

引用本文:王丽娜,赵瑞婧,高颖,等.阿帕替尼联合多西他赛治疗一线治疗失败非小细胞肺癌疗效的Meta分析[J].安徽医药,2021,25(4):637-640.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.04.001.



◇ 综述 ◇

阿帕替尼联合多西他赛治疗一线治疗失败非小细胞肺癌疗效的Meta分析

王丽娜^{1,2},赵瑞婧^{1,2},高颖^{1,2},刘美芳^{1,2},李娜苗^{1,2},张莹莹^{1,2},范亚莉¹,白洁¹,李建英¹

作者单位:¹西安市中心医院呼吸与危重症科,陕西 西安710003;

²延安大学医学院,陕西 延安716000

通信作者:李建英,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为肿瘤的综合治疗,Email:128129130@sina.com.

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-020);陕西省中医管理局中医药科研课题(JCMS062);
西安市科技计划项目[201805093YX1SF27(1)]

摘要: **目的** 用Meta分析评价阿帕替尼联合多西他赛治疗一线治疗失败的非小细胞肺癌的疗效。**方法** 检索PubMed、FMRS、CNKI、和万方医学网等数据库,检索时间截至2020年3月,纳入的临床随机对照试验是指研究阿帕替尼联合多西他赛对一线治疗失败的非小细胞肺癌的疗效。被检索文献经筛选后提取资料、Cochrane系统评价方法学质量评价,进而采用Rev Man 5.3.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入7个临床试验研究,合计765例。阿帕替尼联合多西他赛针在治疗一线治疗失败的非小细胞肺癌具有更高的疾病控制率,与阿帕替尼单药相比,差异有统计学意义($OR=4.55, P<0.0001, 95\%CI=3.25\sim6.38$);用药过程中虽仍会出现与药物相关的不良反应,但两组相比较,高血压($OR=0.75, P=0.77, 95\%CI: 0.11\sim5.04$)、蛋白尿($OR=1.10, P=0.91, 95\%CI: 0.21\sim5.78$)和手足综合征($OR=1.90, P=0.15, 95\%CI: 0.80\sim4.52$)发生率差异无统计学意义,惟胃肠道反应($OR=2.34, P<0.001, 95\%CI: 1.44\sim3.81$)的发生率联合用药组高于单药治疗组,差异有统计学意义。**结论** 在一线治疗失败的非小细胞肺癌的治疗中,阿帕替尼联合多西他赛取得显著疗效,临床值得推广。

关键词: 癌,非小细胞肺; 阿帕替尼; 多西他赛; 抗肿瘤联合化疗方案; Meta分析

A meta-analysis of the efficacy of apatinib combined with docetaxel for first-line failed non-small cell lung cancer

WANG Lina^{1,2}, ZHAO Ruijing^{1,2}, GAO Ying^{1,2}, LIU Meifang^{1,2}, LI Namiao^{1,2}, ZHANG Yingying^{1,2}, FAN Yali¹,
BAI Jie¹, LI Jianying¹

Author Affiliations:¹Respiratory and critical care department, Xi'an Central Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Xi'an 710003, China;

²Medical College of Yan'an University, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of apatinib combined with docetaxel in the treatment of non-small cell lung cancer that has failed first-line treatment. **Methods** Databases such as PubMed, FMRS, CNKI and wanfang medical network were searched by March 2020. The included randomized controlled clinical trials refer to the efficacy study of apatinib combined with docetaxel in non-small cell lung cancer patients with first-line treatment failure. The retrieved literature was screened and extracted, the Cochrane systematic review methodology was evaluated for quality, and then the Rev Man5.3.0 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 7 clinical trials were included, with a total of 765 patients. Apatinib combined with docetaxel had a higher disease control rate in the first-line treatment of non-small cell lung cancer, compared with apatinib alone, the difference was statistically significant ($OR=4.55, P<0.0001, 95\%CI=3.25\sim6.38$); although there were still drug-related adverse reactions in the process of medication, the incidence of adverse reactions in the two groups with hypertension ($OR=0.75, P=0.77, 95\%CI: 0.11\sim5.04$) and proteinuria ($OR=1.10, P=0.91, 95\%CI: 0.21\sim5.78$) and hand-foot syndrome ($OR=1.90, P=0.15, 95\%CI: 0.80\sim4.52$) was no statistically significant difference. Gastrointestinal reactions ($OR=2.34, P<0.001, 95\%CI: 1.44\sim3.81$) were higher than those of the control group, the latter was statistically significant. **Conclusion** Apatinib combined with docetaxel has achieved significant results in the treatment of non-small cell lung cancer patients with first-line treatment failure, and it is clinically worthy of promotion.

