

姑息性放疗联合阿帕替尼治疗 晚期肺癌的近期疗效与安全性

何中祥¹, 王成师¹, 濮娟¹, 郁汉旭¹, 刘艳艳¹, 祝丽晶¹, 孙新臣²

(1. 南京医科大学康达学院附属涟水人民医院/江苏省涟水县人民医院, 江苏 淮安, 223400;

2. 南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院, 江苏 南京, 210018)

摘要: 目的 观察晚期肺癌患者接受姑息性放疗联合阿帕替尼治疗的临床近期疗效及安全性。方法 回顾性分析 40 例晚期肺癌患者的临床资料, 按照治疗方法的不同将患者分为对照组和观察组, 每组 20 例。对照组患者单纯接受姑息性放疗, 观察组患者在此基础上联用阿帕替尼治疗。比较治疗后 2 组的临床近期总有效率、临床症状评分和毒副反应发生率。结果 观察组近期客观缓解率为 70.00%、疾病控制率为 90.00%, 分别高于对照组的 30.00%、60.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组疼痛评分、气喘评分和胸水评分均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组高血压发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组其他毒副反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 相较于单纯姑息性放疗, 姑息性放疗联合阿帕替尼治疗晚期肺癌的近期疗效更佳, 可明显改善患者临床症状, 且安全性较好。

关键词: 晚期肺癌; 姑息性放疗; 阿帕替尼; 化疗; 近期疗效; 安全性

中图分类号: R 734.2; R 730.55 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-068-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211258

Short-term efficacy and safety of palliative radiotherapy combined with apatinib in treating advanced lung cancer

HE Zhongxiang¹, WANG Chengshi¹, PU Juan¹, YU Hanxu¹,
LIU Yanyan¹, ZHU Lijing¹, SUN Xinchen²

(1. Lianshui People's Hospital Affiliated to Kangda College of Nanjing Medical University, People's Hospital of Lianshui County of Jiangsu Province, Huai'an, Jiangsu, 223400; 2. First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, People's Hospital of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu, 210018)

Abstract: Objective To observe the short-term efficacy and safety of palliative radiotherapy combined with apatinib for advanced lung cancer. **Methods** Data of 40 patients with advanced lung cancer was retrospectively studied. Patients were divided into observation group ($n = 20$) and control group ($n = 20$) according to the treatment methods. In the observation group, patients received both palliative radiotherapy and apatinib, while in the control group, patients received palliative radiotherapy only. The total clinical short-term efficacy, clinical symptomscores and incidence of side effects between the two groups were compared. **Results** The short-term objective remission rate and disease control rate of the observation group were 70.00% and 90.00%, respectively, which were higher than those of the control group (30.00% and 60.00%, respectively) ($P < 0.05$). The pain score, asthma score and pleural fluid score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of hypertension in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of other toxic reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** When compared with palliative radiotherapy alone, palliative radiotherapy combined with apatinib shows better short-term effect, improved clinical symptoms and higher safety.

Key words: advanced lung cancer; palliative radiotherapy; apatinib; chemotherapy; short-term efficacy; safety

目前,肺癌是世界范围内发病率和病死率最高的一种恶性肿瘤^[1-2]。世界肿瘤研究机构 2018 年数据显示,中国肺癌的新发病例数为 77.4 万,而死亡病例数多达 69.1 万^[3]。近年来,随着医疗技术水平的不断提升,肺癌的治愈率逐步提高,患者的生存期也得以延长^[4]。然而晚期肺癌的治疗措施仍非常有限,故探寻更安全有效的治疗方案迫在眉睫。阿帕替尼是中国自主研发的小分子抗血管生成药,于 2014 年被批准用于胃癌的治疗^[5],近年来相关研究^[6-8]也证实了阿帕替尼对其他癌症的抗肿瘤作用。本研究观察了姑息性放疗联合阿帕替尼治疗多类型晚期肺癌患者的近期疗效和安全性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 8 月南京医科大学康达学院附属涟水人民医院放疗科收治的 40 例晚期肺癌患者的临床资料。纳入标准:① 经病理检查确诊的初治肺癌患者,依影像学检查临床分期为 $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ (UICC2009);② 预期生存时间长于 3 个月者;③ 生活质量卡氏评分 (KPS 评分) > 60 分者。排除标准:① 有放疗、化疗禁忌证者;② 合并严重脏器功能障碍者;③ 临床资料不全者。按照治疗方法的不同将 40 例患者分为对照组和观察组,每组 20 例。2 组患者性别、年龄、病灶最大径、病理类型和临床症状等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准。

