

安罗替尼联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究

谷耀伟¹, 李 箐¹, 宋丽杰²

1. 漯河市郾城区人民医院 呼吸内科, 河南 漯河 462300

2. 郑州大学第一附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 考察盐酸安罗替尼胶囊联合 AP 方案(注射用培美曲塞二钠和顺铂注射液)治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 8 月—2019 年 8 月在漯河市郾城区人民医院治疗的 80 例晚期非小细胞肺癌患者, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者采用 AP 方案, 第 1 天静脉滴注注射用培美曲塞二钠, 推荐剂量为 500 mg/m², 溶于 100 mL 生理盐水中, 滴注时间为 30 min, 在静注结束之后 30 min 静脉滴注顺铂注射液, 推荐剂量为 75 mg/m², 溶于 500 mL 生理盐水中, 滴注时间为 200 min。治疗组患者在对照组基础上口服盐酸安罗替尼胶囊, 1 粒/次, 1 次/d。21 d 为 1 个治疗周期, 两组接受治疗 2 个治疗周期。观察两组患者临床疗效, 比较两组的无病生存期(PFS)、总生存期(OS)、卡氏功能量表(KPS)评分、肺癌生存质量评价量表(FACT-L)评分、血清肿瘤标志物水平。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率(ORR)和疾病控制率(CBR)分别为 50.00%、62.50%; 治疗组 ORR 和 CBR 分别为 65.00%、80.00%; 治疗组显著较高($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者 PFS 和 OS 明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组 KPS 评分和 FACT-L 评分显著升高($P < 0.05$), 且治疗组 KPS 评分和 FACT-L 评分明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)水平均显著降低($P < 0.05$); 且治疗组血清 CEA、CA125、CA199 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 盐酸安罗替尼胶囊联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌具有较好的治疗效果, 能够提高患者生活质量, 降低血清肿瘤标志物水平。

关键词: 盐酸安罗替尼胶囊; 注射用培美曲塞二钠; 顺铂注射液; AP 方案; 晚期非小细胞肺癌; 生活质量; 肿瘤标志物
中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)09-1869-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.030

Clinical study on anlotinib combined with AP chemotherapy regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer

GU Yao-wei¹, LI Zheng¹, SONG Li-jie²

1. Department of Respiratory Medicine, Luohe Yancheng District People's Hospital, Luohe 462300, China

2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Anlotinib Hydrochloride Capsules combined with AP chemotherapy regimen (Pemetrexed Disodium for injection combined with Cisplatin Injection) in treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Patients (40 cases) with advanced non-small cell lung cancer in Luohe Yancheng District People's Hospital from August 2018 to August 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were treated with AP chemotherapy regimen, and iv administered with Pemetrexed Disodium for injection at first day, the recommended dosage 500 mg/m² added into normal saline 100 mL, and the infusion time was 30 min. After the end of intravenous injection for 30 min, the recommended dosage was 75 mg/m² added into normal saline 500 mL, and the infusion time was 200 min. Patients in the treatment group were *po* administered with Anlotinib Hydrochloride Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, once daily. A treatment cycle had 21 d, and patients in two groups were treated for 2 treatment cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and PFS, OS, KPS score, FACT-L score, and serum tumor markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR and the CBR of the control group were 50.00% and 62.50%, respectively, and the ORR and the CBR of the treatment group were 65.00% and 80.00%, respectively, and the indexes of the treatment group was significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PFS and the OS of the treatment group were significantly higher than

收稿日期: 2020-05-09

作者简介: 谷耀伟(1976—), 男, 河南漯河人, 副主任医师, 本科, 从事肺癌内科治疗。E-mail: cyobng@163.com

those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, KPS score and FACT-L score of two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and KPS score and FACT-L score of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CEA, CA125, and CA199 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of CEA, CA125, and CA199 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Anlotinib Hydrochloride Capsules combined with AP chemotherapy regimen has clinical curative effect in treatment of advanced non-small cell lung cancer, can improve the quality of life of patients, and reduce the serum level of tumor markers.

