

阿帕替尼治疗晚期胃癌的研究进展

张惠博, 宋启斌, 于金明

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:我国胃癌发病率和死亡率高居恶性肿瘤第二位, 大多数胃癌患者初诊已达进展期, 现有的晚期胃癌标准治疗方案其疗效已达瓶颈。阿帕替尼作为我国自主研发的小分子高选择性肿瘤血管生成抑制剂, 在晚期胃癌治疗中取得突破性进展。全文对阿帕替尼在晚期胃癌各线治疗的最新研究进展进行综述。

关键词:阿帕替尼; 胃肿瘤; 晚期; 靶向治疗

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)06-0573-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B016

Research Progress of Apatinib in Treatment of Advanced Gastric Cancer

ZHANG Hui-bo, SONG Qi-bin, YU Jin-ming

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Gastric cancer is the second leading cause of cancer related incidence and mortality in China, and the majority of patients have reached advanced stage at initial diagnosis. The efficacy and prognosis of gastric cancer are still poor despite standard treatment. Apatinib, a small molecular and high selective angiogenesis inhibitor developed in China, has made a breakthrough in the treatment of advanced gastric cancer. In this paper, the recent advances of Apatinib in the treatment of advanced gastric cancer are reviewed.

Subject words: Apatinib; gastric cancer; advanced; targeted therapy

胃癌是常见恶性肿瘤之一, 我国胃癌发病率和死亡率均居恶性肿瘤第二位^[1]。虽然手术治疗是早期胃癌的主要治疗手段, 且经历新辅助或辅助治疗后仍具有较高的复发率。而绝大多数胃癌新发病例一经诊断已达进展期, 预后差, 一线或多线化疗中位总生存期不超过1年^[2-4], 5年生存率不及10%。目前晚期胃癌一线标准化疗方案为氟尿嘧啶联合铂方案, 对于Her-2阳性的患者, 联合曲妥珠单抗可显著延长生存^[5]。一线治疗失败后, 雷莫芦单抗联合紫杉醇较单药紫杉醇可延长中位总生存(mOS)而被NCCN指南推荐为二线标准治疗方案。然而目前尚无Ⅲ期临床研究证实三线化疗有生存获益。

血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)介导的血管生成信号通路在肿瘤的发生发展过程中具有重要作用, 在晚期肿瘤中高表达使得抗血管生成治疗为胃癌的治疗提供新的思路。然而, 贝伐单

抗、舒尼替尼、索拉非尼等抗血管分子生成药物在胃癌治疗中并无显著生存获益^[6]。阿帕替尼是我国自主研发的小分子抗血管生成剂, 高度选择性地竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点, 阻断下游信号通路传导, 抑制肿瘤血管生成^[7,8]。李进教授和秦叔逵教授牵头的一项随机、安慰剂对照、平行臂、Ⅱ期临床研究^[9]显示, 二线治疗失败的晚期胃癌患者, 阿帕替尼显著延长中位无进展生存(mPFS)及mOS, 随后的Ⅲ期临床试验^[10]进一步证实其有效性及安全性。因此, 阿帕替尼成为晚期胃癌患者三线标准治疗方案。为进一步提高晚期胃癌治疗疗效, 延长患者生存, 阿帕替尼联合化疗二线治疗晚期胃癌的各项临床研究正在进行, 部分研究疗效初见, 但尚无Ⅲ期临床数据。本文就国内外阿帕替尼在胃癌治疗中的最新进展及目前研究进行综述。

1 阿帕替尼三线治疗研究进展

二线治疗后进展的晚期胃癌患者是否进行三线

通信作者: 于金明, 教授, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路99号(430060); E-mail: sdyujinming@163.com