Key words: Carcinoma, non-small-cell lung; Apatinib; Docetaxel; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Meta-analysis

临床上,恶性肿瘤中发病率及死亡率最高的是肺癌^[1],5年生存率低于5%,非小细胞肺癌约占85%以上,也是最常见的组织学类型,接近2/3的病人在确诊时已是晚期^[2],错失了最佳的治疗时机,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐以含铂类双药联合化疗的方案为一线治疗方案,但仍出现治疗后病情进展或复发。多西他赛属于紫杉烷类抗肿瘤药,具有较为广泛且疗效显著的抗瘤作用,在非小细胞肺癌的治疗中应用广泛,也是临床上标准的二线化疗选择方案之一,但其单独使用有效率低且不良反应发生率高^[3];阿帕替尼(商品名:艾坦)是我国自主研发的一种新型口服抗肿瘤靶向药物,是血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2抑制剂,具有抗血管生成活性作用,在临床上因其给药简单、依从性高、不良反应少等优点,现在越来越多的实体恶性肿瘤已广泛应用。针对一线治疗失败的非小细胞肺癌的抗血管生成药物联合化疗已成为研究热点之一,故本研究就既往使用阿帕替尼联合多西他赛与多西他赛单药治疗在一线治疗失败的晚期非小细胞肺癌的研究上将其有效率及与治疗相关不良反应的发生率进行合并,为在今后的临床上治疗一线失败的晚期非小细胞肺癌的选择上提供更合理、更科学的理论依据。

1 材料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 研究对象为临床经影像学或病理检查确诊的非小细胞肺癌;研究类型为临床随机对照试验;对照组干预措施:多西他赛单药治疗;试验组干预措施:阿帕替尼联合多西他赛;结局指标:疾病控制率和不良反应的发生率。

1.1.2 排除标准 排除病理学或影像学证实的小细胞肺癌或其他类型的恶性肿瘤、治疗中联合其他多种治疗方案、其他非临床随机对照试验的研究类型、研究内容不完整及全文无法获得的文献、数据不充分或者描述不清的文献。

1.2 检索策略 用apatinib、Docetaxel、Lung cancer主题词在pubmed、FMRS等外文数据库中检索;用主题词阿帕替尼、多西他赛、非小细胞肺癌在CNKI、万方医学网等中文数据库中进行检索等。检索截止至2020年3月。英文检索式为“(apatinib[ALL] AND lung cancer[ALL] OR lung carcinoma[ALL] AND docetaxel[ALL])”,中文检索式为“阿帕替尼 AND 多西他赛 AND 肺癌”。

1.3 文献质量评价与提取

1.3.1 文献筛选 由2名研究者按照研究目标及纳入标准独立阅读文献并提取资料,若出现意见分歧时增加1名研究人员进行讨论协商。

1.3.2 资料提取 研究提取的资料包括:第一作

者、发表年份、男女性别、病例数、干预措施、治疗周期、有效率及不良反应的发生情况等。

1.4 统计学方法 使用RevMan 5.3软件分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用优势比(OR)、95%CI评估各研究间的效能。采用 χ^2 检验评估各研究间的异质性,当各研究之间不存在异质性($P > 0.10$, $I^2 < 50\%$)时,采用固定效应模型进行分析;反之则采用随机效应模型进行分析;对可能导致异质性的因素再进行亚组分析及敏感性分析。

