

To Investigate the Clinical Efficacy and Safety of Apatinib Combined with Gemcitabine in the Treatment of Advanced Lung Cancer

Xun Zhang

Sichuan Armed Police Corps Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of Apatinib combined with gemcitabine in the treatment of advanced lung cancer. **Methods:** 64 patients with advanced lung cancer admitted to our hospital from February 2021 to February 2022 were divided into 32 cases by random number table method. The control group was treated with cisplatin and gemcitabine, and the observation group was treated with apatinib and gemcitabine. A 3-week treatment cycle was followed by 4 cycles of chemotherapy. The therapeutic effect, tumor marker level, adverse reactions, survival and quality of life were compared between the two groups. **Results:** The disease control rate was 78.13% (25/32) and the total remission rate was 46.88% (15/32). In the control group, the disease control rate was 75.00% (24/32), and the overall response rate was 50.00% (16/32). There were no significant differences in disease control rate and total response rate between the two groups ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference between the two groups of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 125 ($P > 0.05$). After treatment, carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 125 were decreased in both groups, but the difference was not significant ($P > 0.05$). The main adverse reactions in the observation group were gastrointestinal reactions, rash, proteinuria, etc., while the main adverse reactions in the control group were gastrointestinal reactions, thrombocytopenia, anemia, etc. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference between the two groups in survival time of 6-9 months, 10-12 months, and more than 12 months ($P > 0.05$). The quality of life scores of the two groups before treatment were compared ($P > 0.05$); After treatment, the scores of the two groups of patients were improved to a certain extent, and the difference was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The effect of Apatinib combined with gemcitabine in the treatment of advanced lung cancer is basically equivalent to that of conventional chemotherapy regimen cisplatin plus gemcitabine, which can also help patients delay or control tumor progression, reduce tumor marker levels, prolong survival time and improve quality of life.

Keywords

apatinib; gemcitabine; cisplatin; advanced lung cancer; chemotherapy regimen

探讨阿帕替尼联合吉西他滨在晚期肺癌治疗的临床疗效及安全性

张迅

武警四川总队医院, 中国·四川成都 610000

摘要

目的: 探讨阿帕替尼联合吉西他滨在晚期肺癌治疗中的临床疗效及安全性。**方法:** 选取某院2021年2月—2022年2月收治的64例晚期肺癌患者, 以随机数字表法分组, 各32例。对照组顺铂+吉西他滨治疗, 观察组阿帕替尼+吉西他滨治疗。以3周为1个治疗周期, 治疗进行4个周期的化疗。比较两组患者治疗效果、肿瘤标志物水平、不良反应、生存情况、生存质量。**结果:** 观察组疾病控制率78.13% (25/32), 总缓解率46.88% (15/32); 对照组疾病控制率75.00% (24/32), 总缓解率50.00% (16/32); 两组疾病控制率、总缓解率对比差异不显著 ($P > 0.05$)。治疗前两组癌胚抗原、糖类抗原125对比差异不显著 ($P > 0.05$); 治疗后两组癌胚抗原、糖类抗原125均呈现下降, 但对比差异不显著 ($P > 0.05$)。观察组主要不良反应有胃肠道反应、皮疹、蛋白尿等, 对照组主要不良反应有胃肠道反应、血小板下降、贫血等, 两组不良反应发生率对比差异不显著 ($P > 0.05$)。两组生存时间6—9个月、10—12个月, 大于12个月的患者对比, 差异不显著 ($P > 0.05$)。治疗前两组患者生存质量评分对比 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者生存质量评分均有一定提升, 对比差异不显著 ($P > 0.05$)。**结论:** 阿帕替尼联合吉西他滨在晚期肺癌的治疗中效果与常规化疗方案顺铂+吉西他滨基本相当, 也能够帮助患者延缓或控制肿瘤进展, 降低肿瘤标志物水平, 使生存时间延长, 生存质量得到提升。

