

阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的 Meta 分析

刘志坚¹, 刘海燕², 宿抱玉¹

(1. 山东第一医科大学/山东省医学科学院, 山东 泰安 271000;

2. 山东第一医科大学第二附属医院肿瘤科, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 分析阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性,为临床实践应用提供循证学参考。方法 通过中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library、EMbase 数据库,检索所有关于阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的文献,其中实验组为阿帕替尼联合多西他赛治疗,对照组为常规化疗治疗,提取相关资料并质量评价后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 本研究共纳入 11 篇文献。Meta 分析结果表明,阿帕替尼联合多西他赛组治疗晚期 NSCLC 的 ORR 优于多西他赛单药治疗组($RR=1.77; 95CI: 1.46-2.15; P<0.0001$);阿帕替尼联合多西他赛组治疗晚期 NSCLC 的 DCR 同样优于多西他赛单药治疗组($RR=1.49; 95CI: 1.33-1.66; P<0.0001$);阿帕替尼联合多西他赛较单药组高血压、消化道反应、手足综合征及出血发生率较高,但绝大多数为一级及二级不良反应,无患者因发生不良反应退出研究。结论 阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 有更优异的近期疗效,不良反应总体可耐受。

关键词:阿帕替尼;多西他赛;晚期非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.07.003

文章编号:1006-1959(2021)07-0010-05

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Apatinib Combined with Docetaxel in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LIU Zhi-jian¹, LIU Hai-yan², SU Bao-yu¹

(1. Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an 271000, Shandong, China;

2. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an 271000, Shandong, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy and safety of apatinib combined with docetaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer and provide evidence-based reference for clinical practice. Methods Through China Journal Literature Database (CNKI), Wanfang Database, VIP Database, China Biomedical Literature Database (CBM), PubMed, Cochrane Library, EMbase, Search all the literatures on the treatment of apatinib combined with docetaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. The experimental group is the treatment of apatinib combined with docetaxel. The control group was treated with conventional chemotherapy. After extracting relevant data and evaluating the quality, RevMan 5.3 software was used for Meta analysis. Results A total of 11 articles were included in this study. The results of meta-analysis showed that the ORR of apatinib combined with docetaxel in advanced NSCLC was better than that of docetaxel alone ($RR=1.77; 95CI: 1.46-2.15; P<0.0001$). The DCR of apatinib combined with docetaxel in the treatment of advanced NSCLC was also superior to that of docetaxel alone ($RR=1.49; 95CI: 1.33-1.66; P<0.0001$). Apatinib combined with docetaxel was more common in the side effect group, and the incidence of hypertension, gastrointestinal reactions, hand-foot syndrome and bleeding was higher. However, most of them were first-level and second-level adverse reactions, and no patients withdrew from the study due to adverse reactions. Conclusion Apatinib combined with docetaxel has a better short-term efficacy in advanced NSCLC, with overall tolerance to adverse reactions.

Key words: Apatinib; Docetaxel; Advanced non-small cell lung cancer

肺癌(lung cancer)是目前全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,根据其病理学特征可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)与小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两类,而非小细胞肺癌患者占有肺癌患者 80%-85%^[1]。由于肺癌早期临床表现缺乏特异性,大部分患者在确诊时已处于晚期。既往非小细胞肺癌主要治疗方法主要有手术、化疗、放疗,但远期效果较差,效果难以令人满意。随着精准医学及分子生物学研究的不断深入,靶向和免疫治疗越来越多的应用于非小细胞肺癌的治疗中,为肺癌患者带来了更多的生存获益。

作者简介:刘志坚(1995.3-),男,山东济宁人,硕士研究生,主要从事恶性肿瘤靶向及免疫治疗工作

通讯作者:刘海燕(1969.9-),女,山东泰安人,硕士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事恶性肿瘤的综合治疗工作