Key words: Anlotinib Hydrochloride Capsules; Pemetrexed Disodium for injection; Cisplatin Injection; AP chemotherapy regimen; advanced non-small cell lung cancer; quality of life; tumor marker

非小细胞肺癌在发病早期没有明显症状,或仅伴有发热、胸痛、血痰、气促、咳嗽等症状,容易与呼吸道感染性疾病症状相混淆,从而延误诊断,所以大部分患者在确诊时疾病已进展为晚期,不能进行手术切除治疗^[1-2]。目前临床上常通过化疗治疗晚期非小细胞肺癌,提高患者生活质量,延长生存期^[3-4]。培美曲塞和顺铂化疗方案(AP方案)在临床上常用于治疗非小细胞肺癌,具有较好的治疗效果,并且毒副作用较小^[5-6]。安罗替尼是一种新型酪氨酸激酶抑制剂,具有抑制肿瘤生长、抗肿瘤血管生成的双重作用^[7-8]。本研究选取在漯河市郾城区人民医院治疗的80例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象,采用盐酸安罗替尼胶囊联合AP方案治疗晚期非小细胞肺癌,考察其临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2018年8月—2019年8月在漯河市郾城区人民医院治疗的80例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象。其中男44例,女36例;年龄为45~76岁,平均年龄为 (62.18 ± 4.78) 岁;TNM分期:35例IIIB期,45例IV期。

纳入标准:符合非小细胞肺癌的诊断标准^[9],且经病理学、影像学检查确诊,TNM分期为IV期或IIIB期;预计生存期>3个月患者。

排除标准:患者近期服用过其他化疗药物者;合并严重肝肾功能不全、精神疾病等疾病者。

1.2 药物

注射用培美曲塞二钠由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格0.5 g/支,产品批号150915、171128;顺铂注射液由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格6 mL:30 mg,产品批号160321、170819;盐酸安罗替尼胶囊由正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格12 mg/粒,产品批号160113、171123。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各

40例。对照组男23例,女17例;年龄为45~75岁,平均年龄为 (62.12 ± 4.75) 岁;TNM分期:18例IIIB期,22例IV期。治疗组男21例,女19例;年龄为46~76岁,平均年龄为 (62.24 ± 4.81) 岁;TNM分期:17例IIIB期,23例IV期。两组患者的性别、年龄、TNM分期等一般资料无显著差异,具有临床可比性。

对照组患者采用AP方案。第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠,推荐剂量为500 mg/m²,溶于100 mL生理盐水中,滴注时间为30 min,在静注结束之后30 min静脉滴注顺铂注射液,推荐剂量为75 mg/m²,溶于500 mL生理盐水中,滴注时间为200 min。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服盐酸安罗替尼胶囊,1粒/次,1次/d。21 d为1个治疗周期,两组患者接受治疗2个治疗周期。

1.4 临床疗效判定标准^[10]

完全缓解(CR):所有靶病灶均消失,并且持续时间≥4周;部分缓解(PR):与基线水平进行比较,所有靶病灶两径之和减少>30%;进展(PD):基线病灶长径增加≥20%或出现新的病灶;稳定(SD):基线病灶长径和没有达到PR或者增加没有达到PD。

疾病控制率(CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

客观缓解率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 无病生存期(PFS)和总生存期(OS) 对比两组患者治疗后PFS和OS。

1.5.2 肺癌生存质量评价量表(FACT-L)评分 治疗前后采用FACT-L量表评价患者的生活质量。该量表包括社会/家庭状态、生理状态、情感状态、功能状态及肺癌附加的关注,评分越高表明生活质量越好^[11]。