2 结果

2.1 检索结果

2.1.1 各研究的基本特征 按检索策略初步检索后共获得931篇文献,研究者通过对检索文献的题目、摘要及全文阅读后排除联合其他治疗方案的、数据不完整、会议摘要共924篇,最终纳入7篇文献^[3-9],均为中文文献,包括765例病人,具体检索流程见图1,所纳入研究的基本特征详见表1。

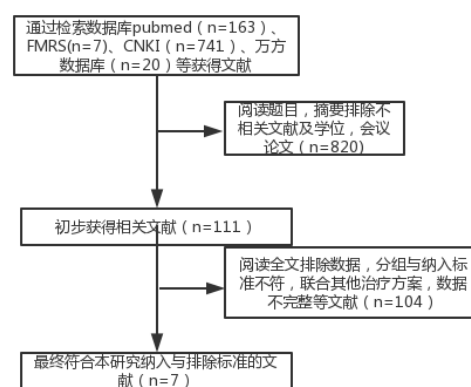


图1 阿帕替尼联合多西他赛治疗一线治疗失败非小细胞肺癌纳入和排除文献筛选流程

2.1.2 纳入文献的方法学质量评价 6个RCT研究采用了随机数字表法分组,1个研究根据治疗方式不同进行分组,本研究采用cochrane风险评价表对纳入研究的质量进行评分,见图2。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 疾病控制率 7项研究均报道了临床治疗有效率的比较,纳入研究间存在异质性($P=0.06$, $I^2=50\%$),故采用随机效应模型。结果显示,两种治疗方案有效率差异有统计学意义($OR=4.55$, $P<0.0001$, 95%CI:2.25~6.38),见图3,即阿帕替尼联合多西他赛更有利于推广治疗一线治疗失败的非小细胞肺癌。

2.2.2 不良反应 高血压:3项研究详细报道了发生高血压的情况,研究间存在异质性($P=0.13$, $I^2=52\%$),故采用随机效应模型^[3,7,9]。结果显示,两组治疗方案相比较,差异无统计学意义($OR=0.75$, $P=0.77$, 95%CI:0.11~5.04)。

表1 纳入研究的阿帕替尼联合多西他赛治疗一线治疗失败非小细胞肺癌基本特征

第一作者	发表年份	入选人数	性别(男/女)	试验方法		治疗时间	主要观察指标
				对照组	试验组		
吴军 ^[4]	2010	120	69/51	静脉滴注多西他赛 75 mg/m ² , 60 min, 21 d一个周期	静脉滴注多西他赛 75 mg/m ² , 60 min, 阿帕替尼 500 mg/d	2周	②③
岳兴家 ^[5]	2019	60	31/29	多西他赛 75 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	阿帕替尼每天 500 mg + 多西他赛 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	3周	④
俞昌赫 ^[6]	2019	76	51/25	多西他赛 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	阿帕替尼每天 250 mg + 多西他赛 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	2周	—
战瑛 ^[7]	2019	300	164/136	多西他赛 75 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	阿帕替尼每天 850 mg + 多西他赛 60~75 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	3周	①②
田丹 ^[3]	2018	96	57/39	多西他赛 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	阿帕替尼每天 500 mg + 多西他赛, 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	3周	①②③④
徐芳 ^[8]	2018	60	33/27	多西他赛 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	阿帕替尼每天 500 mg + 多西他赛, 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	3周	③④
郭运杰 ^[9]	2017	39	—	多西他赛 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	阿帕替尼每天 500 mg + 多西他赛, 60 mg/m ² , 静滴 60 min, 21 d一个周期	3周	①②③④

