

阿帕替尼治疗晚期胃癌 1 例报告

Advanced Gastric Cancer Treated by Apatinib: One Case Report

PEI Ke, JI Xiang, LI Hui-jie, et al.

裴可¹, 姬翔¹, 李慧杰², 李晓阳¹, 邵赏¹, 殷蓓蓓³

(1. 山东省中医药大学, 山东 济南 250000;

2. 山东省中医院, 山东 济南 250011;

3. 山东省千佛山医院, 山东 济南 250014)

关键词: 阿帕替尼; 胃癌; 病例报告

中图分类号: R735.2 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2016)04-0336-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.04.B017

2012 年全球新诊断胃癌 90 万例, 死亡 50 万例, 仅次于肺癌和肝癌, 居癌症死因的第 3 位, 我国每年胃癌新发病例数居世界首位。大型 III 期临床试验 ToGA 研究所得出的晚期胃癌患者的中位生存期 (median overall survival, mOS) 为 13.8 个月, 中位无进展生存期 (median progression free survival, mPFS) 为 6.7 个月^[1]。根据肿瘤的特征及分期, 目前肿瘤治疗包括手术、化疗及放疗等^[2], 但由于大部分患者就诊时已属进展期胃癌, 治疗效果并不理想。近年来, 靶向药物崭露头角, 我科应用阿帕替尼有效缓解了 1 例晚期胃癌患者的症状, 延长了生存时间, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 27 岁, 因“上腹痛半年, 黑便 1 周”行胃镜检查, 病理示: 胃低分化腺癌伴印戒细胞癌。后于 2012 年 3 月 22 日行开腹探查, 全胃切除术。术后病理示: 胃体大弯侧溃疡型中低分化腺癌, 伴印戒细胞癌 (Lauren 分型: 混合型; 弥漫成

份占 70%), 大小 3.0cm×2.5cm, 侵及胃壁全层, 可见脉管癌栓及神经受累, 淋巴结内见癌转移 11/39 (第 1 组 3/6、第 3 组 3/3、第 4sb 组 2/2、第 4d 组 3/8)。(食管残端)及十二指肠残端未见肿瘤; 免疫组化显示: HER-2(-)。术后行 SOX 方案化疗 6 个周期+S-1 单药口服 6 个周期。此后应用日达仙生物治疗, 定期复查 CT 提示病情稳定。

患者于 2014 年 3 月 27 日因“月经周期延长”行 PET/CT 示: 胃癌全切术后, 双侧附件区软组织肿块, 内可见部分囊变, FDG 代谢轻度增高 (SUV1.9), 符合双侧卵巢种植性转移 PET/CT 表现。遂于 2014 年 4 月 15 日行开腹探查, 双侧卵巢切除, 腹腔热灌注化疗术。术后病理示: (胃癌术后) ①左侧卵巢 (切除): 卵巢组织内可见低分化腺癌浸润, 结合病史符合 Krukenberg 瘤 (胃癌转移), 大小 7cm×6cm×4cm; 未见脉管癌栓; 输卵管未见癌; ②右侧卵巢 (切除): 卵巢组织内可见低分化腺癌浸润, 结合病史符合 Krukenberg 瘤 (胃癌转移), 大小 8cm×7cm×4cm; 未见脉管癌栓; 输卵管未见癌。术后接受肿瘤疫苗注射, 定期复查 CT 提示病情稳定 (Figure 1)。

患者于 2014 年 10 月 15 日因“大量进食后出现腹痛、腹胀、无排气排便”, 考虑输入袢梗阻, 放置鼻肠管于肠输出



Figure 1 Five months after total gastrectomy (no significant thickening of the gastric wall)

通讯作者: 殷蓓蓓, 主治医师, 博士; 山东省千佛山医院, 山东省济南市经十路 16766 号 (250014); E-mail: yinbeibei@sdhospital.com.cn

收稿日期: 2015-11-21; 修回日期: 2015-12-13

祥。后于2014年10月28日行腹部CT示:胆囊肿大,胆囊壁增厚,胆汁淤积,遂行B超引导下经皮经肝胆囊穿刺引流术。患者于2014年12月17日行CT示:①结肠脾曲占位,考虑胃癌复发侵及结肠脾曲可能性大;②乙状结肠管腔狭窄,性质待定;③胃、卵巢术后改变(Figure 2)。遂于2014年12月23日行横结肠造瘘术,术中给予腹腔置雷替曲塞4mg+洛铂50mg。术后病理:横结肠低分化腺癌。后于2015年1月12日开始服用甲磺酸阿帕替尼850mg PO qd,服药后1个月、3个月、6个月复查CT提示病情稳定(Figure 3)。患者在2012年行胃癌根治术后即出现右腹部粘连,于2015年初发现右侧

