

阿帕替尼联合替吉奥二线治疗 70 例晚期胃癌

Apatinib Combined with S-1 in the Treatment of 70 Cases with Advanced Gastric Cancer
GUO Jun, LIU Deng-xiang, WANG Na, SUN Ya-wei, JIN Yi, ZHANG Ju-ping, QIU Peng

郭 军, 刘登湘, 王 娜, 孙雅薇, 靳 毅, 张菊萍, 邱 鹏

(邢台市人民医院, 河北 邢台 054031)

摘要: [目的] 探讨阿帕替尼联合替吉奥治疗二线晚期胃癌的临床疗效及不良反应。[方法] 选取 2015 年 2 月至 2017 年 8 月经病理确诊且一线治疗失败的 70 例晚期胃癌患者作为研究对象, 对照组给予阿帕替尼治疗, 观察组给予阿帕替尼联合替吉奥治疗。采用实体瘤疗效评价标准(RECIST)对患者疗效进行评价, 观察并统计治疗过程中不良反应。[结果] 完全缓解 0 例(0%), 部分缓解 20 例(28.57%), 疾病稳定 34 例(48.57%), 疾病进展 16 例(22.86%), 客观缓解率为 28.57%, 疾病控制率为 77.14%, 中位 PFS 为 5.2 个月。观察组疗效和 PFS 均优于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗期间不良反应总发生率为 2.86%, 低于对照组 22.86%($P < 0.05$)。[结论] 阿帕替尼联合替吉奥用于二线晚期胃癌患者治疗有较好的疾病控制率, 不良反应可控。

关键词: 阿帕替尼; 胃癌; 酪氨酸激酶抑制剂; 血管内皮生长因子受体-2

中图分类号: R735.2 文献标识码: B 文章编号: 1671-170X(2019)09-0841-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.09.B016

全身化疗是晚期胃癌的主要治疗方法, 已经证实标准一线方案治疗晚期胃癌可使患者的生存获益, 但是二线及以上治疗仍然没有被广泛接受的标准治疗方案^[1]。阿帕替尼是我国自主研发的小分子血管内皮生长因子受体—酪氨酸激酶抑制剂, 其作用机制为高度选择性竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点, 阻断下游信号传导, 抑制肿瘤组织新血管生成。Ⅲ期临床试验显示阿帕替尼在治疗二线及二线以上化疗失败的患者中具有较好的疗效^[2]。本院对 2015 年 2 月至 2017 年 8 月共 70 例接受二线治疗的晚期胃癌患者进行对比研究, 探讨阿帕替尼联合治疗的临床疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 2 月至 2017 年 8 月经病理确诊且

一线治疗失败的晚期胃癌患者, 纳入标准: (1) 经组织病理学及细胞学确诊胃癌; (2) 胃癌晚期, 至少有一个可测量病灶; (3) 二线治疗患者; (4) ECOG 评分 0-2 分, 预计生存期 ≥ 3 个月; (5) 主要脏器功能正常; (6) 签署知情同意书, 依从性好, 能够配合随访。排除标准: (1) 伴有肝、肾、心血管系统等重要脏器严重疾病; (2) 对阿帕替尼及其辅料过敏者; (3) 育龄期妇女, 不同意采取避孕方法; 妊娠或哺乳期妇女; (4) 具有明显影响口服药物吸收的因素, 如无法吞咽、慢性腹泻和肠梗阻等; (5) 伴有胃肠瘘或胃穿孔; (6) 存在出血倾向的患者; (7) 合并其他肿瘤患者。本研究经医院伦理委员会审核通过。

共纳入 70 例作为研究对象, 按照随机数表法分为两组, 对照组给予阿帕替尼治疗, 观察组给予阿帕替尼联合替吉奥治疗。对照组 35 例, 男性 18 例, 女性 17 例, 平均年龄 (55.49 ± 5.03) 岁, 病程 (3.47 ± 0.56) 年; 观察组 35 例, 男性 15 例, 女性 20 例, 平均年龄 (54.12 ± 5.46) 岁, 病程 (3.63 ± 0.62) 年。美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 体能状态评分: 0 分 3 例 (3/70, 4.29%), 1 分 22 例 (22/