注:“—”为未交代。

①高血压。②蛋白尿。③胃肠道反应。④手足综合征。

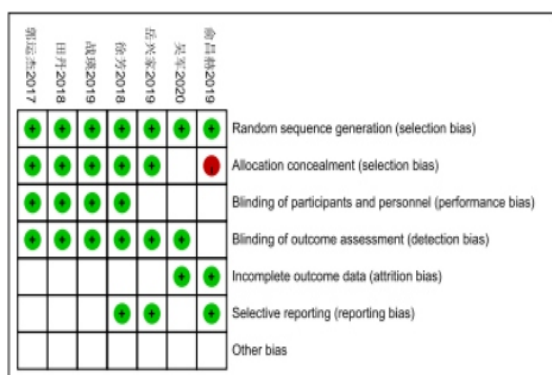


图2 纳入研究的阿帕替尼联合多西他赛治疗一线治疗失败非小细胞肺癌文献的质量评价

蛋白尿:4项研究详细报道了发生蛋白尿的情况,各研究间存在异质性($P=0.04$, $I^2=65\%$),故采用随机效应模型^[3-4,7,9]。合并结果显示,两组治疗方案相比较,差异无统计学意义($OR=1.10$, $P=0.91$, $95\%CI:0.21\sim5.78$)。

手足综合征:3项研究详细报道了发生手足综合征的情况,各研究间异质性不明显($P=0.41$, $I^2=$

0%),故采用固定效应模型^[3-4,9]。结果显示,两组治疗方案相比较,差异无统计学意义($OR=1.90$, $P=0.15$, $95\%CI:0.80\sim4.52$)。

胃肠道反应:5项研究报道了发生胃肠道反应的情况,各研究间异质性较小($P=0.23$, $I^2=28\%$),故采用固定效应模型^[3-5,8-9]。结果显示,两组治疗方案相比较,差异有统计学意义($OR=2.34$, $P<0.001$, $95\%CI:1.44\sim3.81$)。

2.3 敏感性分析 对异质性较高的不良反应分类高血压、蛋白尿组中任意排除一项研究再次进行Meta分析,去除战瑛^[7]这篇研究后异质性明显降低,高血压组 $I^2=0\%$,蛋白组 $I^2=0\%$ 。

为探讨异质性来源,对可能造成异质性的因素如剂量、周期进行亚组分析。按阿帕替尼计量不同分组:250 mg、500 mg、850 mg 和治疗周期不同分组:2周、3周。当去除阿帕替尼使用 850 mg 组时,各组内和组间异质性明显减小 $P=0\%$,可认为高剂量为造成异质性来源的因素之一。

