

阿帕替尼在晚期肺鳞癌治疗中的临床应用

李 擎, 刘 勇, 于 洋

(徐州市中心医院, 江苏 徐州 221009)

摘 要: [目的] 初探阿帕替尼用于晚期肺鳞癌的疗效及安全性。[方法] 回顾性分析阿帕替尼单药或联合化疗的晚期肺鳞癌 10 例患者(Ⅲb 期~Ⅳ期)的近期疗效、毒副反应、无进展生存时间及总生存时间。[结果] 共纳入 10 例可评估的患者, 3 例部分缓解(30%), 病情稳定 5 例(50%), 疾病控制率为 80.0%。中位 PFS 和中位 OS 分别为 4.6 个月和 13.4 个月。阿帕替尼相关的毒性 3 度不良反应为手足综合征 1 例, 恶心呕吐 1 例, 中性粒减少 1 例, 其余均为 1~2 度不良反应。[结论] 阿帕替尼治疗晚期肺鳞癌可取得较好的客观疗效并且安全性良好。

关键词: 肺癌; 鳞状细胞癌; 阿帕替尼

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)09-0888-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B009

Preliminary Clinical Application of Apatinib in Treatment of Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma

LI Qing, LIU Yong, YU Yang

(Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy and safety of apatinib in treating advanced lung squamous cell carcinoma(SCC). [Methods] We retrospectively analyzed the short-term efficacy and toxicity of apatinib monotherapy or combining with traditional chemotherapy in treating advanced lung squamous cell carcinoma patients (stage Ⅲb~Ⅳ). [Results] Ten patients were included in the present study, 3 patients achieved partial response, and 5 achieved stable disease, which represented an objective response rate (ORR) of 30% and a disease control rate (DCR) of 80%. Median progression-free survival and overall survival were 4.6 months and 13.4 months respectively. The toxicity of apatinib related was generally tolerated. [Conclusion] Apatinib appears to be effective and safe for advanced squamous cell lung cancer.

Subject words: lung cancer; squamous cell carcinoma; apatinib

据全球癌症统计报告, 肺癌尤其是非小细胞肺癌, 在世界范围内是最常见的恶性实体肿瘤^[1]。最新流行病学数据显示肺癌发病率及死亡率在全球范围内呈逐年上升的趋势, 在中国, 肺癌居恶性肿瘤发病首位^[2]。其中鳞状细胞癌占肺癌 30% 左右^[3], 5 年总生存率不到 5%^[4]。由于肺鳞癌较少发生驱动基因状态改变, 因此较肺腺癌的治疗而言, 靶向药物选择少, 生存期无大幅度改善^[5,6]。

阿帕替尼是一种新型的口服抗血管生成药物^[7,8]。

2014 年被中国国家食品药品监督管理局批准作为晚期胃癌的三线治疗, 此外, 目前还在进行其他类型癌症的Ⅱ、Ⅲ期临床试验, 如非小细胞肺癌、乳腺癌和肝细胞癌。阿帕替尼在肺癌中曾证实治疗有效^[8], 联合化疗均较阿帕替尼单药及化疗单药疗效更佳^[9]。本研究旨在进一步探讨阿帕替尼单药或联合传统化疗治疗晚期肺鳞癌中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 患者资料

2015 年 1 月至 2017 年 7 月徐州市中心医院肺

通讯作者: 刘勇, 科主任, 副教授, 硕士生导师, 博士; 徐州市中心医院肿瘤内二科, 江苏省徐州市泉山区解放路 199 号 (221009); E-mail: lyly.7011@163.com

收稿日期: 2017-07-24; **修回日期:** 2017-10-27

瘤内科共接收 10 例完整阿帕替尼单药或联合化疗的晚期肺鳞癌患者(Ⅲb 期~Ⅳ期),入组患者经病理科确诊为肺鳞状细胞癌(无其他病理混合成分)(Table 1)。年龄 47~87 岁,平均年龄 63.5 岁。