表 1 2 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

指标	观察组 ($n=20$)	对照组 ($n=20$)
性别	男	12(60.00)
	女	8(40.00)
年龄/岁	63.80 ± 4.10	60.40 ± 4.30
病灶最大径/cm	8.11 ± 1.62	7.52 ± 1.64
病理类型	鳞癌	10(50.00)
	腺癌	9(45.00)
	小细胞癌	1(5.00)
肿瘤位置	中央型	2(10.00)
	周围型	18(90.00)

1.2 方法

对照组:患者单纯接受姑息性放疗。应用调强适形放疗 (IMRT) 技术、模拟定位技术、放射治疗计划系统 (TPS) 实施治疗,主治医师先勾画患

者肿瘤靶区和危及器官,再由上级医师检查修正后确定。肿瘤放疗靶区包括原发灶与转移淋巴结。计划放射靶区除了病灶区外,还包括肿瘤病灶区向外扩展 1 cm 左右范围,需结合患者呼吸活动度与肿瘤具体位置确定。应用直线加速器进行 X 线放疗,2 Gy/次,1 次/d,5 次/周,靶区总放疗剂量为 40 ~ 50 Gy。正常器官受量中,脊髓最高剂量 < 45 Gy,心脏 $V_{30} < 40\%$ 、 $V_{40} < 30\%$ (心脏 $V_{30} < 40\%$ 表示受照射肿瘤或正常组织吸收剂量 30 Gy 的心脏体积占心脏总体积 < 40%,其他类推),两肺 $V_5 < 56\%$ 、 $V_{10} < 34\%$ 、 $V_{20} < 25\%$ (两肺 $V_5 < 56\%$ 表示受照射肿瘤或正常组织吸收剂量 5 Gy 的肺体积占两肺体积 < 56%,其他类推)。

观察组:患者在对照组治疗基础上联合应用阿帕替尼治疗。阿帕替尼 (江苏恒瑞药业有限公司,国药准字 H20140105) 250 mg 口服,1 次/d。用药过程中,监测患者血压、手足皮肤变化等情况。

1.3 观察指标

① 参照世界卫生组织 (WHO) 肿瘤评估标准对评价患者的近期疗效。完全缓解 (CR): 患者临床症状、病变均彻底消失;部分缓解 (PR): 患者临床症状有所好转,4 周内最大垂直双径乘积下降超过 50%;疾病稳定 (SD): 患者临床症状未发生变化,双径乘积降低于 50% 或增长低于 25%;疾病进展 (PD): 患者临床症状恶化,双径乘积增加超过 25%。客观缓解率 (ORR) = 完全缓解率 (CR) + 部分缓解率 (PR)。疾病控制率 (DCR) = 完全缓解率 (CR) + 部分缓解率 (PR) + 疾病稳定率 (SD)。② 自制评估量表对患者临床症状进行评分,包括疼痛评分、气喘评分和胸水评分。0 分表示无症状,1 分表示轻度症状,2 分表示中度症状,3 分表示重度症状。③ 采用美国国立癌症研究所常见毒性反应标准 4.0 版评估患者的毒副反应,并计算 2 组治疗后毒副反应发生率。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计学软件对本研究数据进行统计学分析,计数资料以 [n (%)] 表示,比较采用卡方检验,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

观察组中,4 例患者病灶明显退缩,症状好

转, 10 例患者病情有所好转, 4 例患者病情稳定, 仅 2 例患者病情恶化, ORR 为 70.00%, DCR 为 90.00%。观察组 ORR、DCR 高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 临床症状评分比较