收稿日期: 2018-03-07; **修回日期:** 2018-09-16

化疗尚存在争议。Kang 等^[11]研究发现,二线治疗失败后挽救性化疗并未延长患者生存期。研究纳入 54 例二线化疗失败的晚期胃癌患者,33 例行挽救性化疗(单药多西他赛或伊立替康),21 例仅行最佳对症支持治疗(BSC)。结果显示两组 mOS 无统计学差异(HR=0.821,95%CI:0.450~1.464)。一项 II 期临床研究显示 mTOR 抑制剂依维莫司在多线化疗失败的晚期胃癌治疗中取得可观疗效^[12]。该多中心 II 期临床研究纳入 53 例治疗后进展的晚期胃癌患者,其中二线化疗后进展者 26 例,结果显示疾病控制率(DCR)达 56%(95%CI:41.3%~70.0%),mPFS 2.7 个月(95%CI:1.6~3.0),mOS 达 10.1 个月(95%CI:6.5~12.1);3~4 级毒性反应发生率为 15.1%。而后的 III 期临床研究(GRANITE-1)^[13]结果并未显示有生存获益。研究纳入一线或二线治疗后进展的晚期胃癌患者共 656 例,依维莫司治疗组 439 例,安慰剂对照组 217 例,结果显示依维莫司组 mOS 5.4 个月,对照组 4.3 个月,两组无统计学差异(HR=0.90,95%CI:0.75~1.08, $P=0.124$);亚组分析显示二线治疗失败的患者依维莫司治疗亦无延长总生存(HR=0.9,95%CI:0.70~1.15, $P>0.1$)。伊立替康单药治疗作为三线治疗其疗效初见^[14],但尚无 III 期临床数据。

由李进教授牵头的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究(NCT01512745)^[10]使阿帕替尼在晚期胃癌治疗中取得突破性进展。研究纳入 267 例经二线治疗失败的晚期胃癌及胃食管结合部腺癌患者,2:1 随机分配为阿帕替尼治疗组及安慰剂对照组。结果显示阿帕替尼组患者 mOS 显著延长[6.5 个月(95%CI:4.8~7.6),4.7 个月(95%CI:3.6~5.4);HR=0.709,95%CI:0.537~0.937; $P=0.0149$]]及 mPFS[2.6 个月(95%CI:2.0~2.9);1.8 个月(95%CI:1.4~1.9)];HR=0.444,95%CI:0.331~0.595; $P<0.001$),DCR 提高(42.05% vs 8.79%, $P<0.001$)。3~4 级不良反应主要表现为手足综合征(8.5%)、蛋白尿(2.3%)及血压升高(4.5%)。有学者分析认为该研究中阿帕替尼 mOS 的获益主要得益于 PFS 的延长^[15]。基于此研究成果,阿帕替尼经 cFDA 获批用于晚期胃癌三线标准治疗方案。然而,此研究仅针对中国人群,尚未有研究证实适用于欧美及其他国家人群;除了转移灶数目、既往二线或多线化疗、ECOG 评分、年龄外,组织学分型、原发灶位置、转移位点可能为影响预后的重要因素^[16]。随后一项研究也证实了阿帕替尼在多线

化疗失败的晚期胃癌治疗中的疗效^[17]。纳入的 36 例患者,mPFS 为 2.65 个月(95%CI:1.66~3.54),mOS 为 5.8 个月(95%CI:4.77~6.83)。采用 COX 回归模型对预后因素进行分析,先前经历抗血管生成治疗的患者,阿帕替尼治疗可延长 PFS(3.4 个月 vs 2.3 个月,95%CI:1.047~8.229;HR=2.935; $P=0.041$),而年龄、既往行胃切除术、肝转移、腹膜转移、先前抗 Her-2 治疗、联合化疗对 PFS 无显著影响。

