

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.019
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.019>

阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效

石明伟¹, 王升晔², 徐振武³, 庄武³, 黄韵坚³, 吴标³, 朱有才⁴, 许春伟⁵, 徐倩⁶

(1. 中国科学院合肥肿瘤医院肿瘤科, 合肥 230031; 2. 浙江省肿瘤医院放疗科, 杭州 310022; 3. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科, 福州 350014; 4. 浙江省荣军医院胸部疾病中心, 浙江 嘉兴 314000; 5. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院病理科, 福州 350014; 6. 福建医科大学附属协和医院肿瘤科, 福州 350014)

[摘要] 目的: 探讨阿帕替尼在晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的治疗效果。方法: 选取2015年1月至2016年3月于各成员单位收治的72例晚期NSCLC患者纳入研究对象, 给予患者口服阿帕替尼, 500 mg/次, 1次/d, 治疗至肿瘤进展、患者死亡或者出现药物毒性不耐受为止。随访并观察患者客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和毒副反应发生情况。采用单因素分析比较不同临床特征与PFS的关系。结果: 患者中位PFS为4.8个月(95%CI 4.7~5.0)。单因素分析显示不同性别、年龄、活动状态(performance status, PS)评分、组织学类型、驱动基因突变情况、有无转移灶、转移灶数量、转移部位、治疗史、治疗线数和病程的患者PFS差异均无统计学意义($P>0.05$)。患者ORR为13.89%, DCR为83.33%。疗效瀑布图显示有54例患者病灶缩小, 以肿瘤病灶直径减少30%作为治疗有效标准, 则有10例患者表现为部分缓解(partial response, PR)。有60例(83.33%)患者发生各类不良事件, 其中22例(30.55%) \geq III级。结论: 阿帕替尼治疗晚期NSCLC疗效显著, 安全性高, 可在临床进行更加深入的研究和应用。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 阿帕替尼; 不良事件

Effect of apatinib on the advanced non-small cell lung cancer

SHI Mingwei¹, WANG Shengye², XU Zhenwu³, ZHUANG Wu³, HUANG Yunjian³, WU Biao³, ZHU Youcai⁴,
XU Chunwei⁵, XU Qian⁶

(1. Department of Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031; 2. Department Radiotherapy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022; 3. Department of Thoracic Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014;
4. Department of Thoracic Disease Center, Zhejiang Rongjun Hospital, Jiaxing Zhejiang 314000; 5. Department of Pathology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014; 6. Department of Oncology, Fujian Union Hospital Affiliated Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China)

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-17

通信作者 (Corresponding author): 王升晔, Email: joycewang04@163.com; 许春伟, Email: xuchunweibbb@163.com; 徐倩, Email: 674212726@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家临床重点专科建设项目 (2013); 浙江省科技厅公益类科研计划 (2015C33194); 福建省科技厅引导性项目 (2016Y0019, 2015Y0011)。This work was supported by National Clinical Key Specialty Construction Program (2013), the Science and Technology Planning Project of Zhejiang Province of China (2015C33194), Leading Project Foundation of Science Department of Fujian Province (2016Y0019, 2015Y0011), China.

Abstract **Objective:** To investigate the effect of apatinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 72 patients with advanced NSCLC treated in our hospital from March 2015 to March 2016 were selected and given oral apatinib (750 mg, qd) to tumor progression, death or toxicity intolerance so far. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), and toxic side effects were observed and observed. Single factor analysis was used to compare the relationship between the clinical features and PFS. **Results:** The median PFS of the patients was 4.8 months (95% CI 4.7–5.0). The single factor analysis showed that there were no significant differences between different gender, age, PS score, histological type, drive gene mutation and metastasis foci, the number of metastasis, metastasis, treatment history, line number and duration of treatment in patients with PFS ($P>0.05$). The ORR of the patients was 13.89%, and the DCR was 83.33%. The curative effect waterfall map showed that 54 patients have reduced lesions, and the diameter of tumor lesions was reduced by 30%, which was the effective standard for treatment, while 10 patients showed partial response (PR). There were various types of adverse events occurred in 60 patients (83.33%), including 22 cases (30.55%) for the III grade. **Conclusions:** Apatinib is effective and safe in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, which can be carried out more in-depth research and application in clinic.