其中非小细胞肺癌抗血管生成治疗是近年来肺癌治疗领域的热点。血管内皮生长因子(血 VEGF)和血管内皮生长因子受体(VEGFR)是血管生成中的重要蛋白^[2],阿帕替尼是一种国产新型小分子血管内皮生长因子抑制剂,主要抑制 VEGFR-2 靶点,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用^[3]。多西他赛是 NSCLC 治疗标准化疗药物,目前有研究肯定了阿帕替尼联合化疗用于晚期 NSCLC 治疗的疗效^[4]。且已有研究指出阿帕替尼联合紫杉醇类化疗药物可增加其对于肿瘤治疗效果^[5],一些临床研究报道了阿帕替尼联合多西他赛治疗 NSCLC 具有可观的疗效及安全性^[6-10],但由于缺乏大型临床试验及研究方法等多方面限制,目前缺少有力的临床证据。本文旨在通过统计学方法,分析阿帕替尼联合多西他赛治

疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性,为临床实践应用提供循证学参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①研究类型:国内外数据库中发表的关于阿帕替尼联合多西他赛治疗 NSCLC 的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法;语种限于中英文;②研究对象:已确诊Ⅲ及Ⅳ晚期 NSCLC 患者;年龄、性别、驱动基因突变情况不限;③干预措施:试验组患者给予阿帕替尼联合多西他赛治疗,对照组患者给予常规化疗治疗;④结局指标:主要结局指标:客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR),次要结局指标:不良反应发生情况(高血压、肝功能异常、手足综合征、蛋白尿、胃肠道反应、咯血等)。排除标准:非随机对照试验;无法获得摘要或全文的文献;数据缺数或无法提取完整数据;重复发表文章、综述、个案报道、动物实验等。

1.2 文献检索 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library、EMbase 数据库,检索时限为建库以来。中文主要检索词为“阿帕替尼”“甲磺酸阿帕替尼”“艾坦”“多西他赛”“晚期非小细胞肺癌”“进展期非小细胞肺癌”“随机对照试验”等;英文主要检索词为“Apatinib”“Docetaxel”“Advanced non-small cell lung cancer”“Advanced non-small cell lung carcinoma”“NSCLC”“randomized controlled trial”等。

1.3 文献筛选及数据提取 由2名研究者应用 Excel

及 NoteExpress 软件独立对文献进行筛选及数据提取,如有分歧则通过咨询第3方相关专家决定,如有缺少原始资料情况,与文献作者取得联系并搜集相关资料。

1.4 文献质量评价 通过“Cochrane 系统评价手册”评价纳入文献质量。评价项目包括下列6个方面:随机方法应用、是否隐藏分组、盲法应用情况、结局数据是否完善、选择性报告研究结果以及其他偏倚来源。总结纳入研究结局指标的偏倚风险。

1.5 统计学方法 应用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。首先对所纳入研究通过卡方检验进行异质性检验:当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$,表明研究间存在统计学异质性,应用随机效应模型,若异质性较为明显,则采用亚组分析、敏感性分析或 Meta 回归查找异质性来源;当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$ 采用固定效应模型进行分析。应用相对危险度(RR)作为效应指标,并采用 95%置信区间(IC)进行估算。 $P < 0.05$ 时有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索文献后获得 67 篇文献;去除重复文献后,获得文献 33 篇;通过阅览文章题目和摘要及排除综述、动物实验、个案报道等文献后,获得文献 12 篇;阅读全文后最终纳入 11 篇文献^[6-16]。

2.2 纳入研究的基本信息 最终纳入 11 篇中文文献,共纳入 791 例诊断为晚期非小细胞肺癌的患者,试验组共 396 例患者,对照组为 395 例患者;所纳入患者中多数病理分型为肺腺癌,较少部分为肺鳞癌;所有患者均为中国人。纳入文献基本信息见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

