

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.012

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.012>

阿帕替尼联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者多项肿瘤标志物水平影响和近期疗效

宋延海, 赵倩, 吕俊杰

(丹东市第一医院肿瘤内科, 辽宁 丹东 118000)

[摘要] 目的: 探讨阿帕替尼联合化疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者多项肿瘤标志物的影响及近期疗效。方法: 选取2017年3月至2020年6月丹东市第一医院收治的68例晚期NSCLC患者, 均经影像学和组织病理学确诊。按随机数表法分为对照组与研究组, 每组各34例。对照组给予含铂双药化疗方案治疗, 研究组在对照组基础上联合阿帕替尼治疗。比较两组肿瘤血清学指标[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)]水平和近期实体瘤疗效。结果: 研究组疾病控制率(disease control rate, DCR)为82.35%, 高于对照组的58.82%, 中位无进展生存时间(progression free survival, PFS)为6.3个月, 长于对照组的4.7个月, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后CEA、VEGF、CYFRA21-1水平均低于治疗前, 研究组治疗后VEGF、CYFRA21-1水平均低于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组不良反应按照毒性评价标准(common terminology criteria, CTC)评估, 均以I~II级为主, 组间不良反应率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 阿帕替尼联合化疗治疗NSCLC近期疗效显著, 能明显下调VEGF、CYFRA21-1水平, 提高DCR和延长PFS, 安全性较好。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 阿帕替尼; 化疗; 肿瘤血清学; 疗效; 无进展生存

Effect of apatinib combined with chemotherapy on multiple tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer and its short-term efficacy

SONG Yanhai, ZHAO Qian, LÜ Junjie

(Department of Oncology, Dandong First Hospital, Dandong Liaoning 118000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of apatinib combined with chemotherapy on multiple tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its short-term efficacy. **Methods:** A total of 68 patients with advanced NSCLC admitted to our hospital from March 2017 to June 2020 were selected, and all of them were confirmed by imaging and histopathology. They were randomly divided into a control group and

收稿日期 (Date of reception): 2021-03-21

通信作者 (Corresponding author): 宋延海, Email: songyanhai123456@163.com

a study group, with 34 cases in each group. The control group was treated with platinum containing double drug chemotherapy, while the study group was treated with apatinib on the basis of the control group. The levels of serum tumor markers (CEA, VEGF, CYFRA21-1) and the short-term efficacy of solid tumors were compared between the 2 groups. **Results:** The disease control rate (DCR) of the study group was 82.35%, which was higher than 58.82% of the control group. The median progression free survival (PFS) of the study group was 6.3 months, which was longer than 4.7 months of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CEA, VEGF and CYFRA21-1 in the two groups after the treatment were lower than those before the treatment, and the levels of VEGF and CYFRA21-1 in the study group after the treatment were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The adverse reactions of the two groups were evaluated according to the toxicity evaluation standard (CTC), and the main adverse reactions were grade I-II, and there was no significant difference in the adverse reaction rate between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Apatinib combined with chemotherapy has a significant short-term effect in the treatment of NSCLC, can significantly reduce the serum VEGF and CYFRA21-1 levels, improve DCR and prolong PFS, with good safety.

Keywords advanced non-small cell lung cancer; apatinib; chemotherapy; tumor serology; curative effect; progression free survival

