

盐酸安罗替尼非一线治疗复发转移性鼻咽癌对患者不良反应的影响研究

骆梅青

广西桂林医学院附属医院肿瘤内科 广西桂林 541001

〔摘要〕目的 初步评价安罗替尼非一线治疗复发/转移性鼻咽癌的有效性、安全性。方法 回顾性选取 2019 年 7 月-2020 年 6 月本院复发/转移性鼻咽癌患者 36 例,均接受盐酸安罗替尼非一线治疗,分析 36 例患者的不良反应发生情况、无进展生存(PFS)、总生存(OS)。结果 36 例患者的不良反应发生率为 44.44%(16/36)。PFS、OS 分别为 7.86 个月、18.63 个月。结论 安罗替尼非一线治疗复发/转移性鼻咽癌的安全性高。

〔关键词〕复发转移性鼻咽癌;盐酸安罗替尼;非一线治疗;无进展生存、总生存、不良反应

〔中图分类号〕R739.63 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165(2023)01-002-02

〔基金项目〕广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题,合同编号:Z20190503

鼻咽癌(NPC)是头颈部最常见的恶性肿瘤,多发于我国南方地区,有明显区域聚集性。放疗、化疗是一线治疗鼻咽癌的主要手段,现今的调强放疗技术较大程度上提高了患者生存期及局部控制率,即使是在晚期,然而大约有四分之一鼻咽癌患者最终将出现复发转移。此外,60%患者就诊时已处于疾病晚期,放化疗联合是目前晚期鼻咽癌的推荐方法,一旦上述治疗后出现复发转移,患者的中位生存期仅为6-8个月,远处转移是鼻咽癌死亡的主要原因,也是鼻咽癌治疗面临的主要挑战。现今的调强放疗技术较大程度上提高了患者生存期,但仍有约25%患者出现局部复发或远处转移,目前以铂类为基础的联合化疗是复发转移性鼻咽癌的一线治疗,一线治疗失败后暂无其他标准治疗方案。盐酸安罗替尼治疗非小细胞肺癌、软组织肉瘤等恶性肿瘤安全有效,但在治疗复发/转移性鼻咽癌患者方面尚未见报道,它的疗效和安全性仍不明确^[1]。本研究通过初步观察复发/转移性鼻咽癌患者予安罗替尼非一线治疗的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、安全性,为复发或转移性鼻咽癌的治疗寻找新的药物提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2019 年 7 月-2020 年 6 月本院复发/转移性鼻咽癌患者 36 例,年龄 18~70 岁,平均(44.23±7.52)岁,女性 9 例,男性 27 例。在复发/转移部位数方面,单个病灶 10 例,多个病灶 26 例。纳入标准:①经组织病理学确诊为非角化癌或未分化癌(WHO 分型 II 型)鼻咽癌患者,且临床诊断不适于根治治疗的局部复发和/或远处转移的鼻咽癌患者,至少具有一个可测量病灶,既往至少接受过含铂方案或含紫杉类方案化疗失败。②年龄 18-70 岁。③无血液系统疾病,入组前 WBC $\geq 4 \times 10^9/L$, PLT $\geq 100 \times 10^9/L$, HGB $\geq 80.0g/L$ 。④肝功能(ALT、AST $\leq$ 正常值上限 $\times 2.5$ 倍),肾功能:肌酐清除率 $\geq 60ml/min$ 。⑤ EOCG 评分 0-2 分。⑥预计生存时间 >6 个月。⑦已签署知情同意书。排除标准:(1)病理为角化癌(WHO 分型 I 型)。(2)严重心、肝、肾功能损害者;有其它恶性肿瘤病史。(3)精神异常者。(4)尿蛋白阳性;长期未愈合的伤口或愈合不全的骨折。(5)在接受治疗之前,MRI 显示

肿瘤可能侵犯了重要血管(如包绕颈内动脉/静脉);或经研究者判断患者肿瘤在治疗期间有极高可能侵袭重要血管而引起致命大出血的情况。(6)患有高血压且经单一降压药物治疗无法获得良好控制者(收缩压 $>140mmHg$,舒张压 $>90mmHg$);具有不稳定型心绞痛病史者;筛选前 3 个月内新诊断为心绞痛者或筛选前 6 个月内发生心肌梗塞事件;心律失常(包括 QTcF:男性 $\geq 450ms$,女性 $\geq 470ms$)需长期使用抗心律失常药物及纽约心脏病协会分级 $\geq II$ 级心功能不全。

