

- [8] 白岩, 史大鹏, 王梅云, 等. 磁敏感加权成像在鉴别诊断前列腺癌和良性前列腺增生中的价值 [J]. 实用放射学杂志, 2013, 29 (2): 235-237.
- [9] 齐来雪, 史学权, 张维春, 等. 磁共振弥散加权成像多弥散敏感因子及 T2WI 诊断前列腺癌的价值分析 [J]. 中国医学装备, 2020, 17 (9): 73-76.
- [10] 任慧鹏, 范晴, 霍敏华, 等. 磁共振 eDWI 技术在中央腺体前列腺癌与前列腺增生鉴别诊断中的价值 [J]. 实用放射学杂志, 2020, 36 (10): 1625-1630.
- [11] 闵祥德, 王良, 冯朝燕, 等. 磁敏感成像技术与磁共振动态增强扫描对前列腺癌和前列腺腺炎鉴别诊断价值的对比分析 [J]. 临床放射学杂志, 2016, 35 (2): 233-237.
- [12] 叶红, 湛力群, 段小慧, 等. PI-RADS V2.0 评分中双参数及多参数 MRI 诊断前列腺癌的对比研究 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18 (10): 97-100.

• 临床研究 •

甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期肺癌患者的疗效分析

福建省肿瘤医院 福建医科大学附属肿瘤医院胸部肿瘤内科 (福州 350014) 黄韵坚 庄武 柯明耀 陈群 叶峰 张江灵 陈声池 黄诚¹

【摘要】 目的 探讨甲磺酸阿帕替尼对晚期肺癌患者的有效性和安全性。**方法** 回顾性收集 2015 年 10 月 15 日至 2018 年 7 月 6 日采用甲磺酸阿帕替尼单药或者联合化疗治疗的、经病理学或组织学确诊的 108 例晚期 (ⅢB~Ⅳ期) 肺癌患者, 观察其临床疗效及安全性。**结果** 部分缓解的患者 22 例 (20.37%), 疾病稳定 64 例 (59.25%), 疾病进展 22 例 (20.37%), 客观缓解率为 20.37%, 疾病控制率为 79.63%, 中位无进展生存期为 3.4 个月 (95%可信区间为 2.86~4.16)。常见的不良反应主要为高血压、手足综合征、蛋白尿、口腔溃疡。**结论** 甲磺酸阿帕替尼对晚期肺癌患者疗效显著, 不良反应轻, 可耐受。

【关键词】 晚期肺癌; 甲磺酸阿帕替尼

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)01-0036-04

现今, 约有 1/3 的癌症死亡风险是与肺癌相关的。据统计, 2015 年中国新增肺癌患者约占所有新增癌症患者的 17%, 肺癌的死亡率也远高于其他癌种 (约有 610 200 例死亡患者)^[1]。目前在临床上, 化疗仍是治疗晚期肺癌的标准方案。对于无驱动基因的晚期患者, 相比于支持治疗, 化疗能够得到一个更好的疗效。然而, 化疗仍存在有效率低、不良反应高的问题。抗血管生成药物能够通过作用于肿瘤微环境以抑制肿瘤生长, 是当今研究的热点之一。有研究显示抗血管药物单药治疗或联合化疗将会是一个更优的治疗方案。甲磺酸阿帕替尼是小分子多靶向抗血管生成药物的代表, 能够与血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 结合, 抑制血管生成, 还能抑制 ATP 结合盒亚家族 B 运载体 1 (ATP-binding Cassette subfamily B member 1, ABCB1) 和 ATP 结合盒亚家族 G 运载体 2 (ATP-binding Cassette subfamily G member 2, ABCG2) 的外排

活性, 多方面发挥抗肿瘤作用^[2-3]。本研究回顾性地收集了采用甲磺酸阿帕替尼治疗的晚期肺癌患者的临床资料, 分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 回顾性收集从 2015 年 10 月 15 日至 2018 年 7 月 6 日来自福建省 9 所不同医院的、采用阿帕替尼单药或者联合化疗治疗的 108 例晚期肺癌患者的临床资料。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 男女不限; 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分为 0~3 分; 预计生存期 ≥ 3 个月; 具有治疗指征, 且无化疗绝对禁忌证的晚期肺癌患者; 主要器官功能大致正常, 或依据临床医生判断可以耐受阿帕替尼者; 研究者认为治疗有生存获益。排除了存在对甲磺酸阿帕替尼片或其辅料过敏者、怀孕或哺乳期妇女、阿帕替尼禁忌证患者。入选的 108 例晚期肺癌患者中, 男 77 例, 女 31 例; 年龄 32~85 岁, 中位年龄 60 岁; ECOG 评分为 0~1 分 45 例, 2 分