肺癌在世界范围内常见的恶性肿瘤类型,在我国肺癌居恶性肿瘤发病率和癌因性死亡的首位,其中NSCLC占肺癌的80%~90%^[1]。含铂双药化疗是目前一线治疗晚期NSCLC的基石,对疾病缓解和延长生存时间有积极效果,但其疗效在较长时间内未取得突破,患者1年生存率不足40%^[2]。随着肿瘤精准医学发展,以阿帕替尼为代表的分子靶向药物成为抗肿瘤的研究热点。目前阿帕替尼已被批准用于晚期胃癌治疗,治疗肝癌、结直肠癌和乳腺癌等也有一定疗效^[3]。近些年阿帕替尼逐渐用于晚期NSCLC治疗,但既往研究多侧重于阿帕替尼的二线及以上治疗研究,而关于阿帕替尼联合化疗一线治疗晚期NSCLC的前瞻性报道偏少。本研究主要探讨阿帕替尼联合化疗治疗晚期NSCLC的近期疗效,以及对多项肿瘤标志物水平的影响,为临床治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究系前瞻性队列研究,研究对象为2017年5月至2020年7月丹东市第一医院收治的68例晚期NSCLC患者。纳入标准:1)经影像学和组织病理学确诊为晚期NSCLC,既往无治疗史,有可测量的肿瘤病灶,临床病理分型为IIIb~IV期;2)年龄 ≤ 75 岁,精神意识清醒,沟通能力尚可,无化疗禁忌证,签署知情同意书;3)卡氏评分 >60 ,预计生存时间 >3 个月。排除标准:1)对研究药物过敏不耐受;2)合并其他恶性肿瘤、重要脏器功能异常、

严重感染、免疫功能障碍或精神性疾病者。本研究经医院伦理委员会批准。按随机数表法将68例患者分成对照组($n=34$)与研究组($n=34$),其中对照组男21例,女13例;年龄47~75(62.95 ± 5.03)岁;IIIb期21例,IV期13例;腺癌19例,鳞癌15例。研究组男23例,女11例;年龄46~75(63.02 ± 5.12)岁;IIIb期20例,IV期14例;腺癌21例,鳞癌13例。两组晚期NSCLC患者入组时基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可比性好。

1.2 方法

对照组:给予含铂双药化疗方案治疗,其中接受NP方案[长春瑞滨(Vinorelbine, NVB)+顺铂(cisplatin, DDP)]19例:NVB(杭州民生药业集团有限公司),第1天、第8天静脉滴注 25 mg/m^2 ,DDP(德州德药制药有限公司),第1~3天,静脉滴注 25 mg/m^2 。接受GP方案[吉西他滨(Gemcitabine, dFdC)+DDP]15例:dFdC(山东罗欣药业集团股份有限公司),第1天、第8天静脉滴注 $1\ 250\text{ mg/m}^2$,DDP用药同NP方案。28 d为1个化疗周期,连续2个化疗周期。研究组:给予阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司)联合化疗治疗,其中接受NP、GP方案的分别为20、14例。阿帕替尼:晨起餐后30 min温水口服,初始剂量 500 mg/d ,剂量调整谨遵医嘱,28 d为1个化疗周期,持续2个治疗周期。两组治疗期间均酌情给予止吐、胃黏膜保护和营养支持等对症治疗,遵医嘱接受影像学/实验室检查和随访。

1.3 观察指标

采用实体瘤评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)评价疗效, 评价结果为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progress disease, PD)。计算客观缓解率(disease response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数×100%, DCR=(CR+PR+SD)/总例数×100%。入组时和2个治疗周期后, 采集空腹静脉血5 mL, 由检验科人员检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)水平。不良反应程度参考CTC标准评估(I~IV级)。随访观察两组PFS, PFS随访终点包括PD、不可耐受的不良反应、死亡或末次随访截止日期。

1.4 统计学处理

采用EpiData3.0软件录入数据并分析, 实体瘤疗效结果为计数资料, 以例(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经检验, 均满足正态分布和方差齐性, 以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验, 组内比较行重复测量方差分析。采用生存分析法

(Kaplan-Meier)绘制生存曲线, 组间比较采用Long-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实体瘤疗效比较

两组均成功完成治疗, 无中途不耐受者及退出研究者。两组均无CR病例, 组间ORR比较差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组DCR高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 两组多项肿瘤血清学指标比较

组间治疗前CEA、VEGF、CYFRA21-1水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 治疗后, 两组CEA、VEGF、CYFRA21-1水平均较治疗前下降, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。组间治疗后CEA水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组治疗后VEGF、CYFRA21-1水平低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表2)。

2.3 两组不良反应比较

两组不良反应均为I~III级, 以I~II级为主, 无IV级药物不良反应。两组不良反应率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

表1 两组实体瘤疗效比较($n=34$)

Table 1 Comparison of curative effect of solid tumors between the 2 groups ($n=34$)