1.2 治疗方案

甲磺酸阿帕替尼 425mg,1 次/日,单药口服或与化疗药物联合使用。其中 1 例 87 岁老人单药口服,另 1 例 PS 评分 3 分者单药口服。化疗方案均为标准的 3 周方案,吉西他滨 1000mg/m²,第 1、8 天,静脉滴注;紫杉醇 150mg/m²,第 1 天,静脉滴注;多西他赛 75mg/m²,第 1 天,静脉滴注;顺铂 70mg/m²,分为 2~3 天静脉滴注;奈达铂 70mg/m²,分为 2~3 天静脉滴注;卡铂,第 2 天,每次 300mg/m²,静脉滴注。每 2 个治疗周期接受影像学(计算机断层扫描/磁共振成像)评估。治疗周期中患者定期进行安全性访视,按计划进行肿瘤评估直至出现疾病进展。

1.3 疗效及不良反应评价

疗效的客观判断标准按照实体瘤的评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST 1.0)进行评定,观察指标包括完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、稳定(stable disease,SD)和进展(progressive disease,PD),客观有效率(objective response rate,ORR)和疾病控制率(disease control rate,DCR)。无疾病进展生存时间(progression-free survival,PFS)定义为从首次给药至有客观证据证实的疾病进展的时间。不良反应根据 2003 年美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events,NCICTCAE)4.0 版进行评估。

2 结果

2.1 近期疗效及生存结果

全组 10 例晚期肺鳞癌,3 例 PR (30.0%),5 例 SD (50.0%),2 例 PD (20.0%),ORR 为 30.0%,DCR 为 80.0%。随访时间截至 2017 年 7 月 3 日,中位随

Table 1 Baseline demographic and disease characteristics

Characteristics	Oral apatinib in advanced squamous cell lung cancer
Age median(range)	63.5(47~87)
Male/female	10/0
ECOG PS 1/2/3	7/2/1
Smoking/non-smoking	8/2
Hypertension	1
Diabetes	1
Hemoptysis	4
Stage Ⅲb/Ⅳ	3/7
Treatment	
Combined chemotherapy/ combined concurrent chemoradiotherapy/ monotherapy	7/1/2
Metastatic sites	
Mediastinal lymph nodes/lung/bone/pleura/adrenal gland/liver/other lymph nodes	6/2/2/3/2/2/1

访时间为 13.4 个月(6 个月~22 个月),中位 PFS 为 4.6 个月(2~10 个月),中位 OS 为 13.4 个月(6 个月~22 个月),其中,仍有 4 例仍在随访中。

本组患者中 4 例患者正在随访,其中 2 例患者治疗有效,仍在口服阿帕替尼;1 例患者进展后更换化疗方案,同时口服阿帕替尼;还有 1 例 87 岁患者,肾上腺转移后予以局部放射治疗,继续口服阿帕替尼,病情稳定。其他 6 例均因病情进展,多数因脏器转移、功能衰竭、恶液质死亡,但并无一例死于治疗的毒副作用。

2.2 不良反应

阿帕替尼联合化疗的主要不良反应表现为周围神经炎 30%、中性粒减少 30%、血小板减少 20%、蛋白尿 40%、恶心呕吐 80%、手足综合征 50%,高血压 30%、出血 20%,肝损 10%。无明确心脏毒性发生,未增加出血事件的发生,3 度不良反应少见(手足综合征 1 例,恶心呕吐 1 例,中性粒减少 1 例),无 4 度不良反应发生,多为 1~2 度不良反应(Table 2)。

Table 2 The adverse events related treatment

Adverse event	Total grades	Grade 3/4
Nausea and vomiting	8	1
Hypertension	3	0
Neutropenia	3	1
Thrombocytopenia	2	0
Proteinuria	4	0
Hand foot syndrome	5	1
Hemoptysis	2	0
Hepatic injure	1	0
Peripheral neuritis	3	0

