共识的, 应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

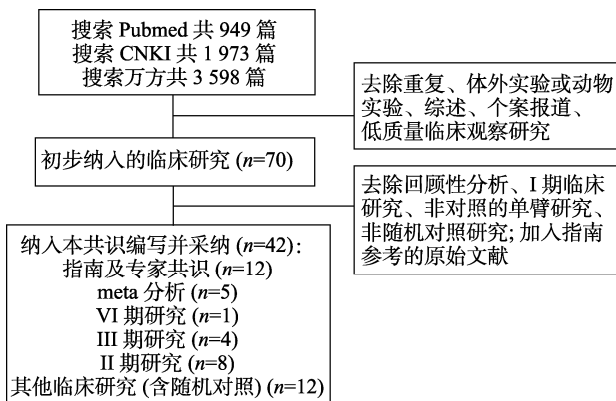


图 1 检索流程图

Fig. 1 Flow chart of trial selection process

## 4 超适应证用药推荐意见

### 4.1 NSCLC

4.1.1 推荐意见 1 推荐重组人血管内皮抑制素联合含铂双药化疗用于晚期 NSCLC 一线治疗。

重组人血管内皮抑制素在 NSCLC 中最重要的研究为一项随机、双盲、对照、多中心临床研究<sup>[2-3]</sup>, 入组 493 例患者, 该研究奠定了本药联合 NP 化疗方案用于治疗初治或复治的 III/IV 期 NSCLC 患者的地位, 也是最终 CFDA 批准的适应证。此外, 上市后开展的单臂、开放性、大样本、多中心的 IV 期临床研究评估了重组人血管内皮抑制素联合 4 种常用的含铂化疗方案治疗晚期 NSCLC 的临床疗效与安全性, 该研究共入组 2 725 例 III/IV 期 NSCLC 患者, 最终结果显示中位疾病

进展期(time to progression, TTP)为 7.4 个月, 中位总生存期(overall survival, OS)为 17.6 个月, 1 年和 2 年生存率分别为 63.7%和 39.8%<sup>[4]</sup>。除此以外, 多项 meta 分析显示重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期 NSCLC 具有较高的客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR), 并能延长疾病进展时间, 改善生活质量<sup>[5-7]</sup>; 多项专家共识推荐重组人血管内皮抑制素联合含铂双药化疗一线用于治疗晚期 NSCLC<sup>[8-11]</sup>。

联合吉西他滨加顺铂(gemcitabine and cisplatin, GP)化疗方案(证据级别: 2B, 推荐等级 III 级): 一项随机对照 II 期研究中, 共纳入 69 例患者, 评估了重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案对比单用 GP 方案在晚期 NSCLC 一线治疗中的作用。该研究入组了初治为 IIIB 至 IV 期 NSCLC 的未接受化疗的患者, 结果显示联合组相比单纯化疗组的 ORR 分别为 37.5%和 28.6%, 中位生存时间分别为 12.4 个月和 9.8 个月, 一年生存率分别为 51.6%和 38.7%<sup>[12]</sup>。此外, 国内的一项 meta 分析研究共纳入 6 篇中文的临床随机对照研究, 275 例样本, 结果也提示重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案治疗 NSCLC 能提高总有效率和 DCR<sup>[13]</sup>。

联合化疗用于老年晚期 NSCLC 患者(证据级别: 2B, 推荐等级 III 级): 一项随机对照临床研究, 共纳入 118 例患者, 评估了重组人血管内皮抑制

素联合吉西他滨一线化疗用于老年晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。结果显示, 联合治疗可显著提高患者中位 PFS(4.0 和 3.7 个月,  $P=0.027$ )和 DCR(75.8%和 57.9%,  $P=0.031$ ), 但 ORR(17.7%和 10.7%,  $P=0.278$ )和中位 OS(9.1 和 8.5 个月,  $P=0.418$ )无显著差异, 2 组安全性无显著差异<sup>[14]</sup>。此外, 之前发表的重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案的 III 期临床研究亚组分析结果也显示 >60 岁人群联合组更为获益, ORR、中位 TTP 和 OS 显著延长<sup>[2-3]</sup>, 提示化疗联合重组人血管内皮抑制素是老年晚期 NSCLC 患者一线治疗的可选方案。

联合紫杉醇加卡铂(taxol and carboplatin, TC)方案一线治疗晚期 NSCLC<sup>[15]</sup>(证据级别: 2B, 推荐等级 III 级): 一项多中心随机双盲安慰剂对照研究, 共入组 126 例晚期初治 NSCLC 患者, 评估紫杉醇、卡铂联合或不联合重组人血管内皮抑制素的疗效、生活质量及安全性, 结果显示联合组相比对照组 24 周的无进展生存率分别为 78.3%和 58.8%( $P=0.017$ ), 疾病进展风险比为 0.35(95%置信区间 0.13~0.90,  $P=0.030$ )。但 2 组之间的中位 TTP 与中位 OS 差异无统计学意义, 2 组间不良反应差异也无统计学意义。

