

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.019

· 个案报告 ·

阿帕替尼治疗晚期胃癌一例报告及文献复习

Treatment of advanced gastric cancer with apatinib: a case report and literature review

赵成帅, 王梅(第二军医大学长海医院 肿瘤科, 上海 200433)

1 病例资料

患者男性, 52岁, 2015年2月底因戒烟后出现恶心、厌食、乏力等不适, 肝区疼痛并加重1d, 于2015年4月3日至当地医院就诊。胃镜示: 高位胃体小弯见1.8 cm×1.8 cm溃疡, 表面覆白苔, 周围黏膜隆起; 胃窦前壁见0.8 cm×0.8 cm溃疡, 表面覆白苔及血痂。诊断: 多发性胃溃疡? 浅表性胃炎伴隆起糜烂, 十二指肠球炎。病理诊断: (胃体) 低分化腺癌伴神经内分泌表达。免疫组化检测标志物: CAM5.2(+), Villin(+), P53(40%) CK20(-), Syn(-/+), Ki-67(50%), Muc-2(-), CgA(+), CD20(-), Muc-5(-), Cer-bB-2(-), CDX2(+), Topo II(50%)。2015年4月5日胸腹部CT: (1) 右肺水平裂胸膜下小结节灶, 性质待查; (2) 胃窦占位? (3) 肝脏占位、剑突前方软组织包块、小网膜囊及腹膜后淋巴结肿大并考虑转移灶可能性大。

2015年4月12日转第二军医大学长海医院肿瘤科就诊, 查血清AFP: 46.93 μg/L, 乙型肝炎病毒: HBsAg(-), 抗-HBs(+), HBeAg(-), 抗-HBe(-), 抗-HBc(+). 2015年4月16日PET-CT提示: (1) 贲门小弯壁代谢增高、胃窦局部黏膜增厚伴氟脱氧葡萄糖(*fluorodeoxyglucose*, FDG)稍高摄取; (2) 肝内多发转移瘤灶, 小网膜囊及腹膜后淋巴结转移; 左侧淋巴结轻度肿大; (3) 右肺中叶小结节; (4) 前列腺钙化, 中叶下段FDG浓聚, 考虑尿液可能; (5) 脊柱退行性变, 痔疮可能; (6) 脑显像未见明显异常。分别于2015年4月17日、5月13日、6月7日行3周期TS方案一线化疗, 具体用药为: 多西他赛140 mg 静滴d1, 替吉奥60 mg 口服2/d, d1~14; 每3周重复。2015年6月29日查腹部CT评估疗效为疾病进展(PD; 图1A)。遂于2015年6月30日、7月24日、8月22日行3周期二线FOL-FIRI方案化疗, 具体用药为: 5-Fu 0.5 静滴、d1+4 g 化疗泵注入, CF 0.3 g 静滴d1, 伊立替康0.4 g 静滴d1; 每3周重复。后于2015年9月17日复查上腹部CT疗效, 评估为PD(图1B)。2015年9月18日改行三线

阿帕替尼(*apatinib*)分子靶向治疗, 先给予小剂量500 mg/d口服, 治疗过程中患者血压控制可, 无出血等不适, 3 d后阿帕替尼改为750 mg/d口服, 过程顺利。2015年11月25日上腹部CT疗效评估为部分缓解(PR; 图1C)。2016年2月23日复查血清AFP为419.01 μg/L。2016年2月24日上腹部CT示: 肝内转移瘤灶较2015年11月25日片增大; 胃小网膜囊及腹膜后肿大淋巴结转移, 疗效评估为稳定(SD; 图1D)。2016年5月7日上腹部CT示: 肝内巨大转移瘤, 与前CT片(2016-02-24)相仿, 疗效评估为PD(图1E)。2016年7月6日上腹部CT: 肝内多发转移瘤, 左肾上腺转移瘤, 较前片(2016-05-7)稍增大; 胃小网膜囊及腹膜后淋巴结肿大, 疗效评估为SD(图1F)。2016年9月18日复查血清AFP>2 000 μg/L。2016年9月19日上腹部CT示: 胃体癌伴肝、左肾上腺转移瘤, 肝内转移瘤较前CT片(2016-07-06)稍进展, 胃小网膜囊及腹膜后淋巴结肿大, 疗效评估为PD(图1G)。之后患者继续口服阿帕替尼治疗, 末次随访时间为2016年12月10日, 患者一般状况可。在阿帕替尼治疗周期及随访中, 患者出现2级高血压, 口服缬沙坦40 mg/d, 血压控制正常。晨起轻微恶心, 无呕吐。

