

安罗替尼维持治疗应用非小细胞肺癌的临床效果及安全性研究

樊燕青^{1,2}, 郝琳², 赵志霞³, 张志聪³, 彭志锋⁴, 张继红⁴, 孟健⁴

(1.昆明医科大学第三附属医院,云南省肿瘤医院 肿瘤内科,云南 昆明 650500;2.大同市第二人民医院,大同市肿瘤医院 急诊科;
3.大同市第二人民医院,大同市肿瘤医院 放射治疗科;4.大同大学)

摘要:目的:探讨安罗替尼维持治疗应用非小细胞肺癌的临床效果及安全性研究。方法:选取2016-12~2018-06在我院治疗的64例非小细胞肺癌病人为研究对象,随机分为对照组32例和观察组32例,对照组病人定期复查,观察组病人采用安罗替尼维持治疗,观察参与本次研究病人的疾病缓解率、疾病控制率、生存期情况、KPS评分以及不良反应的发生率。结果:观察组病人的疾病缓解率、疾病控制率明显高于对照组($P < 0.05$);观察组病人中位生存期以及总生存期与对照组相比均明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗前病人血清KPS评分无显著差异,治疗6周后观察组病人的KPS评分与对照组相比明显改善($P < 0.05$);两组病人高血压、出血等不良反应的发生率无统计学意义($P > 0.05$)。结论:将安罗替尼维持治疗应用于非小细胞肺癌病人,可提高治疗效果,且安全性高,值得在临床进行推荐。

关键词:安罗替尼;非小细胞癌;临床效果;安全性研究

中图分类号:R734.1

文献标识码:A

文章编号:2095-512X(2021)01-0005-05

STUDY ON THE CLINICAL EFFECT AND SAFETY OF THE MAINTENANCE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH ANDROTINIB

FAN Yan-qing, HAO Lin, ZHAO Zhi-xia, et al.

(*Internal Medicine, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650500 China*)

Abstract: Objective: To study the clinical effect and safety of the maintenance treatment of non-small cell lung cancer with arotinib. **Methods:** 64 patients with NSCLC who were treated in our hospital from December 2016 to June 2018 were randomly divided into control group (32 cases) and observation group (32 cases). The patients in the control group were reexamined regularly. The patients in the observation group were treated with arotinib maintenance therapy. The disease remission rate, disease control rate, quality of life (KPS score) and oncology related indexes were observed. The level of neuron specific enolase (NSE) in serum and the incidence of adverse reactions in skin system and digestive system. **Results:** The disease remission rate and disease control rate of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); the median survival time and total survival time of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); After 6 weeks of treatment, the KPS score of observation group was significantly improved compared with that of control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions such as hypertension and bleeding in two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** the application of arotinib maintenance therapy in non-small cell lung cancer patients can improve the therapeutic effect and has high safety, which is worthy of clinical recommendation.

Key words: arotinib; non-small cell carcinoma; clinical effect; safety study

收稿日期: 2020-10-20; 修回日期: 2020-12-17

基金项目: 大同市科技局重点研发(社会发展)项目(2020086)

作者简介: 樊燕青(1983-),女,昆明医科大学第三附属医院,大同市第二人民医院急诊科主治医师。

随近年来环境以及人类生活方式的改变,肺癌的发病率越来越高,相关研究表明肺癌占恶性肿瘤的11.6%,且死亡率高达18.4%^[1]。根据疾病的生物学特征以及临床治疗主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),多数NSCLC发现时均为晚期,因此疾病的治疗仍为世界性难题。铂类药物化疗是NSCLC治疗的一线药物,但越来越多研究表明其疗效欠佳^[2],安罗替尼是多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂,2018年5月被批准用于NSCLC的治疗,相关研究表明该药物对血管形成的相关激酶有一定的抑制作用,可有效缓解疾病的进展^[3,4]。但目前临床尚缺乏对安罗替尼临床应用疗效及安全性的研究,本研究以我院64例NSCLC患者为研究对象,旨在探讨安罗替尼维持治疗在NSCLC病人中的应用效果以及安全性研究,现报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2016-12~2018-06在我院进行治疗的非小细胞肺癌病人64例为研究对象,随机分为对照组32例和观察组32例,病人临床资料具有可比性($P > 0.05$)(见表1)。病人均签署知情同意书,方案已通过我院伦理委员会批准。