2 阿帕替尼二线治疗研究进展

REGARD 研究^[18]表明,雷莫芦单抗对一线化疗后进展的晚期胃癌或食管-胃结合部肿瘤患者具有生存获益(mOS 雷莫芦单抗组 vs 安慰剂组:5.2 个月 vs 3.8 个月, $P=0.047$)。随后的 RAINBOW 研究^[19]中,雷莫芦单抗联合紫杉醇治疗组的 mOS、mPFS、客观缓解率(ORR)均显著高于紫杉醇单药组。基于以上两项研究结果,FDA 批准雷莫芦单抗联合紫杉醇用于晚期胃癌或食管-胃结合部腺癌患者的二线治疗。国内学者尝试将阿帕替尼应用于二线治疗,以提高中国人群中晚期胃癌患者的治疗疗效,延长患者生存。国内一项单中心观察性研究^[20]探讨了阿帕替尼二线治疗晚期胃癌的有效性及其安全性。研究纳入 23 例一线化疗后进展的胃癌及胃食管结合部腺癌患者,给予阿帕替尼单药治疗(500mg/d),结果显示,mPFS 为 4.43 个月(95%CI:1.63~7.22),mOS 为 9.11 个月(95%CI:8.22~9.99)。2 例患者疗效评价为部分缓解(PR),14 例为疾病稳定(SD);DCR 为 69.6%,ORR 为 8.7%。3 级以上不良反应主要为血压升高(8.7%)、血小板减少(8.7%)。作为一项探索性的研究,阿帕替尼在晚期胃癌二线治疗中疗效初见且安全性良好。2017 年 ESMO 会议上,戴广海教授汇报了阿帕替尼联合多西他赛在晚期胃癌二线治疗的 II 期临床研究(NCT02596256),其中期研究结果显示阿帕替尼联合多西他赛组(30 例)较单药组(29 例)mPFS 显著延长(3.5 个月 vs 2.2 个月, $P=0.011$),ORR 高(43.8% vs 13.8%, $P=0.012$)及 DCR 显著提高(60% vs 31%, $P=0.026$);3 级以上毒性反应主要表现为骨髓抑制、血压升高、蛋白尿,联合治疗组发生率高于多西他赛单药组^[21]。众多阿帕替尼联合化疗(多西他赛,S-1,伊立替康)二线治疗晚期

胃癌的临床试验正在进行(NCT03144843, NCT03276156, NCT03030937), 期待大型的有效性和安全性的数据。

3 阿帕替尼晚期胃癌一线治疗的尝试

贝伐珠单抗是第一个被用于胃癌治疗的血管生成抑制剂。AVAGAST 及 AVATAR 研究^[22,23]评估了贝伐珠单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌的疗效。AVAGAST 研究发现,贝伐珠单抗组具有潜在的 PFS 获益,但两个研究结果均表明贝伐珠单抗组并没有延长患者 mOS(AVAGAST 研究:贝伐单抗联合化疗组 12.1 个月,安慰剂联合化疗组 10.1 个月,HR=0.87,95%CI:0.73~1.03, $P=0.1002$;AVATAR 研究:贝伐单抗联合化疗组 10.5 个月,安慰剂联合化疗组 11.4 个月,HR=1.11,95%CI:0.79~1.56, $P=0.5567$)。基于此,研究者尝试将阿帕替尼应用于一线治疗。Wang 等^[24]报道了一例阿帕替尼一线治疗的晚期胃癌患者,该患者入院诊断胃腺癌伴肝、肺、主动脉旁淋巴结转移,因一般情况差无法耐受化疗,尝试阿帕替尼靶向治疗。治疗后肺转移灶消失,肝脏转移灶显著缩小。虽然 PFS 仅 5.8 个月,OS 为 7.2 个月,但不可否认阿帕替尼的显著疗效。目前各个研究机构开展阿帕替尼一线治疗晚期胃癌的临床研究(NCT03255811, NCT02537171, NCT03154983, NCT02525237),期待研究结果。

4 阿帕替尼联合化疗在胃癌转化治疗中的探索

转化治疗的概念最早于 1996 年提出,指初始不能手术切除、有潜在手术可能的恶性肿瘤,经化疗后肿瘤能够被切除。而后分子靶向治疗、免疫治疗等肿瘤新兴治疗逐渐加入晚期肿瘤转化治疗模式中。转化治疗的意义在于获得 R0 切除,获得更长的生存期,改善患者生活质量。虽然贝伐单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌的两项研究(AVAGAST, AVATAR 研究)^[22,23]并没有延长患者 mOS,但贝伐单抗在胃癌转化治疗中取得不错的结果。Kim 等^[25]的一项 II 期临床研究纳入 27 例局部晚期及腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者,接受 6 周期 DXP 方案(多西他赛、