关键词

阿帕替尼; 吉西他滨; 顺铂; 晚期肺癌; 化疗方案

【作者简介】张迅 (1988—), 男, 中国四川成都人, 本科, 医师, 从事临床肿瘤科研究。

1 引言

肺癌是一种高发的癌症，长期发病率位于所有恶性肿瘤的第一位。高发病率使得临床十分关注肺癌的诊疗，在诊疗中不断涌现新的方式、方案^[1]。肺癌起病于肺部，早期可能出现咳嗽、肺部不适的有关症状，但容易被忽视，因此临床大量的肺癌患者发现时就已处于晚期。晚期肺癌患者主要采用化疗的方案治疗，常见化疗药物有紫杉醇、培美曲塞、卡铂、顺铂、吉西他滨等^[2]。如顺铂+吉西他滨常作为晚期肺癌的化疗方案，在延缓肿瘤进展方面也取得一定效果。阿帕替尼是一种抗血管生成的靶向药物，是晚期癌症一线治疗失败后新选择^[3]。目前阿帕替尼主要应用胃癌的治疗中，但近期也有报道指出采用阿帕替尼联合吉西他滨治疗晚期肺癌取得较好效果^[4]。本次研究选取本院收治的晚期肺癌患者，对阿帕替尼联合吉西他滨的治疗价值进行分析，探索晚期肺癌治疗的新选择。

2 资料与方法

2.1 一般资料

研究取得伦理委员会的批准，从入院的晚期肺癌患者中选取64例为研究对象，研究期限2021年2月至2022年2月。以随机数字表法将患者分组，各32例。对照组：男性19例，女性13例；年龄区间52~78岁，平均(64.81±9.49)岁；TMN分期：III期17例，IV期15例。观察组：男性18例，女性14例；年龄区间50~76岁，平均(64.21±9.32)岁；TMN分期：III期16例，IV期16例。两组患者一般资料对比，组间有可比性($P > 0.05$)。

纳入标准：①患者病理组织学诊断确认患者为肺癌，分期为晚期(III期、IV期)；②预计生存时间>3个月；③同意参与研究项目，签署同意书；④一线化疗方案失败。

排除标准：①合并其他重大疾病，影响到化疗的开展；②对治疗配合度差；③未能完整地接受至少4个周期化疗者；④主动放弃治疗者，未能配合随访者。

2.2 方法

2.2.1 对照组

吉西他滨+顺铂的方案，予以患者吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司，国药准字H20093404)，剂量1000mg/m²，静脉滴注，在第1d、第8d给药；顺铂(齐鲁制药有限公司，国药准字H37021357)，剂量75mg/m²，静脉滴注，化疗的第3d给药。以3周为1个周期，两组患者持续治疗4个周期。

2.2.2 观察组

吉西他滨+阿帕替尼的方案，其中吉西他滨的使用方法同对照组一致；阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20140103)，425mg/次，po，早餐后30min服用，qd。期间依据不良反应调整剂量，以3周为1个治疗周期，同样治疗4个周期。

2.3 观察指标

①对比两组的治疗疗效，分析两种方案的治疗价值。肿瘤治疗疗效判定，参考实体瘤疗效判定标准制定(RECIST 1.1)。完全缓解(CR)：肺癌病灶完全消失；部分缓解(PR)：肺癌病灶缩小 $\geq 30\%$ ；稳定(SD)：肺癌病灶缩小，但未达到PR或肿瘤病灶增长但未达到PD；进展(PD)：肺癌病灶增长 $\geq 20\%$ 。总控制率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。总缓解率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

②对比两组肿瘤标志物指标的水平，以静脉血液进行生化分析。检测方法：采集患者的晨起空腹血3~4mL，以离心机分离血清(3000r/min, 10min)，取得患者血清后以贝克曼库尔特AU6800全自动生化分析仪进行癌胚抗原、糖类抗原125的检测，试剂为仪器配套。

③对比两组不良反应情况，美国国家癌症研究所不良反应评价标准(CTCAE 5.0)，本次研究仅统计3级以上的严重不良反应或影响到化疗正常开展的不良反应。

④对比两组患者的生存情况，对患者保持12个月的随访，记录生存时间6~9个月、10~12个月，大于12个月的患者。

⑤对比两组患者的生存质量，采用癌症患者生命质量量表(FACT-G)，患者依据自身情况选择过去7d的合适情况。主要有生理状况、社会/家庭状况、情感状况、功能状况，每项相加得到粗分。标准分=粗分/总分数 $\times 100.00\%$ 。

2.4 统计学方法

应用统计学软件spss22.0对资料进行分析处理，计量资料采用均值 \pm 标准差(χ^2)来表示，计量资料的对比采用t检验，计数资料采用(%)表示，计数资料的对比采用卡方检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗效果对比

观察组疾病控制率78.13%(25/32)，总缓解率46.88%(15/32)；对照组疾病控制率75.00%(24/32)，总缓解率50.00%(16/32)；两组疾病控制率、总缓解率对比差异不显著($P > 0.05$)，见表1。