| 第一作者 | 发表年份 | n(实验组/对照组) | 干预措施 | | 结局指标 |
|------|------|------------|---|--------------------------------------|-----------|
| | | | 试验组 | 对照组 | |
| 郭运杰 | 2017 | 19/21 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服 21 d/周期+ 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | abcdegfhi |
| 刘旭阳 | 2018 | 40/40 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服+多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | abcdehgj |
| 尚可 | 2019 | 31/31 | 阿帕替尼 250/500 mg/qd 口服+ 多西他赛 75 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 75 mg/m ² 21 d/周期 | abdej |
| 田丹 | 2018 | 48/48 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服 21 d/周期+ 多西他赛 60 mg/m ² 21d/周期 | 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | abcdefghi |
| 徐芳 | 2019 | 30/30 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服 21 d/周期+ 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | abdegj |
| 岳佳兴 | 2019 | 30/30 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服+多西他赛 75 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 75 mg/m ² 21 d/周期 | abcdeigh |
| 邓丽华 | 2019 | 32/31 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服 21 d/周期+ 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | abcdegfh |
| 吴军 | 2020 | 60/60 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服 21 d/周期+ 多西他赛 75 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 75 mg/m ² 21 d/周期 | abdeh |

表 1(续)

| 第一作者 | 发表年份 | n(实验组/对照组) | 干预措施 | | 结局指标 |
|------|------|------------|---|--------------------------------------|----------|
| | | | 试验组 | 对照组 | |
| 杨宏山 | 2019 | 25/24 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服 21 d/周期+ 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | abcehikg |
| 姚 华 | 2020 | 42/42 | 阿帕替尼 500 mg/qd 口服 21 d/周期+ 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 60 mg/m ² 21 d/周期 | abdej |
| 俞昌赫 | 2019 | 38/38 | 阿帕替尼 250 mg/qd 口服+多西他赛 60 g/m ² 21 d/周期 | 多西他赛 60 g/m ² 21 d/周期 | abdek |

注:a-k 分别代表 ORR、DCR、高血压、骨髓抑制、消化道反应、出血、手足综合征、蛋白尿及乏力、肝功能异常、口腔黏膜炎

2.3 纳入文献质量学评价 纳入 11 篇文献中,共有 5 篇文献描述随机分组具体方法,均为随机数字表法;11 项研究均未使用盲法;所有研究中均未报到研究失访人员;所有研究相关结局数据均完整,未报道缺失数据;所有研究无选择性报告研究结果,其他偏倚不存在风险。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 ORR 本研究纳入 11 篇文献全部报道了客观缓解率 ORR,各研究间异质性检验 ($P=0.26$, $I^2=19\%$)提示研究间异质性较小,采用固定效应模型,Meta 分析结果显示试验组 ORR 优于对照组,差异有统计学意义 [($RR=1.77$, $95\%IC:1.46\sim2.15$), $P<0.05$],见图 1。

2.4.2 DCR 本研究纳入 11 篇文献全部报道了疾病控制率 DCR,各研究间异质性检验 ($P=0.18$, $I^2=28\%$)

提示研究间异质性较小,采用固定效应模型,Meta 分析结果显示试验组的 DCR 优于对照组,差异有统计学意义[($RR=1.49$, $95\%IC:1.33\sim1.66$), $P<0.05$],见图 2。

2.4.3 安全性评价 本研究所纳入全部 11 项研究均报道了不良反应发生情况,综合各项不良反应的 Meta 分析结果,骨髓抑制、肝功能异常及口腔黏膜炎两组间的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4.4 发表偏倚分析 本研究主要以客观缓解率 ORR 及疾病控制率 DCR 为主要结局指标,故仅对于 ORR 及 DCR 进行发表偏倚的分析,Meta 分析漏斗图结果显示本研究 ORR 及 DCR 漏斗图较为集中,仅极少数研究在 95%可信区间之外,提示本研究发表偏倚较小,发表偏倚漏斗图见图 3。