表1 患者一般资料比较
Tab.1 Comparison of general data of patients

临床特征	对照组(n=32)	观察组(n=32)	t	P
年龄			0.060	0.800
< 60	18	19		
≥60	14	13		
性别			0.250	0.614
男	19	17		
女	13	15		
KPS评分			0.070	0.798
80~100	20	19		
< 80	12	13		
吸烟史			0.060	0.803
有	16	15		
无	16	17		
脑转移			0.060	0.802
有	14	15		
无	18	17		

临床特征	对照组(n=32)	观察组(n=32)	t	P
一线效果			0.790	0.672
CR	5	7		
PR	15	16		
SD	12	9		
化疗周期			0.330	0.564
4周	9	7		
6周	23	25		
BMI			0.570	0.752
< 18.5	6	7		
18.5~24	16	13		
> 24	10	12		
病理分型			0.260	0.611
腺癌	18	20		
鳞癌	14	12		
肿瘤分期			0.270	0.606
IIIB期	19	21		
IV期	13	11		

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准 (1)病人均经病理学结果诊断为非小细胞肺癌;(2)病人在参与本次研究之前均采用EP方案进行治疗,且未采用其他靶向药物进行治疗;(3)病人均根据KPS评分表进行评分,评定KPS≥60分;(4)根据美国癌症联合委员会(American cooperative oncology group, ECOG)肺癌分期标准(第8版),分为IIIB期和IV期;(5)病人预期生存时间>3个月。

1.2.2 排除标准 (1)肝肾功能不全者;(2)安罗替尼过敏病人;(3)严重精神、血液系统疾病。

1.3 研究方法

病人参与研究前均选择EP方案进行治疗,化疗效果根据RECIST1.1对病人的治疗效果进行评价,疗效主要分为以下几个程度:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)。对照组病人在此基础上不进行其他治疗方案干预,定期对疾病进行复查,观察组病人均采用安罗替尼(正大天晴制药公司,国药准字:H20180004)进行治疗,剂量为12mg/片,1次/天,餐后0.5h口服,病人采用安罗替尼治疗2周后停药1周进行观察,治疗周期为3周,采用美国国家癌症研究所倡建药物毒性反应分级标准4.0版(NCI CTC AE4.0)对安罗替尼进行药物评价,不良反应为3~4级则停止用药,若不良反应降至2级则可调整药物剂量继续使用,若两周内药物反应不耐受则停止用药^[5]。

1.4 观察指标

1.4.1 两组病人疾病缓解情况比较⁶⁾由专业人员对化疗效果进行评价,根据RECIST1.1将化疗效果分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)。疾病缓解率=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.4.2 两组病人生存期比较 总生存期(overall survival, OS):从随机分组开始,至因任何原因引起死亡的时间。无进展生存期(progress free survival, PFS):从随机分组开始,至肿瘤得到影像学证实为进展复发,或者出现死亡。

1.4.3 病人KPS评分比较⁷⁾治疗前、治疗后2周期、4周期、6周期后采用卡氏功能状态评分(KPS)体力评分表评定参与本次研究两组病人的生活状态,具体评分标准如下:病人状态正常、无临床症状为100分;身状态良好,仅伴随轻微临床症状但不影响其正常生活为90分;明显的临床体征,但可勉强活动为80分;不能正常活动但可生活自理为70分;生活可自理但需帮助为60分;需治疗或照顾为50分;未病重,符合住院指征,生活不可自理为30分;病重,住院治疗20分;病危10分;死亡0分,其中评定分数越高代表病人的行为状态越高。

1.4.4 病人不良反应比较 由专业护理人员记录参与本次研究过程出现高血压、出血等不良反应的人数,记录数据并进行统计学数据分析。

1.5 统计学分析

SPSS 18.0统计软件分析,计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用t检验,计数资料用率表示,卡方检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 病人疾病缓解情况比较

观察组病人的疾病缓解率为62.5%,显著高于对照组的46.875%、疾病控制率为96.875%,显著高于对照组的68.75% ($P < 0.05$) (见表2)。