组别	CR/[例(%)]	PR/[例(%)]	SD/[例(%)]	PD/[例(%)]	ORR/[例(%)]	DCR/[例(%)]
对照组	0 (0.00)	11 (32.35)	9 (26.47)	14 (41.18)	11 (32.35)	20 (58.82)
研究组	0 (0.00)	16 (47.06)	12 (35.29)	6 (17.65)	16 (47.06)	28 (82.35)
χ^2					2.242	4.533
P					0.134	0.033

表2 两组血清CEA、VEGF、CYFRA21-1水平比较($n=34$)

Table 2 Comparison of serum CEA, VEGF and CYFRA21-1 levels between the 2 groups ($n=34$)

组别	CEA/(ng·mL ⁻¹)		VEGF/(pg·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	92.28 ± 23.47	57.84 ± 13.28 [#]	218.50 ± 25.63	203.74 ± 21.39 [#]	16.04 ± 3.86	13.20 ± 3.25 [#]
研究组	90.96 ± 20.85	53.40 ± 14.02 [#]	217.48 ± 28.14	187.38 ± 18.65 [#]	15.97 ± 4.05	10.63 ± 2.74 [#]
t	0.245	1.341	0.156	3.361	0.073	3.525
P	0.807	0.185	0.876	0.001	0.942	0.001

与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$ 。

Compared with the same group before treatment, [#] $P<0.05$.

2.4 两组随访 PFS 比较

随访截至2020年12月31日, 均获得PFS随访终点。对照组PFS为1.3~8.9个月, 中位PFS为

4.7个月。研究组PFS为1.2~9.1个月, 中位PFS为6.3个月。研究组PFS长于对照组, 差异有统计学意义($P=0.031$, 图1)。

表3 两组不良反应比较 ($n=34$)

Table 3 Comparison of adverse reactions between the 2 groups ($n=34$)

组别	恶心呕吐/ [例(%)]	高血压/ [例(%)]	蛋白尿/ [例(%)]	血小板减少/ [例(%)]	手足综合征/ [例(%)]	骨髓抑制/ [例(%)]	乏力/ [例(%)]
对照组	14 (41.18)	3 (8.82)	2 (5.88)	8 (23.53)	1 (2.94)	3 (8.82)	13 (38.24)
研究组	16 (47.06)	6 (17.65)	5 (14.71)	6 (17.65)	3 (8.82)	5 (14.71)	10 (29.41)
χ^2	0.239	0.512	0.637	0.360	0.266	0.142	0.591
P	0.625	0.474	0.425	0.549	0.606	0.707	0.442

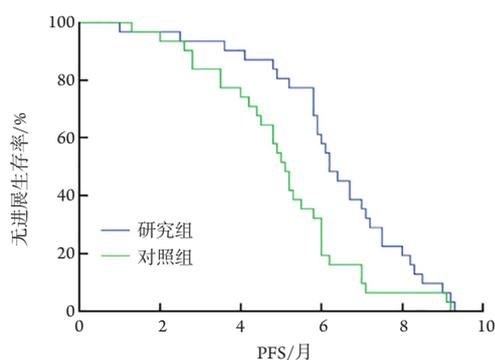


图1 两组随访PFS生存曲线比较

Figure 1 Comparison of PFS survival curve between the 2 groups

3 讨论

早期NSCLC可无症状或缺乏特异性表现, 不易被察觉或重视, 随病情隐匿性进展, 大多数患者在行胸片或胸部CT时发现异常, 但确诊时多属于晚期, 失去接受根治性手术或放疗的时机, 预后往往较差, 5年生存率仅约20%^[4]。以铂类为基础的双药化疗作为治疗晚期NSCLC的主要手段, 存在个体化疗敏感性差异较大、肿瘤易进展复发的棘手难题, 基于RECIST疗效标准, ORR仅为30%~40%^[5], 较大比重患者表现为SD, 虽然仍可采用原方案进行维持治疗, 但考虑到肿瘤变化的复杂性, SD的临床意义并不明确, 治疗2个周期SD者应根据肿瘤病灶大小考虑后续治疗策略, 以延长PFS。