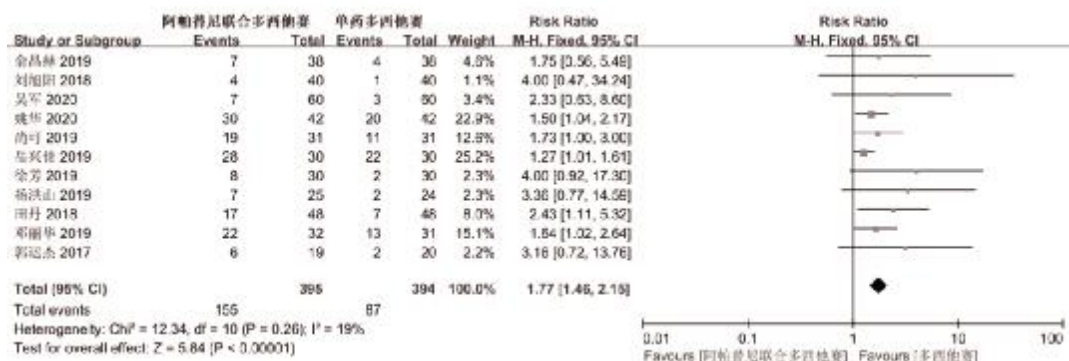


图 1 阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌 ORR Meta 分析森林图

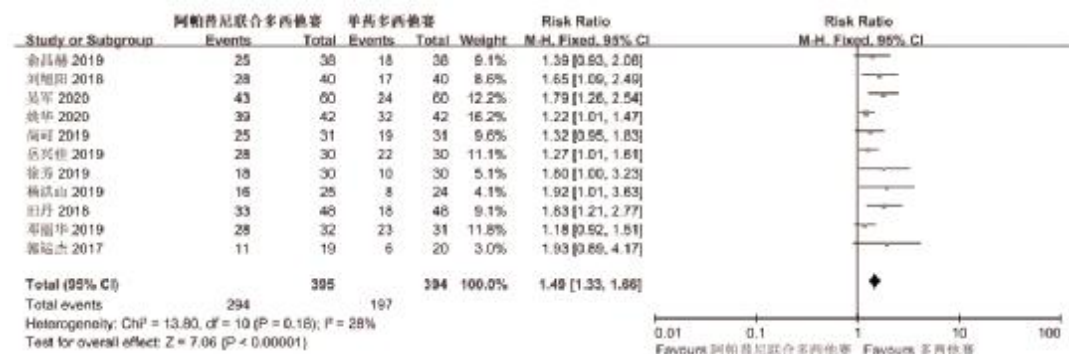
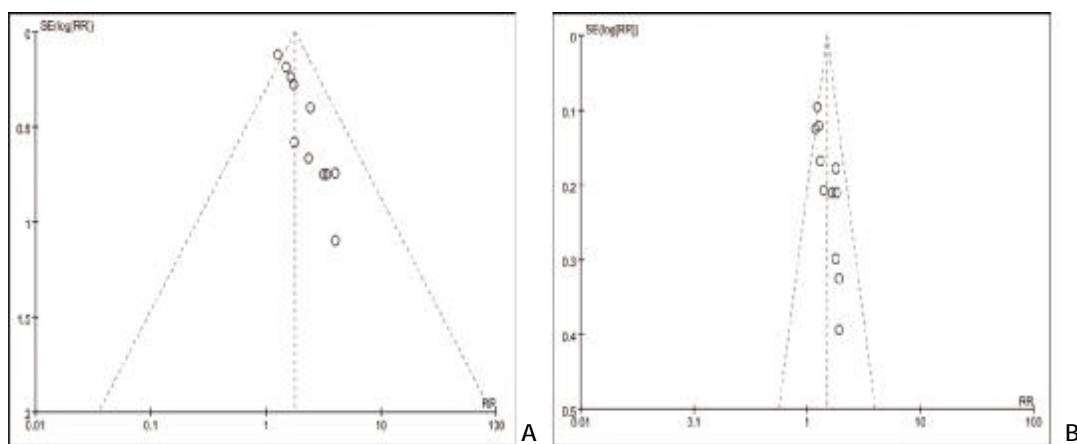