联合长春瑞滨/顺铂用于 IV 期无驱动基因、非鳞状 NSCLC 的维持治疗<sup>[16]</sup>(证据级别: 2B, 推荐等级 II 级): CSCO 指南推荐在 IV 期无驱动基因、非鳞状 NSCLC PS 评分 0~1 分患者中采用重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨/顺铂用于维持治疗。

**4.1.2 推荐意见 2** 推荐重组人血管内皮抑制素联合化疗方案用于 III 期驱动基因阴性或不详的非鳞状 NSCLC。

联合化疗用于 III 期驱动基因阴性或不详的非鳞状 NSCLC(证据级别: 3, 推荐等级 III 级): 基于贝伐珠单抗临床研究的证据, 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)推荐贝伐珠单抗或重组人血管内皮抑制素联合化疗用于 III 期驱动基因阴性或不详的非鳞状 NSCLC 的治疗及维持治疗<sup>[17]</sup>。

## 4.2 黑色素瘤

推荐意见 3: 推荐重组人血管内皮抑制素联合化疗方案用于晚期恶性黑色素瘤。

联合达卡巴嗪/替莫唑胺化疗用于无脑转移的转移性或不可切除的 III/IV 患者晚期皮肤黑色素瘤(证据级别: 2A, 推荐等级 I 级), 联合达卡巴嗪或联合紫杉醇/白蛋白紫杉醇±铂类用于有脑转移的

转移性或不可切除的 III/IV 患者晚期皮肤黑色素瘤(证据级别: 2A, 推荐等级 II 级): 2 项 II 期研究(一项单臂, 一项随机、双盲、安慰剂对照研究)支持重组人血管内皮抑制素联合达卡巴嗪/替莫唑胺用于晚期恶性黑色素瘤治疗具有临床获益<sup>[18-19]</sup>, 基于这些证据, 2019 年 CSCO 黑色素瘤诊疗指南推荐化疗联合抗血管生成药物用于 III/IV 期皮肤黑色素瘤, 其中对于无脑转移的 III/IV 患者为 I 级推荐, 对于有脑转移的 III/IV 患者晚期皮肤黑色素瘤为 II 级推荐<sup>[20]</sup>。

联合化疗用于不可手术切除的 I~III 期黏膜黑色素瘤(头颈部: III 期~IV B 期)和 IV 期黏膜黑色素瘤(证据级别: 2A, 推荐等级 I 级): 基于 2018 年 ESMO 大会公布的中国回顾性研究结果<sup>[21]</sup>, 2019 年 CSCO 黑色素瘤诊疗指南推荐重组人血管内皮抑制素与化疗联合用于不可手术切除的 I~III 期黏膜黑色素瘤(头颈部: III 期~IV B 期)和 IV 期黏膜黑色素瘤<sup>[20]</sup>。中国头颈黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识亦推荐重组人血管内皮抑制素联合达卡巴嗪治疗无法手术的 IIIc 期或 IV 期头颈部黏膜黑色素瘤<sup>[22]</sup>。

联合化疗用于晚期眼部黑色素瘤(证据级别: 2B, 推荐等级 II 级): 基于 2019 年 CSCO 黑色素瘤诊疗指南, 推荐重组人血管内皮抑制素与化疗联合用于 IV 期眼部葡萄膜黑色素瘤<sup>[20]</sup>。

## 4.3 骨肉瘤和软组织肉瘤

推荐意见 4: 推荐重组人血管内皮抑制素联合化疗用于骨肉瘤和软组织肉瘤。

骨肉瘤和软组织肉瘤(证据级别 2B, 推荐等级 III 级): 一项入组 116 例的临床研究显示, 术前给予重组人血管内皮抑制素不影响骨肉瘤患者总生存率, 但可增加无事件生存率, 减少转移的发生<sup>[23]</sup>; 另一项研究显示重组人血管内皮抑制素联合化疗相比单纯化疗可以提高 II 期骨肉瘤的无远处转移生存率和无进展生存率<sup>[24]</sup>。2017 年发表的一项小样本临床研究共纳入 47 例 VI 期骨和软组织肉瘤患者, 评估重组人血管内皮抑制素联合化疗在转移性肉瘤中的作用, 结果显示联合组相比单纯化疗组可显著提高中位 PFS(8.6 个月对比 4.4 个月)和临床获益缓解率(47.8%对比 16.7%), 但 2 组之间的中位 OS 和 ORR 没有显著差异<sup>[25]</sup>。已报道的 meta 分析显示, 在合并 9 项小样本研究, 共 839 例患者后, 研究结果显示重组人血管内皮抑制素联合