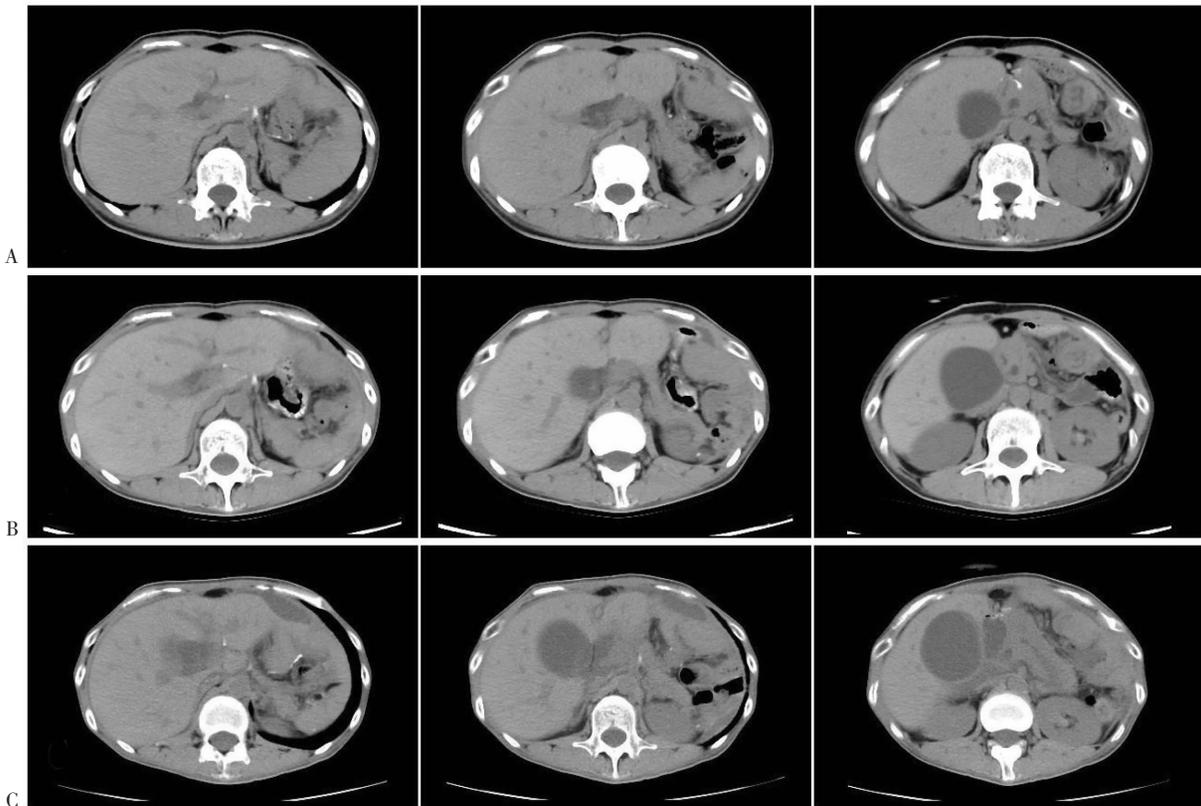
输尿管扩张,遂于2015年5月10日行右侧输尿管双J管植入术,手术前后坚持服用阿帕替尼,无出血倾向,伤口愈合顺利。停药后3个月腹腔病情稳定,胆囊扩张消失(Figure 4)。近日考虑继续加用阿帕替尼治疗。

2 讨论

绝大多数晚期胃癌患者经过一线治疗后病情都会进展,临床上,二线治疗的应用逐渐增加,特别是在亚洲。在AVA-GAST研究中,66%的亚洲人接受了二线治疗,在亚洲群组中观察到生存期的延长可为二线治疗获益提供间接证据^[3]。体力状况较好的患者,化疗药物多用伊立替康(irinotecan, IRI)、



Figure 2 Splenic flexure of colon lesions with colon lumen narrowing



Note: A: 1 month after; B: 3 months after; C: 6 months after.

Figure 3 No obvious change after taking medication

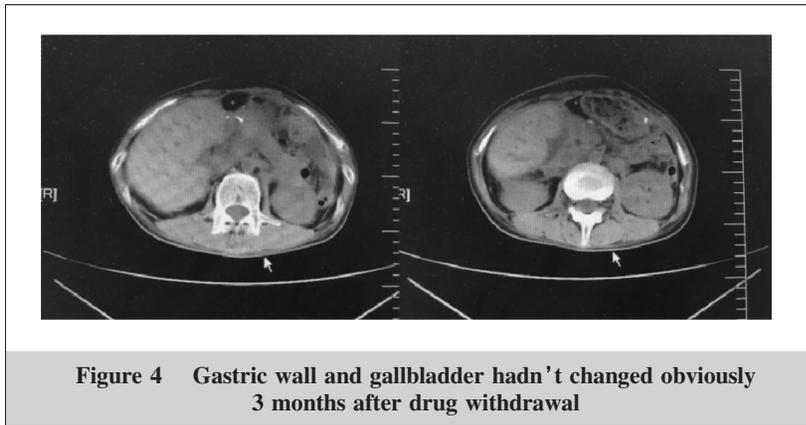


Figure 4 Gastric wall and gallbladder hadn't changed obviously 3 months after drug withdrawal