1 通信作者, Email: cheng671@sina.com

46 例, 3 分 17 例。

1.2 治疗方案: 甲磺酸阿帕替尼 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产) 单药或联合放化疗, 依据患者具体情况确定口服剂量 (250~500 mg)。连用 28 d 为一个给药和观察周期, 对于疾病控制有效的患者 (包括完全缓解、部分缓解和病情稳定) 继续给药直至疾病进展或者死亡。

1.3 疗效评价标准: 疗效评价采用实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 标准, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD) 和疾病进展 (PD); 主要疗效指标为无进展生存期 (PFS), 次要疗效指标为客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、总生存期 (OS)。同时, 严格按照国家癌症研究所-不良事件通用术语标准 (National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events, NCI-CTCAE) 4.0 版标准对药物的安全性进行评价。

1.4 统计学方法: 所有统计采用 SPSS 22.0 软件进行分析。计量资料均采用 *t* 检验, 组间率和构成比采用卡方检验, 中位 PFS 采用 Kaplan-Meier 法计算, 并绘制生存曲线图。 $P < 0.05$ 说明数据具有

统计学意义。

2 结果

2.1 疗效: PR 22 例 (20.37%), SD 64 例 (59.25%), PD 22 例 (20.37%), ORR 为 20.37%, DCR 为 79.63% (图 1)。根据患者的病理分型、使用线数和是否联合化疗进行亚组分析, 治疗线数 ≤ 3 线的患者使用阿帕替尼治疗的 ORR 高于治疗线数 > 3 的患者; 阿帕替尼治疗的病理类型不同的肺癌患者疗效差异显著; 阿帕替尼联合化疗患者的 DCR 和 ORR 均高于阿帕替尼单药使用的患者 (表 1)。

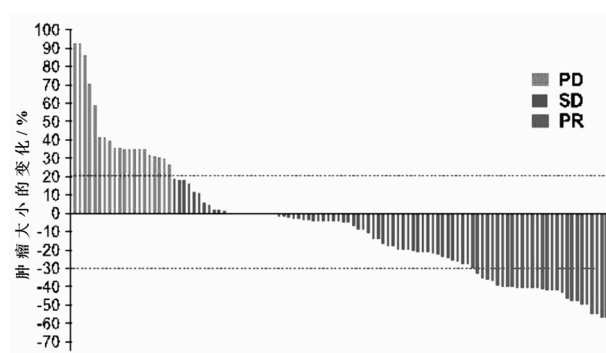


图 1 甲磺酸阿帕替尼治疗后患者的疗效情况

表 1 甲磺酸阿帕替尼治疗后不同类型晚期肺癌患者临床疗效对比 [例 (%)]

类型	例数	PR	SD	PD	ORR	DCR
治疗线数						
≤ 3	38	9 (23.68)	21 (55.26)	8 (21.05)	9 (23.68)	30 (78.94)
> 3	70	13 (18.57)	43 (61.43)	14 (20.00)	13 (18.57)	56 (80.00)
病理类型*						
腺癌	66	13 (19.69)	37 (56.06)	16 (24.24)	13 (19.69)	50 (75.76)
鳞癌	17	5 (29.41)	10 (58.82)	2 (11.76)	5 (29.41)	15 (88.23)
大细胞癌	5	0	5 (100.00)	0	0	5 (100)
小细胞癌	18	3 (16.67)	12 (66.67)	3 (16.67)	3 (16.67)	15 (83.33)
肉瘤样癌	2	1 (50.00)	0	1 (50.00)	1 (50.00)	1 (50.00)
是否联合化疗#						
是	20	5 (25.00)	12 (60.00)	3 (15.00)	5 (25.00)	17 (85.00)
否	88	17 (19.31)	52 (59.09)	19 (21.59)	17 (19.31)	69 (78.40)

注: 不同病理类型间 ORR 对比, * $P < 0.05$; 联合化疗与否 ORR 对比, # $P < 0.05$ 。

2.2 生存期: 随访至 2018 年 12 月 12 日, 108 例晚期肺癌患者中有 13 例患者仍在服药, 死亡 34 例, 中位无进展生存期 (mPFS) 为 3.4 个月 (95% 可信区间为 2.86~4.16) (图 2)。

2.3 不良反应情况: 研究常见的不良反应主要为

高血压、手足综合征、蛋白尿、口腔溃疡, 3~4 级不良反应发生率, 都小于 15%。患者因不良反应导致暂停用药的情况较少, 且通过积极治疗都可得到缓解, 随后以原剂量或是下调一个剂量继续用药。具体的不良反应情况见表 2。