化疗相比单纯化疗治疗骨和软组织肉瘤可显著改善临床疗效,但需要更多高质量、大样本的临床对照研究来证实结论<sup>[26]</sup>。因此,2018年CSCO经典型骨肉瘤诊疗指南推荐重组人血管内皮抑制素可用于骨肉瘤的治疗<sup>[27]</sup>。

#### 4.4 鼻咽癌

推荐意见 5: 推荐重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨/顺铂化疗用于转移性鼻咽癌治疗。

联合 GP 方案用于转移性鼻咽癌治疗(证据级别: 3, 推荐等级 III 级): 2013 年发表的一项单臂 II 期研究评估了重组人血管内皮抑制素联合 GP 方案对转移性鼻咽癌患者的疗效与安全性。该研究共入组 28 例患者,结果显示中位 PFS 为 19.4 月<sup>[28]</sup>。该研究在 2018 年发表了更新的数据,最终入组 72 例,ORR 为 77.8%,中位 PFS 与中位 OS 分别为 12 与 19.5 个月<sup>[29]</sup>。基于此项研究,《复发鼻咽癌治疗专家共识》与《转移性鼻咽癌治疗专家共识》推荐重组人血管内皮抑制素联合化疗用于转移性鼻咽癌的治疗<sup>[30-31]</sup>。

#### 4.5 乳腺癌

推荐意见 6: 推荐重组人血管内皮抑制素联合多西他赛和表柔比星化疗用于乳腺癌患者的新辅助治疗。

联合多西他赛和表柔比星作为乳腺癌患者的新辅助治疗(证据级别: 1B, 推荐等级 II 级): 分别有一项 II 期和一项 III 期研究显示重组人血管内皮抑制素联合多西他赛和表柔比星用于乳腺癌患者的新辅助治疗的疗效与安全性<sup>[32-33]</sup>。但鉴于乳腺癌新辅助治疗中的众多标准方案,建议重组人血管内皮抑制素的选择应在其他标准治疗不可及的情况下选用。

#### 4.6 食管癌

推荐意见 7: 推荐重组人血管内皮抑制素联合奥沙利铂同步放疗治疗不可手术切除的食管鳞癌。

联合奥沙利铂同步放疗治疗不可手术切除的食管鳞癌(证据级别: 3, 推荐等级 III 级): 一项前瞻性、单臂、II 期小样本临床研究共入组 37 例不可手术食管鳞癌受试者,结果显示重组人血管内皮抑制素联合奥沙利铂同步放疗治疗不可手术切除的食管鳞癌的 ORR 为 83.8%,中位 OS 和 PFS 分别为 18.5 个月(95%CI: 10.6~26.4)和 11.5 个月(95%CI: 7.6~15.4)<sup>[34]</sup>。

#### 4.7 恶性胸腔积液与腹腔积液

推荐意见 8: 推荐重组人血管内皮抑制素单药或联合化疗用于恶性胸腹腔积液治疗(证据级别: 1A, 推荐等级 I 级)。

2017 年国内发表了一项前瞻性、随机对照、全国多中心 III 期临床研究探讨了腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的有效性和安全性。研究分为重组人血管内皮抑制素单药组、顺铂单药组与两药联合组,结果显示联合组拥有更高的 ORR,联合组的 ORR 为 63%,重组人血管内皮抑制素单药组为 48.51%,顺铂单药组为 46.39%( $P=0.0373$ )<sup>[35]</sup>。另一项随机对照研究也证实了重组人血管内皮抑制素联合顺铂/培美曲塞治疗老年晚期肺腺癌患者恶性胸腔积液的疗效<sup>[36]</sup>。此外,有 4 项 meta 分析结果肯定了重组人血管内皮抑制素在胸腔灌注<sup>[37-39]</sup>与腹腔灌注<sup>[40]</sup>治疗中的疗效。在《中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.V1.1)》中提到重组人血管内皮抑制素可作为体腔灌注热疗的常用药物<sup>[41]</sup>。

4.8 证据级别较低或阴性证据,不作为常规推荐使用的适应证

在共识的编写中,发现一些肿瘤如消化道肿瘤中有一些小样本研究或阴性研究的发表,经专家讨论认为基于目前的证据级别及临床标准方案的可选择性,一般情况下在这些适应证中不作常规推荐,但个别患者或未线患者除外,具体如下:

同步放化疗用于 NSCLC: 有 5 项研究评估了重组人内皮抑制素同步放化疗用于 NSCLC 的研究,其中 2 项研究结果为阴性<sup>[42-43]</sup>,3 项为单臂研究<sup>[44-46]</sup>,考虑到研究证据级别较低(3 类),目前临床不常规使用,因此不作为常规推荐使用的适应证。