自1971年Folkman^[6]首次提出抗肿瘤血管生

成理论以来, 随着临床研究的深入, 医学界逐渐认识到肿瘤相关血管形成在肿瘤发生、进展及复发中的重要作用。作为肿瘤的重要病理特征, 以肿瘤新生血管为靶点的治疗理念被临床所接受。乳腺癌动物试验^[7]表明: 接种过表达VEGF183的EMT-6细胞能诱导小鼠肿瘤血管生成和成熟。研究^[8]发现: 不同肿瘤类型VEGF基因表达存在不同, 转移期患儿VEGF基因表达明显高于非转移期患儿, VEGF基因低表达患儿生存时间更长, 表明VEGF与肿瘤增殖、转移及预后紧密相关。VEGF及受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)为介导肿瘤新生血管形成的主要信号通路, 阻断VEGF/VEGFR-2等信号通路可发挥抗肿瘤作用, 为靶向药物研究提供依据^[9-10]。阿帕替尼是我国拥有自主知识产权的新型小分子抗肿瘤血管生成药物, 最早于2014年11月批准上市用于晚期胃癌的三线治疗, 临床实验已证实其有效性, 对延长PFS和总生存时间(overall survival, OS)效果明显, 让患者最大化获益。而且阿帕替尼作为一种口服酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 服用方便, 不良反应较轻, 安全性较好。随着相关研究丰富, 阿帕替尼目前逐渐用于晚期NSCLC治疗。

本研究在2个治疗周期后评估疗效, 研究组、对照组ORR分别为47.06%、32.35%, 组间差异并不显著, 与常英英等^[11]的结果有所出入(56.14% vs 37.50%, $P<0.05$), 原因可能与二者样本量及个体差异有关, 本研究未包括IIIa期患者。本研究研究组、对照组DCR分别为82.35%、58.82%, 组间差异有统计学意义, 与文献^[12]

相符。CEA、VEGF、CYFRA21-1均是临床诊断NSCLC的重要肿瘤血清标志物, 敏感性好, 其水平表达也可作为NSCLC患者疗效及预后的评估指标。本研究结果显示: 两组治疗后CEA、VEGF、CYFRA21-1水平均有明显下降, 但研究组治疗后VEGF、CYFRA21-1水平明显低于对照组, 与文献[13-14]结论相符。阿帕替尼主要通过抑制肿瘤细胞生长和血管生成发挥抗肿瘤作用, 此外还能逆转耐药, 提高化疗敏感性。动物试验^[15]发现: 阿帕替尼能明显下调人食管癌裸鼠移植瘤组织VEGF、VEGFR-2表达水平, 降低微血管密度值, 有效延缓肿瘤体积生长。两组不良反应率比较差异不明显, 且基于CTC分级均为I~III级, 以I~II级为主, 也证实了阿帕替尼的安全性。本研究结果还显示: 研究组中位PFS较对照组明显延长(6.3个月 vs 4.7个月), 表明阿帕替尼联合化疗能明显下调VEGF、CYFRA21-1水平, 提高近期疗效, 延缓疾病进展和延长PFS。本研究也存在入组样本量偏少、观察时间短、未明确阿帕替尼联合化疗对不同类型晚期NSCLC的疗效差异以及未探讨阿帕替尼的最佳剂量等不足, 后续有待深入完善。