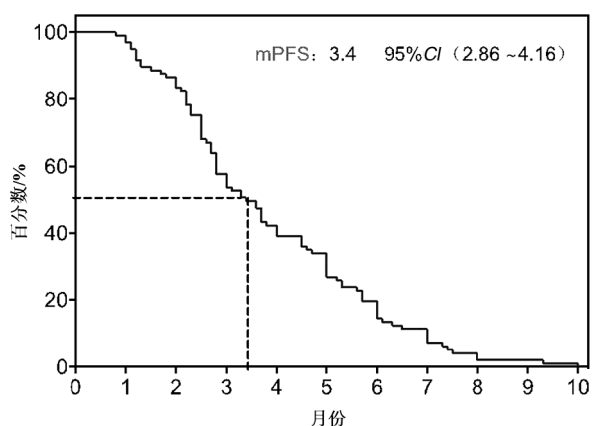


图 2 甲磺酸阿帕替尼治疗的晚期肺癌患者的 mPFS 情况

表 2 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肺癌患者的不良反应情况 [例 (%)]

不良反应类型	总体不良反应	导致暂停用药或下调剂量的不良反应	3~4 级不良反应
便秘	1 (0.93)	0	0
血小板减少	13 (14.71)	4 (3.70)	4 (5.88)
口腔溃疡	23 (21.29)	9 (8.33)	7 (10.29)
高血压	38 (35.19)	7 (6.48)	10 (9.26)
手足综合征	9 (8.33)	0	0
喉咙痛	10 (9.26)	0	0
咳嗽	15 (13.89)	2 (1.85)	4 (3.70)
乏力	9 (8.33)	3 (2.78)	0
咳血	37 (34.26)	4 (3.70)	5 (7.35)
蛋白尿	8 (7.41)	0	1 (0.93)
头痛	3 (2.78)	0	0
头痛	5 (4.63)	0	0
声音嘶哑	2 (1.85)	0	0
毛发变白	1 (0.93)	0	0

3 讨论

新血管的形成是肿瘤发展过程中关键的步骤。血管的形成与发展受多种血管相关因子的调控^[4]。VEGF 与 VEGF 受体 (VEGFR) 介导的通路是肿瘤血管生成中非常重要的一条。目前以血管生成成为靶点的药物包括以 VEGFR 为靶点的单克隆抗体, 如贝伐单抗; 以及抑制 VEGFR 酪氨酸激酶活性的小分子化合物, 如 PTK787、苏尼替尼、索拉菲尼和范得他尼等。ECOG4599 是抗血管生成治疗联合化疗中里程碑式的临床研究, 以贝伐单抗联合紫杉醇、卡铂 (TC) 比较 TC 方案一线治疗晚期非鳞癌患者, 结果显示联合组中位生存期为 12.3 个月, ($P=0.003$), PFS 为 6.2 个月 ($P<0.01$), ORR 为 35% ($P<0.001$), 突破了三代化疗药不超过 1 年的治疗瓶颈^[5]。另一项 LUME-Lung1 研究也有

力证实尼达尼布 (Nintedanib) 联合多西他赛可显著延长患者 PFS (3.4 个月 vs. 2.7 个月) 和腺癌亚组的 OS^[6], 因此被欧盟批准联合多西他赛用于局部晚期转移性或局部复发的肺腺癌的二线治疗。抗血管生成治疗是非小细胞肺癌治疗的另一个有效的治疗手段。甲磺酸阿帕替尼是小分子酪氨酸激酶抗血管生成药物的代表, 是我国自主研发的抗 VEGFR-2 的血管生成抑制药, 同时也具有抗血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptors β polypeptide, PDGFR β)、c-kit 基因和 c-Src 基因的活性, 体内外的临床前研究都能够充分证明阿帕替尼通过肿瘤血管的抑制作用达到抑制肿瘤生长的疗效^[7-8]。

在临床上, 非小细胞肺癌二线患者身体质量较差, 双药化疗方案较单药治疗并无明显的生存获益, ORR 一般只有 6%~10%^[9]。对于三线及三线以上患者, 临床上建议采用最佳支持治疗。本研究提示, 对于三线及三线以上的患者, 治疗过程中单用或联合阿帕替尼治疗非小细胞肺癌, 具有明显的疗效。研究的 ORR 达到了 18.57%, DCR 达到了 80%。其中, 73 例非鳞非小细胞肺癌患者的 ORR 达到了 19.18%。另一项张力教授^[10]领导的阿帕替尼的一项晚期非鳞、非小细胞肺癌 II 期临床试验中, 试验组的 mPFS (4.7 个月) 相比安慰剂组 (1.9 个月) 提高了 2.8 个月 ($P<0.0001$), ORR 达到了 12.22%, 进一步说明了阿帕替尼在非小细胞肺癌领域的有效性。