联合 NP 化疗方案用于 NSCLC 的新辅助化疗: 有一项随机、对照、开放标签小样本临床研究评估了重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗 IIIA 期(N2)NSCLC 的安全性和有效性<sup>[47]</sup>,由于这项研究样本量小(30 例),研究结果认为中位 DFS 和 OS 没有差异,因此,目前重组人血管内皮抑制素不推荐用于新辅助治疗。

联合含铂双药用于 NSCLC 患者术后早期辅助治疗<sup>[48]</sup>: 重组人血管内皮抑制素联合含铂双药方案在 NSCLC 的术后早期辅助治疗中有一项小样本随机对照研究,结果显示联合组相对对照组

中位 PFS 延长。但由于贝伐珠单抗联合化疗用于 NSCLC 术后辅助的 III 期临床研究取得了阴性的结果,目前临床普遍认为化疗联合抗血管生成药物不推荐用于术后早期辅助治疗。

重组人血管内皮抑制素联合化疗用于小细胞肺癌治疗:在小细胞肺癌中有 2 项临床研究报告,其中一项为阴性结果<sup>[49]</sup>,而另一项研究为小样本单臂研究<sup>[50]</sup>,基于以上证据与临床专家意见,不推荐重组人血管内皮抑制素联合化疗用于小细胞肺癌治疗。

联合经导管动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)用于原发性肝癌治疗:尽管重组人血管内皮抑制素在联合 TACE 用于原发性肝癌治疗中有 2 项 meta 分析报道<sup>[51-52]</sup>,但 meta 分析纳入的研究均为小样本低质量研究,目前重组人血管内皮抑制素在临床实际应用也不广泛,基于有更高标准的质量方案推荐用于原发性肝癌的治疗,本共识不推荐重组人血管内皮抑制素联合 TACE 用于原发性肝癌的治疗。

联合化疗用于晚期结直肠癌:尽管一项 meta 分析显示<sup>[53]</sup>,与单纯化疗组相比,重组人血管内皮抑制素联合化疗组的疗效具有一定优势,但该项 meta 分析纳入的研究均为小样本研究,考虑到目前晚期结直肠癌应用具有更标准的治疗方案推荐,因此,临床专家一致认为不支持推荐重组人血管内皮抑制素联合化疗用于晚期结直肠癌的治疗。

联合 SOX 方案用于晚期胃癌:目前有 2 项随机对照研究评估了重组人血管内皮抑制素联合 SOX 方案对于晚期胃癌的疗效与安全性,结果提示联合重组人血管内皮抑制素具有一定疗效<sup>[54-55]</sup>,但同类抗血管生成药物贝伐珠单抗与雷莫芦单抗在胃癌中的研究提示对总生存无获益,鉴于晚期胃癌一线有更标准的治疗方案,因此目前重组人血管内皮抑制素联合化疗用于晚期胃癌治疗证据等级及推荐级别不足。

其他肿瘤:胰腺神经内分泌瘤中有一篇 II 期研究报告<sup>[56]</sup>,但由于病例数只有 14 例,样本量过小,因此未纳入本共识推荐中。此外,妇科肿瘤(宫颈癌<sup>[57]</sup>、卵巢癌<sup>[58-59]</sup>)、神经内分泌肿瘤<sup>[60]</sup>中有一定的研究报告,但这些研究或是小样本临床研究,或是观察的结局指标[如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平],或研究质量较低,或结局为阴性,因此以上研究

均未纳入本共识中推荐范围。

## 5 超用法用量推荐意见

推荐意见 9:  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  持续静脉泵注代替静脉滴注(证据级别 3, 推荐等级 III 级)。

张力教授团队做过一项重组人血管内皮抑制素持续静脉泵注的 I 期药动学研究,结论是重组人血管内皮抑制素  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  静脉泵注与 3 h 静脉注射的 AUC 0~120 h 是相似的。基于此证据,可考虑推荐重组人血管内皮抑制素  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  持续静脉泵注代替每日 3 h 静脉滴注<sup>[61]</sup>。

此外,联合依托泊苷加顺铂(etoposide and cisplatin, EP)方案同期放化疗用于不可切除 III 期 NSCLC 研究中,重组人血管内皮抑制素的用法为  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot (24 \text{ h})^{-1} \times 120 \text{ h}$  持续静脉泵注<sup>[62]</sup>。该研究为一项 II 期单臂研究,共入组 73 例患者,结果显示依从性与耐受性良好。然而该研究设计存在一定不足,该研究为单臂研究,EP 方案并不是 NSCLC 的常规化疗方案,也未将持续静脉泵注与静脉滴注进行疗效与耐受性的对比。因此,目前为止  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  持续静脉泵注代替静脉滴注用法证据级别仍然较低,也无  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  持续静脉泵注 7 d 代替持续静脉滴注 14 d 的证据。