2.4 发表偏倚 对纳入文献使用漏斗图定性评价,主观分析显示漏斗图欠对称,提由于文章纳入研究

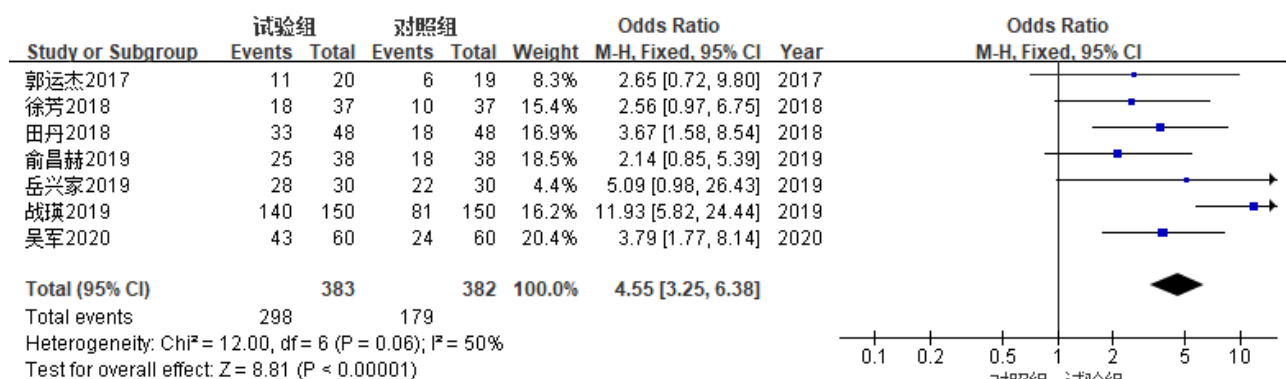


图3 阿帕替尼联合多西他赛针对一线治疗失败的非小细胞肺癌疾病控制率的比较

较少(<10篇),对发表性偏倚无法进行详述,但是也不能完全排除所纳入的研究存在发表偏倚。

3 讨论

大部分非小细胞肺癌病人确诊时病情已至晚期,丧失手术治疗的机会,有文献报道可进行手术治疗的比例约占20%^[1]。目前,针对晚期肺癌的治疗方式主要以放化疗、分子靶向药物、免疫疗法等为主^[10]。其中NCCN指南推荐一线使用含铂类药物的联合化疗方案治疗非小细胞肺癌^[11];分子靶向治疗因其价格、疗效可观,在临床及实践中深得人心^[12];而免疫治疗因其价格昂贵在临床普及受到限制^[13]。临床上,经过一线治疗及多种方案联合或者多线治疗后,病人会出现不同程度的耐药导致病情进展或者病人不耐受而导致治疗效果不够理想^[14],为了提高病人的生存时间及质量,不断地探索更有效的二三线治疗方案已成为研究肺癌治疗方面的重要课题。

阿帕替尼开始主要用于一、二线治疗失败的晚期胃癌和胃食管结合部腺癌^[15-16]。阿帕替尼与血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)的ATP结合位点特异性结合,进而抑制VEGF与VEGFR2的结合,阻断下游信号通路,使肿瘤血管的形成过程受到抑制,同时肿瘤微血管的密度也有降低。阿帕替尼在多种实体恶性肿瘤的治疗中具有显著的疗效^[17]。有研究表明阿帕替尼的血药浓度在某种程度上反映它的药效^[18],每日给药剂量为500~850 mg时,3~4 h可达到最大血药浓度,但个体差异较大,所以它的合理治疗范围还有待研究^[19],本研究也在敏感性分析中体现出了不同的给药剂量是造成异质性的因素之一。

综上,本研究评价了阿帕替尼联合多西他赛在治疗一线治疗失败的非小细胞肺癌的临床疗效更突出,主要相关不良反应中高血压、蛋白尿的发生率却明显降低,说明了阿帕替尼联合多西他赛用药的安全性更高。虽已有很多临床研究^[3-9]显示病人有较好的疗效,但由于纳入研究的局限性,未能对其他更多类别的不良反应、肿瘤的分期等进行亚组分析,其确切的疗效与安全性还需进一步扩大样本量、有待于今后的研究来进一步完善。

参考文献

[1] YE X, FAN W, WANG H, et al. Expert consensus workshop report:

Guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors(2018 edition)[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(4):730-744.

[2] 宣轩, 王慧娟, 张国伟, 等. 二线及以上应用贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效及安全性观察[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(7):513-518.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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, 39(8):1849-1852.

[6] 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):2812-2814, 2818.

[7] 战瑛. 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]. 中国保健营养, 2019, 29(28):112.

[8] 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, 2018, 16(8):58-59.

[9] 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其安全性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(11):544-546.

[10] 赵惠, 陈建华. 原发性肺淋巴瘤上皮瘤样癌8例临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(3):168-175.

[11] 孙基峰, 罗婧, 陈思颖, 等. 原发性肺癌含洛铂双药化疗同步放疗疗效及安全性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(1):53-57.

[12] 杨檬檬, 张洁, 缪玮, 等. 2017—2019年天津市肿瘤医院抗肿瘤分子靶向药物的使用情况分析[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12):2459-2466.

[13] 刘永军, 徐稳. 肿瘤免疫治疗中PD-1/PD-L1抑制剂的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(16):38-41.

[14] 刘媛媛, 李义慧, 王建功. 三代后的新一代EGFR-TKIs研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(11):970-975.

[15] 张晓旭, 郭志辉, 缴万里, 等. 酪氨酸激酶抑制剂相关治疗药物监测的研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(1):121-128.

[16] QIN SK, LI J. Guideline of Apatinib in the treatment of gastric cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2015, 20(9):841-847.

[17] ZHANG H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015; 13(9):6075-6081.

[18] 范芳, 余炜, 刘捷, 等. 真实世界中阿帕替尼血药浓度研究[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(5):117-118.

[19] 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.

(收稿日期:2020-03-23, 修回日期:2020-04-20)