3.2 两组肿瘤标志物指标对比

治疗前两组癌胚抗原、糖类抗原125对比差异不显著($P > 0.05$)；治疗后两组癌胚抗原、糖类抗原125均呈现下降，但对比差异不显著($P > 0.05$)，见表2。

3.3 两组不良反应发生率对比

观察组主要不良反应有胃肠道反应、皮疹、蛋白尿等，对照组主要不良反应有胃肠道反应、血小板下降、贫血等，两组不良反应发生率对比差异不显著($P > 0.05$)。其中观察组胃肠道反应、皮疹、蛋白尿各发生2例、2例、1例；对照组胃肠道反应、血小板下降、贫血各发生1例、3例、1例。

3.4 两组生存情况对比

两组生存时间6~9个月、10~12个月，大于12个月的患者对比，差异不显著($P > 0.05$)，见表3。

3.5 两组患者生存质量评分对比

治疗前两组患者生存质量评分对比 ($P > 0.05$) ; 治

疗后两组患者生存质量评分均有一定提升, 对比差异不显著

($P > 0.05$), 见表4。

表1 两组患者治疗效果对比 [n (%)]

组别	例数 (n)	PR	SD	PD	控制率	总缓解率
观察组	32	15 (46.88)	10 (31.25)	7 (21.88)	15 (46.88)	25 (78.13)
对照组	32	16 (50.00)	8 (25.00)	8 (25.00)	16 (50.00)	24 (75.00)
χ^2					0.063	0.087
P					0.802	0.768

表2 两组肿瘤标志物指标对比

组别	例数	癌胚抗原 (mg/mL)		糖类抗原 125 (kU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32	65.12 ± 15.26	28.43 ± 7.52	78.52 ± 13.51	42.59 ± 11.06
对照组	32	67.41 ± 15.85	27.40 ± 7.69	80.49 ± 13.74	41.01 ± 12.08
t		0.589	0.542	0.578	0.546
P		0.558	0.590	0.565	0.587

表3 两组生存情况对比 [n (%)]

组别	例数 (n)	6~9 个月	10~12 个月	大于 12 个月
观察组	32	7 (21.88)	14 (43.75)	11 (34.38)
对照组	32	6 (18.75)	12 (37.50)	14 (43.75)
χ^2		0.097	0.259	0.591
P		0.756	0.611	0.442

表4 两组患者生存质量评分对比

组别	例数	生存质量评分	
		治疗前	治疗后
观察组	32	61.82 ± 7.51	78.52 ± 6.48
对照组	32	62.44 ± 7.69	77.42 ± 6.59
t		0.326	0.673
P		0.745	0.503

4 讨论

流行病学调查显示我国肺癌每年新增肺癌患者长期保持在 50 万 ~80 万, 每年有 50 多万患者死于肺癌^[5]。高发发病率、高死亡率使肺癌成为肿瘤科的治疗难题, 虽然近年来出现一些新的治疗方案, 但未能从根本上改变肺癌尤其是晚期肺癌患者的结局。晚期肺癌的治疗以缓解患者疾病痛苦和延长生存时间为原则, 帮助患者获得更高的生存质量^[6]。目前应用于晚期肺癌的治疗方式主要有化疗、放疗、靶向治疗等, 其中化疗是晚期非常主要治疗方式。此类患者已发生肿瘤的扩散, 因此采用手术治疗基本不会控制肿瘤的进展, 而化疗等治疗方案能够一定程度控制肿瘤的进展。现阶段一线、二线肺癌的化疗方案基本已经统一, 但三线治疗方案依然尚未统一^[7]。临床一般是依据患者的治疗表现、不良反应, 不断调整化疗方案。

阿帕替尼为口服小分子靶向药物, 具有抑制血管内生

长因子的作用, 能够通过阻断肿瘤血管的形成而达到治疗肿瘤的效果^[8]。目前阿帕替尼在晚期胃癌治疗中的表现得到较为广泛的认可, 但将阿帕替尼应用于晚期肺癌治疗中的报道较少^[9,10]。在本次研究中将阿帕替尼联合吉西他滨应用于晚期肺癌的治疗中。而结果显示: 观察组与对照组在疾病控制率、总缓解率的对比中未见显著差异 ($P > 0.05$), 提示采用阿帕替尼联合吉西他滨与顺铂联合吉西他滨的疗效基本相当。顺铂联合吉西他滨是治疗晚期肺癌的经典方案, 而采用阿帕替尼联合吉西他滨方案预期基本相当, 提示该治疗方案有潜力成为晚期肺癌治疗的新选择^[11]。可为其他化疗方案失败或存在较为严重不良反应的患者提供新的治疗方式。之所以达到该效果, 在于阿帕替尼能够选择性竞争细胞内抗血管内皮生成因子, 对血管内皮生长因子的结合形成抑制, 减少肿瘤血管形成, 达到抗肿瘤的治疗效果^[12]。研究中观察组肿瘤标志物指标在治疗后与对照组均呈现下降的状态,