Keywords advanced non-small cell lung cancer; apatinib; adverse event

2015年肺癌在我国是发病率和病死率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的组织学类型，约占肺癌总数的80%~85%^[1]。目前该疾病早期症状不明显，因此多数患者在发现时已处于晚期阶段，而此时肺癌细胞已经发生转移，无法进行手术治疗，仅能通过化疗、放疗等手段达到延缓疾病进展的目的，但效果不令人满意^[2-3]。阿帕替尼是新近上市的血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)抑制剂，能够高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点，阻断下游信号转导，进而达到抑制肿瘤组织血管生成的作用^[4-5]。本研究旨在研究阿帕替尼在晚期NSCLC中的临床治疗效果和毒副作用，为临床治疗晚期NSCLC提供借鉴。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2015年1月至2016年3月各成员单位收治的72例晚期NSCLC患者纳入研究对象，纳入标准：1)经病理学活检组织诊断为NSCLC；2)临床分期IIIB~IV期；3)≥18岁；4)至少二线治疗失败；5)ECOG活动状态(performance status, PS)评分0~2；6)肝肾及骨髓功能良好。排除标准：1)Karnofsky功能状态评分<60分，PS评分3~5分；2)预计生存期低于2个月；3)合并有其他原发性肿瘤者^[6]。本研究经各成员单位医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

给予患者阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司，0.25 g，国药准字H20140103)口服治疗，500 mg/次，1次/d，连续治疗直至患者出现进展、死亡或者对于药物毒性不耐受。

1.3 观察指标

随访观察患者用药情况、疗效、死亡和毒副作用。毒副作用：每周期均根据国立癌症研究所的常规毒性判定标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)标准对毒副反应进行评价和分级^[7]。患者每月来院复查CT了解病灶变化情况，并行血常规检查。主要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)，次要终点为无进展生存时间(progression free survival, PFS)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、总生存期(overall survival, OS)和安全性。

1.4 疗效标准

1.4.1 近期疗效^[8]

完成治疗后进行疗效评价：1)完全缓解(complete remission, CR)，所有目标病灶消失；2)部分缓解(partial remission, PR)，肿瘤直径缩小≥30%；3)稳定(stable disease, SD)，肿瘤体积有缩小但未达PR或有增加但未达PD；4)进展(progression of disease, PD)，肿瘤直径增加≥20%或出现新病灶。以(CR+PR)计算ORR，以(CR+PR+SD)计算DCR。

1.4.2 远期疗效

每月对所有患者进行随访, 记录无进展生存时间PFS。PFS定义为从治疗开始到第一次证实患者发生疾病进展或者死亡的时间。

1.5 统计学处理

采用SPSS软件17.0进行数据统计和分析, 计量资料表示为均数±标准差($\bar{x}\pm s$), 行t检验和 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析

本组患者男性53例, 女性19例, 年龄不超过60岁30例, 超过60岁42例, PS评分1分53例, 2分19例, 组织学类型腺癌69例, 未知3例, 具体临床特征见表1。

表1 临床特征分析

Table 1 Clinical characteristics of patients in this study

因素	例(%)
性别	
男	53 (73.61)
女	19 (26.39)
年龄*/岁	
≤60	30 (41.67)
>60	42 (58.33)
PS评分	
1	53 (73.61)
2	19 (26.39)
组织学类型	
腺癌	69 (97.22)
未知	3 (2.78)
驱动基因	
EGFR突变	9 (12.5)
ALK融合	1 (1.39)
ROS1融合/KRAS突变	5 (6.94)
EGFR野生型& ALK阴性	56 (77.78)
基因未知	1 (1.39)