## 6 超说明书用药使用条件

尽管本共识列举了重组人血管内皮抑制素说明书以外的有循证依据的适应证,但医疗机构的超说明书用药仍应在结合患者病情认为临床确有需要,又无合理的可替代药物,且充分权衡利弊后使用。此外,超说明书用药应获得患者的知情同意,由医师申请,医务科与药剂科审核并经药事管理与药物治疗学委员会、医院伦理委员会审批并备案后方可使用。

## 7 不良反应管理

本共识编写以重组人血管内皮抑制素超适应证用药为主,不良反应和处置措施与说明书适应证一致。重组人血管内皮抑制素常见不良反应为心脏不良反应、消化系统反应及皮肤及附件反应,多为轻微。

## 8 总结

重组人血管内皮抑制素是国产的血管生成抑制类药品,因此本共识检索到的指南及研究主要是国内开展的。结合目前的临床研究证据、指南与专家意见,推荐重组人血管内皮抑制素的适用范围可包含 NSCLC 的一线治疗、晚期恶性黑色素

瘤、骨肉瘤和软组织肉瘤、转移性鼻咽癌、乳腺癌的新辅助治疗、食管癌及用于恶性胸腔积液治疗。对于 NSCLC 患者术后辅助治疗与新辅助治疗、小细胞肺癌治疗及胰腺神经内分泌瘤、妇科肿瘤、晚期胃癌、原发性肝癌、晚期结直肠癌等

肿瘤, 尽管有一些小样本的研究, 但研究质量不高, 且有各自的标准治疗方案, 因此在常规情况下不作推荐, 只在晚期患者三线以上治疗中可考虑选择使用。重组人血管内皮抑制素超说明书用药总体推荐意见见表 3。

**表 3** 重组人血管内皮抑制素超说明书用药总表  
**Tab. 3** Summary off-label use table of rh-endostatin

序号	适应症	超说明书内容	依据来源	证据级别	推荐等级
1	NSCLC 联合化疗用于晚期 NSCLC 治疗 <sup>[5-11, 13]</sup> 联合 GP <sup>[12]</sup> 联合 TC <sup>[15]</sup> 老年 NSCLC <sup>[2, 3, 14]</sup> IV期无驱动基因、非鳞状 NSCLC 的一线治疗 <sup>[16]</sup> 同步放化疗(含 EP <sup>1)</sup> 方案用于III期 NSCLC <sup>[45-46]</sup>		临床研究、meta 分析、 专家共识	联合 GP、TC、老年、VI期: 2B 同步放化疗: 3	联合 GP、TC、老年、 同步放化疗: III VI期: II <sup>3)</sup>
2	恶性黑色素瘤 与化疗联合用于晚期皮肤黑色素瘤 <sup>[18-20]</sup> 与化疗联合用于不可手术切除的I-III期黏膜黑色素瘤(头颈部: III期-IV B 期)和IV期黏膜黑色素瘤 <sup>[20-22]</sup> 与化疗联合用于晚期眼部葡萄膜黑色素瘤 IV 期 <sup>[20]</sup>		CSCO 指南、临床研究、 专家共识 CSCO 指南、临床研究	2A 2A	无脑转移: I 脑转移: II I
3	骨肉瘤 联合化疗用于骨和软组织肉瘤 <sup>[23-27]</sup>		CSCO 指南、临床研究 meta 分析	2B	III
4	鼻咽癌 转移性鼻咽癌 <sup>[28-31, 63]</sup>		专家共识 临床研究	3	III
5	乳腺癌 联合多西他赛和表柔比星用于晚期一线新辅助治疗 <sup>[32-33]</sup>		临床研究	1B	II
6	食管癌 联合奥沙利铂同步放疗治疗不可手术切除的食管鳞癌		临床研究	3	III
7	胸腔积液 <sup>2)</sup> 单药或联合化疗药物灌注治疗恶性胸腔积液 <sup>[10, 35-40]</sup> 胸腔积液 <sup>[10, 35-40]</sup> 体腔灌注热疗 <sup>[53]</sup>		专家共识、临床研究、meta 分析 指南	1A 3	I III
8	- 泵注 <sup>[61]</sup>		临床研究	3	III

注: <sup>1)</sup>联合 EP 时原文献用法用量为: 7.5 mg·m<sup>-2</sup>·(24 h)<sup>-1</sup>×120 h(持续静脉输注), 14 d 一个周期; <sup>2)</sup>单药或联合化疗药物灌注治疗恶性胸腔积液时用法用量: 每次 45 mg 胸腔内注入, 第 1, 4, 7 天连用 3 次为 1 个疗程; 腹腔灌注治疗腹腔积液时用法用量: 每次 60 mg 腹腔内注入, 第 1, 4, 7 天连用 3 次为 1 个疗程; <sup>3)</sup>推荐等级与证据等级与判断不符之处参考原 CSCO 指南的推荐等级。

Note: <sup>1)</sup>The usage and dosage of rh-endostar when combined with EP chemotherapy is: 7.5 mg·m<sup>-2</sup>·(24 h)<sup>-1</sup>×120 h(continuous intravenous infusion), 14 d for a cycle; <sup>2)</sup>the usage and dosage of rh-endostar for treatment of malignant pleural and peritoneal effusion is 45 mg intrapleural injection or 60 mg intraperitoneal injection, respectively, on day 1, 4 and 7; <sup>3)</sup>the recommended level is confirmed finally according to CSCO guidelines when the evaluation result is inconsistent with CSCO guidelines.