1.2 方法

对患者应用 12mg 盐酸安罗替尼,每天 1 次,持续治疗 2 周后停药 1 周,一直治疗至肿瘤进展或患者不能耐受为止。

1.3 观察指标

随访 2 年。①不良反应观察:观察不良反应项目:高血压、手足皮肤反应、乏力、食欲减退、腹泻、蛋白尿、甲状腺功能减退、转氨酶升高。检查病人并根据主观或客观的证据对不良反应性进行分级,记录 ≥ 3 级急性不良反应。采用美国国家癌症研究所常见药物毒性反应分级标准(NCICTCAE4.0 版)进行评价^[2];②无进展生存期(PFS):是指患者从接受治疗开始到疾病进展或发生因为任何原因的死亡之间的这段时间;③总生存期(OS):从治疗开始至因任何原因引起死亡的时间。对于死亡之前就已经失访的受试者,通常将最后一次随访时间计算为死亡时间。

1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,发生率、缓解率等频数资料采用描述性分析,并用 Kaplan-Meier 曲线描述无进展生存和总生存。

2 结果

2.1 36 例患者的不良反应发生情况分析

36 例患者的 ≥ 3 级不良反应发生率为 44.44%(16/36)。见表 1。

2.2 36 例患者的 PFS、OS 分析

36 例患者的 PFS、OS 分别为 7.86 个月、18.63 个月。

3 讨论

鼻咽癌是我国南方常见恶性肿瘤,60%患者就诊时已处于疾病晚期^[3]。复发/转移性鼻咽癌可选择的药物有限,目

前一线治疗以铂类、紫杉类及氟尿嘧啶的两药联合化疗为主，但疗效有限，二线治疗目前没有标准方案，多药联合化疗或靶向仍然是治疗主要选择，三线以后更是缺乏有效推荐方案，鼓励参加临床研究^[4]。一项回顾性分析显示^[5]，对于复发/转移性鼻咽癌，各种方案的二线治疗总体客观反应率为 3.9-43.3%，中位总生存将只有 3-8.5 个月，化疗对复发/转移性鼻咽癌疗效欠佳，且化疗毒性反应较大，晚期鼻咽癌患者往往难以耐受化疗的毒副作用。因此，在一线治疗进展后选择一种有效、低毒的药物治疗转移性鼻咽癌患者成为肿瘤防治工作中迫切需要解决的问题。

盐酸安罗替尼是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能有效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等激酶，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用。该药是正大天晴药业集团自主研发的抗肿瘤 1.1 类新药，目前多种癌症临床试验正在开展当中，包括非小细胞肺癌、软组织肉瘤、肾癌、甲状腺癌。一系列的临床研究证明，安罗替尼用于国人非小细胞肺癌三线及三线以上治疗是有效、安全的。III 期临床研究结果显示：与安慰剂相比，安罗替尼组无病生存期延长 3.97 个月 ($p < 0.001$)，总生存延长 3.33 个月 ($p = 0.002$)，基于这个研究，目前安罗替尼已批准用于局部晚期非小细胞肺癌的三线治疗。此外，安罗替尼治疗一线蒽环为基础的化疗后进展的软组织肉瘤的临床研究显示^[6]，12 周的疾病无进展率为 68%，中位 PFS 为 5.6 个月，疗效肯定，且毒副反应轻，有较好的生活质量。安罗替尼常见的不良反应有手足皮肤反应、高血压、蛋白尿、乏力等，但耐受性均较好。其次，作为抗血管生成的小分子 TKI 与已经上市的几个同类药物相比，安罗替尼的安全性优势明显。

VEGF 在鼻咽癌中过表达，与鼻咽癌复发转移关系密切，所以安罗替尼在治疗复发/转移性鼻咽癌方面应该有一定的前景，且本药物口服使用方便，安全性好，费用较其他靶向药物便宜，可提高晚期鼻咽癌患者的生活质量，减轻患者的心理负担和经济负担。本研究结果表明，36 例患者的不良反应发生率为 44.44%。PFS、OS 分别为 7.86 个月、18.63 个月。因此，使用靶向药物安罗替尼作为非一线药物治疗转移性鼻咽癌，在便捷服药提高患者生存质量的同