图 2 阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌 DCR Meta 分析森林图

表 2 安全性评价 Meta 分析结果

| 不良反应 | 研究数 | 试验组(n) | 对照组(n) | 异质性 | RR | 95%CI | P |
|-------|-----|--------|--------|--------------------|------|------------|-------|
| 高血压 | 6 | 33 | 4 | $P=0.97, I^2=0\%$ | 6.23 | 2.62~14.84 | <0.05 |
| 骨髓抑制 | 10 | 129 | 82 | $P=0.06, I^2=45\%$ | 1.99 | 1.56~2.53 | 0.06 |
| 消化道反应 | 11 | 142 | 113 | $P=0.46, I^2=0\%$ | 1.24 | 1.02~1.52 | <0.05 |
| 出血 | 3 | 8 | 2 | $P=0.97, I^2=0\%$ | 3.44 | 0.87~13.66 | <0.05 |
| 手足综合征 | 7 | 47 | 24 | $P=0.97, I^2=0\%$ | 2.88 | 1.75~4.72 | <0.05 |
| 肝功能异常 | 4 | 31 | 27 | $P=0.91, I^2=0\%$ | 1.15 | 0.77~1.71 | 0.5 |
| 口腔黏膜炎 | 2 | 13 | 5 | $P=0.24, I^2=27\%$ | 1.84 | 0.84~4.01 | 0.13 |



注:A:ORR 漏斗图结果;B:DCR 漏斗图结果

图 3 Meta 分析发表偏倚漏斗图

3 讨论

近年来,随着精准医学的普及和抗肿瘤靶点的不断研发,越来越多的分子靶向药物应用于临床。对于驱动基因阳性非小细胞肺癌,目前已有吉非替尼、厄洛替尼等多种 EGFR-TKI 药物应用于临床。但目前驱动基因阴性非小细胞肺癌治疗方案仍然以含铂双药化疗为主,疾病进展后二线及三线缺少有效的药物治疗。阿帕替尼是我国原研小分子靶向抗肿瘤血管生成药物,其主要作用靶点为 VEGFR-2,通过抑制血管内皮生长因子与其受体结合,起到抗肿瘤作用^[7]。在 Zhang L 等^[18]研究中,二线治疗失败的晚期 NSCLC 患者按照 2:1 比例分配至阿帕替尼组与安慰剂组中,结果显示阿帕替尼组 ORR 及 PFS 显著高于安慰剂组。多西他赛是治疗肺癌经典化疗药物之一,其作用机制是增强微管蛋白聚合^[9],抑制微管解聚,以此形成较为牢固的非功能型微管束,破坏细胞有丝分裂,起到抑制肿瘤细胞生长的作用^[20]。王莎莎等^[9]研究表明,阿帕替尼联合紫杉醇类药物较阿帕替尼单药或紫杉醇类单药疗效更佳,其原因可能是在应用紫杉醇化疗后,肿瘤负荷降低,抑制 VEGFR-2 浓度上调,降低循环内皮细胞的产生,从而导致肿瘤细胞凋亡增加,肿瘤血管生成减少,增加抗肿瘤血管的作用。但目前阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌仍缺少大型临床试验数据,本研究采用 Meta 分析方法阿帕替尼联合多西他赛

治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性,初步探讨其临床应用价值。

本项研究以 DCR 及 ORR 作为主要评价指标,评估阿帕替尼联合多西他赛的近期疗效。Meta 分析结果显示,阿帕替尼联合多西他赛组治疗晚期 NSCLC 的 ORR 优于多西他赛单药治疗组,阿帕替尼联合多西他赛组治疗晚期 NSCLC 的 DCR 同样优于多西他赛单药治疗组,提示阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 有更优异的近期疗效。在不良反应方面,本次 Meta 分析结果提示阿帕替尼联合多西他赛较多西他赛组高血压、消化道反应、手足综合征及出血发生率较高,但绝大多数为一级及二级不良反应,无患者因发生不良反应退出治疗,提示阿帕替尼联合多西他赛不良反应总体耐受可。总之,阿帕替尼联合多西他赛能使晚期 NSCLC 患者获益。