### 起草专家组

#### 组长:

程向东 中国科学院大学附属肿瘤医院

#### 副组长(以姓氏拼音为序):

范云 中国科学院大学附属肿瘤医院

黄萍 浙江省人民医院

卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院

潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

#### 执笔专家

童莹慧 中国科学院大学附属肿瘤医院

#### 临床专家组成员(以姓氏拼音为序)

程向东 中国科学院大学附属肿瘤医院

陈晓钟 中国科学院大学附属肿瘤医院

范云 中国科学院大学附属肿瘤医院

方美玉 中国科学院大学附属肿瘤医院

卢丽琴 浙江省人民医院

楼寒梅 中国科学院大学附属肿瘤医院

潘宏铭 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

邵国良 中国科学院大学附属肿瘤医院

沈朋 浙江大学医学院附属第一医院

王晓稼 中国科学院大学附属肿瘤医院

魏启春 浙江大学医学院附属第二医院

应杰儿 中国科学院大学附属肿瘤医院

袁瑛 浙江大学医学院附属第二医院

叶招明 浙江大学医学院附属第二医院

#### 药学专家组成员(以姓氏拼音为序)

方红梅 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

黄萍 浙江省人民医院  
华育晖 杭州市肿瘤医院  
林能明 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院  
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院  
楼江 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院  
童莹慧 中国科学院大学附属肿瘤医院  
颜小峰 浙江大学医学院附属第二医院  
杨国浓 中国科学院大学附属肿瘤医院  
姚迪翡 浙江大学医学院附属第二医院  
郑小卫 中国科学院大学附属肿瘤医院  
郑小春 浙江省人民医院  
张轶雯 浙江省人民医院

## REFERENCES

- [1] 重组人血管内皮抑制素(恩度)说明书[K]. 2017.
- [2] SUN Y, WANG J W, LIU Y Y, et al. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase III trial: Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2013, 4(4): 440-448.
- [3] WANG J W, SUN Y, LIU Y Y, et al. Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志)*, 2005, 8(4): 283-290.
- [4] QIN S K, MIAO J, HAN B H, et al. Safety and efficacy of recombinant human endostatin (Endostar<sup>®</sup>) in combination with platinum-based doublet chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A national wide, open, multi-center, and phase IV clinical study [J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志)*, 2019, 24(4): 289-298.
- [5] RONG B X, YANG S Y, LI W, et al. Systematic review and meta-analysis of Endostar (rh-endostatin) combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(1): 1-12.
- [6] WANG J, GU L J, FU C X, et al. Endostar combined with chemotherapy compared with chemotherapy alone in the treatment of nonsmall lung carcinoma: A meta-analysis based on Chinese patients [J]. *Indian J Cancer*, 2014(51 Suppl 3): e106-e109.
- [7] GE W, CAO D D, WANG H M, et al. Endostar combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced NSCLCs: A meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11): 2901-2907.
- [8] ZHI X Y, SHI Y K, YU J M. Standards for the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2015 version) in China [J]. *Chin J Oncol(中华肿瘤杂志)*, 2015, 37(1): 67-78.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国呼吸领域专家共识(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(11): 839-849.
- [10] HAN B H, LI K, ZHOU C C, et al. Chinese expert consensus