续表1

因素	例(%)
转移灶	
有	72 (100.00)
无	0
转移灶数量	
≤2	36 (50.00)
>2	36 (50.00)
转移部位	
肺	38 (52.78)
骨	38 (52.78)
胸/腹膜	22 (30.56)
脑	17 (23.61)
淋巴结	14 (19.44)
治疗史	
手术	34 (47.22)
化疗	72 (100.00)
放疗	25 (36.11)
靶向药物	22 (30.56)
免疫治疗	3 (2.78)
治疗线数	
2	12 (16.67)
3	34 (47.22)
4	10 (13.89)
5	5 (6.94)
6	10 (13.89)
12	1 (1.39)
病程/年	
≤1	22 (30.56)
>1且≤2	12 (16.67)
>2且≤3	10 (13.89)
>3且≤4	6 (8.33)
>4	22 (30.56)

*中位值(范围)为61(42~71)岁。

2.2 阿帕替尼 PFS 的单因素分析

本组患者中位PFS为4.8个月(95%CI 4.7~5.0, 图1)。单因素分析结果显示不同性别、年龄、PS评分、组织学类型、驱动基因突变情况、有无转移灶、转移灶数量、转移部位、治疗史、治疗线数和病程的患者PFS差异均无统计学意义($P>0.05$; 图2, 表2)。