2 文献复习

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 近2/3胃癌病例发生在欠发达地区^[1]。中国每年新发胃癌病例占消化道肿瘤发病率的首位, 由于大多数地区没有开展胃癌筛查, 临床确诊时患者多为晚期, 对于这部分患者, 目前进行的以化疗为主的综合治疗, 可延长患者的总生存期(OS), 并改善生活质量^[2]。曲妥珠单抗(*trastuzumab*)在有效率、无进展生存期(FPS)及OS方面均使患者显著获益, 并且使晚期胃癌患者较

[作者简介] 赵成帅(1987-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 275329514@qq.com

[通信作者] 王梅(WANG Mei, corresponding author), 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 13601810867@163.com

差的一般状况得到明显改善,生活质量得到提高。雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种人血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)拮抗剂,适用于晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌。Rainbow III临床试验清晰地证实,对于经基于铂和氟尿嘧啶的一线标准联合化疗失败后的转移性或局部晚期胃癌患者人群,雷莫芦单抗是一款有效的创新药,其用于二线治疗可改善患者生存,目前该药中国内地还未上市。阿帕替尼是近年来中国自主研发的小分子抗血管生成靶向药物,其

对VEGFR-2通路有高度选择性,抑制肿瘤组织新血管生成^[3-6]。一项II期临床试验评价了阿帕替尼治疗至少经过二线化疗失败的晚期胃癌的疗效^[7],141例胃癌患者随机接受安慰剂或阿帕替尼850 mg 1次/d,或425 mg 2次/d治疗。结果显示,3组的中位OS分别为2.50、4.83和4.27个月,3组的中位PFS分别为1.40、3.67和3.20个月,阿帕替尼组的PFS和OS均优于安慰剂组(均 $P<0.01$)。因此,阿帕替尼为晚期胃癌的后线治疗提供了新的选择。

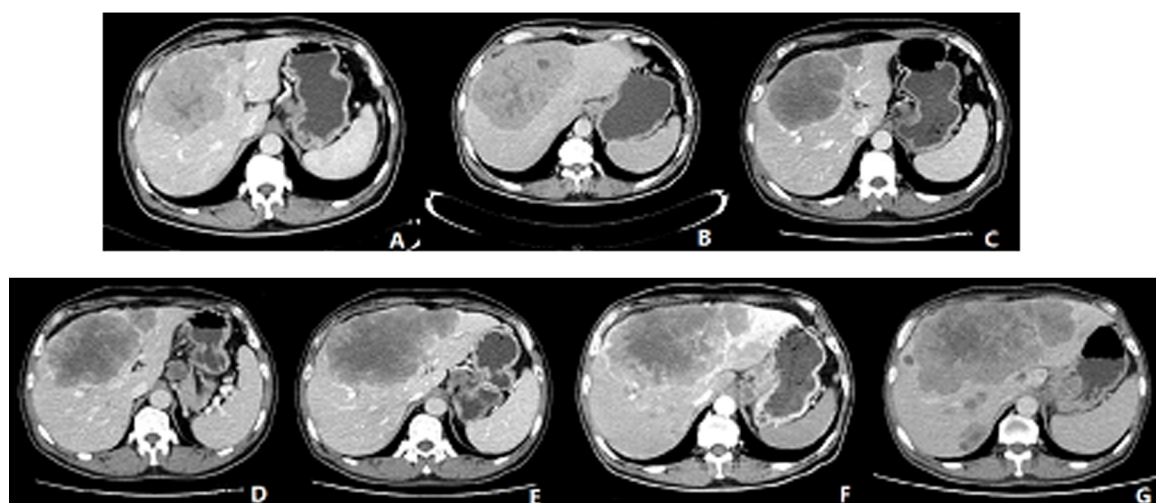


图1 晚期胃癌患者腹部CT的变化
A: 一线TS方案3周期后,PD(2015-06-29);B: 二线FOLFIRI方案3周期后,PD(2015-09-17);C: 三线阿帕替尼治疗2个月后,PR(2015-11-25);D:阿帕替尼继续治疗3个月后,SD(2016-02-24);E:阿帕替尼继续治疗2.5个月后,PD(2016-05-07);F:阿帕替尼继续治疗2个月后,SD(2016-07-06);G:阿帕替尼继续治疗2个月后,PD(2016-09-19)