表2 患者疾病缓解率、疾病空置率比较(n,%)
Tab.2 Comparison of disease relief rate and disease vacancy rate of patients (n,%)

组别	n	CR	PR	SD	缓解率(%)	控制率(%)
观察组	32	8	15	10	23(62.5)	31(96.875)
对照组	32	6	9	7	15(46.875)	22(68.75)
χ^2					4.150	8.890
P					0.042	0.003

2.2 病人OS、PFS比较

观察组病人中位生存期、无进展生存期与对照组相比均明显延长,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见表3)。

表3 患者OS、PFS比较
Tab.3 Comparison of OS and PFS in patients

组别	n	OS(月)	PFS(月)
观察组	32	9.18 ± 1.21	5.89 ± 0.98
对照组	32	6.32 ± 1.09	2.13 ± 0.75
t		10.063	16.882
P		0.000	0.000

2.3 病人生活质量评分比较

治疗前两组病人的KPS评分无显著差异,治疗2周、4周后病人的KPS评分无显著差异($P > 0.05$),治疗6周后病人的KPS评分显著优于对照组 ($P < 0.05$) (见表4)。

表4 患者KPS评分比较
Tab.4 Comparison of KPS scores of patients

组别	n	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗6周
观察组	32	77.35 ± 10.62	78.42 ± 9.85	79.38 ± 8.46	82.78 ± 9.63
对照组	32	78.96 ± 10.59	77.96 ± 9.36	78.96 ± 8.96	76.51 ± 9.58
t		0.607	0.192	0.193	2.611
P		0.546	0.849	0.848	0.011

2.4 病人不良反应比较

观察组病人出现呼吸系统、心血管系统、皮肤状况等不良反应的发生率为65.63%,与对照组不良反应发生率56.25%相比,差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表5)。

表5 患者不良反应比较
Tab.5 Comparison of adverse reactions of patients

组别	高血压	出血	乏力	血脂异常	不良反应发生率
观察组 (n=32)	3	6	5	7	21(65.63)
对照组 (n=32)	2	5	5	6	18(56.25)
χ^2					0.590
P					0.442

3 讨论

非小细胞肺癌的治疗仍然是国际性的难题,目前针对NSCLC的治疗主要包括以下方式:手术、放疗、化疗等。其中晚期肺癌病人多选择药物化疗,

但关于化疗药物毒性以及不良反应的报道越来越多。近年来,随着晚期肺癌病人的增加以及医疗技术的发展,晚期NSCLC的治疗方式也越来越多,因病理学基因检测水平的提高,靶向治疗应用越来越广泛,是治疗晚期NSCLC的重要措施。EGFR-TKI是目前治疗肺癌的热点,相关研究表明该靶点可有效作用于肿瘤细胞的增殖进而抑制疾病的进展^[8]。另有相关研究将EGFR-TKI靶向药物作用于一线治疗失败的非小细胞肺癌,结果显示该药物的临床效果显著,毒副作用小^[9]。安罗替尼是由我国自主研发的新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可通过阻断酪氨酸激酶通路继而抑制肿瘤细胞的生长以及增殖,其与其酪氨酸激酶的区别在于可强效干预VEGFR、血小板衍生生长因子受体、纤维母细胞生长因子等多个靶点,发挥抑制肿瘤细胞生长以及肿瘤血管生长的双重功效^[10,11]。

本次研究结果显示对NSCLC病人应用安罗替尼维持治疗,病人的疾病缓解率为62.5%显著高于对照组的46.875%、疾病控制率为96.875%显著高于对照组的68.75%,药物治疗6周后,病人的KPS评分明显提高。分析认为:肿瘤细胞生长增殖时需要新生血管提供营养物质和氧气,另外新生血管也在肿瘤细胞的远处转移以及侵袭起到重要作用,而快速生长的肿瘤细胞会造成缺氧环境继而刺激肿瘤细胞合成分泌多种促血管生长因子,其与受体结合后会进一步激活级联反应,从而促进肿瘤细胞血管生长,促进细胞增殖,进而加速疾病的进展^[12]。安罗替尼主要通过作用于VEGFR、FGFR、PDGFR等靶点,通过多个靶点阻断肿瘤细胞内部的信号转导,抑制肿瘤细胞血管的生成从而有效抑制肿瘤细胞的增殖,降低细胞之间的组织间隙,使安罗替尼充分接触肿瘤细胞从而更好的发挥药物疗效。KPS评分主要用于病人生活状态的评定,KPS评分越高代表病人的自身功能越高,表明机体对化疗药物的耐受性越高,当病人评分高于80分则代表其存活期较长,50~70分则代表病人的生活处于半自理状态,<50分则代表病人生活不可以自理,需长期依赖别人帮助,安罗替尼主要通过间歇性给药,药物作用浓度低,采用每日顿服的方式,逐步提高病人对药物的耐受性,从而提高了临床治疗的效果,改善病人的生活质量^[13]。