基金项目: 河北省卫生计生委医学科学研究重点课题计划 (20150177)
通信作者: 郭军, 主任医师, 硕士; 河北省邢台市人民医院肿瘤内科,
河北省邢台市红星街 16 号 (054001); E-mail: zgky2016@126.com
收稿日期: 2018-12-18; 修回日期: 2019-05-20

70, 31.43%), 2分32例(45/70, 64.29%); 转移部位: 肝转移21例(21/70, 30.00%), 腹腔及腹膜转移36例(36/70, 51.43%), 肾上腺转移13例(13/70, 18.57%); 病理类型: 黏液性腺癌11例(11/70, 15.71%), 低分化腺癌46例(46/70, 65.71%), 印戒细胞癌13例(13/70, 18.57%)。两组患者性别、年龄、病程、ECOG评分、转移部位、胃癌类型等基线资料对比无统计学差异($P>0.05$)(Table 1)。

1.2 治疗方法

对照组: 口服阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司)500mg, 每日1次, 餐后半小时服用。

观察组: 在对照组基础上添加口服替吉奥(江苏恒瑞医药股份有限公司)40~60mg, 每日2次。每3周为1个治疗周期, 每2个治疗周期评价一次疗效, 直至疾病进展或者出现不可耐受毒性为止。

1.3 观察指标

(1) 疗效评价: 根据实体瘤客观疗效评价标准^[3](response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)对患者临床疗效进行评价, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD), 计算治疗后总缓解率(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或死亡时间。

(2) 不良反应: 根据世界卫生组织抗肿瘤药物不良反应评分标准^[4]对患者进行评价, 常见不良反应包括高血压、腹泻、蛋白尿、骨髓抑制、乏力和手足综合征等。不良反应随访截止日期为2017年8月。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计学分析。两组计量资料比较采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验(常规资料)或秩和检验(等级资料)。生存分析建立Kaplan-Meier乘积限模型, 两组PFS生存期比较为Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

Table 1 Baseline data of patients in two groups

Index	Control group (n=35)	Observation group (n=35)	χ^2/t	P
Gender (male/female)	18/17	15/20	0.516	0.473
Course of disease (year)	3.47±0.56	3.63±0.62	1.133	0.261
Age (years-old)	55.49±5.03	54.12±5.46	1.092	0.279
ECOG			0.062	0.803
0~1	12(34.29)	13(37.14)		
2	23(65.71)	22(62.86)		
Metastasis site			1.878	0.598
Liver	10(28.57)	11(31.43)		
Abdominal cavity and peritoneum	12(34.59)	14(40.00)		
Adrenal gland	6(17.14)	7(20.00)		
No metastasis	7(20.00)	3(10.00)		
Gastric cancer type			2.828	0.243
Mucinous adenocarcinoma	4(11.43)	7(20.00)		
Poorly differentiated adenocarcinoma	22(62.86)	24(68.57)		
Signet ring cell carcinoma	9(25.71)	4(11.43)		

2 结果

2.1 近期疗效

70例患者中完全缓解(CR)0例(0%), 部分缓解(PR)20例(28.57%), 疾病稳定(SD)34例(48.57%), 疾病进展(PD)16例(22.86%), 客观缓解率为28.57%, 疾病控制率为77.14%。观察组疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组PFS比较

PFS最长6.8个月、最短4.1个月, 中位PFS为5.2个月。对照组PFS最长6.3个月, 最短4.1个月, 中位PFS为5.1个月。观察组PFS最长6.8个月, 最短4.1个月, 中位PFS为5.4个月。观察组PFS明显长于对照组, 两组PFS生存曲线见Figure 1, 经Log-

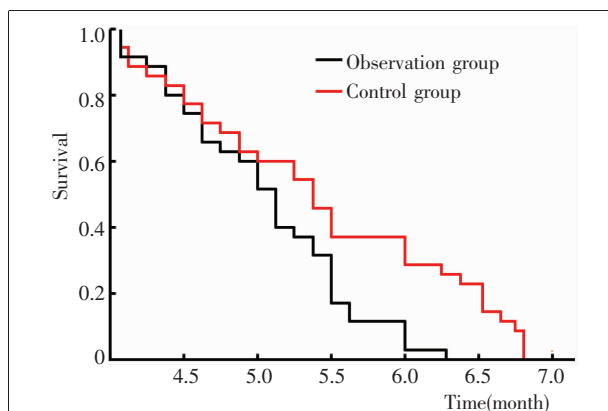


Figure 1 Survival curve of patients in two groups

Table 2 Adverse reactions of patients in two groups[n(%)]