卡培他滨、顺铂)联合贝伐单抗治疗。结果显示 ORR 为 64.3%(95%CI:46.6~82.0),R0 切除率达 71.4%;mPFS 为 13.1 个月(95%CI:8.9~17.3),mOS 38.6 个月(95%CI:22.0~55.1),实现 R0 切除的患者较未能行 R0 切除者 mOS 及 mPFS 显著延长(mOS:51.5 个月 vs 19.3 个月, $P=0.015$;mPFS:23.4 个月 vs 5.2 个月, $P<0.001$)。基于阿帕替尼在晚期胃癌三线治疗取得的突破性进展,及为进一步提高晚期胃癌患者的生存,程向东教授牵头的 Ahead-G325 研究(NCT02529878)尝试将阿帕替尼联合 S1/紫杉醇用于晚期不可切除胃癌的转化治疗,该 II 期临床研究初期结果^[26]发布于 2017 年 ASCO GI 会议。初次纳入的可评价的 28 例患者中,ORR 及 DCR 分别为 75.0%和 92.9%,18 例接受手术的患者均达到 R0 切除(R0 切除率达 100%)。该研究首次将阿帕替尼联合 S1/紫杉醇化疗用于晚期胃癌术前转化治疗,初步结果证明患者可从中获益。但该研究为单臂 II 期临床研究,期待 III 期临床数据,探索以阿帕替尼为代表的抗血管生成治疗在晚期胃癌转化治疗中的价值。此外,另关于阿帕替尼联合奥沙利铂/S-1 用于不可切除的胃癌转化治疗的一项研究正在进行(NCT03007446)。

5 结 语

在我国,大多数胃癌新发病例一经诊断已达进展期。抗血管生成治疗在恶性肿瘤治疗中取得初步成效,但疗效达到瓶颈。阿帕替尼作为我国自主研发的小分子高选择性血管生成抑制剂,在二线治疗失败的晚期胃癌治疗中取得突破性进展,成为晚期胃癌患者三线标准治疗方案。也基于此,研究者展开一系列 II、III 期临床研究,尝试将阿帕替尼运用于胃癌二线、一线治疗,现有研究结果疗效可观,安全性良好。期待阿帕替尼在晚期胃癌各线治疗的研究结果,为晚期胃癌各线治疗的选择提供新的方向。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with

- best supportive care alone[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1513–1518.
- [3] Al-Batran S, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1435–1442.
- [4] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4991–4997.
- [5] Bang Y, 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.
- [6] Roviello G, Petrioli R, Marano L, et al. Angiogenesis inhibitors in gastric and gastroesophageal junction cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 31–41.
- [7] Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7): 1374–1380.
- [8] 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.
- [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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219–3225.
- [10] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448–1454.
- [11] Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1513–1518.
- [12] Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1904–1910.
- [13] Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3935–3943.
- [14] Nishimura T, Iwasa S, Nagashima K, et al. Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(4): 655–662.
- [15] 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*, 2017, 8(17): 29346–29354.
- [16] Aoyama T, Yoshikawa T. Targeted therapy: Apatinib- new third-line option for refractory gastric or GEJ cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(5): 268–270.
- [17] Zhang Y, Han C, Li J, et al. Efficacy and safety for Apatinib treatment in advanced gastric cancer: a real world study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13208.
- [18] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 31–39.
- [19] Wilke H, Muro K, Van CE, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 11(15): 1224–1235.
- [20] Zhang Y, Gou M, Han C, et al. Efficacy and safety of apatinib as second-line therapy for advanced gastric cancer: a single-center observational study [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, Dec 5. [Epub ahead of print]
- [21] Wang Z, Dai G, Zhou Y, et al. Apatinib combined with docetaxel in second-line treatment of advanced gastric cancer: A prospective randomized controlled clinical study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_10): x660–x664.
- [22] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30): 3968–3976.
- [23] Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (A-VATAR study)[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1): 168–176.
- [24] Wang Y, Bi M, Zhang H, et al. Apatinib in gastric carcinoma: a case report of partial response for first-line treatment in advanced disease [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5): e528–e530.
- [25] Kim JH, Park SR, Ryu M, et al. Phase II study of induction chemotherapy with docetaxel, capecitabine, and cisplatin plus bevacizumab for initially unresectable gastric cancer with invasion of adjacent organs or paraaortic lymph node metastasis[J]. *Cancer Res Treatment*, 2017, 50(2): 518–529.
- [26] Cheng X, Xu Z, Du Y, et al. Phase II study of conversion therapy using S1/paclitaxel chemotherapy plus apatinib in unresectable gastric cancer (Ahead-G325 trial).[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(4_suppl): 53.