图1 晚期胃癌患者腹部CT的变化

本例胃癌患者初诊即为IV期,失去手术机会,免疫组化提示Cer-bB-2(-),无曲妥珠单抗使用的适应证。根据NCCN指南一线治疗选择TS方案化疗,3周期后疗效评估为PD,二线治疗选择FOLFIRI方案,3周期疗效评估仍然为PD,化疗效果对于该患者不甚理想。NCCN指南上并无三线及以上治疗的推荐,雷莫芦单抗价格昂贵且中国内地还未上市,患者及家属经考虑后选用阿帕替尼治疗,取得较理想的效果,PFS为6.66个月,OS至末次随访为18.76个月,提示该患者对细胞毒药物存在原发耐药,而肿瘤血管生成在该患者肿瘤发生发展中起着重要作用。值得注意的是,患者为晚期胃癌,但血清AFP一直处于较高水平。患者入院时乙肝病毒检测提示:抗-HBs和抗-HBc阳性,其余3项阴性,说明患者是接种了乙肝疫苗以后,或是乙肝病毒感染后已康复,已有免疫力,且患者否认“肝炎”史,排除肝炎对AFP的影响。本例患者肝占位病灶呈多发性结节,增强CT表现为早期强化不明显,而在肝门静脉期表现为低密度的病灶,增强后出现“牛眼征”,不同于原发性肝癌动脉

期强化,呈“快进快出”的表现,遂排除原发性肝癌及肝硬化的可能。该患者考虑为一种较少见的AFP阳性胃癌(AFP-producing gastric carcinoma,AFP GC),经病理组织学证实的胃癌伴有血清AFP表达,并排除肝炎、肝硬化、肝细胞癌及生殖细胞恶性肿瘤等可产生AFP的疾病。AFP GC分化程度较差,肝转移、淋巴结转移发生率明显高于普通胃癌,总体预后差,5年生存率明显低于普通胃癌^[8]。VEGF是最有效血管内皮生长因子,AFP GC细胞易表达VEGF。方瑜等^[9]研究了临床分期基本一致的30例AFP GC患者和30例AFP正常胃癌患者,发现VEGF阳性率在AFP阳性患者组织中为76.67%(23/30),在AFP阴性者为56.67%(17/30),AFP GC组的VEGF蛋白表达明显高于AFP正常胃癌组($P<0.05$)。Kamei等^[10]研究发现,AFP GC容易发生淋巴结转移可能与AFP GC组织中VEGF,特别是VEGF-C表达明显升高有关。AFP GC的VEGF高表达,意味着抗VEGF相关靶点药物在治疗AFP GC中可获益。Koneri等^[11]将索拉非尼应用于1例AFP GC患者,表现出良好的疗效,该患者生存期

最终达到5年之久。本例患者使用的阿帕替尼,它能有效抑制VEGFR通路,尤其是对VEGFR-2通路有高度选择性^[3-6]。本例患者使用阿帕替尼取得如此疗效,很有可能与其高表达VEGF蛋白有关。Zhu等^[12]报道1例使用阿帕替尼治疗进展期胃癌伴AFP升高的64岁女性患者,该患者先后使用FOLFOX、FOLFIRI及TP方案,分别获得1.5个月的PR,5个月的SD后进展。四线使用阿帕替尼治疗,初始剂量为850 mg口服,1次/d,使用4个多月后出现腹泻、蛋白尿及血压升高;剂量调整为750 mg,1个月后患者因出现严重黄疸而停药,阿帕替尼治疗期间其AFP由3 396下降到916 ng/ml,PFS达5个月,最终该患者OS达4.5年。对于AFPGC化疗,Takahashi等^[13]对IV期多发肝转移的AFPGC患者给予5-FU、亚叶酸钙(LV)、依托泊苷(VP-16)和顺铂(DDP)即FLEP方案化疗,疗效较好。