- on antiangiogenic drugs for advanced non-small cell lung cancer(2019 edition) [J]. *Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志)*, 2019, 22(7): 401-412.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3): 177-183.
- [12] ZHAO X, MEI K, CAI X H, et al. A randomized phase II study of recombinant human endostatin plus gemcitabine/cisplatin compared with gemcitabine/cisplatin alone as first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(3): 1144-1149.
- [13] YU T T, XU X M, CHEN B. Meta-analysis: The effect of endostar combined with GP chemotherapy in treatment of advanced NSCLC [J]. *Chin J Clin Electron Ed(中华临床医师杂志(电子版))*, 2013, 7(9): 3943-3946.
- [14] CHEN Q, SHI Q, XIE Q, et al. 1318 A randomized controlled trial of recombinant human endostatin combined with single-agent gemcitabine in the first-line treatment of the elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cance*, 2015(51): S193-S193.
- [15] HAN B H, XIU Q Y, WANG H M, 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.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)-原发性肺癌诊疗指南 2019V1[S]. 2019.
- [17] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(4): 257-287.
- [18] CUI C L, MAO L L, CHI Z H, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of endostar in patients with metastatic melanoma [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1456-1463.
- [19] ZHOU S Y, ZUO L J, HE X H, et al. Efficacy and safety of rh-endostatin (Endostar) combined with pemetrexed/cisplatin followed by rh-endostatin plus pemetrexed maintenance in non-small cell lung cancer: A retrospective comparison with standard chemotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(11): 1354-1360.
- [20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)-黑色素瘤诊疗指南 2019V1[S]. 2019.
- [21] CUI C, YAN X, LIU S, et al. Treatment pattern and clinical outcomes of patients with locally advanced and metastatic melanoma in a real-world setting in China [J]. *Ann Oncol*, 2018 (29): viii458.
- [22] WU Y T, REN G X, SUN M Y, et al. Chinese expert consensus document on head and neck mucosal malignant melanoma [J]. *China J Oral Maxillofac Surg(中国口腔颌面外科杂志)*, 2015, 13(3): 262-269.
- [23] XU M, XU C X, BI W Z, et al. Effects of endostar combined multidrug chemotherapy in osteosarcoma [J]. *Bone*, 2013, 57(1): 111-115.
- [24] XU H R, LI B, HUANG Z, et al. A controlled non-randomized clinical research on chemotherapy combined with rh-endostatin for stage II B osteosarcoma [J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志)*, 2013, 18(5): 421-425.

- [25] XING P P, ZHANG J, YAN Z, et al. Recombined humanized endostatin (Endostar) combined with chemotherapy for advanced bone and soft tissue sarcomas in stage IV [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36716-36727.
- [26] MA Z, GUO L F, CUI X L, et al. Rh-endostatin concomitant with chemotherapy versus single agent chemotherapy for treating soft tissue and bone sarcomas: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1): 386-397.
- [27] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)-经典型骨肉瘤诊疗指南 2018V1 [J]. 2018.
- [28] JIN T, LI B, CHEN X Z. A phase II trial of Endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma (NCT01612286) [J]. *Oncol Res*, 2014, 21(6): 317-323.
- [29] JIN T, JIANG F, JIN Q F, et al. Endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy for patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma: An update [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 286-291.
- [30] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会. 复发鼻咽癌治疗专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(1): 16-22.
- [31] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会. 转移性鼻咽癌治疗专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(1): 23-28.
- [32] CHEN J H, YAO Q, HUANG M L, et al. A randomized Phase III trial of neoadjuvant recombinant human endostatin, docetaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with breast cancer (CBCRT01) [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(10): 2130-2138.
- [33] CHEN J H, YAO Q, LI D, et al. Neoadjuvant rh-endostatin, docetaxel and epirubicin for breast cancer: Efficacy and safety in a prospective, randomized, phase II study [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 1-7.
- [34] LI W X, CHEN P, ZHANG N, et al. Endostatin and oxaliplatin-based chemoradiotherapy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma: Results of a phase II study [J]. *Oncologist*, 2019, 24(4): 461.
- [35] QIN S K, YANG L Q, LIANG J, et al. Intra-pleural injection of recombinant human endostatin and/or cisplatin in treatment of malignant hydrothorax and ascites: A multicenter randomized controlled trial [J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志)*, 2017, 22(3): 193-202.
- [36] JIE WANG X, MIAO K, LUO Y, et al. Randomized controlled trial of endostar combined with cisplatin/pemetrexed chemotherapy for elderly patients with advanced malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma [J]. *J B U: Off J Balkan Union Oncol*, 2018, 23(1): 92.
- [37] HAN N N, XU X M. Efficacy of recombinant human endostatin combined with chemotherapy for malignant pleural effusion and ascites: A Meta-analysis review [J]. *China Med Her(中国医药导报)*, 2015, 12(28): 103-107.
- [38] YANG M J, HE W, WANG F, et al. Recombinant human endostatin combined with cisplatin perfusion chemotherapy for malignant pleural effusions: A Meta-analysis [J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志)*, 2015, 20(12): 1117-1123.
- [39] RONG B X, CAI X G, LIU H, et al. Thoracic perfusion of recombinant human endostatin (Endostar) combined with chemotherapeutic agents versus chemotherapeutic agents alone for treating malignant pleural effusions: A systematic evaluation and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 1-13.
- [40] LIANG R, XIE H Y, LIN Y, et al. Intraperitoneal perfusion therapy of endostar combined with platinum chemotherapy for malignant serous effusions: A meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(18): 8637-8644.
- [41] SINO JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY ASSOCIATION, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION RADIOTHERAPY BRANCH TH. Chinese application guide of clinical application of tumor hyperthermia (2017. V<sub>1.1</sub>) [J]. *Chin J Radiat Oncol(中华放射肿瘤学杂志)*, 2017, 26(4): 369-375.
- [42] JIANG X, DING M, QIAO Y, et al. Recombinant human endostatin combined with radiotherapy in the treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(7): 630-636.
- [43] SUN X J, DENG Q H, YU X M, et al. A phase II study of Endostatin in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 1-7.
- [44] ZHOU Q C, BAO Y, YU Z H, et al. A prospective phase I / II study of recombinant endostatin (Endostar) combined with concurrent radio-chemotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Radiat Oncol(中华放射肿瘤学杂志)*, 2012, 21(6): 500-503.
- [45] BAO Y, PENG F, ZHOU Q C, et al. Phase II trial of recombinant human endostatin in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(2): 161-166.
- [46] ZHAI Y R, MA H L, HUI Z G, et al. HELPER study: A phase II trial of continuous infusion of endostar combined with concurrent etoposide plus cisplatin and radiotherapy for treatment of unresectable stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2019 (131): 27-34.
- [47] ZHAO X L, SU Y J, YOU J, et al. Combining antiangiogenic therapy with neoadjuvant chemotherapy increases treatment efficacy in stage IIIA (N<sub>2</sub>) non-small cell lung cancer without increasing adverse effects [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 62619-62626.
- [48] ZHU Q, ZANG Q, JIANG Z M, et al. Clinical application of recombinant human endostatin in postoperative early complementary therapy on patients with non-small cell lung cancer in Chinese mainland [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9): 4013-4018.
- [49] LU S, LI L, LUO Y, et al. A multicenter, open-label, randomized phase II controlled study of rh-endostatin (Endostar) in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1): 206-211.
- [50] ZHOU Z T, ZHOU F X, WEI Q, et al. Phase II study of cisplatin/etoposide and endostar for extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(4): 1027-1032.
- [51] ZHANG Y Q, ZHAO F, SONG L, et al. Systematic review and meta-analysis of endostar combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) versus TACE alone for