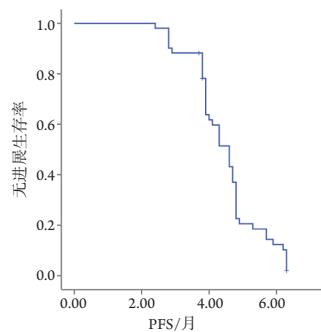


图1 无进展生存时间曲线

Figure 1 Progression free survival time curve

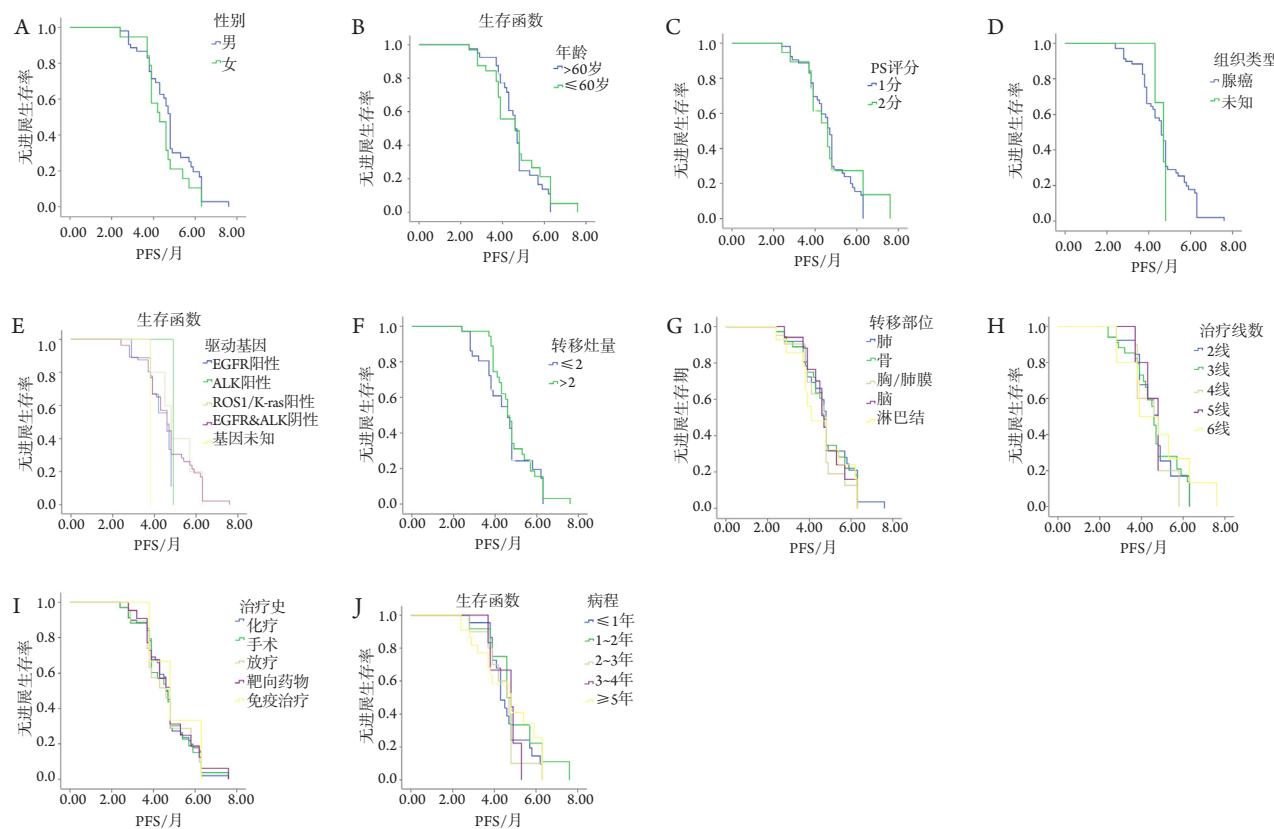


图2 单因素分析不同患者的无进展生存时间曲线

Figure 2 Progression free survival curves for different patients by univariate analysis on different

(A)性别; (B)年龄; (C)PS; (D)组织类型; (E)驱动基因; (F)转移灶量; (G)转移部位; (H)治疗线数; (I)治疗史; (J)病程。

(A)Gender; (B)Age; (C)PS; (D)Tissue type; (E)Driver gene; (F)Metastasis number; (G)Metastasis site; (H)Therapy line; (I)Therapy history; (J)Disease course.

2.3 患者疗效分析

本研究中患者PR 10例(13.89%)、SD 50例(69.44%)、PD 12例(16.67%)，ORR为13.89%，DCR为83.33%。

2.4 疗效瀑布图

以72例患者的临床资料绘制疗效瀑布图，可知有54例患者病灶缩小，以肿瘤病灶直径减少30%作为治疗有效标准，则有10例患者表现为PR(图3)。

表2 阿帕替尼PFS的单因素分析

Table 2 Single factor analysis of PFS of apatinib

因素	PFS/月	95%CI	P
性别			0.084
男	4.2	3.9~4.5	
女	6.5	4.4~6.8	
年龄/岁			0.104
≤60	3.9	3.7~4.3	
>60	6.9	4.3~7.9	
PS评分			0.069
1	7.2	5.4~8.5	
2	2.6	2.2~3.1	
组织学类型			0.079
腺癌	5.2	4.8~5.5	
未知	2.3	1.8~2.5	
驱动基因			0.132
EGFR阳性	5.9	5.4~6.3	
ALK阳性	2.8		
ROS1/K-ras阳性	3.9	3.6~5.2	
EGFR & ALK阴性	4.7	4.3~5.2	
基因未知	3.2		
转移灶			
有	4.8	4.7~5.0	
无			
转移灶数量/个			0.232
≤2	4.3	4.2~4.7	
>2	5.5	4.6~5.8	
转移部位			0.073
肺	5.2	4.6~5.5	
骨	4.6	4.2~4.9	
胸/腹膜	4.3	3.8~4.7	
脑	2.6	2.2~2.9	
淋巴结	3.4	3.1~3.7	
治疗史			0.125
手术	5.8	5.3~6.4	
化疗	4.8	4.7~5.0	
放疗	4.2	3.8~4.5	
靶向药物	3.9	3.4~4.3	
免疫治疗	3.1	2.8~3.6	
治疗线数			0.092
2	6.4	5.8~7.2	
3	5.8	5.3~6.2	
4	5.5	5.1~5.8	
5	5.4	4.9~5.6	
6	3.1	2.6~3.5	
12	2.1	1.6~2.7	
病程/年			0.065
≤1	6.8	6.2~7.6	
>1且≤2	5.2	4.8~5.7	
>2且≤3	4.2	3.4~4.9	
>3且≤4	3.2	2.7~3.6	
>4	2.5	2.2~2.7	