另外值得注意的是,本例患者病理为胃腺癌伴神经内分泌表达。部分胃癌在发生、发展过程中伴随着神经内分泌细胞分化现象,一般只有大部分癌细胞(>50%)表达神经内分泌颗粒的可命名为神经内分泌癌;对于胃癌中只有散在神经内分泌细胞的则命名为胃癌伴神经内分泌细胞分化(neuroendocrine cell differentiation,NED),其发生率为18.7%~53%^[14]。嗜铬粒素A(CgA)、神经特异性烯醇化酶(NSE)和突触素(Syn)3个标志物中有任何1个阳性表达即为免疫组化神经内分泌标志物阳性。伴有NED的胃癌患者总体预后不佳,3年生存率仅为38%^[15]。神经内分泌细胞可以通过多种分泌途径分泌各种活性物质来刺激周围肿瘤细胞的生长,增强癌细胞的增殖和抗凋亡能力,从而导致比一般肿瘤更不良的预后^[16],其化疗效果不如一般腺癌。于红梅等^[17]回顾性分析了17例胃癌伴NED患者和具有相同分期的34例不伴NED胃癌患者的临床资料,中位随访时间27个月(7~109个月),伴NED的胃癌患者术后生存率为71%、3年生存率为38%,中位OS为17个月;不伴NED的胃癌患者术后1年生存率为79%,3年生存率为47%,中位OS为33.6个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。VEGFR-2拮抗剂治疗胃癌伴NED的报道甚少。一项使用雷莫芦单抗治疗进展期实体瘤的I期临床试验显示^[18],神经内分泌癌对雷莫芦单抗治疗有较好的反应,该试验纳入的3例神经内分泌癌患者中,有2例获得了持续4个月的疾病SD状态。

总之,本例晚期胃癌患者一线、二线化疗均无效,病情持续进展;在三线阿帕替尼治疗中却获得PR,且PFS达6.66个月,至末次随访OS已达18.76个月。患者生活质量有所改善,用药过程安全,不良反

应可控制。本病例遗憾之处是患者病理标本未作进一步检查,明确诊断是否为AFP阳性胃癌,对于这种特殊类型的胃癌,阿帕替尼表现出很好的疗效,很有可能与其高表达VEGF蛋白有关。在以后的临床工作中,遇到胃癌伴有AFP升高,排除原发性肝癌及肝炎、肝硬化、生殖细胞恶性肿瘤的患者,进一步的病理诊断或许为患者提供更多的治疗选择,阿帕替尼有可能成为治疗晚期胃癌特别是AFP阳性胃癌患者的有效药物,为患者带来更长的OS及良好的生活质量。

[关键词] 晚期胃癌;阿帕替尼;血管内皮细胞生长因子受体

[中图分类号] R730.51; R735.2 [文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)09-1037-04

[参考文献]

- [1] YANG L. Incidence and mortality of gastric cancer in China[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2006,12(1): 17-20[2017-04-08].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077485/>.DOI:10.3748/wjg.v12.i1.17.
- [2] WAGNER A D, GROTHE W, HAERTING J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2903-2909. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0245.
- [3] HARRIS P A, BOLOOR A, CHEUNG M, et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl) methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide (Pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(15): 4632-4640. DOI:10.1021/jm800566m.
- [4] WILHELM S M, CARTER C, TANG L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.DOI: 10.1158/0008-5472.
- [5] MENDEL D B, LAIRD A D, XIN X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1): 327-337[2017-04-08]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/1/327.long>. PMID:12538485.
- [6] LI J, ZHAO X, CHEN L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J/OL]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 529[2017-04-08]. DOI:10.1186/1471-2407-10-529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2984425/>.
- [7] 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8585.
- [8] CHUN H, KWON S J. Clinicopathological characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2011, 11(1): 23-30.DOI: 10.5230/jgc.2011.11.1.23.