本次研究结果显示安罗替尼治疗病人总生存期以及无进展生存期与对照组相比明显增加,提示采用安罗替尼对非小细胞肺癌病人进行治疗,可使

病人在总生存期、无进展生存期方面获益。分析认为:目前抗血管生成的靶向药物多以VEGFR信号通路为主,安罗替尼除抑制VEGFR通路外,还能同时强烈抑制PDGFR、FGFR通路,全面阻断肿瘤的血管生成。另c-Kit所介导信号通路在恶性肿瘤发生、发展及复发过程中起重要作用,而安罗替尼可通过抑制c-Kit从而抑制肿瘤细胞的增殖。安罗替尼通过抑制多个血管生成的相关激酶和肿瘤生长相关激酶活性从而抑制肿瘤血管新生,并干预肿瘤细胞自身的生物学过程,延长病人的总生存期以及无进展生存期,与Han等人的研究结果抑制^[14]。本次研究结果显示病人的不良反应无显著差异,分析认为:病人均进行4~6周的一线药物化疗治疗,而药物与肿瘤自身的生长特性密切相关,以往相关研究表明安罗替尼临床使用安全性高,大部分病人药物耐受性高,不良反应小^[15]。参与本次研究的相关研究表明安罗替尼化疗的不良不良反应主要包括高血压,出血,蛋白尿等相关疾病,针对不良反应进行化疗药物调整以及对症处理,病人的临床症状得到有效缓解。

综上所述,将安罗替尼维持治疗应用非小细胞肺癌病人,可有效延长病人的生存期,提高病人的生存质量,对药物治疗所出现的不良反应,及时予以药物干预可及时提高临床治疗的效果,为非小细胞肺癌的治疗提供依据。

参考文献

- [1]Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018; 68(6): 394-424
- [2]Schiller Jh, Gandara Dr, Goss Gd, et al. Non-small-cell lung cancer: then and now [J]. J Clin Oncol, 2013; 31(8): 981-983
- [3]柳菁菁, 张爽, 李双, 等. 免疫治疗新浪潮下对中国肺癌免疫临床研究的审思 [J]. 中国肺癌杂志, 2017; 05(10): 695-702
- [4]苗秋丽, 张四喜, 王红玉, 等. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展 [J]. 医药导报, 2017; 36(8): 887-892
- [5]辛涛, 金发光, 刘伟, 等. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018; 11(5): 559-562
- [6]刘楠, 吴秀伟, 李烦繁, 等. 安罗替尼三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效和生命质量分析 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2019; 46(3): 147-152

[6]胡敏,洪威阳.中药分期与单纯西药治疗子宫内膜异位症痛经的效果比较[J].中华中医药学刊,2014;32(4):942-944

[7]刘敏如,谭万信.中医妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2011

[8]赵永娇,马红英,蔡德光.穴位埋线及穴位注射的临床和机制研究进展[J].现代中西医结合杂志,2013;22(7):784-787

[9]侯华伟,王进,郭华丽,等.穴位埋线疗法临床应用及机理研究[J].光明中医,2012;27(1):207-209

[10]成臣,万贵平.血清免疫相关性炎性因子在子宫内膜异位症中表达的研究进展[J].医学综述,2014;20(5):797-799

[11]齐之迎,尹利荣.子宫内膜异位症盆腔痛患者血清雌二醇与TNF- α 变化的研究[J].天津医药,2013;42(2):138-140

[12]焦路阳,郭庆合,鲁广建.血清TNF- α 、IL-6与IL-8在子宫内膜异位症中的检测及意义[J].现代预防医学,2012;39(17):196-197

[13]蒲宝婵,姜国云,方玲.原发性痛经疼痛因子及其关联性研究[J].中华中医药学刊,2014;32(6):1368-1370

[14]王菲,宋静慧.卵巢子宫内膜异位症与子宫腺肌病中促性腺激素释放激素及其受体的表达及临床意义[J].中华临床医师杂志(电子版),2013;7(4):1431-1435