观察组患者疼痛评分、气喘评分、胸水评分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 毒副反应比较

观察组高血压发生率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 2 组其他毒副反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 2 组近期疗效比较[n(%)]

疗效	对照组 (n=20)	观察组 (n=20)
CR	0	4(20.00)
PR	6(30.00)	10(50.00)
SD	6(30.00)	4(20.00)
PD	8(40.00)	2(10.00)
ORR/%	30.00	70.00*
DCR/%	60.00	90.00*

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; ORR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 2 组临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

评分	对照组 (n=20)	观察组 (n=20)
疼痛评分	2.05 ± 0.03	0.41 ± 0.02*
气喘评分	2.04 ± 0.03	0.38 ± 0.03*
胸水评分	2.24 ± 0.21	0.59 ± 0.22*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 2 组毒副反应比较[n(%)]

毒副反应	对照组 (n=20)	观察组 (n=20)
骨髓抑制	14(70.00)	14(70.00)
放射性炎症	10(50.00)	8(40.00)
皮疹、黏膜反应	0	2(10.00)
高血压	0	12(60.00)*
呼吸道症状	6(30.00)	6(30.00)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺癌是临床常见的呼吸系统肿瘤, 早期肺癌患者往往没有明显的特异性临床症状, 因此病情容易被忽视或被误诊^[9-10]。中期和晚期肺癌患者则会出现严重的胸部和咽喉部疼痛, 还伴有咳血、呼吸困难等症状, 但此时大部分患者已错过了最佳的治疗时机, 无法接受外科手术切除治疗^[11-12]。肺癌中的鳞状细胞癌和小细胞癌均对

放射性射线的照射非常敏感, 而腺癌也具有较高的敏感性, 因此临床可采用放疗来杀灭肿瘤细胞或减小局部肿瘤病灶, 改善患者症状^[13-16]。

放疗的核心目的是在杀灭癌细胞的同时保护患者的正常组织, 因此治疗过程中可利用多叶光栅(MLC)对病灶周围的正常组织进行保护, 并选定针对性的照射野, 在照射野内加大射线剂量, 以保障临床治疗效果^[17]。治疗时, 医生还可根据患者病灶的实际情况调整照射野的剂量, 形成具有梯度改变优势的放射性治疗方案, 实现放疗的可控性。

在实际放疗过程中, 正常组织无法被完全保证不受到放射线的损伤。尤其是晚期肺癌患者, 其肿瘤病灶范围广, 且与周围组织边界模糊不清, 为了防止漏靶、脱靶问题, 需增加照射野直径, 这就难免会对正常组织细胞造成损伤, 容易导致放射相关性炎症的发生, 也制约了放疗的临床应用^[18]。但随着小分子药物研究的深入, 血管内皮生长因子抑制类药物在癌症治疗中的应用范围越来越广^[19-20]。阿帕替尼能够有效破坏肿瘤组织内的新生血管, 从而阻断血管向肿瘤组织内输送养分, 切断肿瘤细胞进一步增殖的基础, 还能使肿瘤血管正常化, 具有放疗增敏作用^[21]。现代药理学研究^[22-24]显示, 阿帕替尼不仅能有效治疗胃癌, 对其他实体瘤如晚期肝癌、胃食管结合部腺癌也有着很好的疗效, 还能与放疗形成协同辅助关系。阿帕替尼与放疗联合应用, 或许可适当降低照射野内射线剂量, 从而减轻对正常组织细胞的损伤。本研究结果显示, 姑息性放疗联合阿帕替尼在短期疗效和缓解患者症状方面优于单纯姑息性放疗。吴莹莹等^[25]研究发现, 中晚期非小细胞肺癌采用阿帕替尼联合调强放疗的疗效较好, 与本研究采用姑息性放疗联合阿帕替尼治疗晚期肺癌的疗效相似, 即 2 种治疗方案都可提升近期疗效和安全性, 这可能与阿帕替尼具有抗肿瘤及放疗增敏作用有关。本研究还发现, 观察组高血压发生率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但高血压患者口服降压药后血压均能得到良好控制, 2 组其他毒副反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示姑息性放疗联合阿帕替尼的安全性较好。