时，可能延长无进展生存期，甚至总生存，值得进一步的研究来证实其临床获益，为复发/转移性鼻咽癌患者的治疗探索新的药物提供临床依据。

4 结论

综上所述，本研究显示，患者可以获得较长的无进展生存和总生存，且安全性好，今后可进一步开展前瞻性的、大型随机对照临床临床研究进行探索，为复发/转移性鼻咽癌患者的治疗提供更多的循证依据。

【参考文献】

- [1] 崔潇, 阎艾慧. 鼻咽癌诊断和治疗的分子生物学新进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(17):3240-3244.
- [2] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南 (2022 版) [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(9):611-622.
- [3] 邵静, 魏鑫鑫, 范棚嫚. 化疗联合抗 PD1 免疫检查点抑制剂在复发或转移性鼻咽癌中的治疗效果及其安全性评价 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2):243-246.
- [4] 雷小梅, 瞿家权, 谭潭. PD-1 抑制剂单药治疗鼻咽癌的临床试验研究进展 [J]. 天津医药, 2022, 50(2):220-224.
- [5] 高洋, 孙昭, 白春梅. 免疫检查点抑制剂在复发/转移性鼻咽癌中的应用 [J]. 协和医学杂志, 2020, 11(5):626-630.
- [6] 袁思越, 叶挺, 张洁莹, 等. 安罗替尼治疗晚期软组织肉瘤的真实世界研究 [J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2021, 04(2):87-93.

表 1 36 例患者的临床疗效、不良反应发生情况分析 [n (%)]

不良反应	分布
腹泻	3 (8.33)
乏力	3 (8.33)
高血压	1 (2.77)
蛋白尿	2 (5.56)
食欲减退	2 (5.56)
转氨酶升高	1 (2.77)
手足皮肤反应	3 (8.33)
甲状腺功能减退	1 (2.77)
合计	16 (44.44)

(上接第 1 页)

转^[3]。有关麻醉用药可以分布到椎基底节动脉以及大脑后动脉有关的交感神经丛中，由此来进行脑血流灌注情况的调整，提升整体的颅脑组织代谢水平，让局部氧化自由基得到有效的调整，让皮质层内的抑制活动得到恢复速度的提升。

星状神经节阻滞需要多次治疗干预，因此也会存在自身的治疗风险性。同时整个周期相对更长，对其治疗的推广形成一定的局限性。有关治疗中配合有关影像辅助性治疗，可以有效地提升治疗的准确性以及安全性。例如在超声引导辅助之下，可以保证穿刺入路更为精准，同时对整个穿刺路径的全过程做动态的观察监测。有关药物扩散的状况，也可以通过影像情况做对应的观察，由此来更好地进行治疗过程的监管，减少治疗所带来的神经丛受损以及血管受损、气胸等不良问题。

本研究中，采用星状神经节阻滞治疗所取得的治疗疗效相对明显，说明了有关治疗方法的价值。在多数情况中较容易实现，整个治疗过程的安全性高，成功率高，患者的接受

情况较好，患者整体的睡眠质量评估得到明显的好转，疾病改善作用较好。尤其是对于难治性的失眠问题，即便治疗反复干预会带来一定的治疗麻烦，但是对于难治性失眠患者而言，其效果的显著性价值高于其治疗过程的阻力因素。对于难治性失眠患者而言，其首当其冲的需求是进行症状的改善，由此来提升整个精神状态，减少疾病带来的生活、工作干扰，整体的恢复质量相对更高。

总而言之，星状神经节阻滞对难治性失眠，可以有效地提升患者治疗疗效，优化患者睡眠质量，整体状况更为理想。

【参考文献】

- [1] 卫琰, 刘庆, 朱震宏, 等. 乌灵胶囊联合星状神经节阻滞治疗焦虑性失眠疗效观察 [J]. 海南医学, 2022, 33(6):732-735.
- [2] 万瑞莲, 浦少峰, 王建光. 超声引导下星状神经节阻滞联合盐酸乙哌立松治疗颈源性头痛的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(11):1218-1222.
- [3] 朱永梅. 星状神经节阻滞联合阿普唑仑治疗卒中后睡眠障碍患者的疗效分析 [J]. 临床研究, 2021, 29(4):25-27.