3 讨论

晚期肺鳞癌的已知驱动基因突变率较低,并不推荐常规进行 EGFR、ROS-1 等基因突变或者 ALK 基因重排的检测,因此晚期肺鳞癌无较好的靶向治疗手段。非腺癌患者对表皮生长因子受体的酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的有效率及 PFS 均低于腺癌 EGFR 突变患者^[10]。贝伐珠单抗(Bevacizumab)和雷莫芦单抗(Ramucirumab)、Necitumumab 目前已获批在非小细胞肺癌的二线三线治疗。其中贝伐珠单抗由于致命性肺出血的发生而禁用于肺鳞癌^[11]。2015 年新批准了雷莫芦单抗(和多西他赛联用)^[12],与单纯多西他赛组相比,使用雷莫芦单抗+多西他赛的总生存期中位数略有增加(10.5 个月 vs 9.1 个月),中位无进展生存时间略延长(4.5 个月 vs 3 个月),据此雷莫芦单抗获得晚期 NSCLC 二线治疗适应证。Necitumumab 是首个仅在肺鳞癌中获批的靶向药^[13],不过近期在 SQUIRE 研究^[14]中患者表皮生长因子受体(EGFR)表达进行细分后发现,仅 EGFR 阳性患者可通过 Necitumumab 治疗获得总生存期延长且耐受性好,可是在无 EGFR 表达的患者中未出现获益。虽然肿瘤学者们不断地探寻晚期肺鳞癌可能的驱动基因及对应的靶向药物,但晚期的肺鳞癌的患者,尤其是一线治疗失败的患者仍然缺乏有效的靶向药物推荐。

本文中入组病例均为晚期 IIIb~IV 期肺鳞癌患者,IV 期患者占多数 70%,中位无进展生存时间为 4.6 个月,中位 OS 为 13.4 个月。临床研究中显示,135 例非小细胞肺癌患者,口服阿帕替尼治疗 250mg/d,DCR 为 51.52%,中位 PFS 为 4.0 个月,值得注意的是,其中鳞癌亚组患者(9/33)的中位 PFS 高于腺癌组(5.5 个月 vs 4.0 个月)^[15]。在其他个案报道中,其中 1 例晚期肺鳞癌患者使用阿帕替尼单药口服后 PFS 达到了 6.0 个月且仍在随访中^[16]。本组口服阿帕替尼的 1 例 87 岁的老年患者,纵膈淋巴结、腋窝淋巴结转移(IIIb),单药口服 425mg/d,疗效一度达 PR,不良反应为轻度的恶心不适,对症处理后好转,7 个月后出现疾病进展(肾上腺转移),联合局部放射治疗后再次稳定,目前仍在随访中。在本组病例中,多数患者在病情稳定后持续口服阿帕替

尼维持治疗,因该药物摄入方便,且不良反应较轻。有相关研究显示,PS 评分为 2~3 分的晚期肺癌患者使用单药 500mg 治疗,安全耐受性良好。在本研究中患者短期治疗总有效率达 80.0%,反映出该药物治疗晚期肺癌的有效性。

阿帕替尼是一种小分子的抗血管生成剂,可强效抑制 VEGFR-2 激酶活性,同时对血小板衍生生长因子受体、干细胞因子受体 c-Kit、RET 原癌基因、Src 家族激酶等也具有抑制作用^[17]。在体外模型中,VEGFR-2 抑制剂阿帕替尼对胃癌、肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤细胞的增殖表现直接抑制作用^[8,9,17],其与化疗药物联用表现出协同作用并且不会增加不良反应^[9]。文献显示,单用阿帕替尼对非小细胞肺癌有效^[19],对肿瘤细胞的增殖表现为直接抑制作用,联合阿霉素、多西他赛等化疗治疗均较阿帕替尼单药及单药化疗疗效更佳^[9,19]。在本组病例中,患者口服阿帕替尼联合化疗后,无重度不良反应发生,且有效率 80.0%,验证了阿帕替尼在晚期肺癌中的有效性及安全性。

本组患者治疗后最常见的为恶心呕吐,占总数的 80%,但多为 2 度以内,其中 3 度的 1 例为紫杉醇+顺铂+同步放射治疗者,考虑顺铂联合口服阿帕替尼的导致呕吐可能性大。虽有咯血/痰血 2 例,但 2 例患者在治疗前均有咯血,为 1~2 度,对症处理后患者可耐受,未增加出血事件的发生。重度的不良反应少见,其中 3 度的手足综合征、骨髓抑制和恶心呕吐各有 1 例,无 4 度不良反应发生。在阿帕替尼的文献报道中,最常见的副作用是高血压和手足综合征。良好的管理后,阿帕替尼毒性是可控且可耐受的。在本组病例中,高血压发生率 30%,与其他文献报道相比,相对较低。Li 等^[20]在阿帕替尼治疗多种恶性肿瘤的临床研究中报道,高血压发生率为 69.5%;文献报道 90 例的非小细胞肺癌(非鳞癌)的报道中,高血压的发生率 46.2%^[18];在阿帕替尼治疗肺癌的个案病例报告^[16]中,鳞癌患者仅仅汇报了手足综合征的不良反应,无高血压的发生。