[9] 方瑜,王琳,李桂梅. c-Met、VEGF、EGFR 和 HER-2 在 AFP 阳性胃癌中的表达研究[J]. 中国癌症杂志,2016, 26 (8): 662-669.DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.004.

[10] KAMEI S, KONO K, AMEMIYA H, et al. Evaluation of VEGF and VEGF-C expression in gastric cancer cells producing alpha-fetoprotein[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(6): 540-547. DOI:10.1007/s00535-002-1099-y.

[11] KONERI K, HIRONO Y, FUJIMOTO D, et al. Five-year survival of alpha-fetoprotein producing gastric cancer with synchronous liver metastasis: a case report[J]. J Gastric Cancer, 2013, 13(1): 58-64. DOI: 10.5230/jgc.2013.13.1.58.

[12] ZHU X R, ZHU M L, WANG Q, et al. A case report of targeted therapy with apatinib in a patient with advanced gastric cancer and high serum level of alpha- fetoprotein[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(37): e4610[2017- 04- 08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402553/>.DOI: 10.1097/MD.00000000000004610.

[13] TAKAHASHI T, KOCHI M, KANAMORI N, et al. Complete remission with FLEP chemotherapy for multiple liver metastasis from alpha-fetoprotein-producing gastric cancer-report of a case[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(11): 1885-1888.PMID:19920393.

[14] QVIGSTAD G, SANDVIK A K, BRENNAN E, et al. Detection of chromogranin A in human gastric adenocarcinomas using a sensitive immunohistochemical technique[J]. Histochem J, 2000, 32(9): 551-556. PMID:11127976.

[15] 汪慧访,武爱文,袁鹏,等. 具有神经内分泌特征胃癌的诊治及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2011, 14(2): 96-99. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671.0274.02.00.

[16] 闵晓红,夏小丽,黄松,等. 恶性肿瘤神经内分泌分化[J]. 医学新知, 2008, 18(4): 229-231. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5511.2008.04.015.

[17] 于红梅,刘晓文,龙子雯,等. 胃癌伴神经内分泌分化的临床病理及预后分析[J]. 中国癌症杂志,2013, 23(1): 42-46. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2013.01.007.

[18] CHIOREAN E G, HURWITZ H I, COHEN R B, et al. Phase I study of every 2- or 3-week dosing of ramucirumab, a human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with advanced solid tumors [J]. Ann Oncol, 2015, 26(6): 1230- 1237. DOI: 10.1093/annonc/mdv144.

[收稿日期] 2017-04-10 [修回日期] 2017-06-02
[本文编辑] 党瑞山

· 书 讯 ·

CNKI 推出《中国高被引图书年报》

中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心前不久推出了一套《中国高被引图书年报》,该报告基于中国大陆建国以来出版的422万余本图书被近3年国内期刊、博硕、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据研制方介绍,他们统计并分析了2013-2015年中国学术期刊813万余篇、中国博硕士学位论文101万余篇、中国重要会议论文39万余篇,累计引文达1451万条。根据统计数据,422万本图书至少被引1次的图书达72万本。研制方根据中国图书馆分类法,将72万本图书划分为105个学科,分1949-2009年和2010-2014年两个时间段,分别遴选被引最高的TOP10%图书,共计选出70911本优秀图书收入《中国高被引图书年报》。统计数据显示,这7万本高被引优秀图书虽然只占全部图书的1.68%,却获得67.4%的总被引频次,可见这些图书质量上乘,在同类图书中发挥了更加重要的作用。该报告还首次发布各学科“学科h指数”排名前20的出版单位的评价指标,对客观评价出版社的社会效益——特别是学术出版物的社会效益具有重要的参考价值。

该报告从图书被引用的角度出发,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标无法准确评价学术图书的缺憾,科学、客观地评价了图书、图书作者以及出版单位对各学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供有用的信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司出版。该产品的形式为光盘电子出版物,分为理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学6个分卷,随盘赠送图书,欢迎您咨询、订购。

咨询电话:010-82710850 82895056转8599,E-mail:aspt@cnki.net

(中国科学文献计量评价研究中心)