小细胞肺癌占晚期肺癌患者的 15%~18%, 进展快、恶性化程度高、预后差, 仅有 5% 的患者可以进行手术治疗^[11-12]。绝大多数靶向药物对小细胞肺癌的敏感性低, 并不能显著改善患者的预后^[13]。但是肿瘤的发生与生长离不开新生血管的影响, 抗血管生成治疗是抗击小细胞肺癌的可行方式之一。SALUTE 临床试验^[14]也显示了贝伐珠单抗组试验组对比安慰剂组的 PFS 延长了 1.1 个月, 而 OS 明显延长了 1.5 个月。研究中, 阿帕替尼对病理类型为肺鳞癌、小细胞肺癌者疗效较为显著, 其 ORR 分别达 29.41% 和 16.67%, DCR 分别可达 88.23% 和 83.33%, 对病理类型为肺腺癌的患者 ORR 为 19.69%, DCR 为 75.76%。而 5 名肺大细胞癌的患者在阿帕替尼治疗后甚至都达到了 SD, DCR 达到了 100%。但由于肺大细胞癌和肺肉瘤样癌患者入组例数较少, 其疗效有待进一步确认。

同时, 本研究还发现阿帕替尼联合化疗患者的

DCR、ORR 均高于阿帕替尼单药使用的患者，为阿帕替尼联合化疗治疗晚期肺癌的临床有效性添砖加瓦。研究最常见的不良反应为高血压、手足综合征、蛋白尿、血小板减少、口腔溃疡，3~4 级不良反应的发生率低，都小于 15%，且未发生超出预期的不良反应。患者因不良反应导致暂停用药的情况较少，而通过积极治疗都可得到缓解。这与既往阿帕替尼临床研究结果相似^[14]，具有较高的安全性。

综合上述，阿帕替尼对晚期肺癌具有较好的疗效。联合用药、早期用药都能够在一定程度上提高患者获益。但由于研究的入组例数较少，值得扩大样本量，进一步进行研究和探讨。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] 龚晓斌, 刘诗怡, 夏天一, 等. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用与研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2018, 36 (2): 103-107, 130.
- [3] 张凯恋, 褚倩, 陈元. 非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗进展 [J]. 医药导报, 2018, 37 (5): 546-550.
- [4] Sandler A, Gray R, Perry M C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (24): 2542-2550.
- [5] Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (2): 143-155.
- [6] Sequist L V, Yang J C, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (27): 3327-3334.
- [7] Peng S, Zhang Y, Peng H, et al. Intracellular autocrine VEGF signaling promotes EBDC cell proliferation, which can be inhibited by Apatinib [J]. Cancer Lett, 2016, 373 (2): 193-202.
- [8] Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (11): 1836-1843.
- [9] 张力, 李凯, 史美祺, 等. 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]. 北京: 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: 24-24.
- [10] Planchard D, Le Pechoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment [J]. Eur J Cancer, 2011, 47 (Suppl 3): S272-283.
- [11] 邵为朋, 王晓伟, 刘德若. 小细胞肺癌目前治疗的策略与未来方向 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (6): 421-426.
- [12] 王文娟, 张沂平. 小细胞肺癌的靶向治疗 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2015 (6): 452-454.
- [13] Spigel D R, Townley P M, Waterhouse D M, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (16): 2215-2222.
- [14] 李春杏, 高玲燕, 郑丽, 等. 阿帕替尼对晚期实体恶性肿瘤疗效和安全性 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25 (15): 1113-1122.

• 临床研究 •

宫颈高级别上皮内瘤变及宫颈癌患者 HPV 检测分析

福建医科大学附属协和医院妇产科 (福州 350001) 王 芳 李全荣 邱 琳 陈佩芳

【摘要】 目的 分析宫颈高级别上皮内瘤变 (HSIL) 和宫颈癌患者高危人乳头瘤病毒 (hrHPV) 分型特征和差异。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 7 月我院收治的 402 例宫颈高级别上皮内瘤变及宫颈癌患者的临床资料。采用高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 检测方法, 分析 HPV 的感染率及感染亚型。**结果** 402 例 HSIL 和宫颈癌患者中的 hrHPV 感染主要亚型依次为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV33 和 HPV16、HPV18、HPV58、HPV33。宫颈癌与宫颈高级别上皮内瘤变比较, HPV58 型 (13.5% vs. 5.2%)、HPV52 型 (5.7% vs. 0.6%) 阳性率的差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。鳞癌和腺癌间比较, HPV16 型 (48.6% vs. 13.3%)、HPV18 型 (5.6% vs. 46.7%) 阳性率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** HPV16 和 HPV18 感染在宫颈高级别上皮内瘤变、宫颈鳞癌和腺癌中较常见, 宫颈鳞癌中 HPV16 感染更常见, 腺癌中 HPV18 感染更常见。HPV52 和 HPV58 在宫颈高级别上皮内瘤变中有较高的感染率, 有较低的致癌性, 仍需同时兼顾。

【关键词】 宫颈高级别上皮内瘤变; 宫颈癌; hrHPV