紫杉醇 (pacli-taxel, PTX) 或多西他赛 (docetaxel, DOC)^[4-6]。但是一些 II 期临床试验表明,许多药物在晚期胃癌的二线治疗使患者中位生存期延长,但没有一个方案极为有效^[5]。Kulig 等^[7]研究证明晚期胃癌患者使用曲妥珠单抗治疗效果优于单用化疗。同时,针对人表皮生长因子受体-2(HER-2)、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)等的分子靶向药物目前也被研究应用于晚期胃癌的治疗^[8]。

本研究应用阿帕替尼治疗 1 例晚期胃癌患者,疗效较好。患者用药后 KPS 评分升至 90 分,多次化验肝肾功、血常规等均处于基本正常范围。服药 1 个月后,时感头痛,发作时血压最高 150/110mmHg,现加用络活喜控制血压,无手足综合征。服药后多次复查 CT 提示病情稳定(Figure 3)。

阿帕替尼是我国自主研发并上市的一种小分子血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂,主要特异性作用于 VEGF-2,是全世界第一个治疗晚期胃癌,被证实安全有效的小分子抗血管生成靶向药物,也是晚期胃癌标准化疗失败后可以明显延长生存期的单药,是胃癌靶向药物中唯一一个口服制剂,可提高患者依从性。本研究证明,晚期胃癌患者接受阿帕替尼治疗可能生存获益;腹腔广泛转移的患者,转移灶有可能获得稳定或好转;患者生活质量得以显著提高;耐受性较好,无明显不良反应;药物安全性较好。Li 等^[9]报道了一项随机对照 II 期临床试验,结果证明经历两个或两个以上化疗方案治疗失败的胃癌患者,应用阿帕替尼能显著提高其无进展生存期和总生存期。阿帕替尼一般耐受性良好,剂量中断或减量可以解决大部分不良反应,超过 2% 的患者发生 3/4 级不良反应为高血压、手足综合征、蛋白尿、乏力、厌食、转氨酶升高,安全性总体较好^[10]。随后关于阿帕替尼 III 期临床试验(NCT01512745)结果显示阿帕替尼较安慰剂组显著延长 OS(6.5 个月 vs 4.6 个月, $P < 0.016$)及 PFS(2.6 个月 vs 1.7 个月, $P < 0.0001$),并使疾病控制率接近 50%^[11]。

鉴于我们只观察研究了 1 例患者,临床数据十分有限,希望借此引发医务工作者对阿帕替尼治疗晚期胃癌方面的关注,也许在不久的将来,阿帕替尼单药或联合化疗可以进入晚期胃癌的二线治疗,改善患者生活质量,提高生存率,取

得良好的临床疗效。

参考文献:

[1] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.

[2] GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 303(17): 1729-1737.

[3] Gao DD, Liu L, Bai YX. Advancement in chemotherapy and molecular targeted therapy of advanced gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(23): 1978-1981. [高丹丹, 刘磊, 白玉贤. 晚期胃癌化疗及分子靶向治疗研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(23): 1978-1981.]

[4] Arkenau HT, Saggese M, Lemech C. Advanced gastric cancer: is there enough evidence to call second-line therapy standard? [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(44): 6376-6378.

[5] Kim HS, Kim HJ, Kim SY, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2850-2854.

[6] Orditura M, Galizia G, Sforza V, et al. Treatment of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1635-1649.

[7] Kulig J, Kołodziejczyk P, Kulig P, et al. Targeted therapy for gastric cancer—current status [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2013, 19(1): 75-81.

[8] Zhao PF, Cao BW. Molecule target therapies in advanced gastric cancer [J]. *Journal of Clinical and Pathology*, 2015, 35(8): 1570-1578. [赵鹏飞, 曹邦伟. 晚期胃癌分子靶向治疗研究现状 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(8): 1570-1578.]

[9] Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel arm, phase II trial [J]. *Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225.

[10] Chen SH, Yang FF, He J, et al. The latest targeted therapy research in gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2015, 20(8): 950-955. [陈淑慧, 阳帆帆, 何君, 等. 胃癌靶向治疗研究最新进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(8): 950-955.]

[11] Zhu YP, Sheng LL, Wang L. Advances in molecular targeted therapy for gastric cancer [J]. *Tumor*, 2015, 35(1): 111-118. [朱益平, 盛莉莉, 王潞. 胃癌的分子靶向治疗进展 [J]. *肿瘤*, 2015, 35(1): 111-118.]