本研究存在以下局限性:①本研究纳入文献质量一般,且纳入文献数较少,部分文献未说明随机对照方法,采用盲法、分配隐藏方法文献较少,增加了选择偏倚风险;②纳入文献中,阿帕替尼及多西他赛使用剂量不一致,可能会对研究结果产生影响;③本研究纳入所有文献入组患者均为中国患者,研究结果对于国外人群是否适用存在不确切性。由于目前已发表文献存在质量一般、入组患者较少、设计存在缺陷等缺点,需要有更多的关于阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 设计合理、数据全面的高质量

研究报道,以获取更为严谨的统计学数据指导临床。

综上所述,阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 疗效较好,不良反应总体耐受可,可能成为晚期 NSCLC 治疗方案之一。随着当前精准治疗及联合治疗理念的不断发展,期待更多关于阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 高质量临床研究及统计学分析,为临床应用阿帕替尼联合多西他赛提供更多循证医学证据,进而为非小细胞肺癌患者带来更多的生存获益。

参考文献:

- [1] Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: a scoping literature review[J]. Lung Cancer, 2017(112):156-164.
- [2] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(5):1011-1027.
- [3] Roviello G, Ravelli A, Polom K, et al. Apatinib: A novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer [J]. Cancer Lett, 2016, 372(2):187-191.
- [4] 尹建宏. 阿帕替尼联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(5):872-874.
- [5] 王永莎, 范娟, 傅少志, 等. 阿帕替尼联合紫杉醇不同序贯给药治疗肺癌的实验[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(7):560-565.
- [6] 郭运杰, 井小会. 多西他赛联合阿帕替尼二线治疗非鳞癌非小细胞肺癌的有效性及安全性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(11):544-546.
- [7] 刘旭阳, 郑静. 阿帕替尼联合多西他赛二线化疗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 6(26):104-107.
- [8] 尚可, 胡若洋, 胡继德. 阿帕替尼联合多西他赛二线以上治疗对晚期非小细胞肺癌患者 CEA、SCC 及 CA125 的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7):1172-1175.
- [9] 田丹, 尚学琴, 李新. 阿帕替尼联合多西他赛二线治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效及预后分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(5):483-487.
- [10] 徐芳. 阿帕替尼联合多西他赛针对一线治疗失败的晚期非鳞非小细胞肺癌临床疗效分析[J]. 中国处方药, 2019, 16(8):58-59.
- [11] 岳兴家, 许加华, 张洪洋, 等. 多西他赛联合阿帕替尼在非鳞癌非小细胞肺癌二线治疗中的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2019, 4(39):1849-1852.
- [12] 邓丽华, 陆颖. 甲磺酸阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(23):3828-3829.
- [13] 吴军, 戴明. 多西他赛联合阿帕替尼二线治疗非鳞癌非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(3):307-311.
- [14] 杨宏山, 李俊, 贾晓燕. 阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(22):3749-3752.
- [15] 姚华. 分析阿帕替尼联合多西他赛二线化疗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效[J]. 医药临床, 2020, 2(4):128.
- [16] 俞昌赫. 多西他赛联合阿帕替尼二线治疗进展期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22):2812-2818.
- [17] Roviello G, Ravelli A, Polom K, et al. Apatinib: A novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 372(2):187-191.
- [18] Zhang L, Shi M, Huang C, 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[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15_suppl):7548.
- [19] 王传翠, 朱文, 王智刚. Lemur 酪氨酸激酶 3 对肺鳞癌 SKMES-1 细胞增殖侵袭的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(9):1774-1774.
- [20] 赵颖, 王芮. 抗肿瘤药物多西他赛研究进展[J]. 中国药业, 2014, 23(10):87-89.

收稿日期: 2020-10-21; 修回日期: 2020-11-10

编辑/肖婷婷