

阿帕替尼治疗多线以上治疗失败 9 例晚期乳腺癌的临床疗效

Clinical Efficacy of Apatinib in Treatment of 9 Cases with Metastatic Breast Cancer Patients After Multi-Line Failure //ZHANG Gui-fang, HUANG Pu-chao, ZHOU Lin-jing, et al.

张桂芳, 黄普超, 周林静, 慕竹青, 鲁 一
(新乡市中心医院, 河南 新乡 453000)

摘要: [目的] 探讨阿帕替尼用于多线治疗失败的晚期乳腺癌患者的临床疗效。[方法] 研究对象为 2016 年曾接受过多线以上治疗失败的 9 例晚期乳腺癌患者, 均经病理确诊, 给予阿帕替尼口服 500mg/d, 直至疾病进展, 观察临床疗效及不良反应发生情况。[结果] 根据实体瘤的疗效评定标准(RECIST)全部可评价疗效, 无完全缓解, 部分缓解占 33.3%(3/9), 疾病稳定占 33.3%(3/9), 疾病进展占 33.3%(3/9)。客观缓解率(CR+PR)为 33.3%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为 66.7%(6/9)。中位无进展生存期 56d。高血压、手足综合征、蛋白尿是口服阿帕替尼治疗的主要的不良反应。[结论] 阿帕替尼应用于多线治疗失败的晚期乳腺癌仍有较好的疾病控制及生存获益, 不良反应可控制。

关键词: 乳腺癌; 阿帕替尼; 临床疗效

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0827-02

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B019

乳腺癌是常见的恶性肿瘤^[1]。虽然有效的化疗和内分泌治疗使早期乳腺癌患者 5 年复发率和 15 年死亡率有所降低, 然而许多患者仍会复发或转移^[2-4]。国内目前还没有治疗乳腺癌的小分子靶向药物上市, 而阿帕替尼作为我国研制成的作为小分子血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂的新型靶向药物, 在胃癌的治疗已取得很好疗效, 并被 CFDA 批准上市^[5,6]。在国内一些晚期乳腺癌患者率先做了尝试。本文通过对 2016 年接受阿帕替尼治疗多线治疗失败的 9 例晚期乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2016 年我院肿瘤科收治的经组织病理学确诊为乳腺癌患者 9 例。纳入标准: 既往均接受三线及三线以上治疗失败、疾病进展(progressive disease, PD)或者复发的患者, 根据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~2 分, 预计生存期 ≥ 3 月。临床分期均为 IV 期。根据 RECIST 实体瘤的疗效评定标准有可测量的靶病灶。

9 例晚期乳腺癌患者, 年龄 39~79 岁, 平均年龄

56.7 岁, 导管癌 6 例, 小叶癌 3 例, 激素受体阳性 7 例, Her-2 受体阳性 2 例, 2 个以上病灶转移患者 7 例。

1.2 治疗方法

每例患者均接受阿帕替尼 (甲磺酸阿帕替尼片, 商品名: 艾坦, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 20140105; 规格: 250mg $\times$ 10 片/盒): 500mg, 每日 1 次, 餐后半小时口服, 每 4 周为 1 个周期, 直至 PD 或出现不可耐受的不良反应。当治疗过程中出现与阿帕替尼相关的 III 度或 III 度以上的不良反应时, 可暂停或减量阿帕替尼剂量为 250mg, 1 片/d。

1.3 疗效观察

开始服药 4 周后评价疗效, 以后每 8 周评价疗效 1 次。采用实体瘤的疗效评定标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 评价临床疗效。总缓解率(objective response, RR)=CR+PR; 疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD。无进展生存期(progression free survival, PFS): 服用阿帕替尼开始直至肿瘤进展、患者失访或死亡时间。不良反应评价按照世界卫生组织抗肿瘤药物不良反应评分标准进行评价, 共分为 0~4 级。随访截止日期为 2017 年 1 月。

2 结果

2.1 临床疗效

9 例患者均进行疗效评价, 无完全缓解, 部分缓

通讯作者: 张桂芳, 主任, 主任医师, 硕士; 新乡市中心医院肿瘤内二科, 河南省新乡市金穗大道 56 号 (453000); E-mail: xxchzhangui fang@126.com

收稿日期: 2017-02-09; **修回日期:** 2017-04-17

解占 33.3%(3/9), 疾病稳定占 33.3%(3/9), 疾病进展占 33.3%(3/9)。客观缓解率(CR+PR)为 33.3%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为 66.7%(6/9)。中位无进展生存期 56d。