这再次表明两种治疗方案在治疗效果上十分接近。癌胚抗原、糖类抗原 125 的水平与肿瘤细胞载量相关,当肿瘤进展得到控制后其水平会呈现下降的趋势^[13]。而研究中两组癌胚抗原、糖类抗原 125 均呈现下降,说明两种方案均达到抗肿瘤的效果^[14]。

安全性也是评价治疗方案价值的重要指标,而结果显示两组患者严重不良反应发生情况差异不显著($P > 0.05$),并且发生率为 15.63%,说明阿帕替尼联合吉西他滨在治疗晚期肺癌中的不良反应可接受,安全性能够保障。研究最后对比两组患者的生存状况和生存质量,而结果显示两组患者生存状况依然相当,并且在治疗后生存质量均有一定改善。提示阿帕替尼联合吉西他滨在生存状况、生存质量方面也达到了晚期肺癌常规化疗方案的水平。

综上所述,阿帕替尼联合吉西他滨在晚期肺癌的治疗中其治疗疗效、不良反应、生存状况、生存质量基本与成熟方案相当,可以作为晚期肺癌治疗的备案。

参考文献

- [1] 王琴,王丽华,顾敏静,等.老年晚期非小细胞肺癌患者化疗期间肺部真菌感染的影响因素[J].中国老年学杂志,2021,41(9):1987-1990.
- [2] 刘晓慧,金晓燕,谢菊艳,等.芪地扶正汤对原发性肺癌晚期化疗患者T细胞亚群和生活质量的影响[J].中国中医药科技,2021,28(6):923-924.
- [3] 李延玲,贺娟娟,郭瑞霞,等.复方苦参注射液联合化疗治疗晚期肺癌患者临床疗效及对外周血淋巴细胞亚群的影响[J].湖北中医药大学学报,2021,23(5):21-24.
- [4] 范彦博,汪睿.榄香烯注射液联合化疗与靶向药物对晚期非小细胞肺癌患者生活质量、免疫功能的影响[J].世界中西医结合杂志,2021,16(1):119-122+127.
- [5] 杨立鑫,李丹青,乔志安,等.康莱特注射液联合调强适形放疗同步TP化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床观察[J].中国药业,2021,30(24):96-100.
- [6] 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.
- [7] 姚岚,包中会,蒋义,等.早期营养及心理干预联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].检验医学与临床,2021,18(14):2075-2078.
- [8] 张明华,税明明,陈山,等.18F-FDGPET/CT评估贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效研究[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(7):70-73.
- [9] 邓成凤.晚期非小细胞肺癌患者血浆cfDNA浓度与化疗有效性及生存预后的相关性研究[J].肿瘤药学,2023,13(2):214-219.
- [10] 郭宏果,乔松,程才,等.尼妥珠单抗联合同期放化疗治疗表皮生长因子受体阳性局部晚期非小细胞肺癌患者的疗效和安全性分析[J].癌症进展,2023,21(2):166-168.
- [11] 江恕,李承慧,谢黎黎,等.帕博利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物及胃肠道反应的影响[J].中国肿瘤外科杂志,2023,15(2):158-161.
- [12] 王丽华,郭君兰,胡彦伟,等.纳武单抗联合紫杉醇加顺铂化疗方案治疗晚期非鳞癌非小细胞肺癌的疗效及影响因素[J].中国免疫学杂志,2022,38(12):1488-1493.
- [13] 王立,姜忠于,胡春秀,等.奥希替尼联合培美曲塞、顺铂方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期及总生存期的影响[J].广东医学,2022,43(4):412-415.
- [14] 吴颖虹,王仁杰,胡文杰,等.循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌顺铂联合多西他赛化疗疗效评价和预后评估中的作用[J].中国老年学杂志,2022,42(7):1593-1595.