综上所述,阿帕替尼在晚期肺鳞癌中是挽救治疗的有效方案,但需要进行进一步的研究;我们仍需全面确定该药的有效性和安全性,以及与化疗联合的给药方式、剂量、疗程。同时,我们可以进一步探讨 PI3K/Akt 信号转导途径与阿帕替尼之间可能存在的

内在关系。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7–30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Guo Q, Sun Y, Yu S, et al. Programmed cell death-ligand 1(PD-L1) expression and fibroblast growth factor receptor 1(FGFR1) amplification in stage III/IV lung squamous cell carcinoma(SQC) [J]. Thorac Cancer, 2017, 8(2): 73–79.
- [4] Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2014, 25(9): 1681–1690.
- [5] Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(4): 1167–1176.
- [6] Liu Y, Zhang Y, Zhang L, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for lung squamous carcinomas harboring EGFR mutation: a multicenter study and pooled analysis of published reports [J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 49680–49688.
- [7] Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo [J]. Cancer Sci, 2011, 102(7): 1374–1380.
- [8] Zhang L. Randomized, double-blind, placebo controlled multicenter phase II clinical study of apatinib non-small cell lung cancer [C]. The essays of the 5th National conference of clinical oncology and the CSCO academic annual meeting, 2012, 24. [张力. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期非鳞非小细胞肺癌随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床研究 [C]. 第十五届全国临床肿瘤学大会暨 2012 年 CSCO 学术年会论文集, 2012, 24.]
- [9] Tong XZ, Wang E, Liang S, et al. Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs in side population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(5): 586–597.
- [10] Joshi A, Zanwar S, Noronha V, et al. EGFR mutation in squamous cell carcinoma of the lung: does it carry the same connotation as in adenocarcinomas [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 1859–1863.
- [11] Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2013, 143(5 Suppl): e341s–e368s.
- [12] Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial [J]. Lancet, 2014, 384(9944): 665–673.
- [13] Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 763–774.
- [14] Reck M, Thomas M, Kropf-Sanchen C, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV EGFR-expressing squamous non-small-cell lung cancer: German Subgroup Data from an Open-Label, Randomized Controlled Phase 3 Study (SQUIRE) [J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(9): 539–547.
- [15] Si-Yu Wang, Zui Liu, Wei Ou, et al. Apatinib monotherapy for advanced non-small cell lung cancer after the failure of chemotherapy or other targeted therapy [C]. J Clin Oncol, 2017, 15(suppl): e20626–e20626.
- [16] Ding L, Li QJ, You KY, et al. The use of apatinib in treating non small-cell lung cancer: case report and review of literature [J]. Medicine, 2016; 95(20): e3598.
- [17] Liang S, Tong XZ, Fu LW. Inhibitory effect of apatinib on HL-60 cell proliferation and its mechanism [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2011, 31 (5): 871–874. [梁树, 童秀珍, 符立梧. 小分子酪氨酸激酶抑制剂 Apatinib 对白血病 HL-60 细胞株抑制增殖作用及机制 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(5): 871–874.]
- [18] Li Zhang, Meiqi Shi, Cheng Huang, et al. A phase II, multicenter, placebo controlled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after two previous treatment regimens [C]. J Clin Oncol, 2012, 15(suppl): 7548–7548.
- [19] Fang Zhou, Siqi Feng, Jingwei Zhang, et al. Combined treatment of apatinib with docetaxel in non-small-cell lung cancer mice and its material basis of pharmacokinetics [C]. J Clin Oncol, 2017, 15(suppl): e14069.
- [20] Li J, Zhao X, Chen L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 529.