1.5.3 卡氏功能量表(KPS)评分 采用KPS量表评价患者生活质量。该量表总分为100分,60分以上表示能够自理,评分越高表明生活质量越好^[12]。

1.5.4 血清肿瘤标志物水平 治疗前后使用赛默飞 VarioskanLUX 型全自动酶标仪、采用电化学发光法测定血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 199 (CA199) 水平, 以上试剂盒均购于卡迈舒 (上海) 生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

对比两组患者肾功能损害、白细胞计数减少、肝功能损害、胃肠道反应、脱发等药物不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料比较选用 χ^2 检验, 计量资料比较选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 ORR 和 CBR 分别为 50.00%、62.50%; 治疗组 ORR 和 CBR 分别为 65.00%、80.00%; 治疗组显著较高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 PFS 和 OS 比较

治疗后, 治疗组患者 PFS 和 OS 明显高于对照

组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 KPS 评分和 FACT-L 评分比较

治疗后, 两组 KPS 评分和 FACT-L 评分均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 KPS 评分和 FACT-L 评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组血清 CEA、CA125、CA199 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 CEA、CA125、CA199 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者胃肠道反应、肾功能损害、白细胞计数减少、肝功能损害、脱发等不良反应发生率无差异, 见表 5。

3 讨论

非小细胞肺癌是临床上一种常见的恶性肿瘤, 近几年其发病率逐年升高, 目前临床上对于中晚期非小细胞肺癌的治疗包括放射性粒子植入术、全身放化疗、物理消融、分子靶向治疗、支气管动脉灌注等手段^[13-15]。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	40	12	8	5	15	50.00	62.50
治疗	40	15	11	6	8	65.00*	80.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 PFS 和 OS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PFS and OS between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PFS/月	OS/月
对照	40	11.07 $\pm$ 1.36	15.76 $\pm$ 2.13
治疗	40	13.17 $\pm$ 0.38*	18.27 $\pm$ 2.59*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 KPS 评分和 FACT-L 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on KPS score and FACT-L score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	KPS 评分	FACT-L 评分
对照	40	治疗前	64.65 $\pm$ 7.61	76.86 $\pm$ 8.87
		治疗后	75.56 $\pm$ 8.96*	85.43 $\pm$ 9.52*
治疗	40	治疗前	64.71 $\pm$ 7.68	76.74 $\pm$ 8.91
		治疗后	83.82 $\pm$ 9.84*▲	93.67 $\pm$ 10.79*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 CEA、CA125、CA199 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)Table 4 Comparison on the serum levels of CEA, CA125, and CA199 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	CEA/(ng·mL ⁻¹)		CA199/(kU·mL ⁻¹)		CA125/(kU·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	13.34±1.81	9.83±1.74*	21.18±2.74	14.57±1.82*	65.42±7.48	38.27±5.84*
治疗	13.25±1.77	8.41±1.65*▲	21.27±2.68	11.29±1.46*▲	65.31±7.74	31.49±4.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组不良反应比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	胃肠道反应		肾功能损害		白细胞计数减少		肝功能损害		脱发	
	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	8	20.00	6	15.00	5	12.50	4	10.00	5	12.50
治疗	7	17.50	7	17.50	6	15.00	5	12.50	4	10.00

美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐化疗治疗该病, 常用化疗方案为 AP 化疗方案 (培美曲塞联合顺铂化疗方案)。AP 方案具有较好的治疗效果、能够控制肿瘤细胞的增殖、减少瘤细胞的转移等特点^[16]。培美曲塞是一种抗代谢药物, 能够阻断嘌呤、嘧啶合成酶, 从而阻止细胞增殖, 起到抗肿瘤的作用^[17]。顺铂则是烷化剂类抗肿瘤药物, 能够通过抑制肿瘤细胞脱氧核糖核酸 (DNA) 复制, 具有细胞毒性作用, 起到抗肿瘤的作用^[18]。安罗替尼能够抑制成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、干细胞因子受体 (c-Kit)、血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 等激酶, 具有抑制肿瘤生长和抗肿瘤血管生成的双重作用^[19-21]。本研究采用安罗替尼联合培美曲塞和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌, 治疗后, 对照组 ORR 和 CBR 分别为 50.00%、62.50%; 治疗组 ORR 和 CBR 分别为 65.00%、80.00%; 治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组 PFS 和 OS 明显高于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后 KPS 评分和 FACT-L 评分均明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗组 KPS 评分和 FACT-L 评分升高较明显 ($P < 0.05$)。