(上接第8页)

[7]宋莉,吴超然,刘慧,等.关于华西医院肿瘤中心住院患者癌痛情况的调查分析[J].中国疼痛医学杂志,2014(9):630-634

[8]苏宁,梁继珍,许育花,等.PD-L1蛋白在晚期肺腺癌中的表达及其与EGFR基因状态的关系[J].临床肺科杂志,2018;23(11):1985-1990

[9]辛涛,金发光,刘伟,等.盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2018;11(5):559-562

[10] Beedie SI, Mahony C, Walker Hm, et al. Shared mechanism of teratogenicity of anti-angiogenic drug identified in the chicken embryo model[J]. SciRep 2016;6(01):30038

[11] Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor [J].Cancer Sci, 2018;109(4):1207-1219

[12]范丽敬,陈学军,云游,等.黎海亮.低剂量CT灌注成像对盐酸安罗替尼治疗肺癌疗效的早期评估[J].实用放射学杂志,2019;35(6):977-980

[13]孟令新,曾琴琴,孟芹,等.安罗替尼与贝伐珠单抗分别联合紫杉醇加卡铂治疗晚期肺腺癌的临床效果[J].中国医药,2019;14(8):1164-1168

[14] Ye W, Li Z, Tang T, et al. ERp29 downregulation enhances lung adenocarcinoma cell chemosensitivity to gemcitabine by upregulating HSP27 phosphorylation[J]. Exp Ther Med, 2019;17(1):817-823

[15]徐伟佳,高勇,吴雪.临床药师对3例安罗替尼治疗晚期肺癌致不良反应的药学监护[J].中国药房,2019;30(19):2727-2731

(上接第17页)

[7]黄伟俊,邱懿德,黄婷,等.超声造影在经皮肺穿刺活检肺周围型病变中的临床研究[J].中华肺部疾病杂志,2014;7(1):43-47

[8]Averkiou M, Lampaskis M, Kyriakopoulou K, et al. Quantification of tumor microvasculature with respiratory gated contrast enhanced ultrasound for monitoring therapy[J]. Ultrasound Med Biol, 2010;36(1):68-77

[9]YAMAMOTO N, WATANABE T, YAMADA K, et al. Efficacy and safety of ultrasound (US) guided percutaneous needle biopsy for peripheral lung or pleural lesion: Comparison with computed tomography (CT) guided needle biopsy [J]. J Thorac Dis, 2019;11(3):936-943

[10]黄乐文,周爱云,张诚.超声造影在肺周围型病变中的应用进展[J].中华医学超声杂志(电子版),2018;03:166-169

[11]Jung EM, Schreyer AG, Schacherer D, et al. New real-time image fusion technique for characterization of tumor vasculature and tumor perfusion of liver tumors with contrast-enhanced ultrasound, spiral CT or MRI: first results. Clin Hemorheol Microcirc, 2009;43(1-2):57-69

[12]K. N. Jeon, K. Bae, M. J. Park, et al. "US-guided transthoracic biopsy of peripheral lung lesions: pleural contact length influences diagnostic yield," Acta Radiologica, 2014; 55(3):295-301

[13]臧铁柱,江艳丽,付伟娟.超声造影对肺周穿刺活检诊断准确率的影响[J].深圳中西医结合杂志,2019;29(09):72-73

[14]Gao Y, Hernandez C, Yuan HX, et al. Ultrasound molecular imaging of ovarian cancer with CA-125 targeted nanobubble contrast agents [J]. Nanomedicine, 2017;13(7):2159-2168

[15]王雪,刘月洁,暴婧,等.超声造影对肺周非肿瘤性病变的诊断应用价值[J].中国超声医学杂志,2020;36(04):328-331