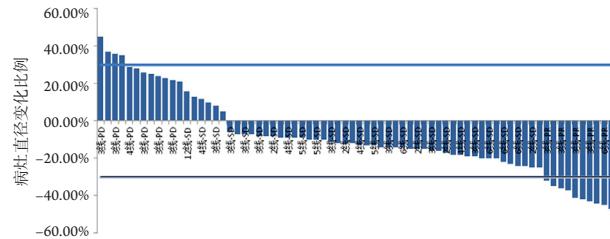


图3 阿帕替尼给药后疗效瀑布图

Figure 3 Waterfall of effect after the treatment of apatinib

2.5 安全性评价

共有60例(83.33%)患者发生各类不良事件，其中22例(30.55%)≥III级。手足皮肤反应、蛋白尿、高血压是最主要的不良事件类型，常见的≥III级不良反应为高血压、血小板减少和手足皮肤反应，未发现严重不良反应(表3)。

表3 不良事件发生情况分析

Table 3 Analysis of adverse events

不良事件	所有级别/[例(%)]	≥ III级/[例(%)]
血小板减少	12 (16.67)	5 (6.94)
高血压	17 (23.61)	5 (6.94)
蛋白尿	24 (33.33)	3 (4.17)
手足皮肤反应	26 (36.11)	7 (9.72)
口腔溃疡	17 (23.61)	0 (0.0)
咽部溃疡	2 (2.78)	2 (2.78)
乏力	12 (16.67)	0 (0.0)
食欲下降	12 (16.67)	0 (0.0)
总病例数	60 (83.33)	22 (30.55)

3 讨论

现有临床研究^[9-10]证明：铂类、紫杉醇等单药治疗或者联合治疗能够在一定程度上缓解NSCLC患者病情进展。魏瑜等^[9]通过荟萃分析发现：与非铂类单药方案比较，含铂类双药方案能够有效提高治疗ORR和DCR，但未提高1年生存率。阿帕替尼是我国研发成功的小分子抗血管生成药物，研究^[5,10]显示阿帕替尼能够显著延长经标准化治疗失败的晚期胃癌患者的总生存期。但目前仍缺乏阿帕替尼在晚期肺癌中应用效果的研究报道。

研究^[11]表明：血管生成是肿瘤生长的关键

机制, 也是肿瘤进展、浸润和转移的重要步骤。VEGF/VEGFR2是肿瘤血管形成的重要信号通路, 其中VEGF具有增强肿瘤侵袭和存活的能力, 可以发挥肿瘤干细胞作用, 另一方面VEGF还具有招募调节性T细胞的作用, 能够抑制机体抗肿瘤免疫反应。VEGFR2为跨膜蛋白, VEGF与VEGFR2的胞外区特异性结合能够激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK), 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K), 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC), 黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等多条下游信号通路, 激活的下游效应包括细胞增殖、迁移、通透性及生存, 在血管发生和生成中发挥着首要作用。因此近年来抗血管生成的靶向药物是目前治疗NSCLC在内恶性肿瘤的热点。阿帕替尼能够高度选择性地与VEGFR-2结合, 抑制其酪氨酸激酶活性, 造成依赖VEGFR-2通路的VEGF水平降低, 进而抑制肿瘤血管生成^[11]。而肿瘤血管生成是肿瘤进展、转移的重要过程, 通过抑制肿瘤血管生成能够有效缓解肿瘤的进展和转移。VEGF和MMP-9是与NSCLC进展密切相关的分子, 肿瘤进展和转移过程中这两种分子表达量迅速提高, 可通过测定其在血清中的水平评价药物治疗效果^[12]。本研究结果显示阿帕替尼治疗晚期NSCLC的PFS为4.8个月(95%CI 4.7~5.0)。同时单因素分析结果显示各项临床特征的PFS差异均无统计学意义, ORR和DCR分别为13.89%和83.33%, 与Song等^[13]研究结果接近, 提示阿帕替尼治疗晚期NSCLC能够获得良好的临床效果。本研究中各类不良事件发生率为83.33%, 其中22例(30.55%)≥III级。采用阿帕替尼治疗晚期非鳞NSCLC的随机、双盲、安慰剂对照、多中心II期临床研究(NCT01270386)^[14]结果显示: 与安慰剂组比较, 阿帕替尼组的不良反应发生率较高, 主要为蛋白尿、高血压和手足综合征, 与本研究结果一致。而一项关于阿帕替尼在晚期三阴性乳腺癌中的研究^[15]结果显示: 阿帕替尼组III级及以上不良反应发生率为25.5%, 主要为血小板减少症、白细胞减少、中性粒细胞减少及贫血。