- hepatocellular carcinoma: [J]. *J Evid - Based Complementary Altern Med*, 2017, 22(4): 883-891.
- [52] LAI J M, HU S, LIN H, et al. Meta-analysis of rhES combined with TACE versus TACE alone for hepatocellular carcinoma: Short-term therapeutic efficacy and subgroup analysis [J]. *Chin J Hepatobiliary Surg(中华肝胆外科杂志)*, 2019, 25(5): 358-362.
- [53] LAI J M, LUO H, LIN H, et al. Short-term therapeutic effect of recombinant human endostatin combined with chemotherapy for advanced colorectal carcinoma: A Meta-analysis [J]. *Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志)*, 2017, 24(22): 1604-1610.
- [54] XU R, MA N, WANG F, et al. Results of a randomized and controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of combination therapy with Endostar and S-1 combined with oxaliplatin in advanced gastric cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2013, 6: 925-929.
- [55] YANG H L, SUI Y M, GUO X J, et al. Endostar continuous intravenous infusion combined with S-1 and oxaliplatin chemotherapy could be effective in treating liver metastasis from gastric cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Supplement): S1148-S1151.
- [56] CHENG Y J, MENG C T, YING H Y, et al. Effect of Endostar combined with chemotherapy in advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Medicine*, 2018, 97(45): e12750. Doi: 10.1097/md.00000000000012750.
- [57] KE Q H, ZHOU S Q, HUANG M, et al. Early efficacy of Endostar combined with chemoradiotherapy for advanced cervical cancers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(3): 923-926.
- [58] SU A, ZHANG J, PAN Z H, et al. Salvage therapy of gemcitabine plus endostar significantly improves progression-free survival (PFS) with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3): 1841-1846.
- [59] ZHANG C, DENG W Y, LI N, et al. Clinical observation and therapeutic evaluation of intravenous pump of recombinant human endostatin combined with TP regimen in treating patients with advanced ovarian cancer [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2015, 1(3): 158-162.
- [60] KULKE M H, BERGSLAND E K, RYAN D P, et al. Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22): 3555-3561.
- [61] HUANG Y, YANG Y P, ZHAO H Y, et al. Phase I study of continuous intravenous infusion of rh-endostatin combined with pemetrexed and carboplatin in advanced NSCLC (Abstract) [J]. *J Thoracic Oncol*, 2015, 10(9): 1.
- [62] MA H L, HUI Z G, ZHAO L J, et al. Continuous intravenous pumping (CIP) of recombinant human endostatin (Endostar) combined with concurrent radiochemotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Preliminary data of a prospective multicenter phase II clinical trial [J]. *Chin J Radiat Oncol(中华放射肿瘤学杂志)*, 2016, 25(2): 114-119.
- [63] LI Y Y, JIN F, WU W L, et al. Clinical results of recombinant human endostatin combined with chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Oncol(中华肿瘤杂志)*, 2015, 37(2): 128-132.
- 收稿日期: 2020-06-15  
(本文责编: 曹粤锋)