2.2 不良反应

不良反应有高血压、蛋白尿、手足综合征和血液学毒性。其中高血压发生率为 66.7%(6/9), 3~4 级 2 例, 占 22.2%。蛋白尿发生率 11.1%(1/9), 发生 2 级蛋白尿 1 例。手足综合征发生率为 33.3%(3/9), 3~4 级 1 例, 占 11.1%。口腔溃疡发生率为 22.2%, 1~2 级 2 例。声音嘶哑 1 例, 发生率为 11.1%。经过对症治疗或者减量用药, 患者服用阿帕尼不良反应可以控制。

3 讨论

血管生成是肿瘤恶性生长的关键环节之一, 持续的血管生成和肿瘤的发生、发展、转移有关^[7]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)/VEGFR 信号传导通路是血管生成的重要通路, VEGF 与 VEGFR 的胞外区特异性结合, 从而激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、FAK 等多条下游信号传导通路, 参与了内皮细胞的生长、迁移、血管通透以及肿瘤细胞的存活, 其中 VEGFR2 在血管生成中起重要作用^[8]。阿帕替尼的作用机制为高度选择性竞争细胞内 VEGFR2 的 ATP 结合位点, 阻断下游信号转导, 抑制肿瘤组织新血管生成。阿帕替尼对 VEGFR2 具有高度选择性^[9]。

目前, 临床上对阿帕替尼治疗晚期乳腺癌的应用资料较少^[10]。一项关于晚期多线治疗耐药的晚期三阴乳腺癌的 II a 期是单中心安全性、耐受性剂量探索性试验, 设计的给药方案为 750mg/qd, 至病情进展或不耐受停药。II b 期是单臂、开发、多中心试验, 设计的给药方案为 500mg/qd, 主要研究终点是无进展生存期(PFS), 次要指标是 ORR、OS 等, 结果显示阿帕替尼用于晚期三阴乳腺癌中位 OS 10.6 个月, PFS 3.3 个月, ORR 10.7%, 常见 3~4 级不良反应有手足皮肤反应、蛋白尿、高血压、血小板减少等^[11]。另外一项晚期多线治疗耐药的晚期非三阴乳腺癌 II 期临床研究, 结果显示阿帕替尼用于晚期非三阴乳腺癌中位 OS 10.3 个月, 中位 PFS 4 个月, ORR 16.7%, DCR 66.7%^[12]。本研究通过对阿帕替尼治疗

乳腺癌患者, 阿帕替尼治疗晚期乳腺癌客观缓解率为 33.3%, 疾病控制率为 66.7%(6/9), 中位无进展生存期为 56 天, 目前仍有 2 例患者在口服阿帕替尼治疗, 已超过 7 个月, 与上述研究结果相似。但本研究样本量较少, 需要扩大样本量进一步证实。

另外, 在安全性方面, 本研究观察到的主要不良反应是高血压、蛋白尿、手足综合征, 这些不良反应较易控制。总的来说, 阿帕替尼耐受性较好, 能提高晚期乳腺癌患者的疾病控制率, 延长患者的生存时间, 但待更多的临床数据进一步证实。

参考文献:

- [1] Crocetti E, Roche L, Buzzoni C, et al. Trends in net survival from breast cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study[J]. Eur J Cancer Prev, 2017, 26: S85-S91.
- [2] Wang J, Bai Z, Wang Z, et al. Comparison of secular trends in cervical cancer mortality in China and the United States: an age-period-cohort analysis [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2016, 13(11): pii: E1148.
- [3] Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health[J]. Lancet, 2017, 389(10071): 847-860.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (E-BCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [5] Wu QH, Ma Y, Ruan CC, et al. Loss of osteoglycin promotes angiogenesis in limb ischaemia mouse models via modulation of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 signalling pathway[J]. Cardiovascular Research, 2017, 113(1): 70-80.
- [6] Lin Y, Zhai E, Liao B, et al. Autocrine VEGF signaling promotes cell proliferation through a PLC-dependent pathway and modulates Apatinib treatment efficacy in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 11990-12002.
- [7] Huang L, Wei Y, Shen S, et al. Therapeutic effect of apatinib on overall survival is mediated by prolonged progression-free survival in advanced gastric cancer patients[J]. Oncotarget, 2016, 2(1): 117-122.
- [8] Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- [9] Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(1): 117-122.
- [10] Fan M, Zhang J, Wang Z, et al. Phosphorylated VEGFR2 and hypertension: potential biomarkers to indicate VEGF-dependency of advanced breast cancer in anti-angiogenic therapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 143(1): 141-151.
- [11] Hu X, Zhang J, Xu B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. Int J Cancer, 2014, 135(8): 1961-1969.
- [12] Hu X, Cao J, Hu W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 820.