综上, 阿帕替尼联合化疗能明显下调晚期NSCLC患者VEGF、CYFRA21-1水平, 延缓疾病进展和延长PFS, 且安全性较好, 值得临床借鉴和后续深入研究。

参考文献

- 赵青春, 张子禾, 陈军. 2017 ASCO IV期非小细胞肺癌指南解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(9): 20-27.
ZHAO Qingchun, ZHANG Zihé, CHEN Jun. interpretation of 2017 ASCO phase IV guidelines for non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science. Electronic Version, 2017, 9(9): 20-27.
- Pirker R. Chemotherapy remains a cornerstone in the treatment of nonsmall cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(1): 63-67.
- Chintalaramulu N, Vadivelu R, Nguyen NT, et al. Lapatinib inhibits doxorubicin induced migration of HER2-positive breast cancer cells[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(5): 1375-1386.
- 孙祝, 赵玉魁, 孙宇, 等. 调强放疗联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察及肿瘤标志物的变化意义[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(4): 171-174.
SUN Zhu, ZHAO Yukui, SUN Yu, et al. Efficacy of intensity modulated radiation therapy combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer and the significance of tumor markers[J]. *Journal of North Sichuan Medical College*, 2020, 35(4): 171-174.
- Byeon S, Lee B, Park WY, et al. Benefit of targeted DNA sequencing in advanced non-small-cell lung cancer patients without EGFR and ALK alterations on conventional tests[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(3): e182-e190.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *New Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- 王晓银, 吕探宇, 夏文姣, 等. 过表达人VEGF183诱导小鼠乳腺癌血管成熟[J]. 重庆医学, 2019, 48(8): 1280-1283.
WANG Xiaoyin, LÜ Tanyu, XIA Wenjiao, et al. Vascular maturation of mouse breast cancer induced by human VEGF183[J]. *Chongqing Medicine*, 2019, 48(8): 1280-1283.
- 张伟令, 胡慧敏, 张谊, 等. 儿童恶性实体瘤肿瘤组织中VEGF的表达水平与临床预后的相关性研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(6): 295-298.
ZHANG Weiling, HU Huimin, ZHANG Yi, et al. Correlation between VEGF expression and clinical prognosis in children with malignant solid tumors[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2019, 24(6): 295-298.
- Zhang Q, Lu S, Li T, et al. ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGFa/VEGFR2/ERK pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 173-177.
- 钱晓涛, 赵腊梅, 范俊求, 等. 晚期非小细胞肺癌VEGF/VEGFR通路抗血管生成治疗的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(6): 506-511.
QIAN Xiaotao, ZHAO Lamei, FAN Junqiu, et al. Research progress on anti angiogenesis therapy of VEGF/VEGFR pathway in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2017, 9(6): 506-511.
- 常英英, 郭克锋, 王坤, 等. 阿帕替尼联合NP化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者血清肿瘤标志物和生存质量的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(10): 1868-1870.
CHANG Yingying, GUO Kefeng, WANG Kun, et al. Effect of apatinib combined with NP chemotherapy on serum tumor markers and quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *China Pharmacist*, 2019, 22(10): 1868-1870.
- Huijberts SCFA, van Geel RMJM, van Brummelen EMJ, et al. Phase I study of lapatinib plus trametinib in patients with KRAS -mutant colorectal, non-small cell lung, and pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2020, 85(5): 917-930.
- 李哲, 高敬华, 李永生, 等. 非小细胞肺癌阿帕替尼联合化疗一线治疗与联合放疗的疗效比较及对患者血清CEA及Cyfra21-1水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(5): 732-734.
LI Zhe, GAO Jinghua, LI Yongsheng, et al. Comparison of efficacy between first-line treatment of apatinib combined with chemotherapy and combined with chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer

- and its effect on serum CEA and CYFRA21-1 levels[J]. The Practical Journal of Cancer, 2020, 35(5): 732-734.
14. Ota K, Okuma T, Lorenzo A, et al. Fingolimod sensitizes EGFR wildtype nonsmall cell lung cancer cells to lapatinib or sorafenib and induces cell cycle arrest[J]. Oncol Rep, 2019, 42(1): 231-242.
15. 周梦耘, 于静萍, 孙志强, 等. 阿帕替尼联合照射对人食管癌裸鼠移植瘤生长和肿瘤血管生成的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(3): 309-311.
- ZHOU Mengyun, YU Jingping, SUN Zhiqiang, et al. Effect of combined irradiation with apatinib on growth and angiogenesis of human esophageal cancer xenograft in nude mice[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2018, 27(3): 309-311.

本文引用: 宋延海, 赵倩, 吕俊杰. 阿帕替尼联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者多项肿瘤标志物水平影响和近期疗效[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2824-2829. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.012

Cite this article as: SONG Yanhai, ZHAO Qian, LÜ Junjie. Effect of apatinib combined with chemotherapy on multiple tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer and its short-term efficacy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(12): 2824-2829. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.012