Group	N	Hypertension	Diarrhea	Proteinuria	Myelosuppression	Weak	Hand-foot syndrome	Total incidence rate
Control group	35	0(0.00)	2(5.71)	3(8.57)	0(0.00)	3(8.57)	0(0.00)	8(22.86)
Observation group	35	0(0.00)	0(0.00)	1(2.86)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.86)

rank 检验差异有统计学意义($\chi^2=4.713, P=0.030$)。

2.3 不良反应比较

观察组患者治疗期间不良反应总发生率低于对照组($\chi^2=4.590, P=0.032$)(Table 2)。

3 讨论

晚期胃癌化疗药物包括氟尿嘧啶类、紫杉类、铂类及伊立替康等,但二线及二线后目前无标准治疗。随着基因、蛋白质组学及分子生物学的进展,分子靶向治疗为患者提供了新选择。甲磺酸阿帕替尼片(Apatinib,艾坦)是新一代小分子血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,其主要作用机制为竞争性结合该受体胞内酪氨酸 ATP 结合位点,高度选择性地抑制 VEGFR-2 酪氨酸激酶活性,阻断血管内皮生长因子(VEGF)结合后的信号传导,从而抑制肿瘤血管生成。

临床试验表明阿帕替尼在很低的浓度即能有效抑制 VEGFR,虽然目前阿帕替尼推荐剂量为阿帕替尼 850mg,每日 1 次,但适用于一般状况良好的晚期胃癌患者。在阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识中指出,对于体力状态评分 ECOG ≥ 2 、四线化疗后、胃部原发癌灶没有切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者,为了确保患者的安全性和提高依从性,可以适当降低起始剂量,先从 500mg qd 开始服药^[5]。本次研究中 500mg 剂量阿帕替尼联合替吉奥取得了较好的疗效,中位 PFS 为 5.4 个月。观察组患者治疗期间不良反应总发生率低于对照组。

晚期胃癌患者目前预后较差,如何使更多患者获得生存受益,在延长生存期、改善生活质量和最大程度减少毒副反应之间寻求最佳平衡点是选择治疗方案的重要前提。虽然前期研究结果表明用药过程中出现高血压、手足综合征等不良反应时往往可能预示着治疗有效,但使用低剂量药物既能达到较好的临床获益又可以降低不良反应发生率,也是符合晚期肿瘤带瘤生存治疗原则。雷莫芦单抗单药或联

合紫杉醇二线治疗晚期胃癌可延长患者生存期,雷莫芦单抗对经一线标准联合化疗(铂类和氟尿嘧啶)失败后的转移性或局部进展期胃癌患者卓有成效,作为二线治疗药物可改善患者的生存期^[6]。

综上所述,阿帕替尼联合替吉奥用于二线晚期胃癌患者治疗有较好的疾病控制率,不良反应可控,适合临床推广应用。

参考文献:

- [1] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209.
- [2] Xie WJ, Min J, Qian K, et al. Clinical efficacy and safety of docetaxel or irinotecan combined with oxaliplatin and tegafur in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Chongqing Medical Journal, 2017, 46(19): 2644-2648.[谢文健, 闵江, 钱昆, 等. 多西他赛或伊立替康联合奥沙利铂及替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(19): 2644-2648.]
- [3] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III Trial of apatinib in patients with chemotherapyrefractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [4] Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study[J]. Oncologist, 2009, 14(9): 862-870.
- [5] Wen F, Xiang Y, Wang L, et al. Clinical study of apatinib tablets in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33(7): 589-591.[文峰, 向燕, 王雷, 等. 阿帕替尼片治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(7): 589-591.]
- [6] Yang NJ, Yin CC, Pan SJ, et al. The efficacy of apatinib combined with tegafur in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. Chinese Clinical Research, 2019, 32(2): 162-165.[杨宁娟, 殷常春, 潘守杰, 等. 阿帕替尼联合替吉奥对老年晚期胃癌的疗效[J]. 中国临床研究, 2019, 32(2): 162-165.]