综上所述, 阿帕替尼治疗晚期NSCLC疗效显著, 安全性高, 可在临床进行更加深入的研究和应用。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- 石安辉, 朱广迎. 局部晚期非小细胞肺癌放化疗的现状与进展[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(7): 505-508.
SHI Anhui, ZHU Guangying. The current situation and progress of locally advanced non-small cell lung cancer with radiation and chemotherapy[J]. Journal of Clinical Surgery, 2016, 24(7): 505-508.
- 丁建华, 汤巧云, 孙萍, 等. 晚期非小细胞肺癌患者化疗后肝损伤164例临床分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(1):39-43.
DING Jianhua, TANG Qiaoyun, SUN Ping, et al. Clinical analysis of liver injury in 164 patients with advanced non-small cell lung cancer after chemotherapy[J]. Cancer Research and Clinic, 2015, 27(1):39-43.
- 秦叔達, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.
QIN Shukui, LI Jin. The apatinib of clinical expert consensus for the treatment of gastric cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20(9): 841-847.
- 杜娟, 刘宝瑞. 阿帕替尼治疗二例晚期难治性胃癌的临床观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(8): 636-638.
DU Juan, LIU Baorui. Clinical observation of apatinib in the treatment of two cases of refractory advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2016, 38(8): 636-638.
- 邓新娜, 赵淑芳, 李阳, 等. 康莱特注射液联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(18): 1951-1953.
DENG Xinnna, ZHAO Shufang, LI Yang, et al. Clinical observation of Kanglaite Injection combined with pemetrexed in treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 24(18): 1951-1953.
- Kaba H, Fukuda H, Yamamoto S, et al. Reliability at the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2004, 31(8): 1187-1192.
- 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学, 2004, 11(2): 85-90.
YANG Xuening, WU Yilong. RECIST—new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. The Journal of Evidence-based Medicine, 2004, 11(2): 85-90.
- 魏瑜, 杨媚, 张建清, 等. 含铂双药对比非铂单药二线治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(4): 293-299.
WEI Yu, YANG Mei, ZHANG Jianqing, et al. Systematic review: comparison of Platinum-based doublet versus non-Platinum single-agent as second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2015, 22(4): 293-299.
- 王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(5): 759-764.

- WANG Bo, SONG Lijie, NIU Pengyun, et al. Clinical efficacy and prognosis of apatinib in treatment of advanced gastric cancer[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2016, 24(5): 759-764.
11. Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014, 16(1): 1-6.
12. 钱海红. 非小细胞肺癌化疗前后血清VEGF和MMP-9水平的对照观察[J]. 河北医药, 2013, 35(4): 496-497.
- QIAN Haihong. Comparison study on the changes of levels of VEGF and MMP-9 before and after chemotherapy in patients with non-small-cell lung carcinoma[J]. Hebei Medical Journal, 2013, 35(4): 496-497.
13. Song Z, Yu X, Lou G, et al. Salvage treatment with apatinib for advanced non-small-cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 1821-1825.
14. Zhang L, Shi M, Huang C, et al. A phase II, multicenter, placebocontrolled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after two previous treatment regimens[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(Suppl): Abst7548.
15. Hu X, Zhang J, Xu B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. Int J Cancer, 2014, 135(8): 1961-1999.

本文引用: 石明伟, 王升晔, 徐振武, 庄武, 黄韵坚, 吴标, 朱有才, 许春伟, 徐倩. 阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1880-1886. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.019

Cite this article as: SHI Mingwei, WANG Shengye, XU Zhenwu, ZHUANG Wu, HUANG Yunjian, WU Biao, ZHU Youcai, XU Chunwei, XU Qian. Effect of apatinib on the advanced non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1880-1886. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.019