综上所述, 相较于单纯姑息性放疗, 姑息性放疗联合阿帕替尼治疗晚期肺癌患者的近期效果更佳, 可较早改善患者临床症状, 且毒副作用可控,

安全性好,值得临床推广。但本研究样本量较少,今后还需扩大样本量开展更深入的研究,以进一步明确联合治疗方案的疗效。

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: a Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [3] KHAN F, SISODIA S. Targeted therapies for treatment of lung cancer-recent advances[J]. *Pharm & Biosci J*, 2020, 8(3): 22-31.
- [4] WALDER D, O'BRIEN M. Looking back and to the future: Are we improving "cure" in non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 192-194.
- [5] LI J, QIN S K, XU J M, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [6] XU J, LIU X, YANG S, *et al.* Clinical response to apatinib monotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(3): 264-269.
- [7] HU X C, CAO J, HU W W, *et al.* Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 820.
- [8] LIU J, XIE S, DUAN X, *et al.* Assessment of efficacy and safety of the transcatheter arterial chemoembolization with or without apatinib in the treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(1): 69-76.
- [9] 王鹏善, 孙运祥, 刘玲. 阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效及不良反应[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(9): 1365-1367.
- [10] SATEIA H, CHOI Y, STEWART R, *et al.* Screening for lung cancer[J]. *Semin Oncol*, 2017, 44(1): 74-82.
- [11] KUON J, VOGT J, MEHNERT A, *et al.* Symptoms and needs of patients with advanced lung cancer: early prevalence assessment[J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(12): 650-659.
- [12] PHILLIPS I, KESTENBAUM S. Optimising patient fitness: strategies to reduce the effects of cancer Cachexia in patients with advanced lung cancer[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2020, 14(4): 304-308.
- [13] NORMAN M B, JAMES D C. Radiotherapy for lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol*, 1985, 11(5): 1001-1007.
- [14] MATSUO Y. A systematic literature review on salvage radiotherapy for local or regional recurrence after previous stereotactic body radiotherapy for lung cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818798633.
- [15] PARKER S M, SIOCHI R A, WEN S, *et al.* Impact of tumor size on local control and pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung tumors[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9(1): e90-e97.
- [16] NI Y, YE X. Angiogenesis and apatinib: Can be used for the patients with non-gastic cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(4): 727-729.
- [17] XU Z, WANG I Z, KUMARASWAMY L K, *et al.* Evaluation of dosimetric effect caused by slowing with multi-leaf collimator (MLC) leaves for volumetric modulated arc therapy (VMAT)[J]. *Radiol Oncol*, 2016, 50(1): 121-128.
- [18] MANNING G, TICHY A, SIRÁK I, *et al.* Radiotherapy-associated long-term modification of expression of the inflammatory biomarker genes ARG1, BCL2L1, and MYC[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 412.
- [19] VEERAVAGU A, HSU A R, CAI W B, *et al.* Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitors as anti-angiogenic agents in cancer therapy[J]. *Recent Pat Anti Cancer Drug Discov*, 2007, 2(1): 59-71.
- [20] FALCON B L, CHINTHARLAPALLI S, UHLIK M T, *et al.* Antagonist antibodies to vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) as anti-angiogenic agents[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 164: 204-225.
- [21] WU S, ZHOU J J, GUO J, *et al.* Apatinib inhibits tumor growth and angiogenesis in PNET models[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(1): 8-19.
- [22] KAN X, LIANG B, ZHOU G, *et al.* Transarterial chemoembolization combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 970.
- [23] DING J, CHENG X Y, LIU S, *et al.* Apatinib exerts anti-tumour effects on ovarian cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 165-174.
- [24] 赵瑞华, 周亚楠, 李鹤, 等. 阿帕替尼对晚期非小细胞肺癌患者的疗效及 VEGFR2-906T > C 多态性位点的影响[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(2): 105-110.
- [25] 吴莹莹, 周江云. 阿帕替尼联合调强放疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(2): 289-292.

(本文编辑: 陆文娟)