血清肿瘤标志物对肿瘤的诊断、疗效评估具有一定的辅助判断作用, 并且与预后密切相关, 通过监测血清 CEA、CA125、CA199 水平有助于判定病情进展情况^[22-23]。本研究中, 治疗后, 两组血清 CEA、CA125、CA199 水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 CEA、CA125、CA199 水平降低较明显 ($P < 0.05$)。

综上所述, 盐酸安罗替尼胶囊联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌具有较好的治疗效果, 能够提高患者生活质量, 降低血清肿瘤标志物水平。

参考文献

- [1] 汪育锦, 黄静宇, 胡卫东, 等. 2403 例肺癌临床流行病学分析 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(8): 460-465.
- [2] 董雯婷, 陈 娟, 范艳妮, 等. 2005 年-2015 年非小细胞肺癌住院病例特征分析及趋势预测 [J]. 中国病案, 2018, 19(5): 44-47.
- [3] 周彩存, 陈晓霞. 老年非小细胞肺癌治疗进展 [J]. 老年医学与保健, 2008, 14(3): 135-138.
- [4] 黄 畦. 老年人非小细胞肺癌外科诊疗新进展 [J]. 医学新知, 2013, 23(3): 149-151, 157.
- [5] 吴 尉, 朱跃红, 袁志军, 等. 吉西他滨或培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床比较研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(8): 576-577.
- [6] 马亚梅. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(2): 205-207.
- [7] 斯晓燕, 王汉萍, 张晓彤, 等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌 16 例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(11): 830-834.
- [8] 高 亭, 何小鹏, 李 敏, 等. 安罗替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 [J]. 浙江医学, 2019, 41(23): 2543-2545.
- [9] 石远凯, 孙 燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015, 394.
- [10] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [11] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子

- 音像出版社, 2005: 111-114.
- [12] Friendler A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [13] 陈 衍, 韩 晟, 薛 妍, 等. 274 例非小细胞肺癌临床特点分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(1): 36-38, 44.
- [14] 黄金龙. 非小细胞肺癌病因及治疗新进展 [J]. *大理学院学报*, 2009, 8(6): 76-79.
- [15] 胡广生, 王云启. 非小细胞肺癌的中医药治疗研究进展 [J]. *中医药导报*, 2015, 21(2): 59-61.
- [16] 谢海燕, 于力克, 张 宇, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(12): 68-69.
- [17] 刘晖群, 刘敏知, 熊林楷, 等. 贝伐单抗联合 AP 方案治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(12): 1580-1582.
- [18] 张洁霞, 蔡 迪, 李时悦, 等. AP 与 TP 方案在 EGFR-TKI 耐药的非小细胞肺癌患者中的疗效比较 [J]. *广州医科大学学报*, 2015, 43(1): 4-8.
- [19] 皇甫娟, 李文永, 张慧辉. 安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌对患者 VEGF 水平及生存期的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(3): 360-362.
- [20] 邹宜覃, 宁方政, 张景熙, 等. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及影响因素分析 [J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(7): 493-498.
- [21] 刘 楠, 吴秀伟, 李频繁, 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.
- [22] 周启明, 赵 艳, 付晓红, 等. CEA、CA19-9 及 CA125 对非小细胞肺癌早期筛查的价值 [J]. *现代医院*, 2019, 19(7): 1080-1083.
- [23] 陈雯微. 血清 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平与中晚期非小细胞肺癌患者的临床特征与预后相关性分析 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(11): 1714-1716.